



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER

# Myelodysplastisches Syndrom

Standard Operating Procedure (SOP)  
Behandlungskonzept



Anamnese	
Allgemeine internistische Anamnese	Begleiterkrankungen, Medikamente
MDS-spezifische Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämiesymptomatik, Infektneigung, Blutungszeichen</li> <li>• Transfusionsbedarf (Häufigkeit, Gesamtzahl der EKs), Dauer der Transfusionsabhängigkeit</li> <li>• Vorangegangene Tumorerkrankung und –therapie (CTx, RTx)</li> <li>• Vorangegangene MDS-Therapie</li> <li>• Beruf (Strahlenexposition, Chemikalienexposition)</li> <li>• Falls Option für allogene Stammzelltransplantation: Geschwister, Kinder</li> </ul>
Psychosoziale Anamnese	Psychische Störungen, Lebenskrisen oder psych. Vorbehandlungen; aktuelle soziale Lebensbedingungen (Arbeits-/Finanzsituation, Familie, Kinder)
Untersuchungen	
Körperliche Untersuchung	
Blutabnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differentialblutbild mit Retikulozyten</li> <li>• Serumchemie, insbesondere Nieren-, Leberwerte, LDH, Ferritin, Eisen, Vitamin B12/Folsäurespiegel, Immunglobuline quantitativ und Elektrophorese, ggf. Haptoglobin</li> <li>• Erythropoietinspiegel</li> <li>• Gerinnung</li> <li>• Ggf. PNH-Diagnostik</li> <li>• Ggf. HLA Typisierung</li> </ul>
Knochenmarkpunktion	
▪ Aspiration	Zytologie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik/FISH, Molekulargenetik
▪ Beckenkammstanze	Histologie
Apparativ	EKG, Rö-Thorax, OBS
Psychoonkologische Statusdiagnostik	mit standardisierten Instrumenten (z.B. FBK oder PO-Bado): Indikationsstellung für psychoonkologische Versorgung

Tabelle 1: Initiale Diagnostik

Diagnose	Dysplasien	Zytopenien	Ringsideroblasten als % der EP	Blasten in KM und PB	Zytogenetik
MDS mit Einliniendysplasie (MDS-SLD)	1	1 oder 2	<15%/<5%*	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	jegliche, es sei denn Kriterien für isolierte del(5q) sind alle erfüllt
MDS mit Ringsideroblasten					
- MDS-RS mit Einliniendysplasie (MDS-RS-SLD)	- 1	- 1 oder 2	- ≥15%/≥5%*	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	jegliche, es sei denn Kriterien für isolierte del(5q) sind alle erfüllt
- MDS-RS mit Multiliniendysplasie (MDS-RS-MLD)	- 2 oder 3	- 1-3	- ≥15%/≥5%*		
MDS mit Multiliniendysplasie (MDS-MLD)	2 oder 3	1-3	<15%/<5%*	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	jegliche, es sei denn Kriterien für isolierte del(5q) sind alle erfüllt
MDS mit Exzess von Blasten-1 (MDS-EB-1)	0-3	1-3	egal	KM 5-9%, PB 2-4%, keine Auerstäbchen	
MDS mit Exzess von Blasten-2 (MDS-EB-2)	0-3	1-3	egal	KM 10-19%, PB 5-19%, keine Auerstäbchen	
Myelodysplastisches Syndrom unklassifizierbar					
- mit 1% Blasten	- 1-3	- 1-3	- egal	- KM <5%, PB = 1%	
- mit Einliniendysplasie und Zytopenie	- 1	- 3	- egal	- KM <5%, PB <1%	
- mit definierender zytogenetischer Aberration	- 0	- 1-3	- <15%	- KM <5%, PB <1%	- MDS-definierende Abnormalität
MDS mit isolierter del(5q)	1-3	1-2	egal	keine Auerstäbchen KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	del(5q) alleine oder mit einer zusätzlichen Aberration mit Ausnahme von del(7q) oder -7

Zytopenien: Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 100 G/L, ANC < 1.8 G/L. PB Monozyten < 1 G/L. \* Wenn SF3B1 Mutation vorhanden

Tabelle 2: WHO-Klassifikation

Prognose Score (IPSS)					
Score	0	0,5	1	1,5	2
Blasten im KM [%]	< 5	5 – 10	-	11 – 20	20 – 30
Karyotyp	Günstig	Intermediär	ungünstig	-	-
	normal, del(5q), del(20q), -Y	weder günstig noch ungünstig	komplex ( $\geq 3$ Aberrationen), Chromosom 7 Abnormitäten	-	-
Zytopenien*	0 / 1	2 / 3			

