

„Blockbuster Azacytidin“

Einsatz/Wirkung/Nebenwirkungen/Alternativen

MDS-Patiententag

08. Februar 2020

Dr. med. Raphael Koch

Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie

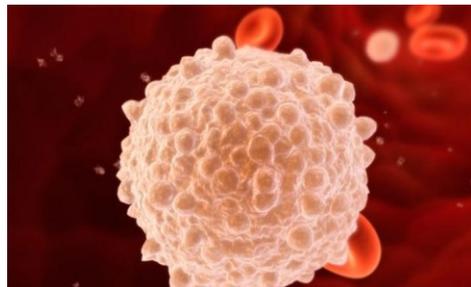
MDS = zu wenige Blutzellen



Rote Blutkörperchen
„Erythrozyten“
(O₂-Transport)



- Beschwerden**
- Blässe
 - Schwäche
 - Luftnot, Herzrasen
 - Kopfschmerzen, Schwindel...



Weiße Blutzellen
„Leukozyten“
(Abwehrsystem)



- Infektanfälligkeit
- Fieber



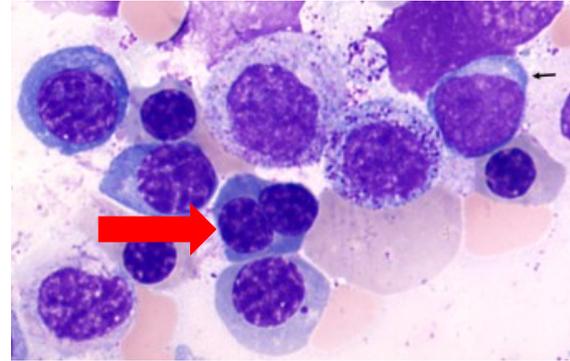
Blutplättchen
„Thrombozyten“
(Blutgerinnung)



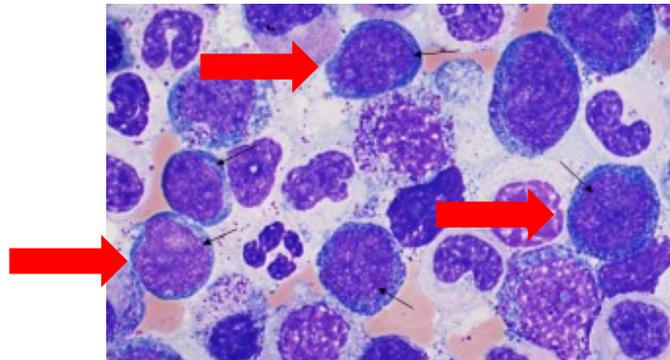
- Blutungsneigung

MDS = kranke Blutzellen

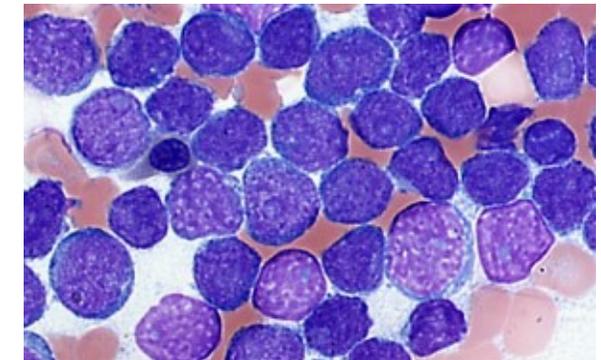
Kranke Vorläuferzellen
roter Blutkörperchen



Kranke, unreife
Vorläuferzellen
„Blasten“



Risiko:
Leukämie!



„Blasten“ verdrängen die Blutbildung

MDS-Sprechstunde in der UMG

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN : UMG

Patienten & Besucher Ärzte & Zuweiser Forschung Studium & Lehre Über uns

Klinik für Hämatologie & Med. Onkologie

Notfall Suche

[Über uns](#) > Onkologische Ambulanz

Onkologische Ambulanz

Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie

In der Onkologischen Ambulanz werden zahlreiche [Spezialsprechstunden](#) für hämatologische Erkrankungen und solide Tumoren durch die Ober- und Fachärzte unserer Klinik angeboten. Ein fachärztlicher Ansprechpartner ist von 8.00 bis 16.00 Uhr über die Telefonnummer [0551 3910521](tel:05513910521) erreichbar.

Hämatologisch/Onkologischer Oberärztlicher Hintergrunddienst außerhalb der regulären Dienstzeiten: Tel. [0171 5668118](tel:01715668118).

Zentrale Anmeldung Onkologische Ambulanz:

- Tel.: [0551 3910521](tel:05513910521)
- Fax: 0551 3910524
- E-Mail: [onkologische.ambulanz\(at\)med.uni-goettingen.de](mailto:onkologische.ambulanz(at)med.uni-goettingen.de)
- Ort: Ebene 0, Bettenhaus 2, linke Seite

Case Management:

- Sabine von Zwehl
- Tel.: [0551 3910536](tel:05513910536)
- Fax: 0551 3910524
- E-Mail: [sabine.vonzwehl\(at\)med.uni-goettingen.de](mailto:sabine.vonzwehl(at)med.uni-goettingen.de)

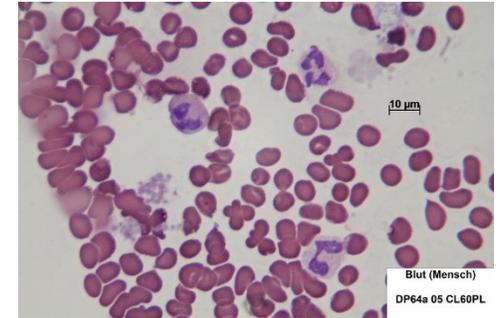
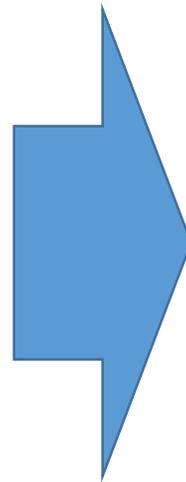
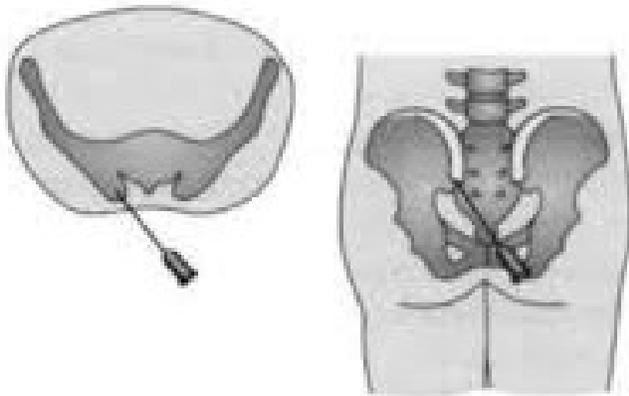


Diagnostik

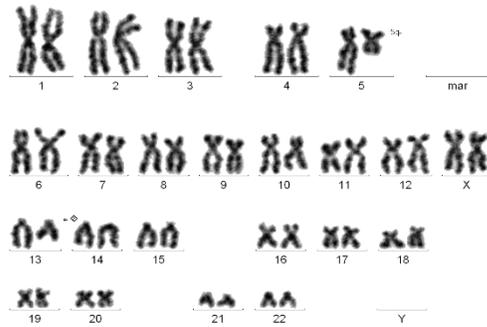
Blutabnahme



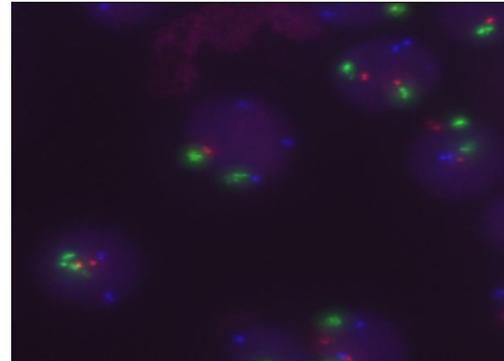
Knochenmarkspunktion



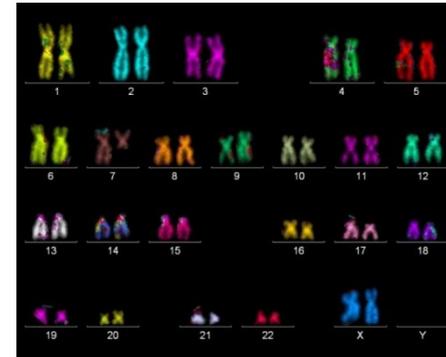
Genetische Spezialdiagnostik



Bänderungsanalyse



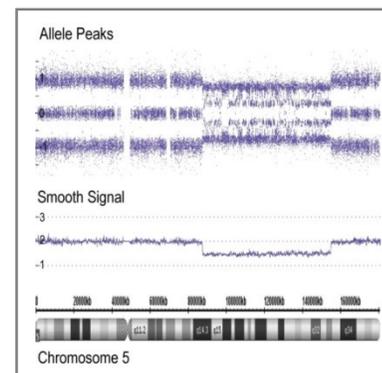
Interphase FISH



24-Farben FISH



MACS



Molekulare
Karyotypisierung



Prof. Haase

11:50 - Beitrag 3

Einführung in die Welt der Gene Krankheitsauslöser,
Mutationen, Laborbefunde

Prof. Dr. med. Detlef Haase, UMG

Diagnostik: Klassifikation

WHO-KLASSIFIKATION

WHO-Klassifikation der MDS (2016)

MDS Typ	Zytopenien und Blasten im Blut	Knochenmarkbefunde und Zytogenetik
MDS mit single lineage dysplasia (MDS-SLD) <i>früher RA, RN, RT</i>	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, <15% Ringsideroblasten
MDS mit multilineage dysplasia (MDS-MLD) <i>früher RCMD</i>	1-3 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, <15% Ringsideroblasten
MDS mit single lineage dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD) <i>früher RARS</i>	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, >15% Ringsideroblasten oder >5% und SF3B1 Mutation
MDS mit multilineage dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD) <i>früher RCMD-RS</i>	1-3 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, >15% Ringsideroblasten oder >5% und SF3B1 Mutation
MDS mit del(5q)	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, del(5q) allein oder mit 1 Zusatzanomalie (nicht von Chromosom 7)
MDS mit Blastenvermehrung (MDS EB1) <i>früher RAEB 1</i>	1-3 Zytopenien, Blasten <5%	Blasten <10%, keine Auerstäbchen
MDS mit Blastenvermehrung (MDS EB2) <i>früher RAEB 2</i>	1-3 Zytopenien, Blasten <20%	Blasten <20%, Auerstäbchen möglich
MDS unklassifiziert	a) MDSSLD mit Panzytopenie b) MDSSLD/MDSMLD/MDSdel(5q) mit 1% Blasten im Blut c) MDS ohne eindeutige Dysplaseien, aber mit MDS definierender chromosomaler Aberration	Blasten <5%, keine Auerstäbchen

MDS = Vielzahl verschiedener Erkrankungen

Diagnostik: Prognoseeinschätzung

IPSS-R

	Score-Punkte						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	A	-	B	-	C	D	E
Blasten (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hb-Wert (g/dl)	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombos (/nl)	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥800	<800	-	-	-	-	-
Risiko-Score	Punkte						
Very Low risk:	≤1,5						
Low risk:	2-3						
Intermediate risk	3,5-4,5						
High risk	5-6						
Very High-risk	>6						

