

**Untersuchungen zum Einfluss verschiedener  
Therapien auf die Prognose von Patienten  
mit Myelodysplastischen Syndromen**

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Haas

**Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Therapien auf die Prognose von  
Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kathrin Nachtkamp

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Germing

Korreferent: Prof. Dr. Kindgen-Milles

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Definition und Klassifikation myelodysplastischer Syndrome</b>	<b>5</b>
<b>2. Epidemiologie</b>	<b>6</b>
<b>3. Klinische und hämatologische Charakteristika</b>	<b>6</b>
<b>4. Zytogenetische Charakteristika</b>	<b>7</b>
<b>5. Prognose</b>	<b>9</b>
<b>6. Therapie</b>	<b>11</b>
<b>7. Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>8. Material und Methoden</b>	<b>13</b>
<b>9. Ergebnisse</b>	<b>14</b>
<b>10. Diskussion</b>	<b>16</b>
<b>11. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>18</b>
<b>12. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>19</b>
<b>13. Tabellenverzeichnis</b>	<b>23</b>
<b>14. Literaturverzeichnis</b>	<b>38</b>
<b>15. Veröffentlichungen</b>	<b>43</b>
<b>16. Anhang</b>	
1. <b>Nachtkamp K</b> , Kündgen A, Strupp C, Giagounidis A, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U: Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). Leukemia Research Volume 33 (8) : 1024-1028 2009.	<b>46</b>
2. <b>Nachtkamp K</b> , Strupp C, Kuendgen A, Gattermann N, Haas R, Germing U: Clinical Outcome of 40 Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) after Treatment with Hypomethylating Agents: a Matched-Pairs Analysis. Blood 112 (11): 929-929 2008. ASH Annual Meeting 2008, San Francisco, CA. Poster 2687.	<b>52</b>

3. **Nachtkamp K**, Gattermann N, Adler J, Haas R, Germing U, Kuendgen A: **56**  
Influence of Different Treatment Modalities On the Prognosis of Patients with High  
Risk MDS Aged Above 60 Years. A Matched-Pairs Analysis. Blood 114 (22): 1082-  
1083 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New  
Orleans, LA. Poster 2769.

4. Fox F, Kündgen A, **Nachtkamp K**, Strupp C, Haas R, Germing U, **60**  
Gattermann N, MD, PhD: Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron  
Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only. Blood 11 (22): 694-694 2009. 51<sup>st</sup>  
Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA.  
Poster 1747.

**17. Zusammenfassung** **63**

## 1. Definition und Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

Myelodysplastische Syndrome sind eine heterogene Gruppe erworbener Erkrankungen des Knochenmarks, die vorwiegend in fortgeschrittenerem Lebensalter auftreten. Hauptcharakteristika myelodysplastischer Syndrome sind Reifungsstörungen und Funktionsdefekte der hämatopoietischen Zellen, die zu einer ineffektiven Hämatopoese führen, sowie eine statistisch erhöhte Wahrscheinlichkeit des Übergangs in eine sekundäre akute myeloische Leukämie. Eine Prädisposition für MDS durch hereditäre Faktoren ließ sich bislang nicht nachweisen.

Circa 90% der myelodysplastischen Syndrome zählen zu primären, de novo entstandenen MDS ohne Hinweis auf vorangegangene begünstigende Faktoren. Es werden demgegenüber therapieassoziierte MDS unterschieden, welche vor allem im Gefolge einer langjährigen Immunsuppression, Radiojodtherapie, einer Radio-/Chemotherapie oder, als toxisches MDS, nach langjähriger Exposition mit organischen Lösungsmitteln wie Benzol, entstehen können. Weitere prädisponierende Umweltnoxen sind in Diskussion. Überwiegend gehen therapieassoziierten MDS maligne Erkrankungen wie Lymphome, Myelome oder Karzinome voran. Ein geringerer Anteil wird durch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gestellt, welche eine Therapie mit knochenmarktoxischen Substanzen erforderlich machten.

1982 wurde durch die French-American-British Cooperative Group eine erste Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome veröffentlicht [1]. Diese unterschied fünf Entitäten, differenziert nach Blastenanteil in Blut und Knochenmark, sowie nach dem Nachweis von Ringsideroblasten und der Monozytenzahl im peripheren Blut (Tabelle 1). Eine refraktäre Anämie (RA) wurde bei Nachweis von <5% Blasten im Knochenmark diagnostiziert. Die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) unterschied sich durch den Nachweis von mindestens 15% Ringsideroblasten im Knochenmark. Die Diagnose einer refraktären Anämie mit Exzess von Blasten (RAEB) wurde bei einem medullären Blastenanteil von 5-20% gestellt, hingegen lag eine refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation (RAEB-T) bei Nachweis von mehr als 20% Blasten im Knochenmark vor. Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) war durch eine periphere Monozytenzahl >1.000/ $\mu$ l sowie einen Blastenanteil <20% gekennzeichnet. Diese Einteilung wurde 1999 durch einen Klassifikationsvorschlag der WHO erweitert, welche der prognostischen Relevanz des prozentualen Blastenanteils und des Ausmaßes der Maturationsdefekte Rechnung trug und eine Subklassifikation der refraktären Anämie mit Exzess von Blasten, das 5q-Syndrom aufgrund seiner prognostisch relevanten Alleinstellungsmerkmale als eigenständigen Subtyp, sowie neue Entitäten mit Mehrliniendysplasien einführte [2](Tabelle 2). Die Entität der CMML wurden nun dem myeloproliferativen Formenkreis zugerechnet. Der Subtyp der RAEB-T wurde aufgegeben und Patienten mit einem Blastenanteil über 20% fortan in die akuten myeloischen Leukämien integriert. Im Jahr 2008 wurde durch die WHO die aktuellste Klassifikation mit einigen Neuerungen vorgestellt (Tabelle 3, Abbildung 1)[3]. Hier wur-

de zum einen eine Umgruppierung der ehemaligen refraktären Anämie (RA), refraktären Thrombozytopenie (RT) und refraktären Leukozytopenie (RN) in eine gemeinsame Subgruppe, der refraktären Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD), vorgenommen. Zudem wurde eine exaktere Definition der bislang wenig eindeutig abgegrenzten Subgruppe der unklassifizierbaren MDS (MDS-U) vorgestellt. Hiernach sollten fortan RCUD, die eine periphere Panzytopenie aufweisen, RCUD oder RCMD mit Nachweis peripherer Blasten, sowie der Nachweis typischer zytogenetischer Aberrationen, die konkordant zu MDS sind, jedoch ohne Nachweises von Dysplasiezeichen im Knochenmark, zum Subtyp des unklassifizierbaren MDS zugeordnet werden. Die bereits in der WHO Klassifikation 1999 vorgenommene Untergliederung der RAEB in RAEB I mit 5-10% medullären Blasten und RAEB II mit 11-20% medullären Blasten, um der prognostischen Relevanz des Blastenanteils Rechnung zu tragen, wurde beibehalten. Der Begriff des 5q-Syndromes wurde ersetzt durch die Bezeichnung MDS mit del(5q).

## 2. Epidemiologie

Die Inzidenz von myelodysplastischen Syndromen liegt bei ca. 4/100.000 und macht diese zu den häufigsten Erkrankungen des Knochenmarks [4]. Der Subtyp der refraktären Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) ist mit 46% der am häufigsten diagnostizierte, gefolgt von refraktärer Anämie mit Exzess von Blasten II (RAEB II, 19%), und dem Nachweis einer RAEB I (15%) [5]. Innerhalb der Subgruppe der therapieassoziierten MDS zeigt sich eine im Vergleich zu primären MDS höhere Inzidenz von fortgeschritteneren MDS wie der RAEB II. Das mittlere Erkrankungsalter primärer MDS beträgt ca. 70 Jahre, hingegen liegt das mediane Erkrankungsalter therapieassoziiertes MDS mit ca. 60 Jahren unterhalb dessen primärer MDS.

## 3. Klinische und hämatologische Charakteristika

Patienten mit myelodysplastischen Syndromen werden zu 85% mit anämieassoziierten Symptomen erstmalig vorstellig und zeigen zudem häufig im weiteren Verlauf zusätzliche Symptome, die durch die peripheren Zytopenien bedingt sind. 90% der Patienten werden im Verlauf der Erkrankung anämisch und leiden unter den klinischen Auswirkungen der entweder isoliert oder in Kombination auftretenden Zytopenien. 30% der Patienten weisen eine initiale Infektneigung, demgegenüber 10% eine hämorrhagische Diathese auf. 10-20% zeigen bei Diagnosestellung eine Spleno- und/oder Hepatomegalie, dies mit 20-30% deutlich häufiger bei CMML-Patienten [5].

Der in über der Hälfte der Patienten vorliegende reduzierte klinische Status (erhoben mittels Karnofsky-Index) wird durch das meist fortgeschrittenere Alter und die damit assoziierten Komorbiditäten mit beeinflusst, dies insbesondere bei Niedrig-Risiko-MDS, denn hier liegt das mediane Erkrankungsalter auch über demjenigen von Hoch-Risiko-MDS-Patienten (Tabelle 4). Der klinische Funktionsstatus jedoch wird nach Berücksichtigung dieser Faktoren hauptsächlich aufgrund von Anämie und Infektneigung reduziert, und dieses zunehmend, je höhergradiger das MDS (Karnofsky <60%: 7-9% von Hochrisikopatienten gegenüber 5-6% von Niedrigisiko-MDS-Patienten). Die führende Todesursache von MDS-Patienten ist mit einer prozentualen Häufigkeit von 26% der Übergang in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (sAML) und die damit einher-

gehenden Komplikationen, gefolgt von direkten krankheitsassoziierten Komplikationen wie Infektionen und Blutungen. 9% des Kollektives versterben an einer nicht krankheitsassoziierten Todesursache, 4,4% an therapierefraktärer Herzinsuffizienz. Jedoch ist ein hoher Prozentsatz der im Düsseldorfer MDS-Register geführten Patienten aufgrund der Schwierigkeit der eindeutigen Dokumentation anhand der Todesbescheinigung mit einer unklaren Todesursache dokumentiert (24,9%). Hinsichtlich der WHO-Subtypen ist zu konstatieren, dass Niedrigrisiko-MDS wie RA- oder RARS-Patienten vermehrt an krankheitsassoziierten Komplikationen (Infektion und Blutung) versterben und demgegenüber Patienten mit RAEB I oder RAEB II häufiger Übergänge in eine sekundäre akute myeloische Leukämie zeigen und an den Folgen derselben versterben [5].

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt der mediane Hämoglobinwert von MDS-Patienten bei 9,3 g/dl, die medianen Thrombozytenzahlen bei 116.000/ $\mu$ l und die medianen Leukozytenzahlen bei 4.100/ $\mu$ l. Diese im Mittel in ihrem Ausmaß dominierende Anämie reflektiert die bereits erwähnte, bei Diagnosestellung vorherrschende Dysplasie der Erythropoese. Je höhergradig die Diagnose, desto ausgeprägter sind die medianen Zytopenien. Das Vorliegen einer Panzytopenie wird mit 26% vergleichbar häufig erstdiagnostiziert wie eine isolierte Anämie (20%), gefolgt von einer bilineären Zytopenie von Anämie und Thrombozytopenie mit 17% und einer Anämie und Leukozytopenie mit 10%. Die Kombination von Leukozytopenie und Thrombozytopenie oder das isolierte Vorliegen einer Thrombozyto- oder Leukozytopenie ist mit jeweils unter 5%iger Häufigkeit selten. Das isolierte Vorkommen einer peripheren Zytopenie liegt vorwiegend in Niedrig-Risiko-MDS-Subgruppen wie der RA oder der RCMD vor und ist mit abnehmender Häufigkeit, das Vorliegen einer Panzytopenie hingegen mit zunehmender Häufigkeit mit zunehmendem Risikosubtyp zu beobachten. Die Inzidenz peripherer Blasten nimmt proportional mit zunehmendem MDS-Risikosubtyp zu (bis zu 40% periphere Blasten bei RAEB-T nach FAB-Klassifikation bzw. sekundärer AML nach WHO-Klassifikation)[6]. Eine Erhöhung des LDH-Wertes liegt bei 50% der MDS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose vor und zeigt ebenfalls eine Zunahme des medianen Wertes mit zunehmendem MDS-Risikosubtyp [5,7,8].

Entsprechend der eingangs erwähnten höheren Häufigkeit von fortgeschrittenen MDS-Subtypen bei therapieassoziierten MDS zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen sich serologisch entsprechend niedrigere mediane Zellzahlen sowie höhere mediane Blastenteile und LDH-Werte.

#### 4. Zytogenetische Charakteristika

Bei etwa der Hälfte der Patienten (52,4%) gelingt initial der Nachweis zytogenetischer Aberrationen.

Die häufigsten Einzelaberrationen sind die Deletion an Chromosom 5 (5q-Syndrom) mit 11,5%, die Deletion an Chromosom 7 mit 4,9%, sowie die Trisomie 8 mit 2,6%. Weiterhin die Deletion an Chromosom 20 (2%) und der Verlust des Y-Chromosomes (1,8%). Die Kombination aus ein bis zwei Anomalien findet sich bei 13% der Patienten. Multiple, das bedeutet drei oder mehr Anomalien, liegen bei 15,8% der Fälle vor (Abbildung

2). Bei myelodysplastischen Syndromen lassen sich insgesamt häufiger numerische Aberrationen als balancierte Veränderungen wie Translokationen oder Inversionen nachweisen. Anders als bei anderen Erkrankungen, die, wie beispielsweise die chronische myeloische Leukämie mit dem bcr-abl Fusionsgen durch eine Translokation t(9;22), mit spezifischen klonalen Veränderungen einhergehen, weisen myelodysplastische Syndrome kein dominierendes Äquivalent auf. Vielmehr werden häufig neben den oben aufgeführten Anomalien unzählige genetische Veränderungen nachgewiesen. Für einige lässt sich eine prognostische Relevanz ableiten.