\* Zytopenie: Hb < 10 g/dl, Granulozyten < 1,8 G/l, Thrombozyten < 100 G/l

Risiko Score	Risiko -Kategorie
0	Sehr niedrig
0,5-1	Niedrig
1,5-2	Intermediär
$\geq 2,5$	Hoch

Tabelle 3: IPSS

Prognose Score (IPSS-R)							
Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik*	Sehr günstig		Günstig		Intermediär	Ungünstig	Sehr ungünstig
KM Blasten %	≤2		>2 - <5		5 – 10	>10	
Hämoglobin g/dl	≥10		8 - <10	<8			
Thrombozyten G/L	≥100	50- <100	<50				
ANC G/L	≥0.8	<0.8					

\*Zytogenetik: sehr günstig: del(11q), -Y; günstig: normal, del(20q), del(5q), del(12p), del(5q) + 1 weitere Abn; intermediär: +8, del(7q), i(17q), +19, jeder weitere einzelne und doppelte Abn; ungünstig: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q) + 1 Abn, komplex mit 3 Abn; sehr ungünstig: komplex > 3 Abn

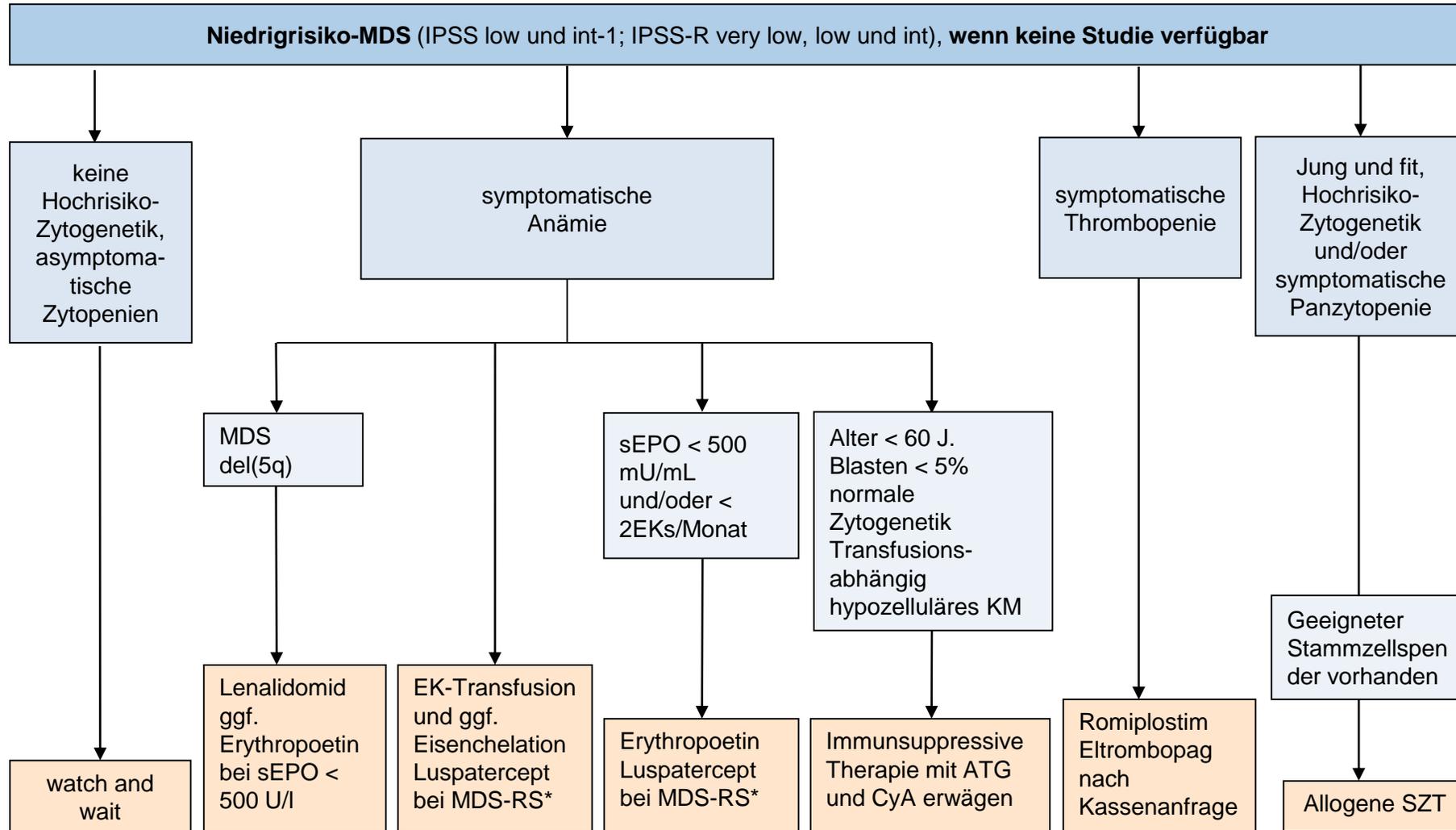
Risiko Score	Risiko -Kategorie
≤ 1,5	Sehr niedrig
>1,5 - 3	Niedrig
>3 – 4,5	Intermediär
>4,5 - 6	Hoch
>6	Sehr hoch