Legende: A: Sehr gut (-Y, del(11q))

B: Gut (Normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q) außer chr7)

C: Intermediär (del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- oder Doppel-Klone)

D: Schlecht (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen))

E: Sehr schlecht (komplex >3 Aberrationen)

MYELOID NEOPLASIA

Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes

Peter L. Greenberg,¹ Heinz Tuechler,² Julie Schanz,³ Guillermo Sanz,⁴ Guillermo Garcia-Manero,⁵ Francesc Solé,⁶ John M. Bennett,⁷ David Bowen,⁸ Pierre Fenaux,⁹ Francois Dreyfus,¹⁰ Hagop Kantarjian,⁵ Andrea Kuendgen,¹¹ Alessandro Levis,¹² Luca Malcovati,¹³ Mario Cazzola,¹³ Jaroslav Cermak,¹⁴ Christa Fonatsch,¹⁵ Michelle M. Le Beau,¹⁶ Marilyn L. Slovak,¹⁷ Otto Krieger,¹⁸ Michael Luebbert,¹⁹ Jaroslaw Maciejewski,²⁰ Silvia M. M. Magalhaes,²¹ Yasushi Miyazaki,²² Michael Pfeilstöcker,² Mikkael Sekeres,²⁰ Wolfgang R. Sperr,¹⁵ Reinhard Stauder,²³ Sudhir Tauro,²⁴ Peter Valent,¹⁵ Teresa Vallespi,²⁵ Arjan A. van de Loosdrecht,²⁶ Ulrich Germing,¹¹ and Detlef Haase³

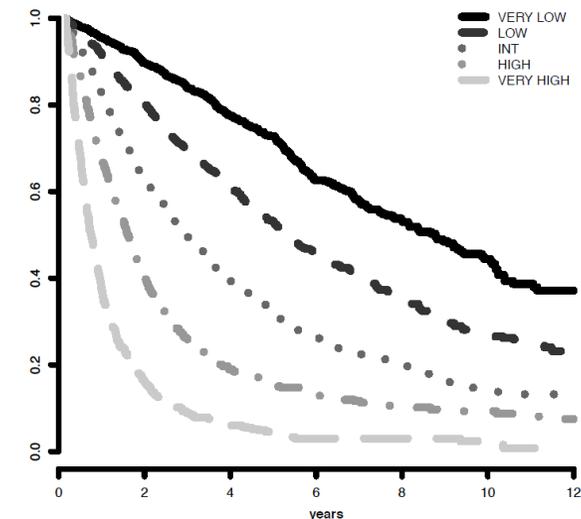


Figure 3. Survival based on IPSS-R prognostic risk-based categories. Survival related to MDS patients' prognostic risk categories (Kaplan-Meier curves, n = 7012; Dxy 0.43, P < .001). The number of patients in each category and their proportional representation are shown in Table 1.

Diagnostik: Prognose -> Therapie

Score-Punkte							
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	A	-	B	-	C	D	E
Blasten (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Hb-Wert (g/dl)	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombos (/nl)	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥800	<800	-	-	-	-	-
Risiko-Score	Punkte						
Very Low risk:	≤1,5						
Low risk:	2-3						
Intermediate risk	3,5-4,5						
High risk	5-6						
Very High-risk	>6						

Niedrigrisiko-MDS

Hochrisiko-MDS

Legende: A: Sehr gut (-Y, del(11q))

B: Gut (Normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q) außer chr7)

C: Intermediär (del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- oder Doppel-Klone)

D: Schlecht (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen))

E: Sehr schlecht (komplex >3 Aberrationen)

Therapie des MDS - Leitlinien



onkopedia leitlinien



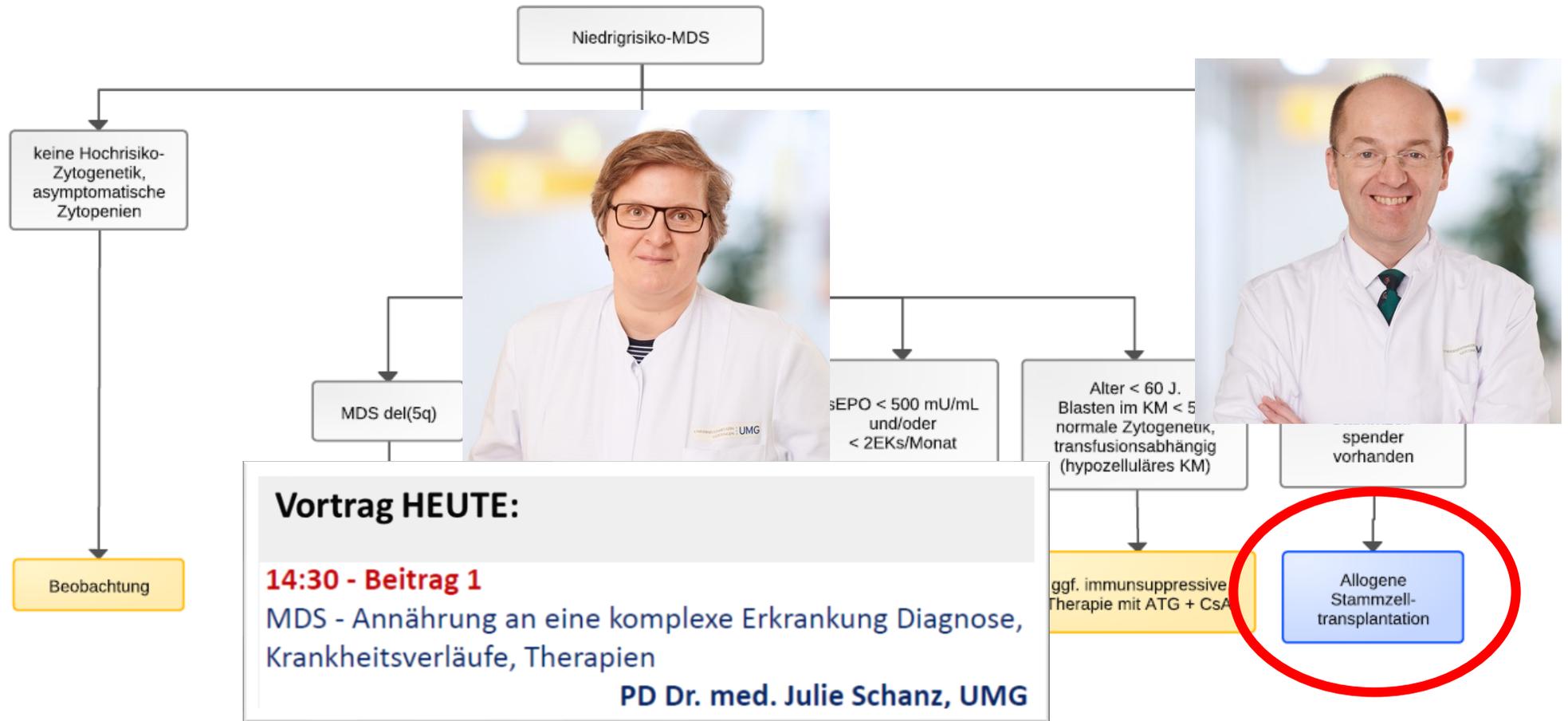
Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

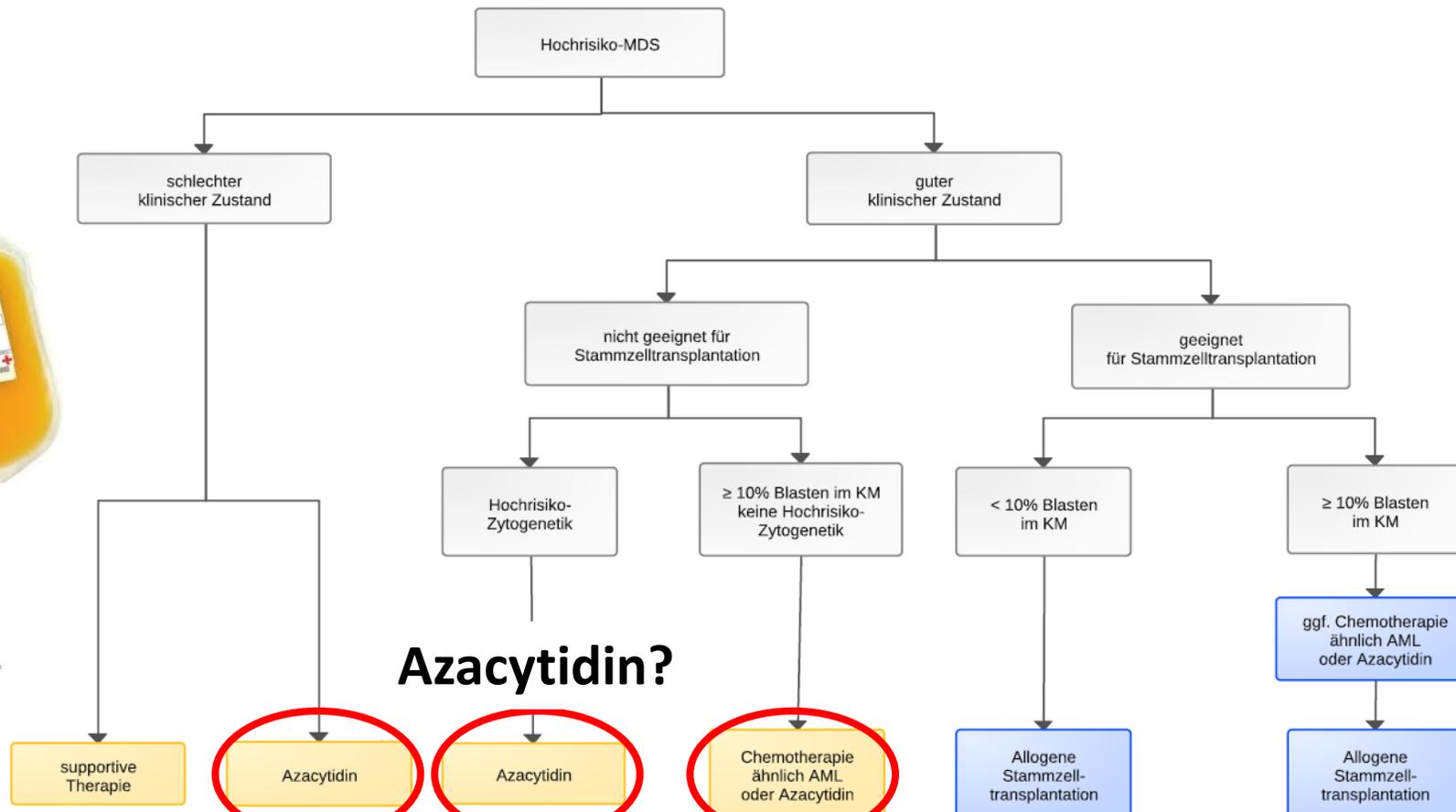
Therapie: Niedrigrisiko

Abbildung 1: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Niedrigrisiko)



Therapie: Hochrisiko

Abbildung 3: Therapie bei Myelodysplastischem Syndrom (Hochrisiko)