Aber auch single nucleotid polymorphism-Analysen (SNP-Analysen) an Patienten ohne Nachweis klonaler Aberrationen weisen uniparentale Disomien (UPD), kleine Deletionen und Amplifikationen auf. Insbesondere UPDs, weil konstitutionell, werfen die Frage auf, ob ihr Vorhandensein ein Hinweis auf erhöhte genomische Instabilität und im Gefolge dessen eine Prädisposition zur Entwicklung eines MDS darstellen [9,10].

Bei Patienten mit der Diagnose eines MDS mit del(5q) konnten mehrere spezifische Eigenschaften herausgearbeitet werden. So erkranken statistisch mehr Frauen als Männer, hämatologisch zeigt sich häufig eine refraktäre makrozytäre Anämie, normale oder erhöhte Thrombozytenzahlen mit spezifischen zytomorphologischen Dysplasiezeichen der Megakaryopoese in Verbindung mit einer milden Leukozytopenie [11]. Der vergleichsweise günstige klinische Verlauf dieser Entität wird mit Nachweises jeder zusätzlichen Aberration deutlich beeinträchtigt. Für das MDS mit del(5q) konnte im Rahmen zweier großer multizentrischer Studien ein besonders gutes Ansprechen auf Lenalidomid dokumentiert werden [12,13].

Eine weitere eigenständige zytogenetische Entität liegt in der Monosomie 7. Im Mittel zeigen sich ein niedrigeres Erkrankungsalter sowie eine ausgeprägte refraktäre Anämie und eine Anfälligkeit für lebensbedrohliche Infektionen. Ein bevorzugtes Ansprechen auf myeloische Wachstumsfaktoren (G-CSF) wurde beschrieben. Insbesondere zwei hämatologische Erkrankungen, die aplastische Anämie und die Fanconi Anämie, konnten als Prädispositionen herausgearbeitet werden.

Der Nachweis eines komplexen Karyotyps wird in vergleichbarer Häufigkeit wie das MDS mit del(5q) angetroffen. Das Patientenkollektiv zeigt ein im Vergleich zu anderen Karyotypanomalien im Mittel höheres Alter. Die Entstehung eines komplexen Karyotypes wird als Folge einer sequenziellen Akkumulation von Aberrationen durch genetische Instabilität angenommen. Zugrunde liegen unbalancierte strukturelle Anomalien, welche vorwiegend Chromosom 5 und 7 betreffen. Häufig sind P53-Mutationen auffindbar[14].

Das Auffinden klonaler Aberrationen gilt nach aktuellem Wissen nicht als primärer pathogenetischer Schritt, sondern sind diese vielmehr als Folge einer Evolution der Erkrankung zu sehen. So liegen mit fortschreitendem MDS, wie in bis zu 34% der Fälle bei RAEB II, häufiger komplexe Karyotypen vor (Abbildung 3). Auch das generelle Vorhandensein von Karyotypanomalien nimmt mit fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung zu (1,4-25% der Fälle in RA, RARS, RSCMD, RCMD; 15-20% der Fälle in RAEB I oder RAEB II, Abbildung 4).

Neben chromosomalen Anomalien scheint das mitochondriale Genom zentraler und vielleicht zeitlich an erster Stelle stehender Faktor in der Pathogenese zu sein. Wie auch bei sideroblastischen Anämien, welche aufgrund einer Deletion in mitochondrialer DNA (mtDNA) einen Atmungskettendefekt aufweisen, konnten bei MDS Punktmutationen in derselben Region der mtDNA nachgewiesen werden. Die durch die defekte mtDNA bedingte gestörte Atmungskette könnte zu genetischer Instabilität und im Gefolge dessen, neben Onkogenaktivierungen, die einen Wachstumsvorteil bedingen, zu einer Kumulation von chromosomalen Mutationen führen. Alternierende Zellen häufen Schäden an der mitochondrialen DNA an. Erhält eine geschädigte hämatopoetische Stammzelle dann einen Wachstumsvorteil durch weitere Mutationen, kann ein Klon entstehen [11,15-17].

Die klonale Expansion einer myelodysplastischen Stammzelle könnte auf Veränderungen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen beruhen. Bei MDS wurden am häufigsten Mutationen der RAS-Gene nachgewiesen. Da diese jedoch nicht nur bei Patienten mit einem Übergang der Erkrankung in eine sekundäre akute myeloische Leukämie, sondern auch bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf oder bei Gesunden isoliert werden konnten, muss die Mutation ebenfalls als Teilschritt der Pathogenese angenommen werden. Eine repräsentative reproduzierbare Sequenz konnte noch nicht demonstriert werden. Die Kumulation mehrerer klonaler Veränderungen hingegen, ungeachtet ihrer Reihenfolge, ist aktuell als gemeinsamer pathogenetischer Schritt angesehen.

## 5. Prognose

Verschiedene klinische und hämatologische Parameter haben sich für unbehandelte Patienten als prognostisch relevant erwiesen. Mittels univariater Analyse ließen sich hinsichtlich klinischer Parameter vorrangig das Alter bei Diagnosestellung, Hepatomegalie, Lymphadenopathie, Anämiesymptome, Blutungen, Fieber als Indikator für Infektion, sowie schlechter Allgemeinzustand als Indikatoren für niedrigere Überlebenszeiten herausarbeiten [7]. Einige Faktoren, dies insbesondere Alter über 60 Jahren, verlieren mit höhergradigem MDS an prognostischer Kraft. Ebenso zeigten sich in multivariater Analyse hinsichtlich hämatologischer Parameter eine Erhöhung der LDH, Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie als prognostisch bedeutsam. Zentrale prädiktive Parameter sind medullärer Blastenanteil und initialer Karyotyp [18-20]. Zunehmendes Interesse gilt der zytogenetischen Seite von myelodysplastischen Syndromen, da für verschiedene zytogenetische Veränderungen eine distinkte prognostische Relevanz aufgezeigt wurde. So gilt das MDS mit del(5q) mittlerweile als eigene MDS-Entität, da der Nachweis einer eigenen, günstigeren Überlebenswahrscheinlichkeit und eines eigenen Überganges in eine sekundäre akute myeloische Leukämie gelang. Der Nachweis einer Deletion 20q oder der Verlust des Y-Chromosomes, aber auch weitere seltenere Aberrationen wie 12p-, 11q- oder +/-21, wenn einzeln vorliegend, sind ebenfalls mit einer günstigeren Prognose verknüpft (mediane Überlebenszeit 44 Monate). Weiterhin ist das Vorliegen einer Deletion an Chromosom 7 oder einer Monosomie 7 oder ein komplexer Karyotyp mit höherem mittleren Blastenanteil, höherem mittleren

LDH-Wert und mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert (mediane Überlebenszeit 11 Monate, Abbildung 5). Es kann kein Unterschied im medianen Überleben zwischen kompletter oder partieller Monosomie nachgewiesen werden. Ebenso wenig prognostische Relevanz hat der Lokus einer Deletion an Chromosom 7. Die therapeutische Vorgehensweise orientiert sich an dem aggressiveren Krankheitsverlauf einer Chromosom 7-Anomalie und sollte daher eine frühzeitige allogene Stammzelltransplantation umfassen. Alleinige intensive Chemotherapie ist mit erhöhter Mortalität und einem lediglich kurzzeitigen Erlangen einer kompletten Remission assoziiert. Der Nachweis eines komplexen Karyotyps ist ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Durch überstimulierte DNA-Reparaturmechanismen (z.B. RAD21-Überexpression) gelingt der komplex aberranten Zelle ein Umgehen des schützenden Mechanismus der Apoptose und eine Resistenz gegenüber zytotoxischer Chemotherapie. Die Folgen sind kürzere Remissionsdauern und höhere Frührezidivraten unter Therapie. Eine intermediäre Prognose wird u.a. der Trisomie 8 oder Trisomie 9 zugeschrieben (mediane Überlebenszeit 28 Monate). Hingegen ist der Prozentsatz normalen Karyotyps in den einzelnen Subgruppen nicht unterschiedlich. Anders als bei der akuten myeloischen Leukämie ist das Vorhandensein eines normalen Karyotypes mit einer günstigen Prognose verbunden. Der prognostischen Relevanz dieser Veränderungen wurde ihre Berücksichtigung im International Prognostic Scoring System (IPSS) gerecht (Tabelle 7). Auch hinsichtlich zytogenetischer Aberrationen ist eine ausgeprägte Heterogenität festzustellen. Einige Veränderungen haben sich als besonders prognostisch relevant erwiesen. Die Erfassung und Einordnung weiterer Aberrationen ist aktuell Gegenstand von Studien [21-23].

Die prognostische Aussagekraft der WHO-Klassifikation wurde bereits erläutert (Tabelle 5). Die mittlere Überlebenszeit der Subgruppen differiert erheblich. In der Gesamtgruppe der MDS-Patienten findet sich die höchste mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem MDS mit del(5q) (76 Monate), gefolgt von Patienten mit refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS; 69 Monate), refraktärer Anämie (RCUD; 54 Monate) und RCMD (36 Monate). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenerem MDS liegt deutlich niedriger: RAEB I-Patienten weisen eine mediane Überlebensdauer von 19 Monaten, RAEB II-Patienten von 11 Monaten auf. Die mediane Überlebenszeit der ausschließlich supportiv behandelten Patienten liegt insbesondere bei RAEB I- und RAEB II-Patienten niedriger (RAEB I 16 Monate, RAEB II 8 Monate, Tabelle 6). Die vormals als RAEB-T klassifizierten Patienten, die heute den therapieassoziierten akuten Leukämien zugerechnet werden, haben eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten.

Verschiedene Scoring-Systeme wurden erarbeitet, um neben dem diagnostizierten MDS-Subtyp mittels einer Kombination prädiktiver Parameter bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Aussagen zur Prognose zu erlauben. Hier haben sich insbesondere das international prognostic scoring system (IPSS) und der Düsseldorf Score als praktikabel und valide erwiesen (Tabellen 7, 8). Im IPSS wurden medullärer Blastenanteil, die Anzahl peripherer Zytopenien sowie der Karyotyp mit Punktwerten gewichtet [24].

Hier wurden komplexe Karyotypen (d.h. mehr als zwei Anomalien) und Veränderungen an Chromosom 7 in eine Hochrisikogruppe, und ein normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y Anomalien in eine Niedrigrisikogruppe zusammengefasst. Alle weiteren Anomalien wurden einem mittleren Risiko und entsprechendem Punktwert zugerechnet. Da bei nicht allen MDS-Patienten eine Karyotypanalyse vorliegt, ist eine Risikostratifizierung ebenfalls anhand des Düsseldorf Score möglich [25]. Dieser beinhaltet medullären Blastenanteil und hämatologische Parameter wie Hämoglobinwert, Thrombozytenzahlen und LDH-Wert. Die errechneten Punktwerte ergeben Hochrisikopatienten mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als einem Jahr und demgegenüber Niedrigrisikopatienten mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von fünf Jahren, vergleichbar mit einer altersidentischen gesunden Population.

Hinsichtlich der prognostischen Relevanz von Komorbiditäten wurden zwei Komorbiditätsindices auf ihren Einfluss untersucht [26]. Der "Charlson Comorbidity Index" (CCI) und der "Hematopoietic Stem Cell Index" (HCTCI) erweisen sich als prognostisch relevant, der HCTCI jedoch ermöglicht eine deutlichere Unterscheidung zwischen Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikopatienten.

## 6. Therapie

Die therapeutischen Optionen für MDS-Patienten in der Vergangenheit beschränkten sich, unabhängig von Risikostratifizierung oder Subtyp, auf supportive Maßnahmen oder auf die Durchführung von zytostatischen Therapien [27]. Supportive Maßnahmen beinhalten die Substitution von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und den Einsatz von Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin oder G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Aus wiederholten Transfusionen über einen längeren Zeitraum kann eine Eisenüberladung resultieren, welche eine Chelationstherapie notwendig machen kann. Die Infektionsanfälligkeit von MDS-Patienten führt desweiteren zur Durchführung von Impfungen und dem frühzeitigen Einsatz von Antibiotika.

Der Einsatz supportiver Therapien (BSC) sind auch aktuell bei allen MDS-Patienten grundsätzlicher Bestandteil der therapeutischen Optionen. Insbesondere Niedrigrisiko-MDS zeigen einen milderen Verlauf, so dass eine Beschränkung der Therapie auf best supportive care (BSC) sinnvoll sein kann. Eine Eisenchelationstherapie bei polytransfundierten Patienten mit Eisenüberladung kann zudem zu einer Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit, vor allem durch Reduktion des nichtleukämischen Todes, führen [28].

Bislang existiert eine Vielzahl von Therapieoptionen für MDS-Patienten, die lediglich im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden können. So ist das immunmodulatorische Medikament Lenalidomid seit 2005 lediglich in den USA zur Therapie von transfusionsabhängigen MDS-Patienten mit IPSS „low-“ oder „intermediate-1“-Risiko in Verbindung mit dem Nachweis einer 5q-Deletion mit oder ohne weiteren zytogenetischen Anomalien zugelassen [29].