Tabelle 4: IPSS-R

Prognostisch relevante molekulargenetische Veränderungen beim MDS			
Funktion	Mutation	Prognose	Frequenz
Splicing	SF3B1	gut	15-30 %
	SRSF2	schlecht	5-10 %
	U2AF1	schlecht	5-10 %
Methylierung	DNMT3A	schlecht	5-10 %
	TET2	unklar	15-25 %
	IDH1/2	unklar	4-5 %
Histon-Modifikation	ASXL1	schlecht	10-20 %
	EZH2	schlecht	3-7 %
	RUNX1	schlecht	5-10 %
Transkriptionsfaktor	TP53	schlecht	5-10 %
	BCOR	schlecht	5-6 %
	ETV6	schlecht	3 %
Signaltransduktion	NRAS/KRAS	schlecht	5-10 %

Bei Vorhandensein einer **mit schlechter Prognose assoziierten molekulargenetischen Veränderung** erfolgt die Einstufung in die **nächst höhere Risikogruppe des IPSS-R-Scores**. Der neue molekulare IPSS-R score, der molekulargenetische Veränderungen einbezieht, wird für Ende 2020 erwartet.

Tabelle 5: Prognostisch relevante molekulargenetische Veränderungen



\* Bei nicht zu erwartendem oder unzureichendem Ansprechen auf Erythropoetin

Abbildung 1: Therapiealgorithmus Niedrigrisiko-MDS nach Onkopedia-Leitlinie 02/2020

Ansprechwahrscheinlichkeit auf Erythropoetin ( $\pm$ G-CSF)*				
Kriterien	Anzahl EK pro Mo/ Epospiegel in IU/l	Score	Gesamt-Score	Ansprechen
Transfusionsbedarf und Epospiegel	< 2 EK / Monat < 500 IU / l	0 0	0	74 %*
Transfusionsbedarf und Epospiegel	< 2 EK / Monat > 500 IU / l	0 1	1	23 %*
Transfusionsbedarf und Epospiegel	$\geq$ 2 EK / Monat < 500 IU / l	1 0	1	23 %*
Transfusionsbedarf und Epospiegel	$\geq$ 2 EK / Monat $\geq$ 500 IU / l	1 1	2	7 %*
* (Hellström-Lindberg , 2005)				(p = 0,001)