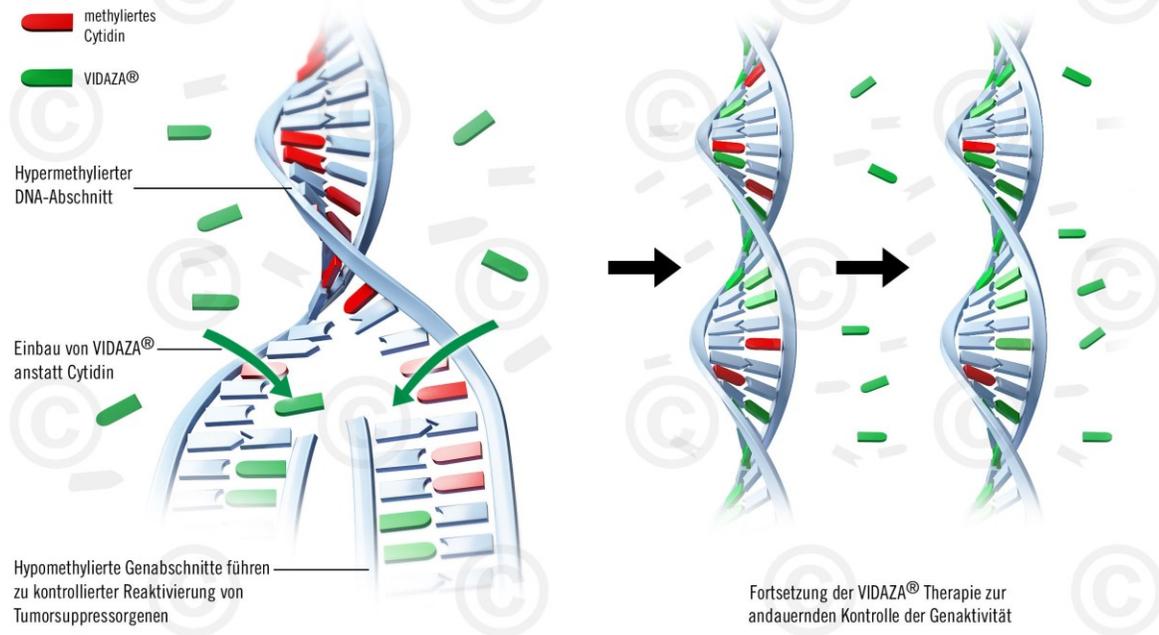


Was ist Azacytidin?



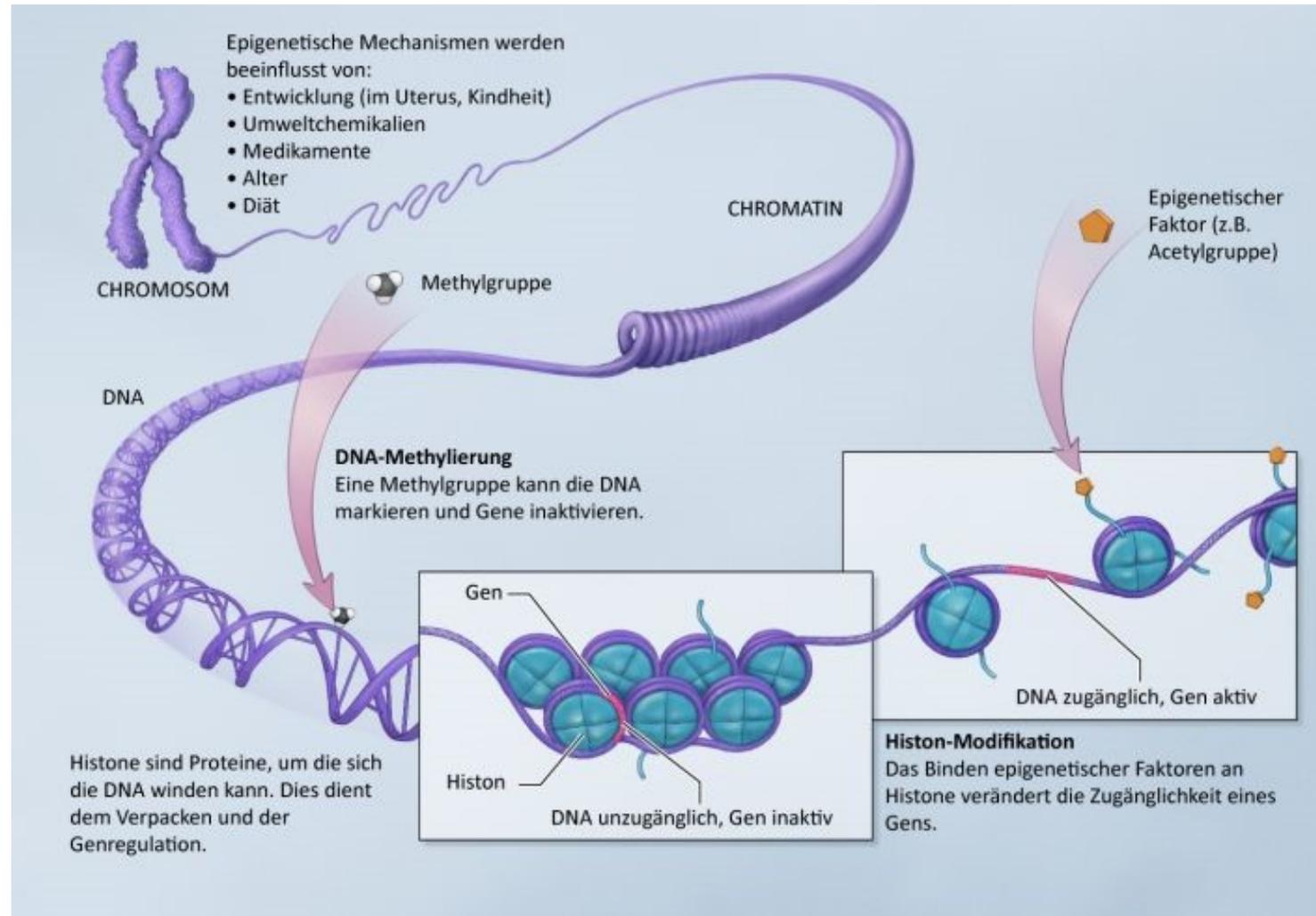
Azacytidin wird subcutan (unter die Haut) gespritzt

Hypothetisches Modell der demethylierenden Wirkung von VIDAZA® bei MDS

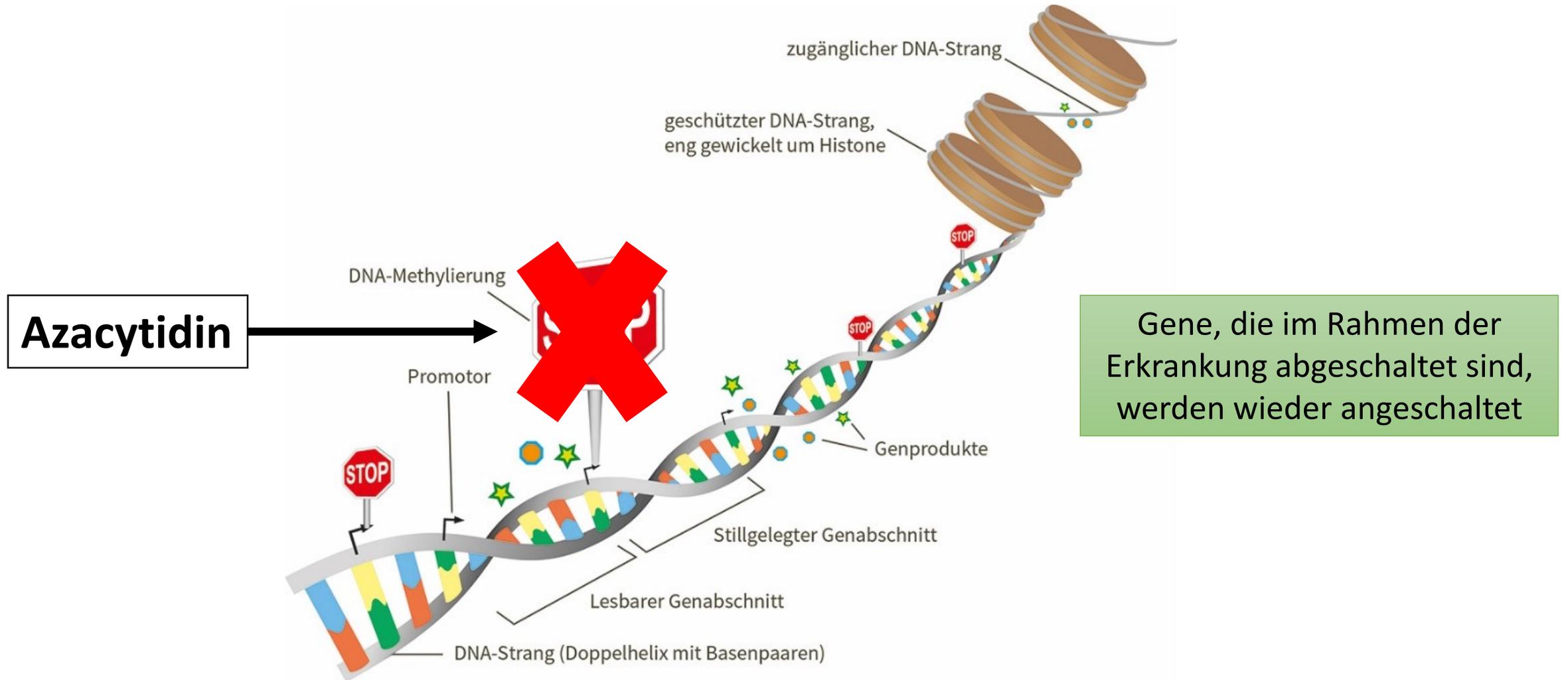


Azacytidin wird in die DNA eingebaut und reguliert „epigenetisch“ das Ablesen von Genen

Epigenetik – Regulation der Gene



DNA-Methylierung



Azacytidin – Effektivität?

Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study

Fenaux et al.