Antithymozytenglobulin (ATG) [30-37] oder Thalidomid [38,39] sind Substanzen, die insbesondere bei Niedrigrisiko-MDS durch immunmodulatorische oder immunsuppressive Wirkmechanismen zu einer Verbesserung des Transfusionsbedarfes oder der Le-

bensqualität durch Verbesserung der hämatologischen Parameter, aber in einer kleinen Subgruppe von Patienten auch zu kompletten Remissionen führen können. Der Histondeacetylase-Inhibitor Valproinsäure konnte im Rahmen von klinischen Studien eine Wirksamkeit insbesondere bei Patienten mit niedrigem Risiko beweisen [40,41]. Hypomethylierende Substanzen konnten in mehreren Studien ein hämatologisches Ansprechen oder komplette oder partielle Remissionen dokumentieren. 2006 wurde Decitabine in den USA zur Behandlung von allen MDS-Subtypen mit einer IPSS Risikogruppe von „intermediate-1“ und höher zugelassen [42-49]. 2009 erfolgte die europäische Zulassung des hypomethylierenden Agens 5-Azacythidine, nachdem eine multizentrische offene randomisierte Phase-III-Studie (AZA-001-Studie) einen Überlebensvorteil von 24,5 versus 15 Monaten für Patienten mit MDS oder CMML nachweisen konnte [50-59].

Hingegen sollte bei Hochrisikopatienten der Einsatz zytostatischer Therapien und, wenn möglich, eine allogene Stammzelltransplantation bedacht werden. Die Transplantation ist insbesondere bei jüngeren Patienten auch in früheren Krankheitsstadien oder nach Erreichen einer kompletten Remission zu erwägen. Eine nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation kann auch bei älteren Patienten durchgeführt werden und basiert auf dem Erlangen eines Chimärismus zwischen Spender- und Empfängerzellen mit langfristigem Dominieren der Spenderzellen sowie einer T-Zellvermittelten zytotoxischen Reaktion gegenüber malignen Zellen. Die Durchführung einer autologen Blutstammzelltransplantation hat sich bislang noch nicht etabliert. Eine intensivierete Chemotherapie mit Cytosinarabinosid und einem Anthracyclin oder Topoisomerasehemmer ist bei Patienten mit Hochrisikoprofil nur in Einzelfällen als kurative Maßnahme anzusehen. Eine komplette Remission wird in >70% , eine Langzeitremission in ca. 20% der Patienten mit günstigem Karyotyp erreicht.

Ein international anerkannter, einheitlicher Therapiealgorithmus existiert aktuell nicht. Eine orientierende Empfehlung spricht sich für ein palliatives, an der Verbesserung der Lebensqualität orientiertes Vorgehen mit supportiven Maßnahmen bei älteren und/oder multimorbiden Patienten oder Patienten mit Niedrigrisiko-MDS aus [27].

Niedrigrisiko-MDS bei jüngeren und/oder komorbiditätsarmen Patienten können je nach Subtyp und Karyotyp Therapien wie Lenalidomid, Valproinsäure, ATG oder klinischen Studien zugeführt werden. Intensivere Therapien mit Aussicht auf Überlebensverlängerung wie 5-Azacytidin und Decitabin oder gar kurativem Ansatz, wie die intensive Chemotherapie oder allogene Stammzelltransplantation, sind jüngeren Patienten und Patienten mit einer geringen medianen Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund ihres Risikoprofils vorbehalten.

Aktuell existieren keine in randomisierten Phase-III-Studien erhobenen Daten zum Gesamtüberleben verglichen zwischen Therapierten und supportiv behandelten MDS-Patienten mit Ausnahme der 5-Azacytidin-Zulassungsstudie. Somit ist keine Prognoseprädiktion bezüglich der Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch therapeutische Modalitäten möglich. Das Düsseldorfer MDS-Register, zum Zeitpunkt der Studie 3058 Patienten führend, erlaubt eine retrospektive Analyse des Ge-

samtüberlebens und der Wahrscheinlichkeit des Überganges in eine sekundäre akute myeloische Leukämie aufgrund der Patientenzahl und der großen Anzahl an erhobenen Parametern pro Patient und ermöglicht Aussagen zur Auswirkung von therapeutischen Optionen auf das Gesamtüberleben und die Entwicklung einer AML.

### 7. Fragestellung

Eine Prognoseprädiktion anhand randomisierter klinischer Studien war in der Vergangenheit nicht möglich. Einzig drei prospektive, randomisierte klinische Studien zu epigenetischen Therapien (5-Azacytidin, Decitabin) bei Hochrisiko-MDS-Patienten wiesen einen Überlebensvorteil nach. Primärer Endpunkt klinischer Studien ist vorwiegend die hämatologische oder zytogenetische Remission oder die Transfusionsfrequenz. Aussagen zur Prognose von MDS-Patienten und dem Risiko des Überganges in eine sekundäre akute myeloische Leukämie können daher nur anhand der Daten zu Patienten, die ausschließlich supportive Therapien erhalten haben, getroffen werden. Eine risikoadaptierte, individualisierte Entscheidung über therapeutische Maßnahmen ist daher kaum möglich. Ziel dieser Arbeit ist es, mittels der Daten von über 3000 Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers und retrospektiver matched-pair Analysen, Aussagen über die Auswirkung verschiedener Therapien bei MDS-Patienten auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Wahrscheinlichkeit des Überganges in eine sekundäre akute myeloische Leukämie zu ermöglichen.

### 8. Material und Methoden

Das Düsseldorfer MDS-Register beinhaltet zum Zeitpunkt der Analyse 3058 Patienten und umfasst unter anderem Daten zu klinischen und hämatologischen Parametern, zu knochenmarkzytologischen, -morphologischen Befunden, der Zytogenetik, zu therapeutischen Maßnahmen und supportiven Therapien, Transfusionen, Daten über Geburt, Diagnosezeitpunkt, Übergang in andere MDS-Subtypen oder sAML und das Todesdatum. Für diese Arbeit fanden die Rekrutierung von bislang nicht dokumentierten MDS-Patienten, das Aquirieren von Daten zum Follow-up von bereits in der Datenbank aufgeführten Patienten und eine ausführliche Therapiedokumentation statt. Die erhobenen Parameter sind in Tabelle 9 ersichtlich. Insbesondere wurden therapierelevante Daten von 72 Thalidomid-, 97 Valproinsäure-, 37 Decitabin-, 40 5-Azacytidin-, 23 ATG-, 276 Chemotherapie-, 88 low-dose Ara-C-, 63 allogene transplantierten und 93 mit Chelatoren behandelten Patienten sowie von 2450 supportiv behandelten Patienten dokumentiert. Dies beinhaltete unter anderem die ausführliche Dokumentation der angewandten therapeutischen Maßnahmen mit detaillierten Angaben zu Art der Therapie, Status vor Therapie, Therapiebeginn, -dauer und -reihenfolge, falls ein Patient mehrere Therapien erhielt, Status nach Therapie, Progressionsverhalten, Verlauf zytogenetischer Veränderungen während und nach Therapie, Abbruchgründen, Nebenwirkungen, Begleitmedikationen, supportiver Therapien, Vorbehandlungen aufgrund von Grunderkrankungen, Transfusionen und Todesursachen. Ein zusätzliches Augenmerk wurde auf die exakte Erfassung von Zeitabständen und Daten zu Diagnosezeitpunkt, Abständen zwischen Diagnose und Beginn, Dauer sowie Ende jeweiliger therapeutischer Maßnahmen, und Progress- oder Todesdaten gelegt. Für die Analysen von Pati-

enten, die eine Eisenchelationstherapie erhalten hatten, wurden ausschließlich Patienten, sowohl Therapierte als auch supportiv Behandelte, mit Ferritinwerten  $>500 \mu\text{g/l}$  ausgewählt. Der Matchpartner jedes Chelationspatienten wurde hinsichtlich seines absoluten Ferritinwertes möglichst genau angenähert. Zudem wurden follow up-Daten inklusive der Todeszeitpunkte aktualisiert und Patienten, die ausschließlich supportive Maßnahmen erhalten hatten, identifiziert. Hierzu wurden Unterlagen und Dokumente aus dem krankenhausinternen Dokumentationssystem „Medico“, aus den Krankenakten der hämatologischen Ambulanz (AHIA), der hämatologischen Privatambulanz (APIA) sowie den hämatologischen Stationen gesichtet, relevante Daten herausgearbeitet und einheitlich dokumentiert.

Die Anwendung von matched-pair Analysen erlaubt die retrospektive Beobachtung und Auswertung von therapeutischen Maßnahmen bei einem großen Kollektiv von MDS-Patienten im klinischen Alltag und unterscheidet sich somit von den in randomisierten, klinischen Studien streng definierten und ausgewählten Patientenkollektiven, in welchen Therapiemodalitäten unter Studienbedingungen untersucht werden. Matched-pair-Analysen wurden für die folgenden Therapien bei primären myelodysplastischen Syndromen durchgeführt: Thalidomid (n=70), Valproinsäure (n=94), low-dose Ara-C (n=58), ATG (n=23), intensive Chemotherapie (n=276) sowie die allogene Stammzelltransplantation (n=39) [60], 5-Azacytidin (n=40) und Decitabin (n=37) [51,52] sowie die Eisenchelatoren ExJade und Desferal (n=93) [28]. Die Parameter Alter, Geschlecht, Diagnosezeitpunkt, WHO Subtyp, Karyotyp, initiale Blutwerte (Hämoglobinwert, Leukozyten-, Granulozyten-, Thrombozytenzahl, LDH-Wert, EPO-Spiegel), IPSS und Düsseldorf Score wurden berücksichtigt. In einem ersten Schritt untersuchten wir die Gesamtgruppe aller MDS-Patienten, die einer der oben genannten Therapien zugeführt wurden, und ihre jeweiligen Matchpartner, die ausschließlich supportiv behandelt worden waren, hinsichtlich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeiten und Wahrscheinlichkeiten des Überganges in eine sAML. Die nachfolgenden Analysen bezogen sich zunächst auf den Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten und der Wahrscheinlichkeiten des Überganges in eine sekundäre AML zwischen der Gesamtgruppe an MDS-Patienten, die einer jeweiligen Therapie zugeführt worden waren, und den jeweiligen Matchpartnern mit supportiven Maßnahmen (BSC). In einem nächsten Schritt wurden die Analysen hinsichtlich der verschiedenen WHO-Subtypen, des IPSS oder Düsseldorf Scores, des Alters, der initialen Blutwerte, des Karyotyps oder der Zeitabstände zwischen Diagnosezeitpunkt und Therapiebeginn oder des Zeitpunktes der Therapie verfeinert. Der Erfassungszeitraum in der folgenden Studie liegt zwischen 1969 und 2006.

## 9. Ergebnisse

Bei Untersuchung der ausschließlich therapierten Patienten zeigt sich in der Gesamtgruppe, untergliedert nach WHO-Subtyp, insbesondere bei den fortgeschrittenen MDS eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit, so beispielsweise bei RAEB II- (19,98 Monate) oder RAEB I-Patienten (31,05 Monate). Die medianen Überlebenszeiten der Gesamtgruppe von MDS-Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers nach WHO-Subtyp

zeigt Tabelle 5. Die Rate der AML-Übergänge liegt mit fortgeschrittenerem MDS-Subtyp ebenfalls höher (Abbildung 6).

Für Eisenchelatoren wie Deferasirox oder Deferoxamine konnte ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich von ausschließlich supportiv behandelten MDS-Patienten aufgezeigt werden.

Patienten, die einer Therapie mit Thalidomid zugeführt worden waren, zeigen in der Gesamtgruppe einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Dieser Vorteil lässt sich in der Gruppe der Hochrisikogruppe bestätigen. Niedrigrisiko-MDS Patienten zeigen in dieser Analyse keine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit, ebensowenig hat der Ausschluss von Patienten, die später als ein Jahr nach Diagnosestellung therapiert wurden, einen Einfluss auf die Analysen.

Für Patienten, die Valproinsäure erhalten hatten, zeigt sich in der Gesamtgruppe eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Subgruppe der Hochrisikopatienten weist ebenfalls einen Überlebensvorteil auf.

ATG resultierte bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten in einer Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Patienten, die low-dose Ara-C erhalten hatten, erreichten in der Gesamtgruppe kein verbessertes Gesamtüberleben gegenüber supportiv behandelten Patienten. Jedoch kann ein Überlebensvorteil für Hochrisikopatienten gemäß IPSS demonstriert werden.

Auch konnte ein Überlebensvorteil für MDS-Patienten mit hohem Risiko, die 5-Azacytidin oder Decitabin erhalten hatten, im Vergleich zu BSC-Patienten, aber auch im Vergleich zu Patienten, die low-dose Ara-C erhalten hatten, gezeigt werden.

Für Patienten mit einem Hochrisiko-MDS gemäß WHO gilt, dass eine Induktionschemotherapie nicht zu einem verbesserten Gesamtüberleben führt, unabhängig ob das Kollektiv Patienten mit einem Alter unter oder über 60 Jahren beinhaltet. Auch die Gesamtgruppe profitiert, bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu supportiver Behandlung, nicht.

Hingegen zeigen Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Dieses Kollektiv besteht fast ausschließlich Hochrisikopatienten.

Die Analysen konnten nachweisen, dass die untersuchten Behandlungsmodalitäten nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen. In Subgruppen lässt sich ein Überlebensvorteil herausarbeiten. So ist eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit für Hochrisiko-Patienten (gemäß IPSS int-2 oder high-risk), die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, Thalidomid oder low-dose Ara-C erhalten hatten, nachzuweisen. Ebenso kann in dieser Arbeit demonstriert werden, dass andere Therapiemodalitäten, wie die alleinige Induktionschemotherapie, keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten haben.