Tabelle 6: Ansprechwahrscheinlichkeit auf Erythropoetin

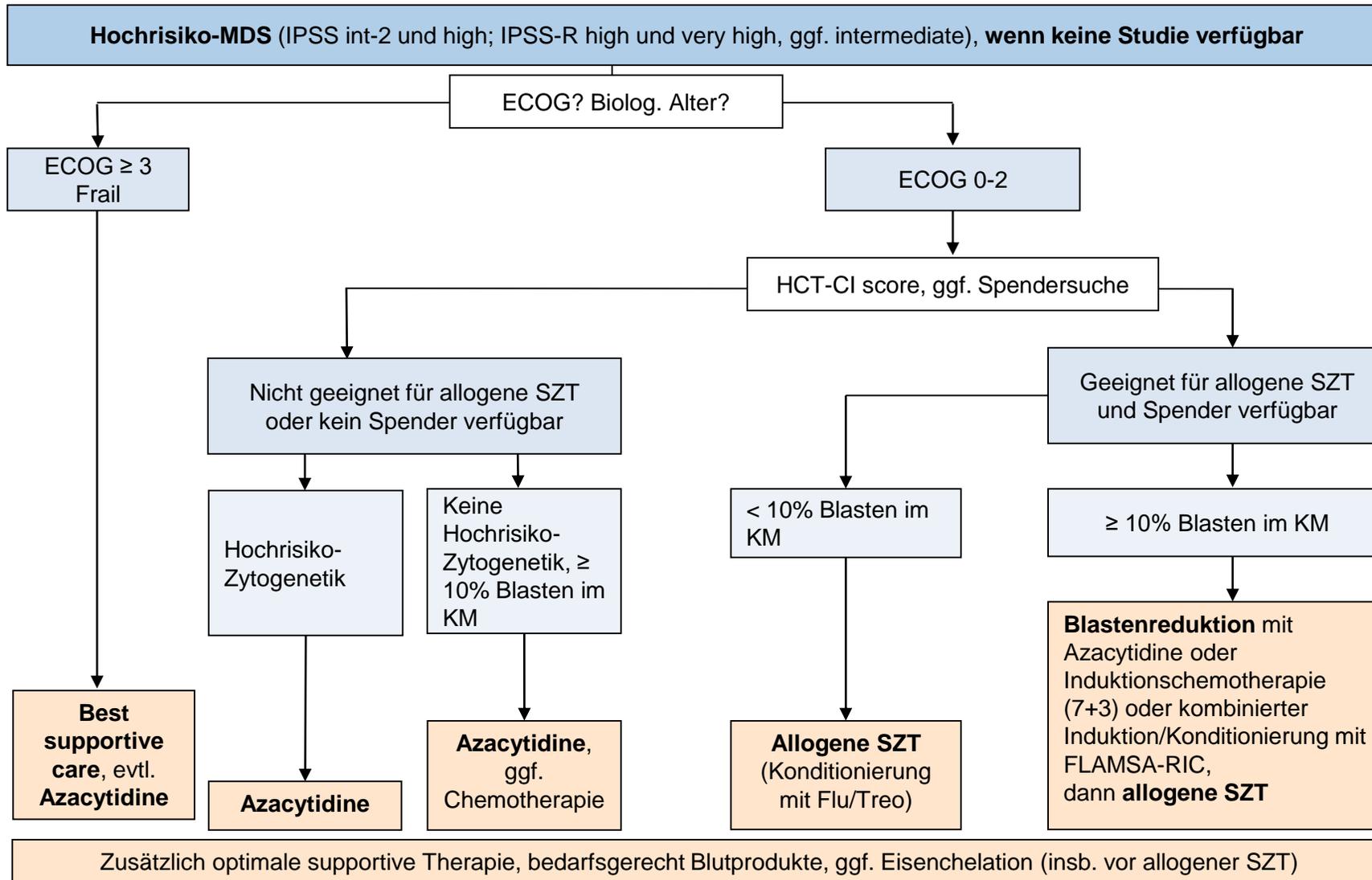


Abbildung 2: Therapiealgorithmus Hochrisiko-MDS nach Onkopedia-Leitlinie 02/2020

Kurative Therapieoption: Allogene Blutstammzelltransplantation	
<b>Spendersuche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-Typisierung des Patienten</li> <li>• HLA-identer Familienspender (MRD): Geschwistertypisierung</li> <li>• HLA-identer Fremdspender (MUD): Fremdspendersuche</li> <li>• HLA-haploidenter Familienspender: Geschwister, Kinder, evtl. Eltern</li> </ul>
<b>Supportivtherapie</b>	siehe unten
Frühzeitige <b>Eisenchelation</b>	unabhängig vom Ferritinwert
Ggf. „ <b>Bridging</b> “-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wachstumsfaktoren (siehe unten)</li> <li>• Epigenetische Therapie (Azacytidine)</li> <li>• Intensive Chemotherapie (7+3 oder CPX-351) zur Blastenreduktion</li> </ul>
Palliative Therapieoptionen	
<b>Teilnahme an klinischen Studien</b>	
<b>Best Supportive Care</b> (Niedrig- und Hochrisiko-MDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Hb &lt; 8 g/dl (bei Symptomatik oder KHK früher)</li> <li>• Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei Thrombozyten &lt; 10 G/l mit Blutungszeichen</li> </ul>
<b>Wachstumsfaktoren</b> (Niedrigrisiko-MDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Anämie: Erythropoietin (<math>\pm</math> G-CSF zur Verbesserung des Ansprechens) Erythropoietin: 40.000 – 80.000 IE 1 x wöchentlich pegyliertes Erythropoietin: 300 <math>\mu</math>g 1 x wöchentlich oder 500 <math>\mu</math>g alle 2 Wochen</li> <li>• Bei Neutropenie und rekurreierenden Infekten G-CSF: Beginn mit 5 <math>\mu</math>g/kg KG, 1-3 x/Wo</li> <li>• Bei symptomatischer Thrombopenie (nach Kassenanfrage!): Elthrombopag 50 mg to 300 mg tgl. p.o. Romiplostim 750-1000 <math>\mu</math>g 1x wöchentlich s.c.</li> </ul>