Page 15

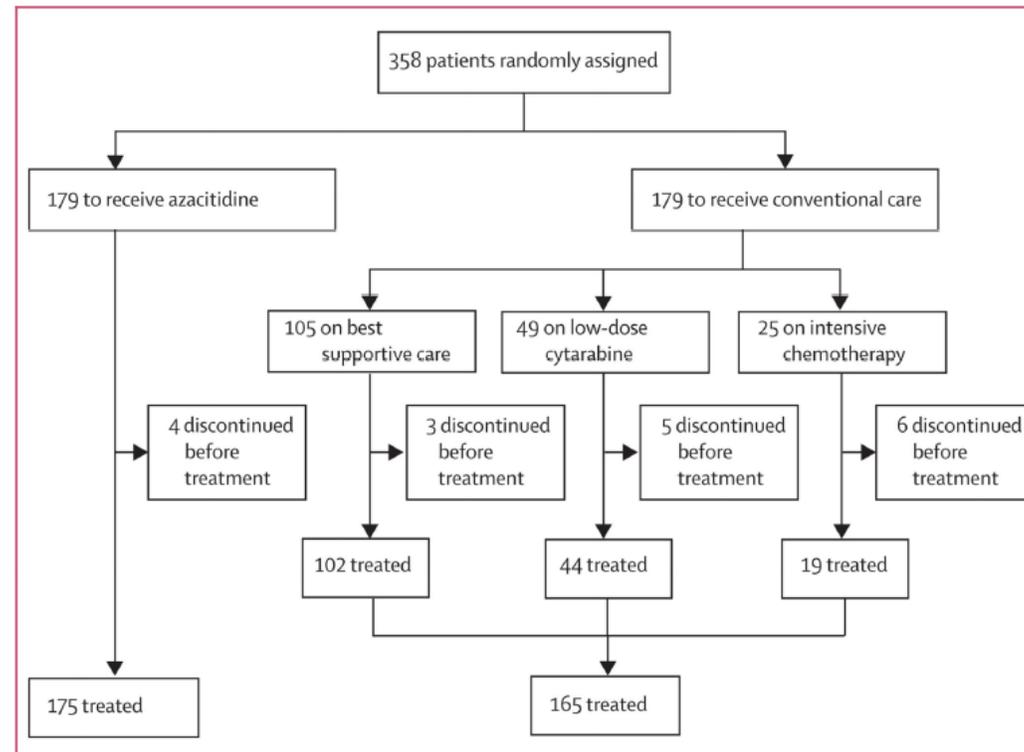
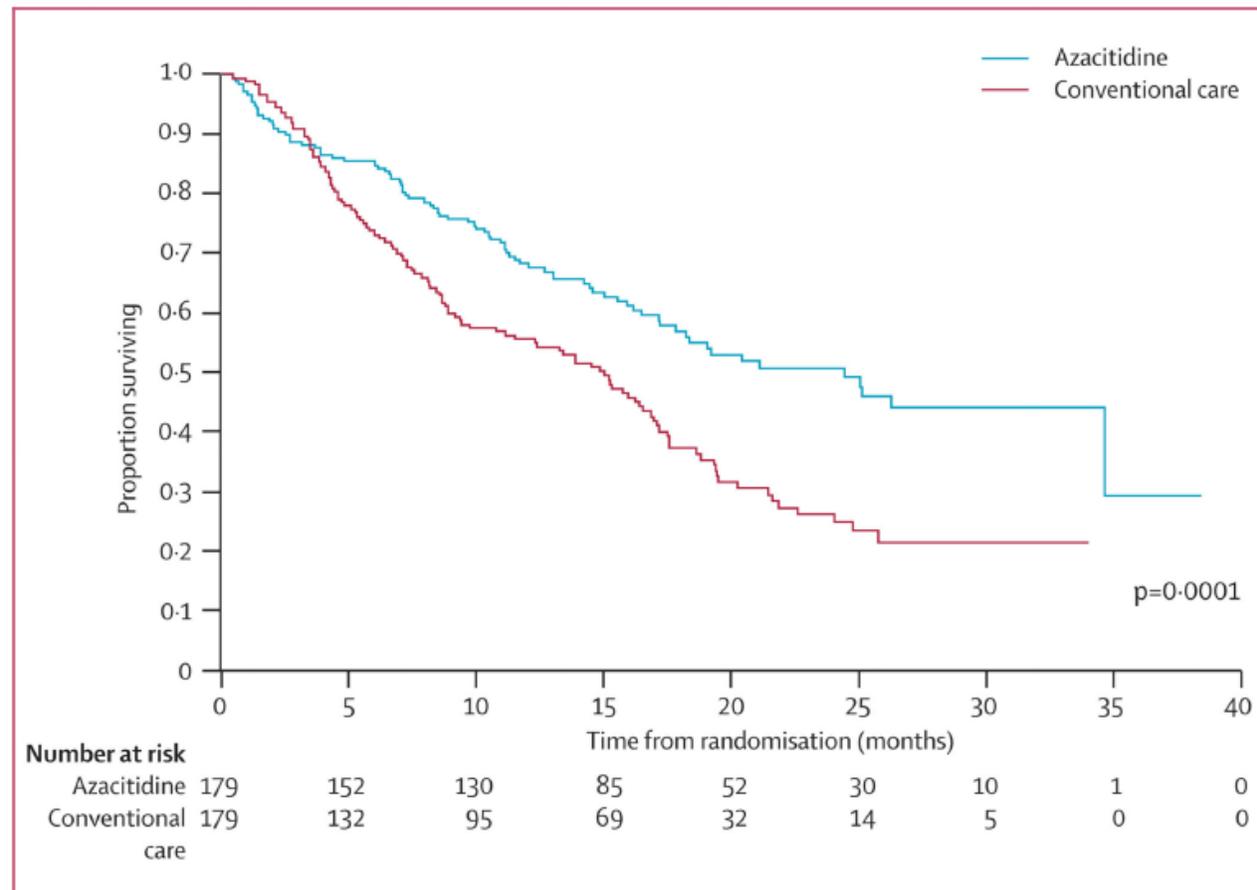


Figure 2.
Trial profile

Azacytidin – Effektivität?

Fenaux et al.

Page 16



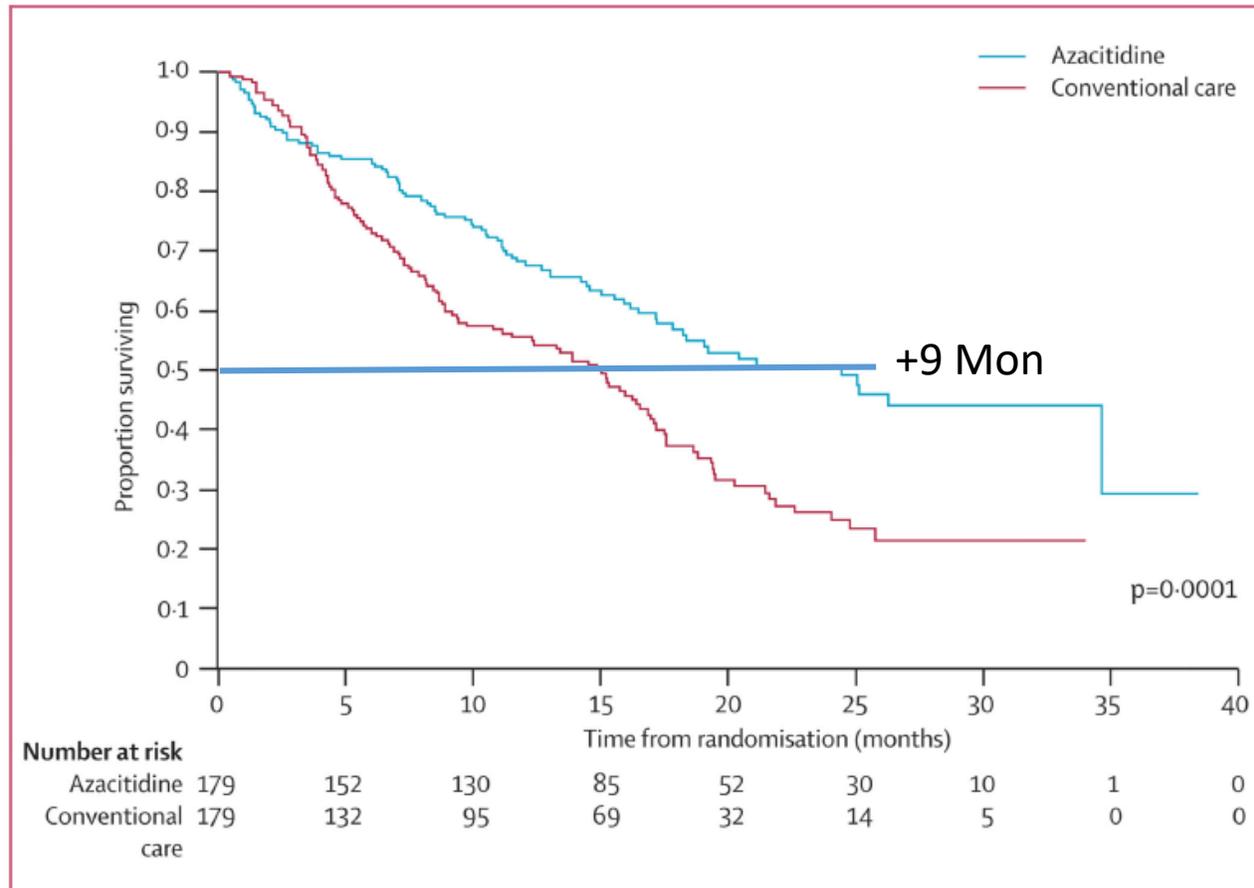
➤ Azacytidin verbessert das Überleben!

Figure 3.
Overall survival

Azacytidin – Effektivität?

Fenaux et al.

Page 16



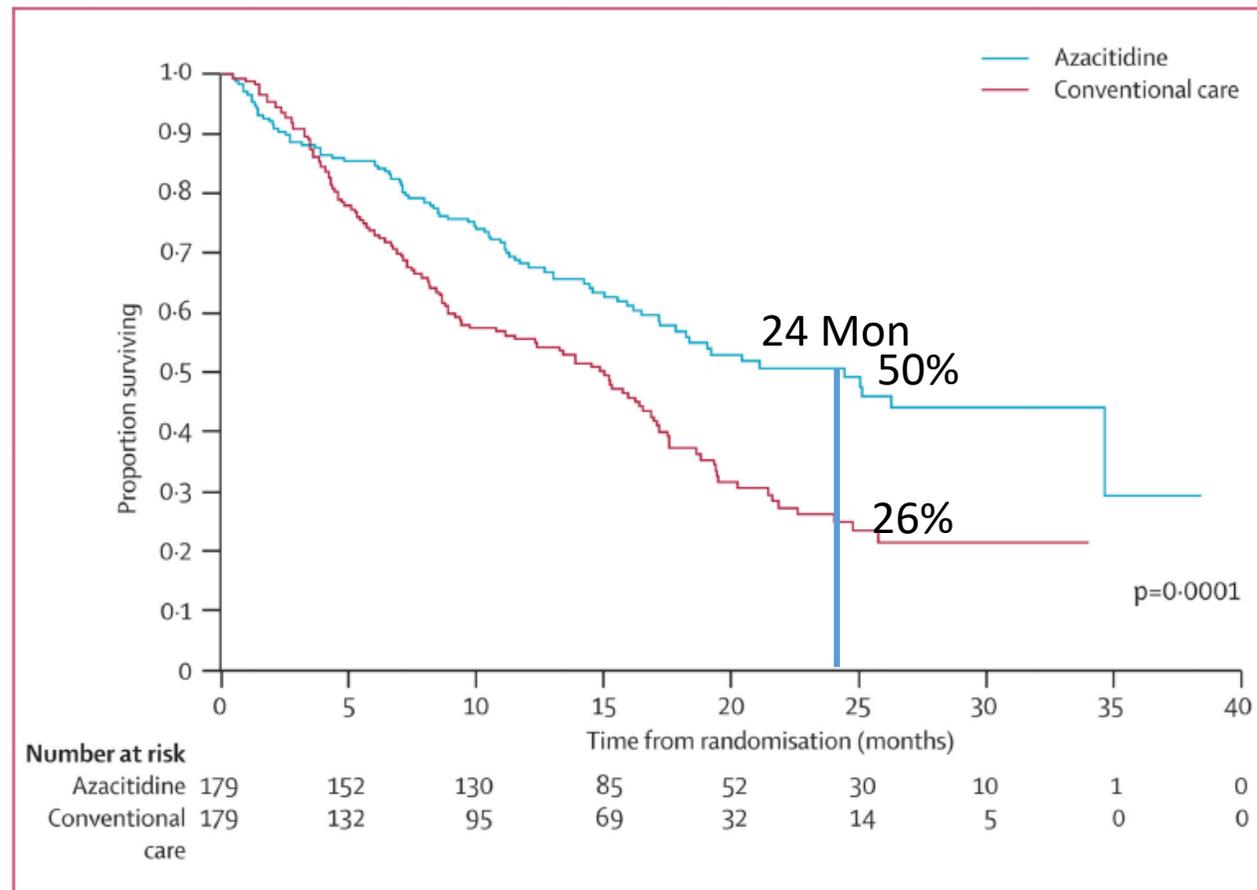
➤ Azacytidin verbessert das Überleben!