Die detaillierten Ergebnisse sind in den Veröffentlichungen „Nachtkamp K et al.: Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). Leukemia Research Volume 33 (8) : 1024-1028 2009; Nachtkamp K et al.: Clinical Outcome of 40 Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) after Treatment

with Hypomethylating Agents: a Matched-Pairs Analysis. Blood 112 (11): 929-929 2008. ASH Annual Meeting 2008, San Francisco, CA. Poster 2687; Nachtkamp K et al.: Influence of Different Treatment Modalities On the Prognosis of Patients with High Risk MDS Aged Above 60 Years. A Matched-Pairs Analysis. Blood 114 (22): 1082-1083 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 2769; Fox F et al.: Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only. Blood 11 (22): 694-694 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 1747“ (Anhang 1 bis 4) nachzulesen.

## 10. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf retrospektiven statistischen matched-pair Analysen. Diese sind methodisch gegenüber randomisierten, doppelblinden klinischen Phase-III-Studien unterlegen. Zudem erschwert die per se im median lange Überlebenszeit von Niedrigrisiko-MDS-Patienten methodisch den Nachweis eines Überlebensvorteiles. Demgegenüber wiederum steht der Vorteil von Daten aus einem Register, die Realität besser widerzuspiegeln, als Daten aus einem streng definierten Kollektiv von Patienten in klinischen Studien.

Der Einsatz supportiver Therapien umfasst zahlreiche Medikamente. Eisenchelatoren wie Deferasirox oder Deferoxamine verringern die transfusionsbedingte Eisenüberladung bei polytransfundierte Patienten [61-65]. In unserer Arbeit wird ein Überlebensvorteil von Patienten, die Chelatoren erhielten, gegenüber ausschließlich supportiv behandelten Patienten ohne Anwendung einer Chelation belegt [28].

Bisherige klinische Studien zu Thalidomid konnten eine Abnahme der Transfusionshäufigkeit und eine Verbesserung der hämatologischen Parameter, sowie in Einzelfällen auch zytogenetische Remissionen nachweisen [38,39,66]. Unsere Arbeit kann einen Überlebensvorteil von MDS-Patienten, die Thalidomid erhalten hatten, belegen, unabhängig von Abstand zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn. Insbesondere Hochrisiko-MDS-Subtypen gemäß WHO oder auch IPSS scheinen zu profitieren. Dies zeigte sich ebenso in den Analysen zu Valproinsäure. Auch hier wiesen vorige Arbeiten [40,41] ein hämatologisches Ansprechen gemäß IWG-Kriterien, insbesondere in Niedrigrisiko-MDS-Patienten, nach. In der vorliegenden Arbeit profitierten insbesondere Hochrisiko-MDS Subtypen. Dies mag ein Effekt des Selektionsbias, einem methodischen Nachteil retrospektiver Analysen, sein. Die Ergebnisse hinsichtlich einer Therapie mit dem immunmodulatorischen Medikament ATG weisen einen Überlebensvorteil nach, der sich insbesondere auf Niedrigrisiko-MDS bezieht. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Arbeiten erzielt [30-37]. Die hypomethylierenden Substanzen 5-Azacytidin und Decitabin konnten in mehreren Studien ihre Wirksamkeit bei MDS-Patienten im Sinne von hämatologischen Remissionen oder auch Verlängerung des Gesamtüberlebens im Rahmen des jeweiligen streng definierten Studienkollektives nachweisen [s.o.]. Auch in unseren Analysen ist ein eindeutiger Überlebensvorteil, vor allem bei Hochrisiko-MDS Patienten, zu belegen. Dies zeigt sich sowohl im Vergleich zu supportiv behandelten Patienten, aber auch in einem direkten Vergleich mit Patienten,

die mit niedrigdosiertem Cytarabin oder Induktionschemotherapie behandelt worden waren. In unserer Arbeit profitieren insbesondere Patienten >60 Jahren, so dass ein Kollektiv an Hochrisikopatienten, das bislang keiner intensiveren Therapie als supportiven Maßnahmen aufgrund hoher therapieassoziierter Morbiditäts- und Mortalitätsraten zugeführt werden konnte, eine Alternative eröffnet ist. Der entscheidende Einfluss einer allogenen Stammzelltransplantation auf das Gesamtüberleben von insbesondere Hochrisiko-MDS Patienten zeigt sich sowohl in unseren Analysen, als auch in anderen Arbeiten [67,68].

Die Durchführung einer alleinigen intensiven Chemotherapie führt in der vorliegenden Arbeit weder bei Patienten >60 noch bei Patienten <60 Jahren zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Der Nachweis eines mangelnden Effektes auf die Überlebenschance und die Wahrscheinlichkeit des Erlangens einer kompletten Remission gelang bereits bei Patienten >60 Jahren und Patienten mit komplexem Karyotyp [69].

Trotz mangelnder Verbesserung des Gesamtüberlebens jedoch sind Behandlungsmodalitäten auch dann zu erwägen, wenn sie zu einer Verbesserung von klinischen oder hämatologischen Parametern führen oder wenn das Therapieziel ausschließlich in einer Verbesserung der Lebensqualität liegt.

## 11. Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
sAML	sekundäre akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
BSC	Best supportive care
CCI	Charlson Comorbidity Index
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	komplette Remission
DNA	Desoxyribonucleinsäure
mtDNA	mitochondriale DANN
EPO	Erythropoetin
FAB-Klassifikation	French-American-British Klassifikation
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
HCTCI	Hematopoietic Stem Cell Index
IPSS	International Prognostic Scoring System
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS-U	unklassifizierte MDS
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation
RA	Refraktäre Anämie
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
RN	Refraktäre Neutropenie
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCMD-RS	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
RAEB	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie
SNP	single nucleotid polymorphism
UPD	uniparentale Disomie
WHO-Klassifikation	World-Health-Organization Klassifikation

## 12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

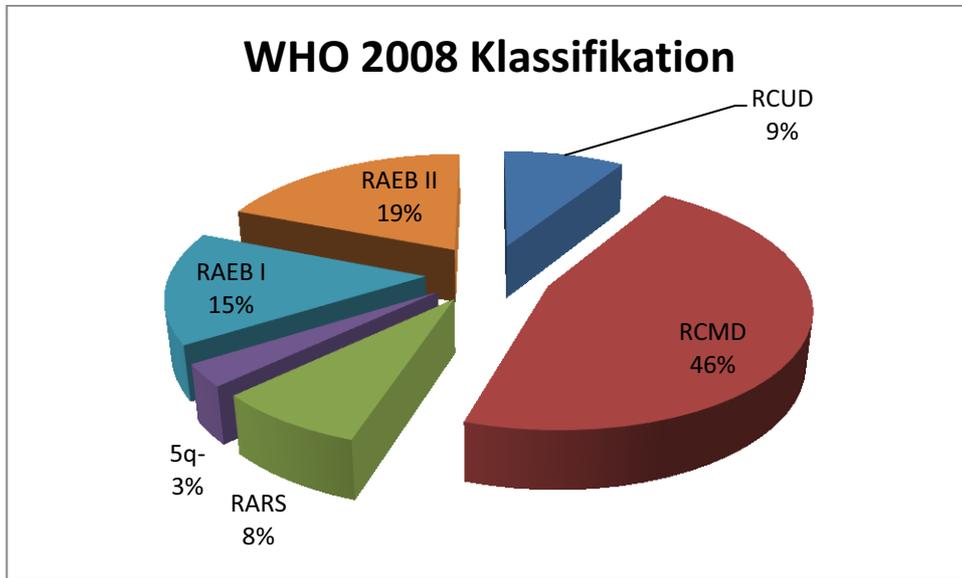


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung chromosomaler Aberrationen

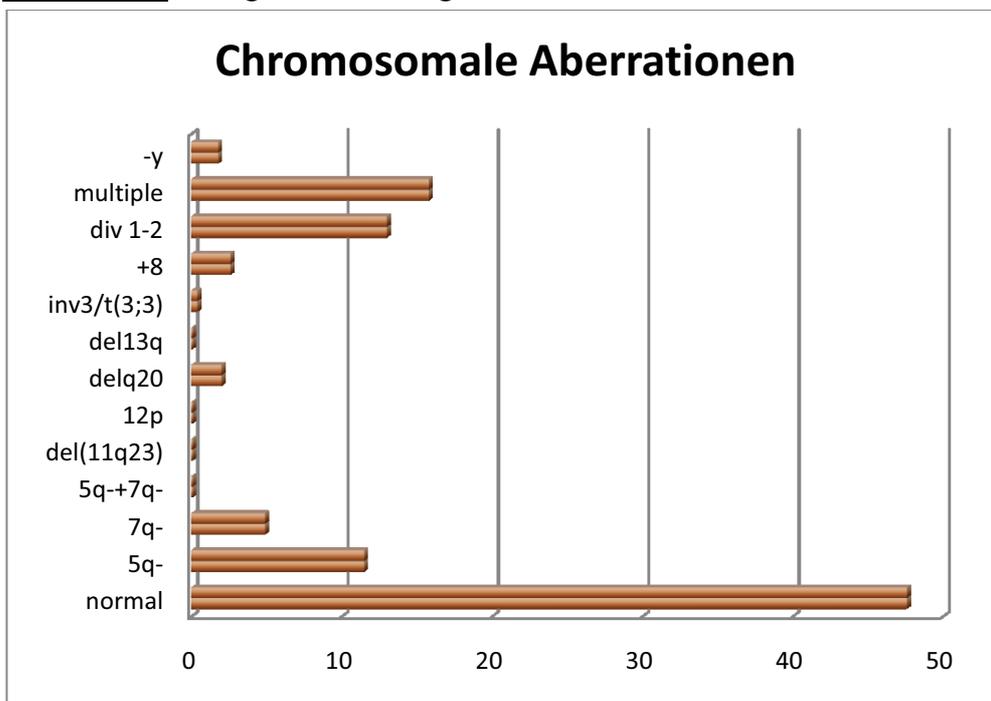


Abbildung 3: Komplexer Karyotyp nach WHO

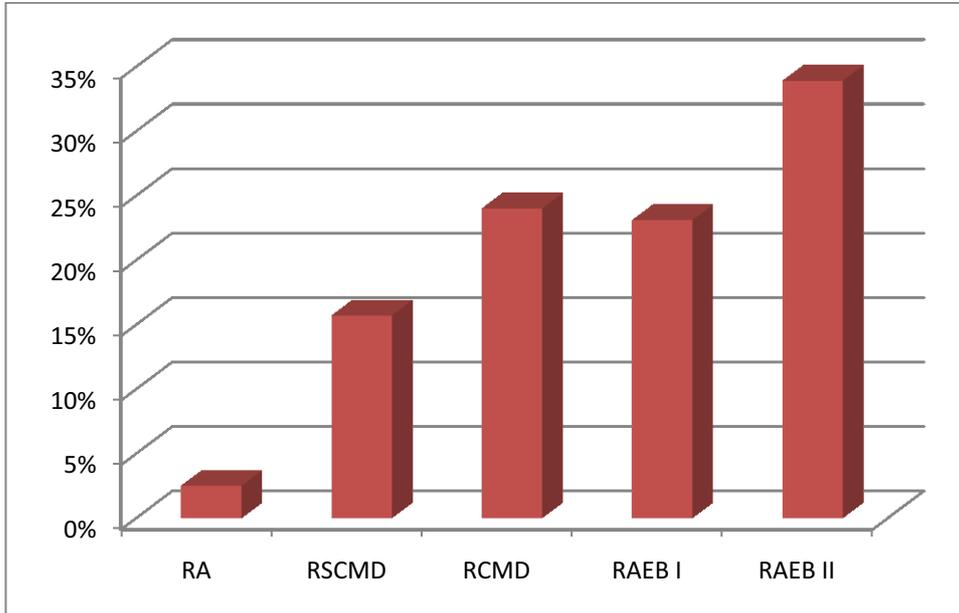


Abbildung 4: Karyotyp nach WHO

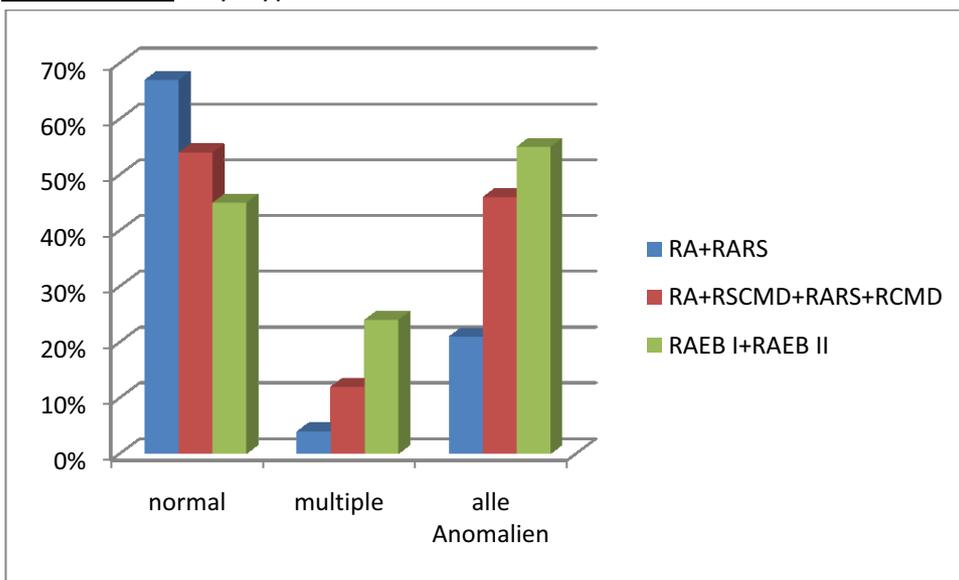
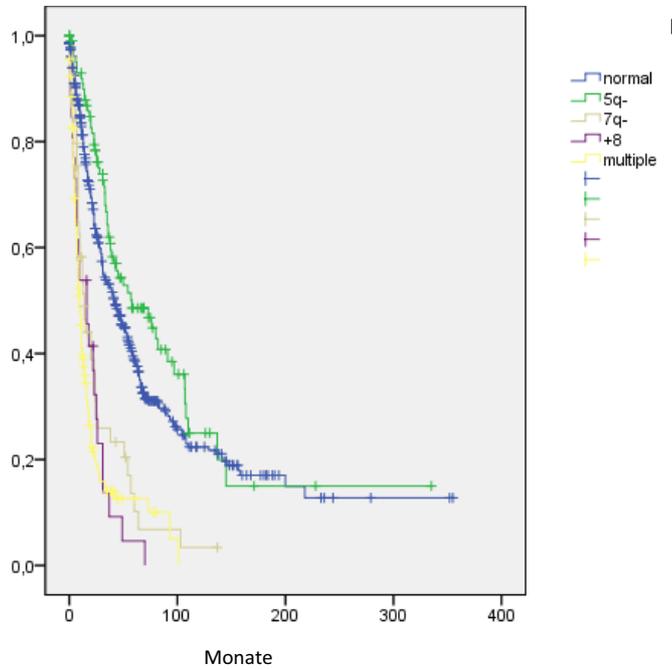