Tabelle 7: Therapie kurativ/palliativ

Palliative Therapieoptionen (Fortsetzung)	
<b>Eisenchelation</b> (Niedrig- und Hochrisiko-MDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Lebenserwartung &gt; 24 Monate</li> <li>• Bei geplanter allogenen SZT</li> <li>• Ab Transfusion von <math>\geq 20</math> Erythrozytenkonzentraten und/oder Ferritin <math>\geq 1000</math> ng/ml (CAVE: akute Phase Protein) : Deferasirox 7-28 mg/kg KG täglich (CAVE: Retentionswerte !)</li> </ul>
<b>Histondeacetylaseinhibition</b> (Niedrigrisiko- MDS, transfusionsabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valproinsäure (außerhalb Indikation): Beginn mit 300 mg/d, max. 1200 mg/d CAVE: Hohe Rate neurologischer Nebenwirkungen</li> </ul>
<b>Immunmodulatorische Substanzen</b> (Niedrigrisiko-MDS mit del(5q), transfusionsabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid 10 mg d1-21, q28 CAVE: Teratogenität, Zweitmalignome</li> </ul>
<b>Immunsuppression</b> (Niedrigrisiko-MDS, transfusionsabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATG <math>\pm</math> Cyclosporin A</li> <li>• Gute Ansprechwahrscheinlichkeit bei hypoplastischem MDS bzw. nachweisbarem PNH- Klon und Patient &lt; 60 Jahre, kurzer MDS-Dauer, geringer Transfusionsabhängigkeit und HLA-DR15-Positivität</li> </ul>
<b>Epigenetische Therapie</b> (Hochrisiko-MDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Azacitidine: 75 mg/m<sup>2</sup> s.c., d1-7, q28</li> <li>• Remissionskontrolle nach 6 Zyklen, Fortführung bis Progress</li> </ul>
<b>TGF-beta-Inhibitoren</b> (Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, transfusionsabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luspatercept 1,0-1.75 mg/kg KG s.c. alle 3 Wochen</li> <li>• Bei nicht zu erwartendem oder unzureichendem Ansprechen auf Erythropoetin</li> </ul>

Tabelle 7 (Fortsetzung): Therapie kurativ/palliativ

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Hämatologie/Onkologie	Dr. C. Müller-Thomas Prof. Dr. K. Götze Prof. Dr. C. Peschel	Prof. Dr. K. Spiekermann PD Dr. M. Fiegl
Pathologie	Prof. Dr. W. Weichert	Prof. Dr. T. Kirchner
Radiologie	Prof. Dr. E. Rummeny	Prof. Dr. W. Sommer Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser
Nuklearmedizin	Prof. Dr. K. Scheidhauer Prof. Dr. M. Schwaiger	Prof. Dr. P. Bartenstein
Strahlentherapie	Prof. Dr. S. Combs	Dr. F. Manapov Prof. Dr. C. Belka
Vom Ersteller freigegeben:	Prof. Dr. K. Götze Januar 2017	Prof. Dr. K. Spiekermann PD Dr. M. Fiegl Dezember 2016
Vom RHCCC freigegeben:	Prof. Dr. P. Herschbach Januar 2017	
Vom CCC <sup>LMU</sup> freigegeben:		Prof. Dr. V. Heinemann Januar 2017
Version:	5.0 – Januar 2017	

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Hämatologie/Onkologie	Dr. C. Müller-Thomas Prof. Dr. K. Götze Prof. Dr. F. Bassermann	Prof. Dr. K. Spiekermann
Pathologie	Prof. Dr. W. Weichert	Prof. Dr. F. Klauschen
Radiologie	Prof. Dr. M. Makowski	Prof. Dr. J. Ricke
Nuklearmedizin	Prof. Dr. K. Scheidhauer Prof. Dr. W. Weber	Prof. Dr. P. Bartenstein
Strahlentherapie	Prof. Dr. S. Combs	Dr. F. Manapov Prof. Dr. C. Belka
Vom Ersteller freigegeben:	Prof. Dr. K. Götze April 2021	Prof. Dr. K. Spiekermann April 2021
Vom CCC München <sup>TUM</sup> freigegeben:	Prof. Algül April 2021	
Vom CCC München <sup>LMU</sup> freigegeben:		Prof. Dr. V. Heinemann April 2021
Version:	6.0 – April 2021	