Figure 3.
Overall survival

Azacytidin – Effektivität?

Fenaux et al.

Page 16



➤ Azacytidin verbessert das Überleben!

Figure 3.
Overall survival

Azacytidin – Effektivität?

	BSC only (n=222)			
	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	HR (95%CI)	p value
Overall survival (months)	21.1 (10.5-NR)	11.5 (5.7-NR)	0.58 (0.40–0.85)	0.0045
Time to transformation to AML (months)	15.0 (8.8–27.6)	10.1 (3.9–19.8)	0.41 (0.27–0.63)	<0.0001

➤ Azacytidin verlängert die Zeit bis zum Übergang in eine Leukämie

Azacytidin – Effektivität?

	Total ITT (n=358)		
	Azacitidine (n=179)	CCR (n=179)	p value *
Haematological response			
Any remission	51 (29%)	21 (12%)	0–0001
Complete remission	30 (17%)	14 (8%)	0–015
Partial remission	21 (12%)	7 (4%)	0–0094
Stable disease	75 (42%)	65 (36%)	0–33
Haematological improvement[†]			
Any improvement	87/177 (49%)	51/178 (29%)	<0–0001
Major erythroid improvement	62/157 (40%)	17/160 (11%)	<0–0001
Major platelet improvement	46/141 (33%)	18/129 (14%)	0–0003
Major neutrophil improvement	25/131 (19%)	20/111 (18%)	0–87

➤ Azacytidin verbessert / stabilisiert die Erkrankung bei ~70% der Patienten

➤ Azacytidin verbessert das Blutbild, insbesondere die roten Blutkörperchen und Blutplättchen

Wie schnell hilft Azacytidin?

Silverman et al.

Page 8

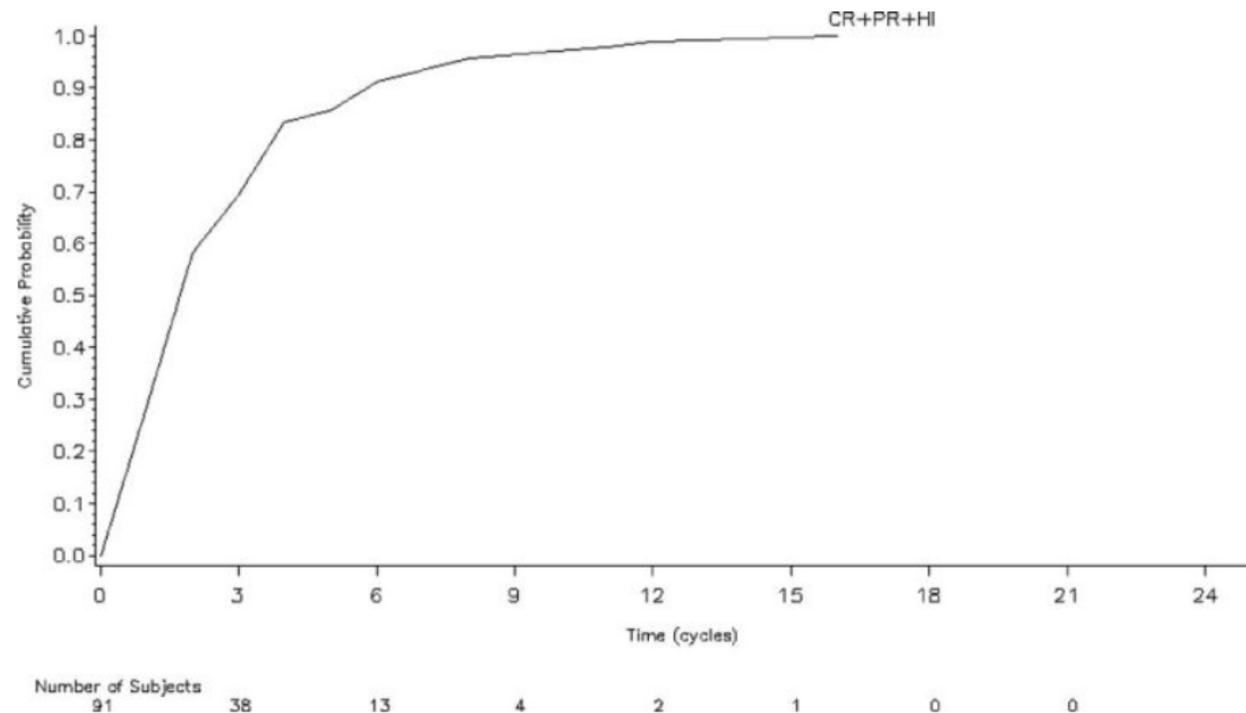


Figure 1.

Time to first response (complete response [CR], partial response [PR], or hematological improvement [HI]) in patients who achieved a response during treatment with azacitidine is shown.

Ambulante Therapie auf der IKO



Interdisziplinäre Kurzzeitonkologie (IKO)

Vereinte Kompetenz aus 5 Fachbereichen

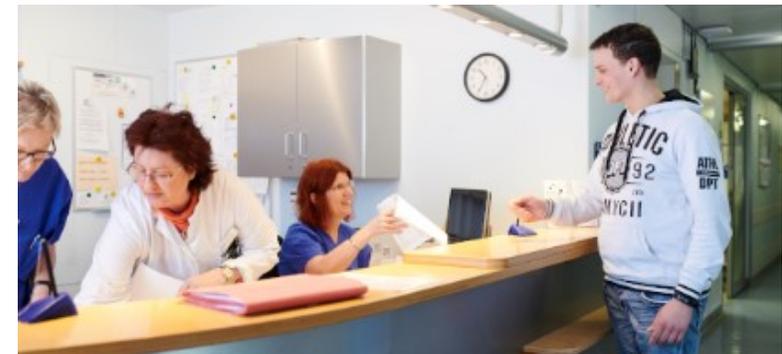
Die Interdisziplinäre Kurzzeitonkologie (IKO) besteht seit 1993 unter der Direktion der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie als kooperativ-interdisziplinäre onkologische Tagesklinik.

Die IKO ist damit eine der ältesten interdisziplinären onkologischen Tageskliniken an einer Universitätsklinik in Deutschland. Sie ist eine der zentralen Einheiten des [G-CCC](#) und wird durch ein interdisziplinäres Team von Ärztinnen und Ärzten, Pflegenden, Psychoonkologinnen und Psychoonkologen, Sozialarbeiterinnen sowie Medizinischen Fachangestellten unter der Leitung von Oberarzt Dr. T. Overbeck betreut.

In der IKO arbeiten Ärztinnen und Ärzte fünf verschiedener Kliniken:

- Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie
- Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
- Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
- [Klinik für Urologie](#)

Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit in der IKO sind sämtliche modernen diagnostischen Methoden, Therapien und Leistungen der Universitätsmedizin jederzeit verfügbar.



Ambulante Therapie mit Azacytidin

060200_01

 Azacitidin (7x75mg/m²)

Indikation: Myelodysplastisches Syndrom, AML

ICD-10: C92.0, D46.9

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions- dauer	Bemerkungen
1	0	Azacitidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
2	0	Azacitidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
3	0	Azacitidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
4	0	Azacitidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
5	0	Azacitidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
6	0	Azacitidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
7	0	Azacitidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	3	4	5	6	7	[...]	Wdh: 29
Azacitidin	<input type="checkbox"/>								

Wiederholungsinfo: Therapiefortführung solange der Patient profitiert.

Achtung: Dieses Zyklusdiagramm entspricht dem Standard-Protokoll. Eventuelle Änderungen in dieser Therapie werden *nicht* widerspiegelt.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusions- dauer	Bemerkungen
1-7	-30min	Ondansetron	8 mg		i.v.		

Ambulante Therapie mit Azacytidin

060200_01

Azacytidin (7x75mg/m²)

Indikation: Myelodysplastisches Syndrom, AML

ICD-10: C92.0, D46.9

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
2	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
3	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
4	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
5	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
6	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
7	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	3	4	5	6	7	[...]	Woche 29
Azacytidin	<input type="checkbox"/>								

7 Tage lang Therapie, dann Pause bis Tag 28

Wiederholungsinfo: Therapiefortführung solange der Patient profitiert.

Achtung: Dieses Zyklusdiagramm entspricht dem Standard-Protokoll. Eventuelle Änderungen in dieser Therapie werden nicht widerspiegelt.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	-30min	Ondansetron	8 mg		i.v.		

Ambulante Therapie mit Azacytidin

060200_01

Azacytidin (7x75mg/m²)

Indikation: Myelodysplastisches Syndrom, AML

ICD-10: C92.0, D46.9

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
2	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
3	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
4	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
5	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
6	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
7	0	Azacytidin	75 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhikette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	3	4	5	6	7	[...]	Wdh: 29
Azacytidin	<input type="checkbox"/>								

Wiederholungsinfo: Therapiefortführung solange der Patient profitiert.

Achtung: Dieses Zyklusdiagramm entspricht dem Standardprotokoll. Eventuelle Änderungen in dieser Therapie werden nicht widerspiegelt.

Begleitende Medikamente zur Prophylaxe von Nebenwirkungen

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-7	-30min	Ondansetron	8 mg		i.v.		

Ambulante Therapie mit Azacytidin

060200_100

 Azacitidin (5x100mg/m²)

Indikation: Myelodysplastisches Syndrom, AML

ICD-10: C92.0, D46.9

Chemotherapie (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1	0	Azacitidin	100 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhlkette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
2	0	Azacitidin	100 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhlkette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
3	0	Azacitidin	100 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhlkette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
4	0	Azacitidin	100 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhlkette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen
5	0	Azacitidin	100 mg/m ²		s.c.	Bolus	Auf löckenlose Köhlkette achten.Max. 30min bei Raumtemp. lagern.bei Dosen > 100mg Aufteilung auf 2 Spritzen

Zyklusdiagramm	Tag 1	2	3	4	5	[...]	Wdh: 29
Azacitidin	<input type="checkbox"/>						

Wiederholungsinfo: Therapiefortführung solange der Patient profitiert.

Achtung: Dieses Zyklusdiagramm entspricht dem Standard-Protokoll. Eventuelle Änderungen in dieser Therapie werden *nicht* widerspiegelt.

Obligate Prä- und Begleitmedikation (Zyklus 1-n)

Tag	zeitl. Ablauf	Substanz	Basisdosierung	Trägerlösung (ml)	Appl.	Infusionsdauer	Bemerkungen
1-5	-30min	Ondansetron	8 mg		p.o.		