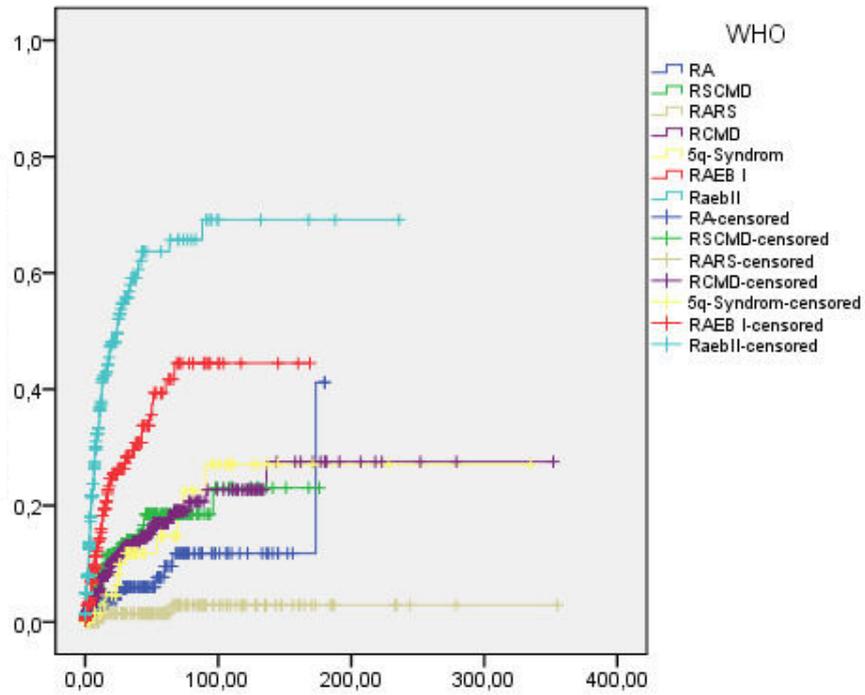
Abbildung 5: Mediane Überlebenszeiten nach Karyotyp



$P < 0,0001$

Normal:	42 Monate
5q-:	58 Monate
7q-:	14 Monate
+8:	16 Monate
Multiple:	9 Monate
Gesamt:	29 Monate

Abbildung 6: Kumulatives Risiko der Entwicklung einer AML nach WHO



$p < 0,0001$

### 13. Tabellenverzeichnis

Tabelle1:

#### **FAB-Klassifikation von 1982**

Subtyp	peripherer Blastenteil	medullärer Blastenteil	andere Kriterien	mediane Überlebenszeit (Mon.)	AML-Übergang
RA	< 1%	< 5%		40 (18-64)	10%
RARS	< 1%	< 5%	> 15% Ringsideroblasten	37 (21-76)	11%
RAEB	< 5%	5-19%		12 (7-21)	22%
RAEB-T	> 5%	20-29%	fakultativ Auerstäbchen	5 (3-12)	35%
CMML	< 5%	< 20%	>1.000 Monozyten/ $\mu$ l im pB	18 (8-60)	12%

RA: refraktäre Anämie, RARS: refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, RAEB: refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten,

RAEB-T: refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation, CMML: chronische myelomonozytäre Leukämie

Tabelle 2:

**WHO-Vorschlag zur Klassifikation der MDS 1999**

Subtyp	peripherer Blastenanteil	medullärer Blastenanteil	mediane Überlebenszeit (Mon.)	AML- Übergang
RA	≤ 1%	≤ 5%	63	7%
RCMD	≤ 1%	≤ 5%	36	14%
RAEB I	≤ 5%	5-10%	13	17%
RAEB II	≤ 20%	11-20%	9	25%
5q- Syndrom	≤ 1%	≤ 5%	107	8%

RA: refraktäre Anämie, ausschließlich Dyserythropoese, mit oder ohne Ringsideroblasten,

RCMD: refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie, mit oder ohne Ringsideroblasten,

RAEB I, II: refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten

5q-Syndrom: Teilverlust des langen Armes von Chromosom 5

Tabelle 3:

**WHO-Vorschlag zur Klassifikation der MDS 2008**

Subtyp	peripherer Blastenanteil	medullärer Blastenanteil	mediane Überlebenszeit (Mon.)	AML-Übergang nach 3 Jahren
RCUD	≤ 1%	≤ 5%	56	3
RARS	0 %	≤ 5%	69	3
MDS assoziiert mit 5q-Anomalie	≤ 1%	≤ 5%	80	15
RCMD	≤ 1%	≤ 5%	36	15
RAEB I	< 5%	5-10%	19	32
RAEB II	< 19%	11-20%	10	63
MDS-U	≤ 1%	s. Randtext		

RCUD: refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie, RARS: refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten,

5q-Syndrom: Teilverlust des langen Armes von Chromosom 5,

RCMD: refraktäre Anämie mit bi- oder trilineärer Dysplasie,

RAEB I, II: refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten,

MDS-U: MDS unklassifizierbar

MDS-U:

RCUD oder RCMD mit 1% Blasten im Blut

RCUD mit Pancytopenie

<10% dysplastische Zellen und

Ein oder mehrere Zelllinien mit zytogenetischem Klonalitätsnachweis

Tabelle 4: Medianes Alter nach WHO

WHO-Klassifikation	Durchschnitt	Median	N=Anzahl	Standardabweichung
RA	66,3	69,4	201	15,6
RSCMD	71,3	72,9	342	11,0
RARS	70,0	72,9	173	12,8
RCMD	68,9	71,4	730	13,4
5q-Syndrom	63,6	64,7	79	12,7
RAEB I	68,5	69,6	340	11,7
RAEB II	66,8	69,0	416	14,1
CMMLI	71,6	72,8	288	10,4
CMMLII	70,0	71,2	73	11,3
RAEB-T	65,4	67,2	326	14,3
Unklassifiziert	53,7	53,7	1	.
Gesamt	68,5	70,6	2969	13,1

Tabelle 5: Gesamtüberleben der Gesamtgruppe der MDS-Patienten

WHO-Klassifikation	Median			
	Geschätzte mediane Überlebenswahrsch.	Std.-abweichung	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
RA	54	8,1	38,2	69,8
RSCMD	31	2,3	25,3	36,8
RARS	69	4,4	60,4	77,5
RCMD	36	2,3	31,4	40,6
5q-Syndrom	76	15,9	44,7	107,4
RAEB I	19	1,7	15,7	22,2
RaebII	11	0,9	9,1	12,9
CMMLI	20	2,5	15,1	24,8
CMMLII	14	2,8	8,5	19,5
RAEB-T	9	0,7	7,6	10,3
Gesamt	23	1,0	21,1	25,0

Tabelle 6: Gesamtüberleben der MDS-Patienten mit „best supportive care“ (BSC)

WHO-Klassifikation	Median			
	Geschätzte mediane Überlebenswahrsch.	Std.-abweichung	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
RA	53	9,3	35,7	72,2
RSCMD	31	3,5	24,2	37,9
RARS	66	4,7	56,8	75,1
RCMD	36	3,3	29,6	42,4
5q-Syndrom	76	21,1	34,8	117,3
RAEB I	16	2,3	11,4	20,5
RaebII	8	0,8	6,3	9,6
CMMLI	20	3,1	13,9	26,0
CMMLII	13	3,3	6,5	19,5
RAEBT	5	0,6	3,8	6,3
Overall	23	1,2	20,6	25,4

Tabelle 7: IPSS Score

IPSS	0	0,5	1	1,5	2
Anzahl Zytopenien	0-1	2-3			
Karyotyp	günstig (normal, -Y, 5q-, 20q-)	intermediär (andere Anomalien)	ungünstig (komplex, Chromosom-7-Anomalien)		
medulläre Blasten	<5%	5-10%		11-20%	>20%

Risikogruppe:	low	0
	intermediate-I	0,5-1
	intermediate-II	1,5-2
	high	>2,5

Transformation in Leukämie: Niedrig = 19%; Int 1 = 30%, Int 2 = 33%; High = 45%

Zytopenie: Hb <10 g/dl, Leukozyten <1.800/µl, Thrombozyten <100.000/µl

Tabelle 8: Düsseldorf Score

**Düsseldorf Score**

Medulläre Blasten >5%	1
Thrombozyten <100.000/µl	1
Hämoglobin < 9 g/dl	1
LDH >200 U/l	1

Risikogruppen:

low risk	0
intermediate risk	1-2
high risk	3-4

**Tabelle 9: Für diese Arbeit neu erfasste oder aktualisierte Parameter des MDS-Registers**

	Label	Abkürzung	Wert, wenn ordinal
	<b>definitives Schicksal</b>	des	1 = lebend 2 = lost to follow up 3 = verstorben
	<b>definitives Schicksal Tag</b>	dst	
	<b>definitives Schicksal Monat</b>	dsm	
	<b>definitives Schicksal Jahr</b>	dsj	
	<b>Geburtstag</b>	gta	
	<b>Geburtsmonat</b>	gmo	
	<b>Geburtsjahr</b>	gja	
	<b>IPSS initial</b>	ipss	
	<b>Diagnosetag</b>	dta	
	<b>Diagnosemonat</b>	dmo	
	<b>Diagnosejahr</b>	dja	
	<b>Datum 1. Blutbild</b>	bbdat	
	<b>Hb-Wert (g/dl)</b>	hbz	
	<b>Leukozyten/<math>\mu</math>l</b>	leu	
	<b>Granulozyten in Prozent</b>	grr	
	<b>Granulozytenzahl absolut</b>	gra	
	<b>Thrombozyten/<math>\mu</math>l</b>	thr	
	<b>LDH (U/l)</b>	ldh	
	<b>Stammzelltransplantation</b>	pbsct	0 = keine Transplantation 1 = allogene KMT 2 = allogene Stammzelltransplantation 3 = autologe KMT 4 = autologe Stammzelltransplantation
	<b>Induktionschemotherapie</b>	Induktion	0 = nein 1 = ja
	<b>transfusionsabhängig im Verlauf</b>	transfuverlauf	0 = nein 1 = ja
	<b>Transfusionstherapie EK</b>	Transfusionen	0 = keine EK 1 = EK
	<b>Transfusionstherapie TK</b>	Transfusionen2	0 = keine TK 1 = TK
	<b>Übersicht Therapie in chronologischer Reihe</b>	Therapiestring	
	<b>Abstand Erstdiagnose – Therapiebeginn</b>	ZeitEDthe	
	<b>Abstand Beginn Therapie – def. Schicksal</b>	differenz	
	<b>Abstand Ende Therapie –</b>	differenze	

def. Schicksal		
<b>Dauer Therapie1 in Monaten</b>	therdiff	
<b>Therapie ja nein</b>	therjanein	0 = keine Therapie 1 = Therapie erhalten
<b>Therapie 1</b>	ther1	0 = keine 1 = Thalidomid 2 = Valproinsäure/ATRA 3 = ATRA allein 4 = Danazol 5 = low-dose Ara-C 6 = FTI 7 = 5-Aza 8 = Decitabine 9 = CRIANT 10 = ATG/ALG 12 = ATRA bei 5q- 13 = Revlimid 14 = Alterschemo 15 = Chemotherapie <60 Jahre 16 = allogene Transplantation 17 = Eisenentleerung 18 = autologe Transplantation 19 = Bendamustin 20 = CSA 21 = Litalir 22 = low-dose Melphalan 23 = Azathioprin 24 = Interferon-alpha 25 = 2-CDA 26 = Rituximab 27 = Imatinib 28 = Chemo gesamt 29 = diverse Substanzen 30 = low dose Ara-C 2x pro Tag s.c. 31 = low dose Ara-C Dauerinfusion 32 = mittelhohes Ara-C 33 = TAD 34 = ICE 35 = Idarubicin/Ara-C 36 = Ethyol 37 = Interferon
<b>Beginn Th1 Tag</b>	bt1t	
<b>Beginn Th1 Monat</b>	bt1m	
<b>Beginn Th1 Jahr</b>	bt1j	
<b>Ende Th1 Tag</b>	eth1t	