Risiken & Nebenwirkungen

- Begleiterkrankungen
- Sonstige Medikamente
 - Verschreibungspflichtig / OTC /
- Bekannte Allergien
 - Allergische Reaktion auf Azacytidin
- Lebererkrankung / Nierenerkrankung / Herzerkrankung
- Schwangerschaft / Stillzeit / Kinderwunsch



Risiken & Nebenwirkungen

Azacytidin

- ...kann eine Reizung an der Einstichstelle auslösen

Hautrötung bei 5-Azacytidin



Typische Hautrötung nach der subkutanen Injektion von 5-Azacytidin.



Risiken & Nebenwirkungen

Azacytidin

- ...kann die Blutbildung beeinträchtigen
 - Blutbildkontrollen
 - Erhöhte Infektgefahr
 - Hände waschen
 - Distanz zu „Kranken“
 - Erhöhte Blutungsneigung
 - Weiche Zahnbürste
 - Elektrische Rasierer
 - „Blutarmut“
 - Blutübertragung



Risiken & Nebenwirkungen

Azacytidin

- ...kann den Magen-Darm-Trakt reizen
 - Reizung der Mundschleimhaut
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Ist behandelbar!
 - Soll durch Medikamente verhindert werden
 - Durchfall
 - Stuhlprobe
 - Verstopfung
 - Abführmittel
 - Inappetenz
 - Ernährungsberatung: Fr. Herzberg



Risiken & Nebenwirkungen

Azacytidin

- ...kann innere Organe angreifen
 - Leber und Niere müssen kontrolliert werden



Risiken & Nebenwirkungen

Azacytidin

- ...kann Nebenwirkungen am Nervensystem hervorrufen
 - Kopfschmerzen
 - Abgeschlagenheit
 - Müdigkeit
 - Schwindel
 - Angstgefühle
 - Schlaflosigkeit



Risiken & Nebenwirkungen

Azacytidin

- ...kann Fruchtbarkeit und ungeborenes Leben schädigen
 - Familienplanung?
 - Verhütung!



Risiken & Nebenwirkungen

Fazits:

- Besprechen Sie offene Fragen
- Geben Sie uns Rückmeldung über die Wirkung und Verträglichkeit
- Viele Nebenwirkungen lassen sich behandeln!



Lebensqualität unter Azacytidin?

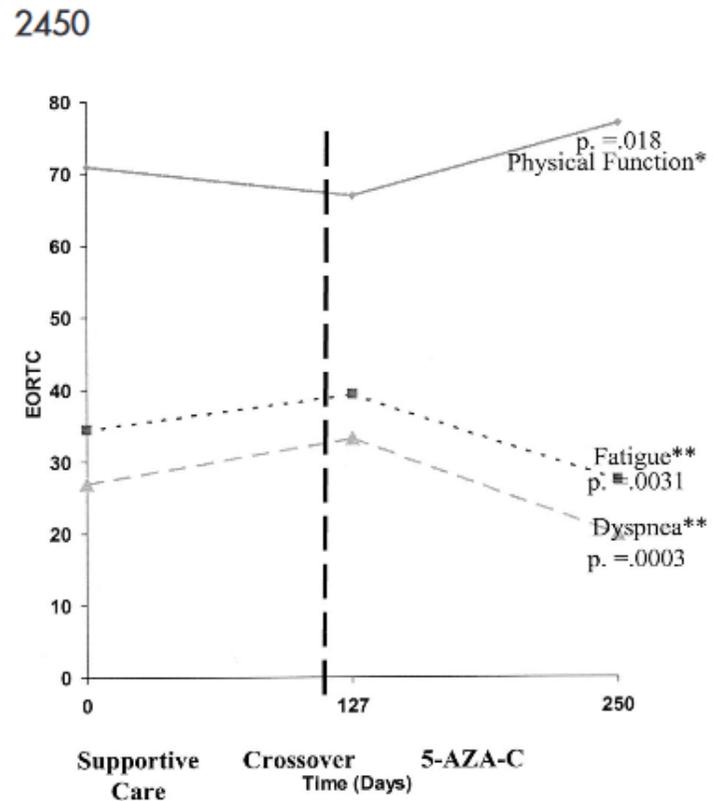


Fig 5. EORTC fatigue, dyspnea, and physical functioning of patients who cross over from supportive care to Aza C (n = 30). *Higher scores indicate better functioning. **Lower scores indicate symptom improvement.

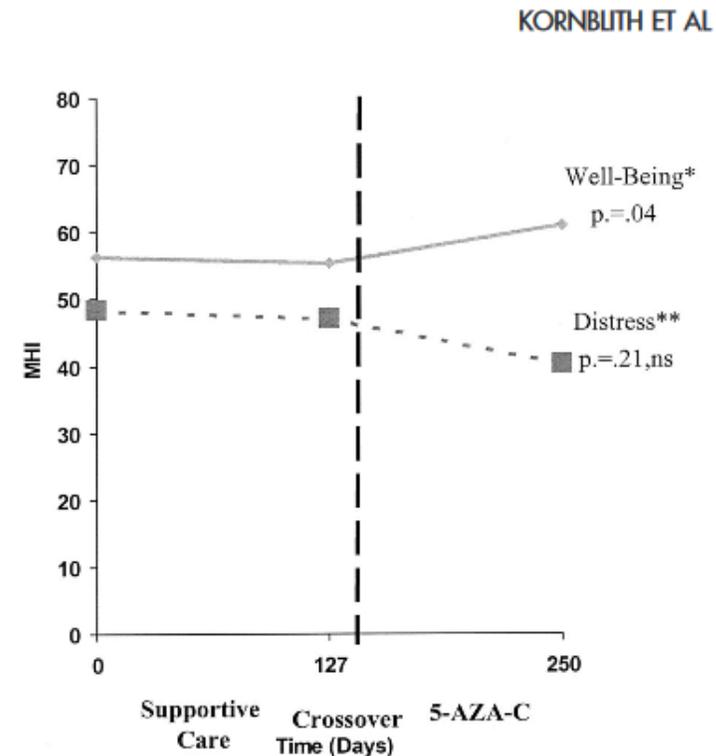
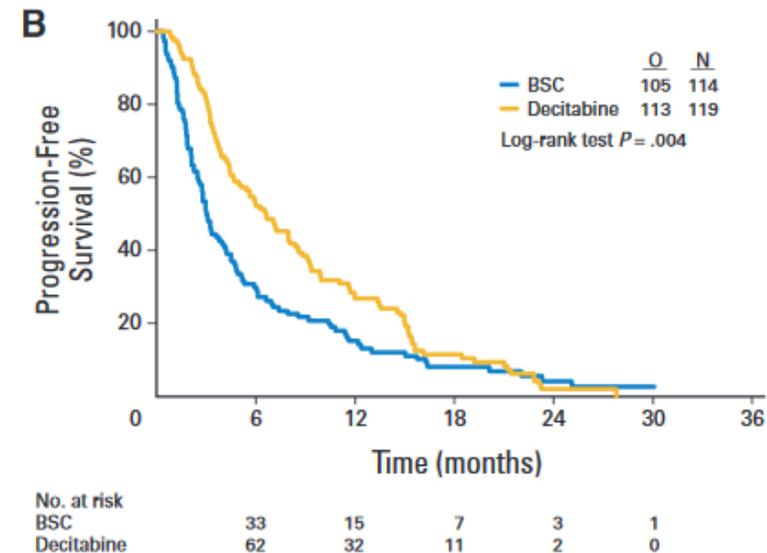
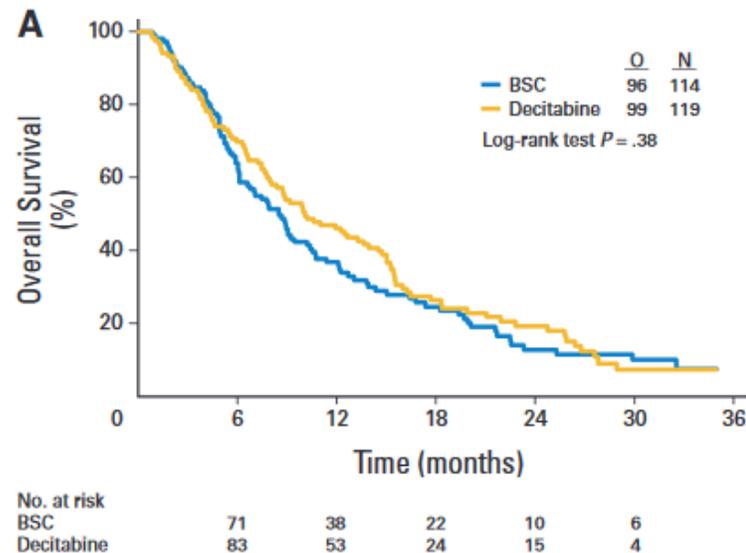


Fig 6. MHI physiological distress and well-being of patients who cross over from supportive care to Aza C (n = 30). *Higher scores indicate better well-being. **Lower scores indicate less distress.

Alternative: Decitabine?

- Demethylierende Substanz, wie Azacytidin
- Aber: intravenöse Gabe, 3xtgl. über 3 Tage, alle 6 Wochen
- In Deutschland nicht für MDS zugelassen



➤ Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, aber keine Verbesserung des Gesamtüberlebens

Fazit I

- Azacytidin ist wirksam beim Hochrisiko-MDS und sollte bei Patienten eingesetzt werden, für die eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt.
- Azacytidine
 - kann das Blutbild verbessern
 - Symptome lindern und
 - das Überleben verbessern

Offene Fragen:

- Kann man die Wirksamkeit von Azacytidin verbessern?
- Was tun, wenn Azacytidin nicht mehr hilft?

Entwicklungen

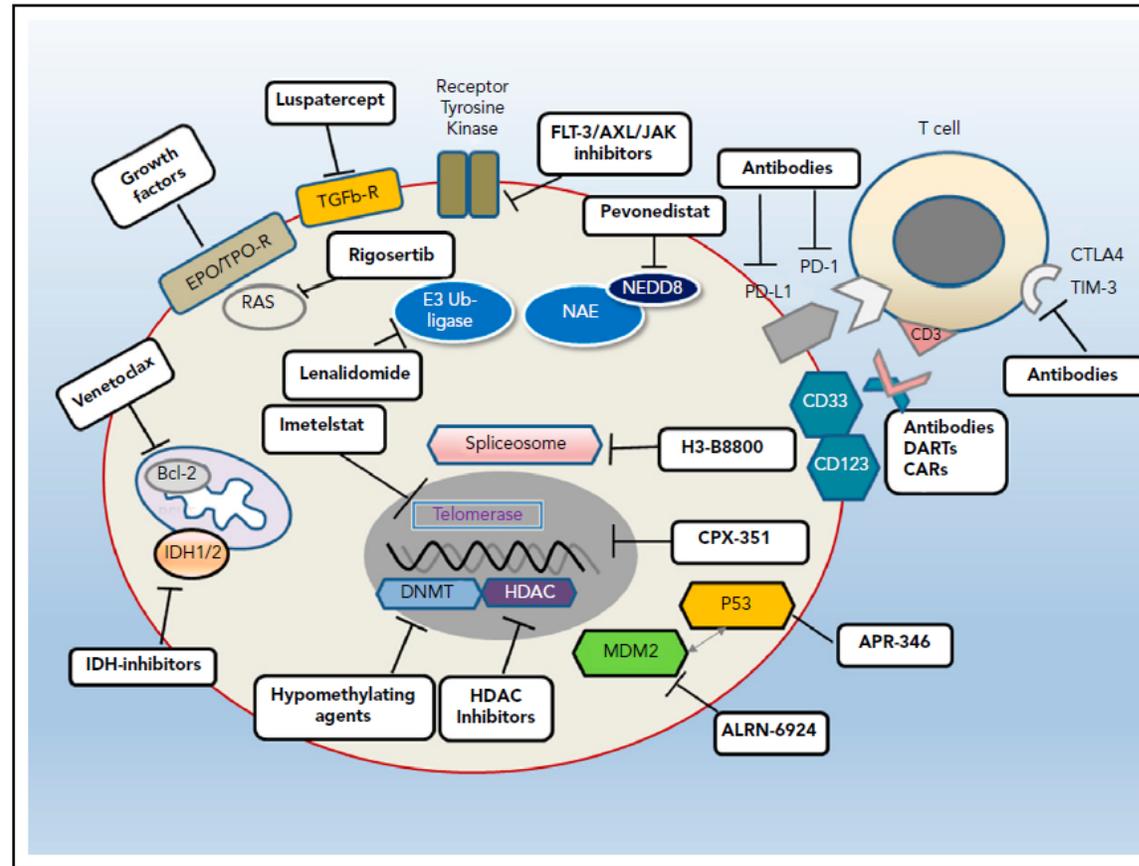


Figure 5. Standards and perspectives of therapeutic options in patients with MDS. Different therapeutic avenues in current clinical practice or ongoing clinical trials. Also shown are examples of different types of agents depending on their specific target or mode of action. NEDD is an ubiquitin-like protein. CAR, chimeric antigen receptor; DART, dual affinity retargeting protein; HDAC, histone deacetylase; NEDD8, neural precursor cell expressed developmentally downregulated protein 8.

Entwicklungen

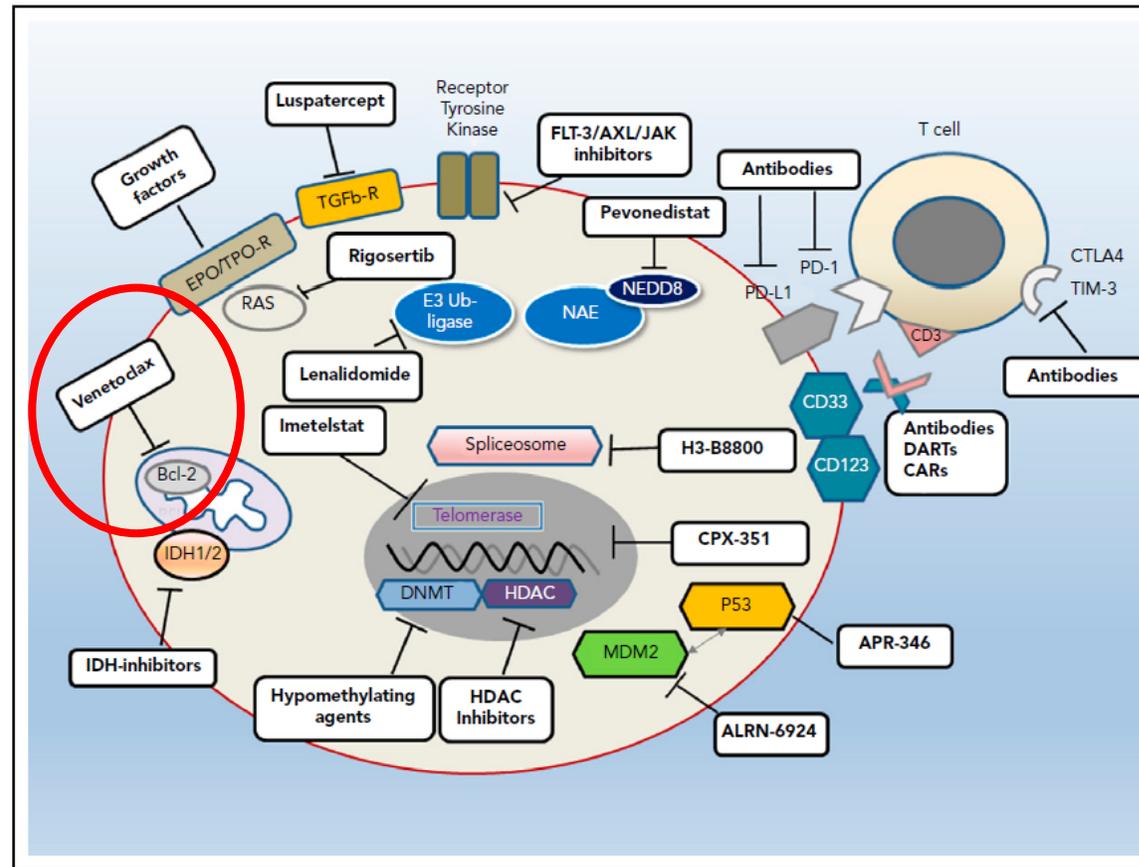
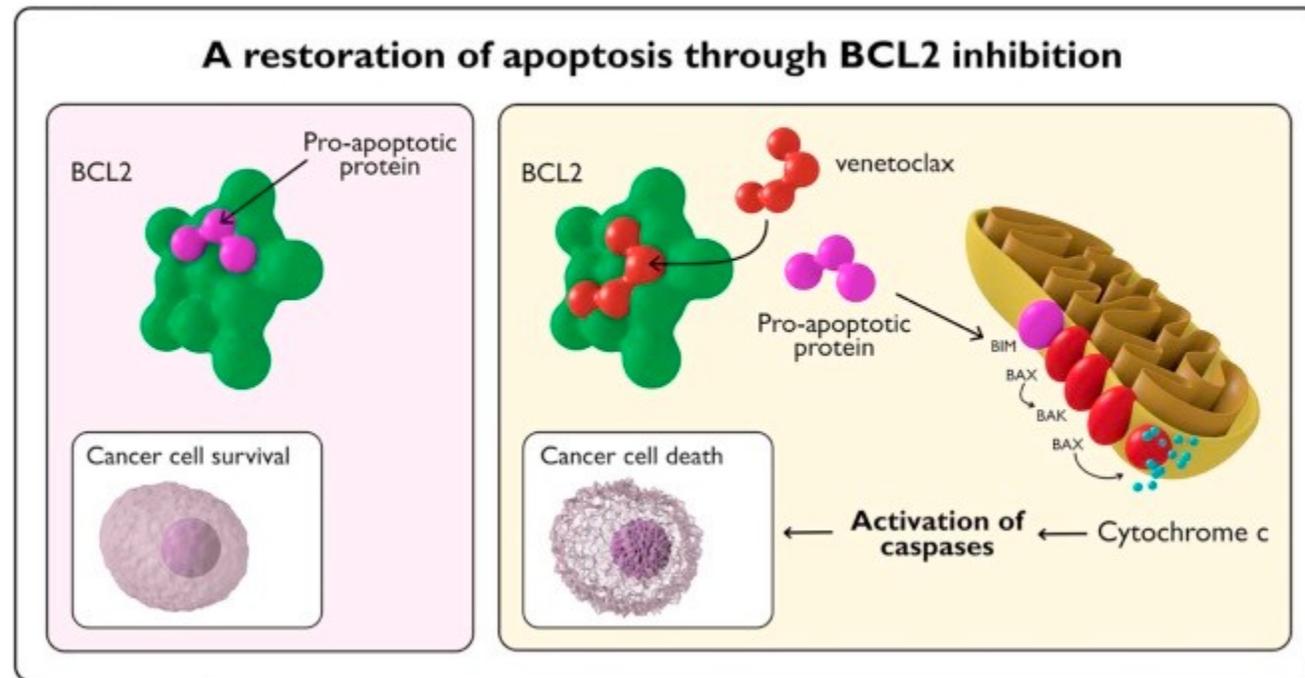


Figure 5. Standards and perspectives of therapeutic options in patients with MDS. Different therapeutic avenues in current clinical practice or ongoing clinical trials. Also shown are examples of different types of agents depending on their specific target or mode of action. NEDD is an ubiquitin-like protein. CAR, chimeric antigen receptor; DART, dual affinity retargeting protein; HDAC, histone deacetylase; NEDD8, neural precursor cell expressed developmentally downregulated protein 8.

Was ist Venetoclax?

Venetoclax - a BCL2 specific inhibitor



- Venetoclax reaktiviert den programmierten Zelltod

Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia

Courtney D. DiNardo,¹ Keith Pratz,² Vinod Pullarkat,^{3,4} Brian A. Jonas,⁵ Martha Arellano,⁶ Pamela S. Becker,^{7,8} Olga Frankfurt,⁹ Marina Konopleva,¹ Andrew H. Wei,¹⁰ Hagop M. Kantarjian,¹ Tu Xu,¹¹ Wan-Jen Hong,¹² Brenda Chyla,¹¹ Jalaja Potluri,¹¹ Daniel A. Pollyea,¹³ and Anthony Letai¹⁴

Blood 2019

KEY POINTS

- Venetoclax plus decitabine or azacitidine showed tolerable safety and favorable overall response rate (CR + CRi rate: 67%) in elderly patients with AML.
- This novel combination regimen produced favorable responses in high-risk groups, such as age 75 or older, poor cytogenetics, and secondary AML.

Cohort	N	Composite Response Rate, (CR+CRi) n (%)	Overall Response Rate (CR+CRi+PR) n (%)	Median Duration of CR+CRi (95% CI)	Median OS (95% CI)
All patients	145	97 (67)	99 (68)	11.3 (8.9-NR)	17.5 (12.3-NR)
VEN 400 mg + HMA	60	44 (73)	44 (73)	12.5 (7.8-NR)	NR (11.0-NR)
VEN 800 mg + HMA	74	48 (65)	50 (68)	11.0 (6.5-12.9)	17.5 (10.3-NR)

Bei älteren Patienten mit neu aufgetretener akuter myeloischer Leukämie, die nicht mit intensiver Chemotherapie behandelt werden konnten, zeigte die Kombination aus Venetoclax und Azacytidine oder Decitabin eine Ansprechrate von 67%!

Venetoclax in MDS?