<b>Ende Th1 Monat</b>	eth1m	
<b>Ende Th1 Jahr</b>	eth1j	
<b>Abbruchgrund 1</b>	abbruch1	0 = keine Angabe 1 = kein Ansprechen 2 = Progress 3 = Nebenwirkungen 4 = verstorben 5 = andere
<b>Therapiestatus 1</b>	status1	0 = keine Besonderheiten 1 = BB besser: Thrombo 2 = BB besser: Leuko 3 = BB besser: Ery 4 = BB besser: mind. 2 5 = Transfusionsfrequenz schlechter 6 = Transfusionsfrequenz besser 7 = Transfusionsfrequenz gleich 8 = Nebenwirkungen 9 = Progress innerhalb MDS 10 = PR 11 = CR 12 = BB schlechter 13 = keine Besserung. Status idem
<b>Therapie 2</b>	ther2	0 = .., 1 = .. Wie bei ther1
<b>Beginn Th2 Tag</b>	bt2t	
<b>Beginn Th2 Monat</b>	bt2m	
<b>Beginn Th2 Jahr</b>	bt2j	
<b>Ende Th2 Tag</b>	eth2t	
<b>Ende Th2 Monat</b>	eth2m	
<b>Ende Th2 Jahr</b>	eth2j	
<b>Abbruchgrund 2</b>	abbruch2	0 = .., 1 = .. Wie bei ther1
<b>Therapiestatus 2</b>	status2	0 = .., 1 = .. Wie bei ther1
<b>Therapie3-5 siehe oben</b>	ther3 ... bis einschließlich ther5	
<b>Zusatz Therapiedaten</b>	thedaten	
<b>Zusatz zu Abbruchgrund relevante Nebenwirkungen</b>	abbruch nw	
<b>Therapie als Todesursache</b>	thertod	0 = .., 1 = .. Wie bei ther1
<b>Studienteilnahme</b>	Studienteilnahme1	0 = .., 1 = .. Wie bei ther1
<b>Studienteilnahme</b>	studien2	0 = .., 1 = .. Wie bei ther1
<b>Studienteilnahme</b>	studien3	0 = .., 1 = .. Wie bei ther1
<b>Begleitmedikation</b>	begleit1	0 = keine
<b>Begleitmedikation</b>	begleit2	1 = Desferal
<b>Begleitmedikation</b>	begleit3	2 = Epo
<b>Begleitmedikation</b>	begleit4	3 = Vit. B12 4 = Vit. B6 5 = Vit. C 6 = Magnesium

7 = Vit. E  
 8 = Steroide  
 9 = G-CSF  
 10 = CellCept  
 11 = Dexamethason  
 12 = MMF  
 13 = Decortin

<b>Zeitangabe zu Begleitmedikation</b>	bemerk	
<b>Düsseldorf Score</b>	dus	
<b>Epospiegel initial</b>	EPO	
<b>IPSS im Verlauf mit Datum</b>	ipss2	
<b>IPSS im Verlauf mit Datum</b>	ipss3	
<b>IPSS im Verlauf mit Datum</b>	ipss4	
<b>Chromosomenanalysen ja nein</b>	chrjanei	0 = nein 1 = ja
<b>Chromosomenanalysen</b>	chr	1 = normal 2 = 5q- 3 = 7q- 4 = 5q- + 7q- 5 = del(11q23) 6 = 12p 7 = del20q 8 = del13q 9 = inv3/t(3;3) 10 = +8 11 = div 1-2 12 = multiple 13 = -y 14 = not done
<b>Chromosomensatz</b>	chromos	
<b>Anzahl der Metaphasen</b>	chrometa	
<b>Karyotyp bei Therapiebeginn</b>	chrchemo	
<b>Datum Chromosomensatz im Verlauf</b>	chrverlauf	
<b>Karyotyp follow up ja nein</b>	chrfollowup	0 = kein follow up 1 = follow up
<b>Karyotyp follow up</b>	chrofall	
<b>Progress zytogenetisch</b>	chrpro	0 = nein 1 = ja 2 = remission
<b>WHO-Klassifikation</b>	who	1 = RA 2 = RSCMD 3 = RARS 4 = RCMD 8 = 5q-Syndrom 51 = RAEB I 52 = RAEB II

		71 = CMML I
		72 = CMML II
		99 = RAEB-T
		100 = ICUS
		101 = unklassifiziert
<b>FAB-Klassifikation</b>	fab	1 = RA
		2 = RARS
		5 = RAEB
		6 = RAEB-T
		7 = CMML
<b>Blastenanteil im Knochenmark</b>	kmblasten	
<b>Blastenanteil peripher</b>	pb	
<b>Tag der Transplantation</b>	tagtrans	
<b>Monat der Transplantation</b>	montrans	
<b>Jahr der Transplantation</b>	jahrtrans	
<b>Abstand Erstdiagnose – Chemo in Monaten</b>	interval	
<b>FAB-Typ bei Therapiebeginn</b>	fabtherp	siehe FAB-Klassifikation
<b>CR Eintritt</b>	creintri	1 = ja
		2 = nein
		3 = SD
		4 = PR
<b>Status nach CR</b>	rezidiv	1 = anhaltende CR
		2 = Rezidiv
<b>Tag des Rezidivs</b>	reztag	
<b>Monat des Rezidivs</b>	rezmonat	
<b>Jahr des Rezidivs</b>	rezjahr	
<b>primäre/sekundäre MDS</b>	primsek	1 = primäres MDS
		2 = sekundäres MDS
<b>Betreuungsort</b>	bto	1 = Uni Düsseldorf
		2 = nicht Uni Düsseldorf
<b>Geschlecht</b>	sex	1 = männlich
		2 = weiblich
<b>Transformation in AML Tag</b>	tat	
<b>Transformation in AML Monat</b>	tam	
<b>Transformation in AML Jahr</b>	taj	
<b>Transformation in AML Subtyp</b>	tas	
<b>Infektions-Blutungsort</b>	ibo	1 = Sepsis
		2 = Lunge
		3 = Harnwege
		4 = Haut
		5 = GI-Trakt
		6 = Gehirn
		7 = Gallenwege
		8 = sonstige
		9 = unbekannt
<b>Infektionen im Verlauf</b>	infekt	siehe Infektions-Blutungsort

<b>Blutungen im Verlauf Todesursachenstatistik</b>	blutung schicksa	siehe Infektions-Blutungsort 1 = lebend 2 = AML 3 = Infektion 4 = Blutung 5 = ther.refr. Herzinsuffizienz 6 = krankheitsunabhängige Todesursache 7 = Todesursache unklar 8 = sonstige krank.abhängige Todesursache 9 = lost to follow up
<b>AML-Übergang</b>	sil	1 = AML-Übergang 2 = kein AML-Übergang
<b>Familienanamnese</b>	fan	1 = hämatologische Erkrankung 2 = andere Neoplasie 3 = leer
<b>Berufsanamnese</b>	ban	1 = organische Lösungsvermittler 2 = Blei 3 = Asbest 4 = leer
<b>Medikamentenanamnese</b>	man	1 = Chloramphenicol 2 = Phenylbutazon 3 = Tuberkulostatika 4 = Sulfonamide 5 = mehrere der Genannten 6 = keine der Genannten
<b>Alkoholanamnese</b>	aan	1 = nicht oder im Rahmen 2 = exzessiv
<b>Anämiesymptome</b>	ans	1 = ja 2 = nein
<b>Infektanfälligkeit</b>	ins	1 = respiratorisch 2 = Harnwege 3 = sonstige 4 = nein
<b>Fieber</b>	fis	1 = ja 2 = nein
<b>hämorrhagische Diathese</b>	hds	1 = Petechien 2 = Hämaturie 3 = Epistaxis - Mundschleimhautblut. 4 = GI-Blutung 5 = Sehstörungen 6 = nein
<b>thromboembolische Ereignisse</b>	thrombos	1 = tiefe Beinvenenthrombose 2 = Lungenembolie 3 = Apoplex 4 = TIA

		5 = periphere DS
		6 = sonstige
		7 = AVK
		8 = keine
<b>sonstige Symptome</b>	sos	1 = ja
		2 = nein
		3 = Hautinfiltrate
<b>Allgemeinzustand</b>	alz	1 = ausreichend
		2 = reduziert
		3 = deutlich reduziert
<b>Lymphknotenschwellungen</b>	lyz	0 = nicht vorhanden
		1 = vorhanden
<b>Lebergröße</b>	leb	1 = normal
		2 = bis 2 cm unter Rippenbogen
		3 = mehr als 2 cm unter Rippenbogen
<b>Milzgröße</b>	mil	1 = normal
		2 = bis 2 cm unter Rippenbogen
		3 = mehr als 2 cm unter Rippenbogen
		4 = Riesensmilz
<b>Transformation in 2. MDS Subtyp Tag</b>	amt	
<b>Transformation in 2. MDS Subtyp Monat</b>	amm	
<b>Transformation in 2. MDS Subtyp Jahr</b>	amj	
<b>2. MDS Subtyp Blastenanteil KM</b>	abl	
<b>2. MDS Subtyp morpholog. Diagnose</b>	amdwho	siehe WHO-Klassifikation
<b>2. MDS Subtyp morpholog. Diagnose</b>	progress	1 = Progress
		2 = kein Progress
<b>Transformation in 3. MDS Subtyp Tag</b>	bmt	
<b>Transformation in 3. MDS Subtyp Monat</b>	bmm	
<b>Transformation in 3. MDS Subtyp Jahr</b>	bmj	
<b>3. MDS Subtyp Blastenanteil KM</b>	bbi	
<b>3. MDS Subtyp morpholog. Diagnose</b>	bmdwho	siehe WHO-Klassifikation
<b>regelmäßige Ery-Transfusion Tag Beginn</b>	drt	
<b>regelmäßige Ery-Transfusion Monat Beginn</b>	rtm	
<b>regelmäßige Ery-Transfusion</b>	rtj	

<b>Jahr Beginn</b>			
<b>Anzahl Ery-Transfusionen</b>	aeb		
<b>Anzahl Thrombo-Transfusionen</b>	atb		
<b>Transfusionen unter Therapie</b>	tther		0 = gleichbleibend 1 = abnehmend 2 = transfusionsfrei 3 = zunehmend
<b>Grunderkrankung</b>	grundkra		1 = Hodgkin 2 = NHL 3 = multiples Myelom 4 = MGUS 5 = Mamma-Ca 6 = SDCA 7 = benigne Krankheiten 8 = diverse
<b>Grunderkrankung Diagnosetag</b>	gktag		
<b>Grunderkrankung Diagnosemonat</b>	gkmonat		
<b>Grunderkrankung Diagnosejahr</b>	gkjahr		
<b>Remissionsstatus der GK</b>	remissio		
<b>Beginn der Therapie der GK Monat</b>	gkthebem		
<b>Beginn der Therapie der GK Jahr</b>	gkthebej		
<b>Ende der Therapie der GK Monat</b>	gktheenm		
<b>Ende der Therapie der GK Jahr</b>	gktheenj		
<b>Dauer der Therapie in Monaten</b>	dauergkt		
<b>Noxe vor MDS</b>	noxex		1 = Chemo 2 = Radiatio 3 = Radiojodtherapie 4 = Chemo und Radiatio 5 = diverse
<b>Zeit bis zum Progress in Monaten</b>	zeitprogress		
<b>Zeit bis zur Entwicklung einer AML in Monaten</b>	zeitaml		

#### 14. Literaturverzeichnis

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189.
2. Bennett J: The World Health Organization (WHO) classification of the acute leukemias and the myelodysplastic syndromes. *Intern J Hematol* 2000; 72: 131–133.
3. Brunning R, Orazi A, Germing U et al.: Myelodysplastic syndromes/neoplasms. In Swerdlow S, et al (EDT) WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2008.
4. Germing U, Neukirchen J, Haas R: The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Clinical Leukemia; Volume 2, Number 1 / February 2008: 34-38.*
5. MDS-Register Düsseldorf, Stand 04/2007. Diese nicht in Publikation befindlichen Daten entstammen dem MDS-Register zum Zeitpunkt 04/2007.
6. Nachtkamp K, Kuendgen A, Hildebrandt B, Gattermann N, Haas R, Germing U: Hematological Characteristics of Patients with Myelodysplastic Syndromes in the Light of WHO 2008 Proposals. *ASH Annual Meeting 2008. Poster 1658.*
7. Germing U: Myelodysplastische Syndrome: Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie. Shaker, 2002.
8. Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, Fonatsch C, Thalhammer-Scherrer R, Wessel S, Meidlinger P, Schwarzinger I, Geissler K, Lechner K, Valent P: The prognostic value of LDH in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1999; 94: (Suppl 1) A 4503.
9. Mohamedali A, Gäken J, Twine NA, Ingram W, Westwood N, Lea NC, Hayden J, Donaldson N, Aul C, Gattermann N, Giagounidis A, Germing U, List AF, and Mufti GJ (2007) Prevalence and prognostic significance of allelic imbalance by single-nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 110:3365-3373.
10. Gondek LP, Tiu R, O'Keefe, Sekeres MA, Theil KS, and Maciejewski JP (2008) Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD and MDS-derived AML. *Blood* 111:1534-1542.
11. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Hossfeld D, Haas R, Aul C: Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2001; 98(36): A-2272 / B-1940 / C-1824.
12. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, Rimsza L, Heaton R, Knight R, and Zeldis JB (2005) Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes. *New Engl J Med* 352:549-557.
13. List A, Dewald G, Bennet J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R; Myelodysplastic Syndrome-003 study investigators (2006) Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New Engl J Med* 355: 1456-1465.
14. Haase D: Cytogenetic Features in Myelodysplastic Syndromes. In Press.
15. Gattermann N, Retzlaff S, Wang Y-L, Berneburg M, Heinisch J, Wlaschek M, Aul C, Schneider W: A heteroplasmic point mutation of mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(CUN) in non-lymphoid cell lineages from a patient with acquired idiopathic sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 1996; 93: 845–855.