- Wenig Daten! DiNardo: 2 Pts. mit MDS eingeschlossen, 1 Response
- Laufende klinische Studien als single-agent + Kombination (v.a. HMA)

Jilg et al. *Exp Hematol Oncol* (2019) 8:9
<https://doi.org/10.1186/s40164-019-0133-1>

Experimental Hematology &
Oncology

RAPID COMMUNICATION

Open Access

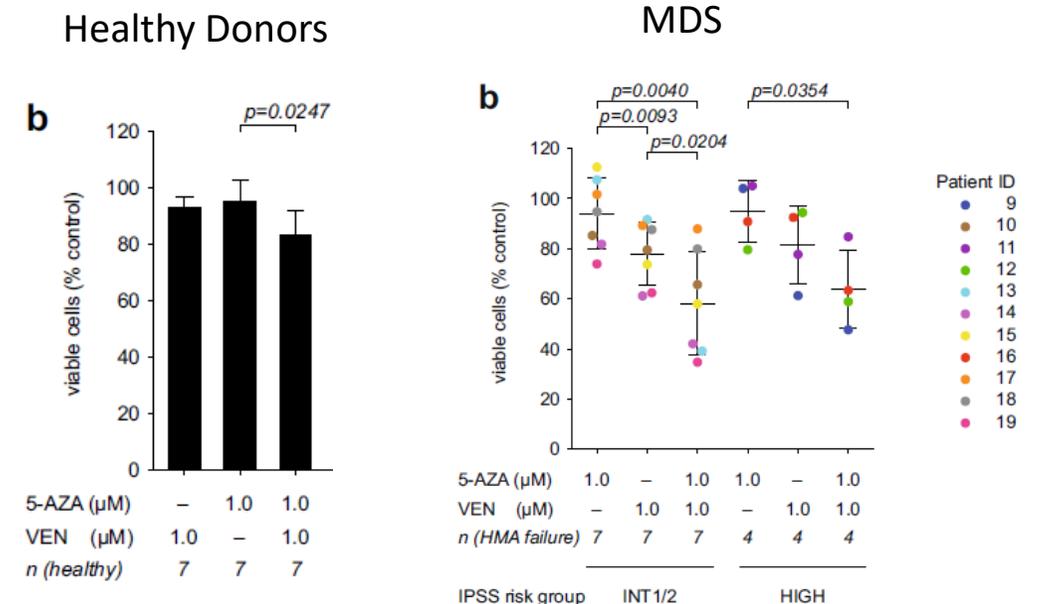
Venetoclax with azacitidine targets refractory MDS but spares healthy hematopoiesis at tailored dose

Stefanie Jilg^{1†}, Richard T. Hauch^{1†}, Johanna Kauschinger¹, Lars Buschhorn¹, Timo O. Odinius¹, Veronika Dill¹, Catharina Müller-Thomas¹, Tobias Herold², Peter M. Prodinger³, Burkhard Schmidt⁴, Dirk Hempel⁵, Florian Bassermann^{1,6}, Christian Peschel^{1,6}, Katharina S. Götze^{1,6}, Ulrike Höckendorf¹, Torsten Haferlach⁷ and Philipp J. Jost^{1,6*}



-> In vitro-Studie an Patientenproben von AML und MDS

Viability CD34+ BMMNCs



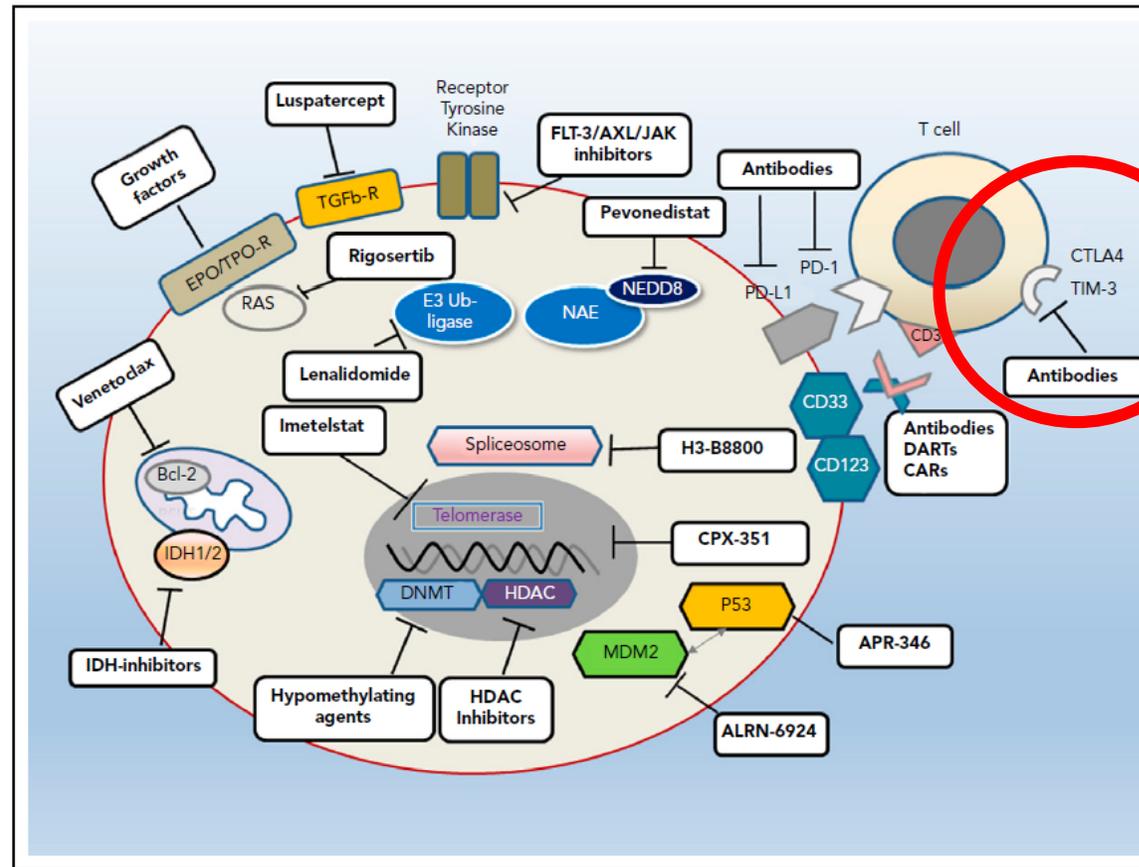
Venetoclax in MDS?

Forschung an der UMG:

Charakterisierung genetischer und funktioneller klonaler Evolution im Hinblick auf die mitochondriale Apoptose

- Prospektive, longitudinale Analyse von Primärmaterial (high-risk MDS und sAML)
 - Peripheres Blut und Knochenmark i.R. der Routinediagnostik
 - Prä-therapeutisch sowie unter Therapie (HMA +/- Venetoclax)
- Methoden:
 - Zytogenetik und Molekulargenetik
 - BH3-Profilung
- **Ziele:**
 - Klonale Evolution unter Therapie?
 - Genetisch und funktionell im Hinblick auf Apoptoseregulation
 - Bei Venetoclax-Behandlung: Prognose eines Ansprechens auf Venetoclax?
 - Genetische und funktionelle Mechanismen von Response und Resistance?

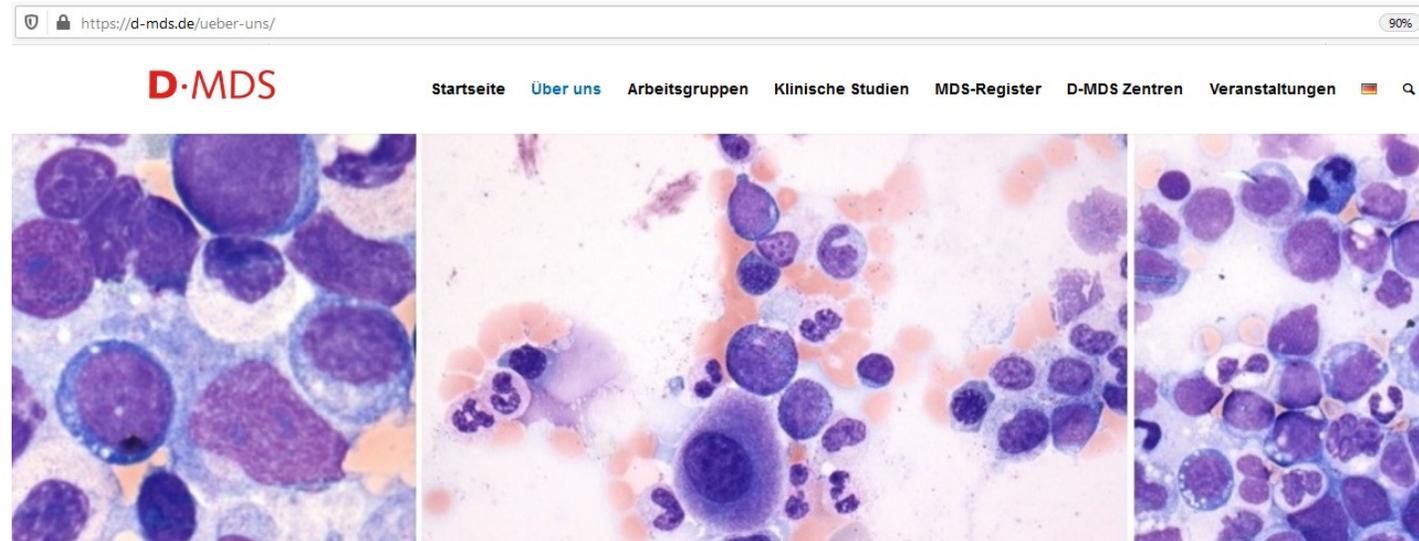
Entwicklungen



MBG453 + Aza

Figure 5. Standards and perspectives of therapeutic options in patients with MDS. Different therapeutic avenues in current clinical practice or ongoing clinical trials. Also shown are examples of different types of agents depending on their specific target or mode of action. NEDD is an ubiquitin-like protein. CAR, chimeric antigen receptor; DART, dual affinity retargeting protein; HDAC, histone deacetylase; NEDD8, neural precursor cell expressed developmentally downregulated protein 8.

Studiengruppe MDS



Die Deutsche MDS-Studiengruppe stellt sich vor



Die Deutsche MDS-Studiengruppe bei der offiziellen Gründung am 08. November in Leipzig.

-  Sprecher
-  Leitgruppe
-  Koordination
-  Publikationen
-  Kontakt

Für Patienten

Alle Informationen zu Ursachen, Symptomen, Diagnose und Behandlung von MDS.



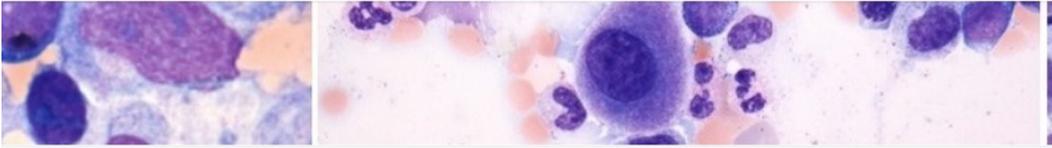
Für Ärzte

MDS-Center App



Studiengruppe MDS

D-MDS [Startseite](#) [Über uns](#) [Arbeitsgruppen](#) [Klinische Studien](#) [MDS-Register](#) [D-MDS Ze](#)



Klinische Studien

Rekrutierung aktiv

- BERGAMO
- BOHEME
- PALOMA

Rekrutierung beendet

- DACOTA
- EUROPE
- SINTRA-REV
- RELAZA2

Abgeschlossen

- ALLIVE
- SAMBA

Zusammenfassung

- Azacytidin ist wirksam beim Hochrisiko-MDS und sollte bei Patienten eingesetzt werden, für die eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt.
- Azacytidine
 - kann das Blutbild verbessern
 - Symptome lindern und
 - das Überleben verbessern
- Die Situation bei Versagen von Azacytidin ist schwierig
- Es bestehen zahlreiche Ideen für neue Therapiestrategien, die in klinischen Studien geprüft werden müssen

Vielen Dank!



...und eine schöne Zeit in Göttingen!