16. Gattermann N, Retzlaff S, Wang Y-L, Hofhaus G, Heinisch J, Aul C, Schneider W: Heteroplasmic point mutations of mitochondrial DNA affecting subunit I of cytochrome c oxidase in two patients with acquired idiopathic sideroblastic anemia. *Blood* 1997; 90: 4961–4972.
17. Gattermann N: From sideroblastic anemia to the role of mitochondrial DNA mutations in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2000; 24: 141–151.
18. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W: Primary myelodysplastic syndromes (MDS): analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 1992; 6: 52.
19. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torrabadella M, Garcia S, Irriguible D, San Miguel JF: Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989; 74: 395.
20. Pfeilstöcker M, Reisner R, Nosslinger T, Gruner H, Nowotny H, Tuchler H, Schlogl E, Pittermann E, Heinz R: Cross-validation of prognostic scores in myelodysplastic syndromes on 386 patients from a single institution confirms importance of cytogenetics. *Br J Haematol* 1999; 106: 455.
21. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lubbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trumper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C (2007) New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*, Aug 28 [Epub ahead of print].
22. Solé F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Cigudosa JC, Milla F, Ribera JM, Bureo E, Marquez ML, Arranz E, Florensa L (2005) Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 90:1168-1178.
23. Steidl C, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Germing U, Haase D (2008) Growing evidence for an underestimation of poor-risk cytogenetics in the international prognostic scoring system in myelodysplastic syndromes. *Clinical Leukemia* 6, in press.
24. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079-88.
25. Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A, Schneider W: Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: Validation of the Düsseldorf Score. *Leukemia* 1994; 8: 1906.
26. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Germing U: The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome; *Haematologica*, Vol 94, Issue 5, 729-732 doi:10.3324/haematol.2008.002063.
27. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Nachtkamp K, Aul C, Haas R, Gattermann N: Myelodysplastische Syndrome: das Düsseldorfer MDS-Register. *Klinische Onkologie* 2009/2010, Seite 85-94.
28. Fox F, Kundgen A, Nachtkamp K, Strupp C, Haas R, Germing U, Gattermann N, MD, PhD: Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only. *ASH Annual Meeting 2009*. Poster 1747.

29. List A et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):549-57.
30. S Yazji<sup>1,2</sup>, F J Giles<sup>1,2</sup>, A-M Tsimberidou<sup>1,2</sup>, E H Estey<sup>1,2</sup>, H M Kantarjian<sup>1,2</sup>, S A O'Brien<sup>1,2</sup> and R Kurzrock<sup>1,2</sup>: Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes, *Leukemia* (2003) 17, 2101–2106. doi: 10.1038/sj.leu.2403124 Published online 21 August 2003.
31. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2505-2511.
32. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, et al. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003;102(8):3025-3027.
33. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematologic responses to antithymocyte globulin. *Leukemia*. 2007;21(7):1436-1441.
34. Biesma DH, van den Tweel JG, Verdonck LF. Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1997; 79: 1548–1551.
35. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997; 99: 699–705.
36. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, Sauntharajah Y, Rivera M, Dunbar C *et al*. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002; 137: 156–163.
37. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith JC, Taetle R. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003; 120: 679–684.
38. Strupp C, Germing U, Aivado M, Missgeld E, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N: Thalidomide for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 2001; 25: (Suppl 1) A141.
39. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, du Randt M, Kaspar C, Goldberg C, Loew J, Dar S, Gezer S, Venugopal P, Zeldis J: Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, 15 August 2001, Vol. 98, No. 4, pp. 958-965.
40. Kuendgen A, Schmid M, Knipp S, Hildebrandt B, Fox F, Strupp C, et al: Results of a phase II trial with valproic acid (VPA) alone or in combination with all-trans-retinoic acid (ATRA) in 71 patients with myelodysplastic syndromes or SAML/MDS. *Leuk Res* 2005;29(Suppl. 1):S66.
41. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, et al: Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004;104(September (5)):1266–9.
42. Griffiths EA, Gore SD. DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2008;45(1):23-30.
43. Silverman LR, Mufti GL. Methylation inhibitor therapy in the treatment of myelodysplastic syndrome. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2(suppl 1): S12-S23.
44. Atallah E, Garcia-Manero G. Treatment strategies in myelodysplastic syndromes. *Cancer Invest*. 2008;26(2):208-216.

45. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006;106(8):1794-1803.
46. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer*. 2007;109(2):265-273.
47. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer*. 2007;109(6):1133-1137.
48. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(1):52-57.
49. Kantarjian H, Garcia-Manero G, O'Brien S, et al. Survival and efficacy of decitabine in myelodysplastic syndromes (MDS), analysis of the 5-day IV dosing regimen. *Blood*. 2007;110. Abstract 115.
50. Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, et al. Azacitidine (AZA) treatment prolongs overall survival (OS) in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens (CCR): results of the AZA-001 phase III study. *Blood*. 2007;110.
51. Nachtkamp K, Strupp C, Kuendgen A, Gattermann N, Haas R, Germing U: Clinical Outcome of 40 Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) after Treatment with Hypomethylating Agents: a Matched-Pairs Analysis. *ASH Annual Meeting 2008*. Poster 2687.
52. Nachtkamp K, Gattermann N, MD, PhD, Adler J, Haas R, Germing U, Kuendgen A: Influence of Different Treatment Modalities On the Prognosis of Patients with High Risk MDS Aged Above 60 Years. A Matched-Pairs Analysis. *ASH Annual Meeting 2009*. Poster 2769.
53. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2002;20(10): 2429-2440.
54. Mufti GJ, Fenaux P, Hellstrom-Lindberg E, et al. Treatment of highrisk MDS patients (pts) with -7/del(7q) with azacitidine (AZA) versus conventional care regimens (CCR): effects on overall survival (OS). *J Clin Oncol*. 2008;26. Abstract 7033.
55. Lim ZY, Ho AYL, Samuel J, et al. Outcomes of MDS patients with chromosome 7 abnormalities treated with 5-azacytidine. *Blood*. 2007;110. Abstract 1449.
56. Lyons RM, Cosgriff T, Modi S, et al. Results of the initial treatment phase of a study of three alternative dosing schedules of azacitidine (Vidaza®) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*. 2007; 110. Abstract 819.
57. Grövdal M, Khan R, Aggerholm A, et al. Maintenance treatment with azacitidine for patients with high risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia in complete remission after intensive chemotherapy. *Blood*. 2007;110. Abstract 818.
58. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):956-962.
59. Wijermans PW, Krulder JW, Huijgens PC, Neve P. Continuous infusion of low-dose 5-Aza-2'-deoxycytidine in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 1997;11(suppl 1):S19-S23.
60. Nachtkamp K, Kündgen A, Strupp C, Giagounidis A, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U: Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes

(MDS). *Leukemia Research* Volume 33, Number 8, August 2009, doi:10.1016/j.leukres.2008.12.019.

61. Jabbour E, Garcia-Manero G, Taher A, Kantarjian HM: Managing iron overload in patients with myelodysplastic syndromes with oral deferasirox therapy. *Oncologist*. 2009 May;14(5):489-96. Epub 2009 Apr 13.
62. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilieff D, Habr D, Domokos G, Roubert B, Rose C; on behalf of the EPIC study investigators: Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*. 2010 May 6. [Epub ahead of print]
63. Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. *Blood Rev*. 2008 Dec;22 Suppl 2:S35-41.
64. Schmid M. Iron chelation therapy in MDS: what have we learnt recently? *Blood Rev*. 2009 Dec;23 Suppl 1:S21-5.
65. List AF. Iron overload in myelodysplastic syndromes: diagnosis and management. *Cancer Control*. 2010 Jan;17 Suppl:2-8.
66. Strupp C, Nachtkamp K, Hildebrandt B, Kündgen A, Aivado M, Gattermann N, Haas R, Germing U: Cytogenetic response to thalidomide in 22 patients with myelodysplastic syndromes. *Onkologie* 2006;29(suppl 3):1-236. DGHO Leipzig 2006, P 526.
67. Appelbaum FR, Anderson J. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* 1998;12(September (Suppl. 1)):S25-9.
68. Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1998;21(February (3)):255-61.
69. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007;110(July (2)):345-52.

## 15. Veröffentlichungen

### 1) Originalarbeiten

**Nachtkamp K**, Kündgen A, Strupp C, Giagounidis A, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U: Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research* Volume 33 (8) : 1024-1028 2009.

Zipperer E, Pelz D, **Nachtkamp K**, Kündgen A, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Germing U: The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica – the Hematology Journal* Volume 94 (5): 729-732 2009.

### 2) Abstracts

#### a) Vorträge:

**Nachtkamp K**, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, Giagounidis A, Haas R, Germing U: C014 Influence of different treatment strategies on the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research* 2007; 31 (Suppl 1): 14.  
10. International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 2007 Florenz

Pelz D, **Nachtkamp K**, Kündgen A, Strupp C, Haas R, Germing U (2007) Influence of comorbidity factors on the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research* 2007; 31 (Suppl 1): 159.  
10. International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, 2007 Florenz

**Nachtkamp K**, Strupp C, Kündgen A, Gattermann N, Haas R, Germing U: Einfluss verschiedener therapeutischer Ansätze auf die Prognose von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS).  
Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2008 Wien. V492.

#### b) Poster:

Strupp C, **Nachtkamp K**, Hildebrandt B, Kündgen A, Aivado M, Gattermann N, Haas R, Germing U: Cytogenetic response to thalidomide in 22 patients with myelodysplastic syndromes. *Onkologie* 2006;29(suppl 3):1-236. DGHO Leipzig 2006, P 526

**Nachtkamp K**, Strupp C, Kuendgen A, Gattermann N, Haas R, Germing U: Clinical Outcome of 40 Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) after Treatment with Hypomethylating Agents: a Matched-Pairs Analysis. *Blood* 112 (11): 929-929 2008. ASH Annual Meeting 2008, San Francisco, CA. Poster 2687.

**Nachtkamp K**, Kuendgen A, Hildebrandt B, Gattermann N, Haas R, Germing U: Hematological Characteristics of Patients with Myelodysplastic Syndromes in the Light of WHO

2008 Proposals. Blood 112 (11): 585-585 2008. ASH Annual Meeting 2008, San Francisco CA. Poster 1658.

**Nachtkamp K**, Gattermann N, Adler J, Haas R, Germing U, Kuendgen A: Influence of Different Treatment Modalities On the Prognosis of Patients with High Risk MDS Aged Above 60 Years. A Matched-Pairs Analysis. Blood 114 (22): 1082-1083 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 2769.

Fox F, Kündgen A, **Nachtkamp K**, Strupp C, Haas R, Germing U, Gattermann N, MD, PhD: Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only. Blood 11 (22): 694-694 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 1747.

Kuendgen A, Strupp C, **Nachtkamp K**, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U: Varying Importance of Prognostic Factors in Subgroups of Myelodysplastic Syndromes Defined by Blast Count, Cytogenetic Risk Group, or WHO Classification. Blood 114 (22): 1086-1086 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA.

Kuengen A, Strupp C, **Nachtkamp K**, Hildebrandt B, Gattermann N, Haas R, Germing U: Relevance of Prognostic Factors in Different Subgroups of Myelodysplastic Syndromes. Leukemia Research 33S32-S33 2009. 10<sup>th</sup> International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Patras, Greece.

Germing U, **Nachtkamp K**, Strupp C, Hildebrandt B, Haas R, Giagounidis A, Kuendgen A, Gattermann N: Validation of the WHO Proposals for the Classification of Unclassifiable Myelodysplastic Syndromes. Leukemia Research 33S35-S35 2009. 10<sup>th</sup> International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Patras, Greece.

Kuendgen A, **Nachtkamp K**, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Germing U: Matched Pair Analysis of Conventional Regimens versus Hypomethylating Agents for the Treatment of Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes – an Analysis from the Duesseldorf MDS Registry. Leukemia Research 33S131-131 2009. 10<sup>th</sup> International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Patras, Greece.

### 3) Reviewarbeiten

Germing U, **Nachtkamp K**, Strupp C: Myelodysplastische Syndrome. Heutiger Standard von Diagnostik und Therapie. Internist. Prax. 49, 541-552 (2009).

Germing U, **Nachtkamp K**, Strupp C: Myelodysplastische Syndrome. Heutiger Standard von Diagnostik und Therapie. Tägl. Prax. 50, 531-542 (2009).

Germing U, **Nachtkamp K**, Strupp C: Assessing the Prognosis in Patients with Myelodysplastic Syndromes. Krebsmedizin 18 (2009) Nr. 2.

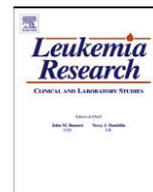
4) Buchbeiträge

Germing U, Haas Rainer. Myelodysplastische Syndrome, Kapitel 5: **Nachtkamp K**, Strupp C, Möller I, Hildebrandt B, Haas R, Germing U: Hämatologische Charakteristika von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen im Licht der WHO-Vorschläge von 2008. Düsseldorf University Press ISBN 978-3-940671-21-9.

Germing U, Strupp C, Kündgen A, **Nachtkamp K**, Aul C, Haas R, Gattermann N: Myelodysplastische Syndrome: Das Düsseldorfer MDS-Register. Klinische Onkologie 2009/2010, Seite 85-94. dup Verlag, Düsseldorf, 2009

## 16. Anhang

1. Nachtkamp K, Kündgen A, Strupp C, Giagounidis A, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U: Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). Leukemia Research Volume 33 (8) : 1024-1028 2009.



## Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS)

Kathrin Nachtkamp<sup>a,\*</sup>, Andrea Kündgen<sup>a</sup>, Corinna Strupp<sup>a</sup>, Aristoteles Giagounidis<sup>b</sup>, Guido Kobbe<sup>a</sup>, Norbert Gattermann<sup>a</sup>, Rainer Haas<sup>a</sup>, Ulrich Germing<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Haematology, Oncology, and Clinical Immunology, Heinrich-Heine-University, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Germany

<sup>b</sup> Department of Haematology, Oncology and Clinical Immunology, St. Johannes Hospital, An der Abtei 5-7, 47166 Duisburg, Germany

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 12 September 2008

Received in revised form

30 November 2008

Accepted 27 December 2008

Available online 30 January 2009

#### Keywords:

Myelodysplastic syndromes

Prognosis

Thalidomide

Valproic acid

Low-dose Ara-C

Antithymocyte globulin

Induction chemotherapy

Allogeneic transplantation

### ABSTRACT

Therapies for myelodysplastic syndromes (MDS) often achieve hematological responses but their impact on overall survival has generally not been evaluated. The Duesseldorf MDS Registry allowed us to perform matched-pair analyses to assess a possible survival benefit of treatment with thalidomide, valproic acid, low-dose Ara-C, antithymocyte globulin (ATG), induction chemotherapy, or allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). For all treatment modalities, lengthening of survival was restricted to certain subgroups of patients. With the exception of allo-SCT, MDS treatment was generally palliative. Recently, epigenetic treatment with demethylating agents proved to be the first therapy that can significantly prolong survival in patients with higher-risk MDS.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Based on morphological findings in the blood and bone marrow as well as results of cytogenetic analysis, the World Health Organization (WHO) has defined eight types of MDS [1–3]. Our current knowledge regarding their prognosis is based on the course of disease in patients receiving best supportive care only [2]. If therapy goes beyond BSC, patients require individualized, risk-adapted decisions weighing aggressiveness of disease type against possible treatment-related toxicity. However, the prognostic impact of various treatment approaches needs further clarification [4–9] because clinical trials, with few exceptions, usually concentrated on hematological improvement and/or decreased transfusion needs [10–18].

Significantly prolonged survival was demonstrated by three prospective randomized trials of epigenetic treatment in patients with high-risk MDS. In comparison to BSC, epigenetic treatment with 5-azacytidine or decitabine achieved an increase in median survival between 4 and 9.5 months [4–7]. Phase-III-studies of similar quality are not available for many other treatment modalities used in MDS. On the basis of the Duesseldorf MDS Registry, which

included more than 3000 patients since its opening in 1982, we performed a matched-pair analysis to compare best supportive care with a variety of other treatments, namely thalidomide, valproic acid, low-dose Ara-C, antithymocyte globulin (ATG), cytotoxic chemotherapy, and allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning.

### 2. Patients and methods

The Duesseldorf MDS Registry currently features a total of 3058 patients, 2449 of whom received BSC only, which included transfusion of red blood cells and/or platelets, antibiotic, antifungal, and antiviral agents, as well as administration of erythropoietin in patients with inadequate endogenous Epo levels.

The following drugs and treatment modalities were evaluated: thalidomide ( $n=55$ ), valproic acid ( $n=76$ ), low-dose Ara-C ( $n=65$ ), immunosuppressive treatment with antithymocyte globulin (ATG) ( $n=17$ ), intensive chemotherapy ( $n=172$ ), and allogeneic blood stem cell transplantation ( $n=39$ ). For the matching procedure, the following parameters were taken into account: age ( $\pm 5$  years), gender, blood cell counts, WHO type, International Prognostic Scoring System (IPSS) category, and IPSS cytogenetic risk group. Patients without karyotype analysis at the time of diagnosis were matched according to the Duesseldorf Score [19]. Matching was performed without weighing the year in which the diagnosis of MDS was made, since the natural course of MDS showed no significant difference between 1970 and 2005.

We are aware of the problem of choosing appropriate matching partners for patients with a long interval between diagnosis and start of therapy. Such patients may have a rather benign type of disease. This potential selection bias is particularly relevant for low-risk MDS, whereas patients with high-risk MDS who are candidates for intensive chemotherapy usually start such treatment within four weeks after diagnosis.

\* Corresponding author. Tel.: +49 211 2393410.

E-mail address: [knachtkamp@t-online.de](mailto:knachtkamp@t-online.de) (K. Nachtkamp).

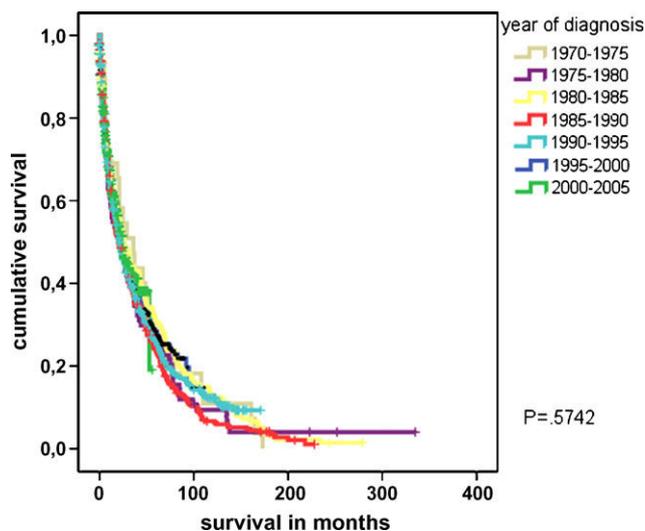


Fig. 1. Cumulative survival of BSC patients between the years 1970 and 2006.

If, for example, the median survival is 24 months in patients receiving best supportive care only, a median interval of 12 months before onset of specific therapy in one of the treatment groups would be highly suggestive of selection bias, because approximately 50% of patients potentially eligible for the treatment under consideration would no longer be alive at the time of possible treatment initiation. To facilitate the interpretation of our results, we provide the median time between diagnosis and therapy for each treatment group.

In a first step, each specific treatment was evaluated by comparing the median survival of the entire group of patients receiving the respective treatment with the median survival of a group of matched patients receiving BSC only. Subsequently, the evaluation was refined by splitting each treatment group into lower-risk MDS and higher-risk MDS. Lower-risk refers to IPSS low and intermediate-1 (named 0 and 1) or WHO types RA, RARS, RCMD and RCMD-RS; higher-risk refers to IPSS intermediate-2 and high (named 2 and 3) or WHO types RAEB I and RAEB II. If a group consisted of at least 12 patients it was further subdivided according to karyotype. Results of cytogenetic analyses were available in 76% of patients receiving specific therapy, compared to 26% of patients receiving BSC only. The probability of survival was estimated using the product limit method (Kaplan–Meier). Patients in this study were followed up until July 31st, 2007 with a median time of follow-up of 29 months.

### 3. Results

Cumulative survival curves of patients receiving BSC were compared regarding 5-year-intervals between 1970 and 2005. Fig. 1 shows no significant change in the natural course of disease, with median survival times varying between 51 months in the first observation period and 33 months in the latest 5-year-interval. We therefore concluded that the year of diagnosis did not confound the accuracy of the matching. Essential patient characteristics are given in Table 1. For all treatments evaluated, matching parameters showed no significant difference between treatment and control (BSC) group.

#### 3.1. Thalidomide

Fifty-five patients started thalidomide after a median of 17 months (range: 0–141) following diagnosis of MDS. Thalidomide was given over a median of 9 months (range: 0.4–38) at a dosage between 100 and 800 mg per day. The median survival of patients receiving thalidomide was 33 months, compared to 25 months in patients receiving BSC only. The difference was statistically significant ( $p = 0.0291$ , Fig. 2). No difference was noted for the risk of AML transformation. Interestingly, lower-risk patients (according IPSS or WHO) showed no significant survival benefit, whereas higher-risk patients lived significantly longer with thalidomide treatment than with best supportive care. For instance, thalidomide treatment in patients with an IPSS of 2 was associated with a median survival of

**Table 1**  
Distribution of WHO and IPSS subgroups within treatment groups.

WHO type	Thalidomide	VPA	ATG	Chemotherapy	ASCT
RA	4	5	5	6	2
RSCMD	13	16	2	13	2
RARS	1	1	0	0	0
RCMD	19	31	12	22	6
5q-Syndrome	3	1	1	0	0
RAEB I	12	15	1	29	8
RAEB II	12	13	1	76	11
CMML I	3	5	1	10	1
CMML II	1	1	0	10	0
RAEB-T/sAML	2	6	0	110	9
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>94</b>	<b>23</b>	<b>276</b>	<b>39</b>
<b>IPSS</b>					
Low	12	20	7	7	0
Intermediate 1	30	34	13	52	11
Intermediate 2	17	17	2	73	14
High	8	8	0	114	11
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>79</b>	<b>22</b>	<b>246</b>	<b>36</b>

57 months, compared to 10 months in the BSC group ( $p = 0.0015$ ). The benefit of thalidomide was less apparent but still significant when patients diagnosed with RAEB I and RAEB II were grouped together (31 vs 8 months,  $p = 0.021$ ). It should be noted that exclusion of patients who started thalidomide later than 12 months after diagnosis did not change the outcome of the survival analysis.

#### 3.2. Valproic acid (VPA)

Seventy-six patients received valproic acid as an HDAC inhibitor. The medication achieved trough levels of 80–120  $\mu\text{g/l}$ . Patients treated with VPA lived significantly longer (median: 48 months) than patients receiving BSC only (median: 29 months,  $p = 0.0325$ , Fig. 3). A median time of 17 months elapsed before VPA was started. The median duration of VPA treatment was 8 months (range: 0.3–30). When patients were classified according to IPSS there was no significant survival difference between VPA and BSC. When focusing on RAEB I, or RAEB I plus RAEB II, survival was significantly longer for patients treated with valproic acid (RAEB I: 48 vs 25 months,  $p = 0.0421$ ; RAEB I plus RAEB II: 46 vs 22 months,  $p = 0.019$ ).

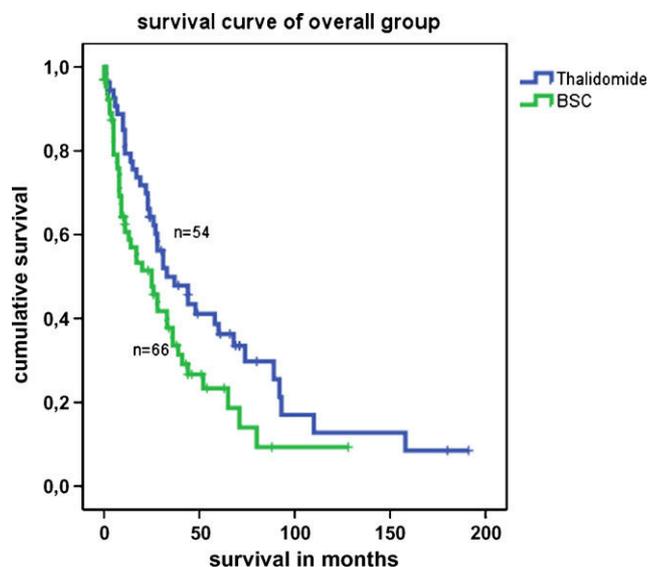


Fig. 2. Cumulative survival of the overall group treated with thalidomide.

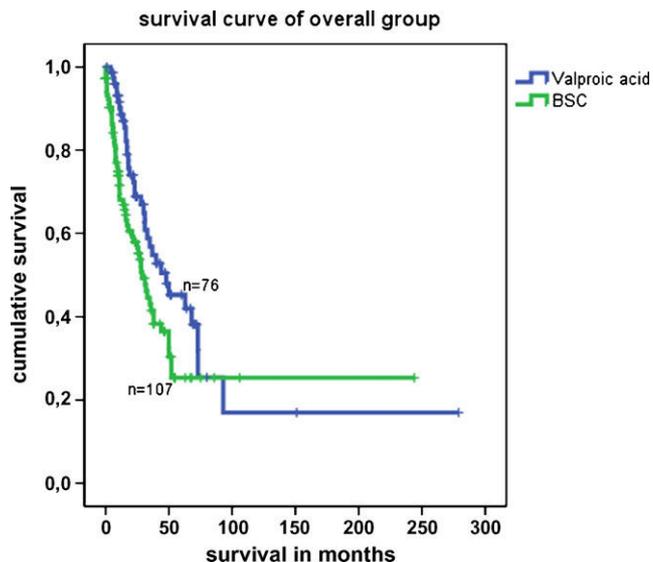


Fig. 3. Cumulative survival of the overall group treated with valproic acid.

If the analysis was confined to patients who started treatment less than 12 months after diagnosis ( $n=22$ ), no survival difference was detected between those receiving VPA and those receiving BSC. This is an example of the above-mentioned problem of a selection bias that is hard to avoid in retrospective matched-pair analyses.

### 3.3. Antithymocyte globulin (ATG)

Patients receiving ATG constituted a relatively heterogeneous group including 15 patients with RA/RCMD, one patient with RAEB, and one patient with CMML. Treatment was initiated at a median of 26 months after diagnosis. Median survival for the entire group of 17 patients was 158 months, compared to 61 months in the group of matched BSC patients ( $p=0.04$ , Fig. 4).

### 3.4. Low-dose Ara-C

The decision to initiate treatment with low-dose Ara-C was made after a median of 7 months following the diagnosis of MDS.

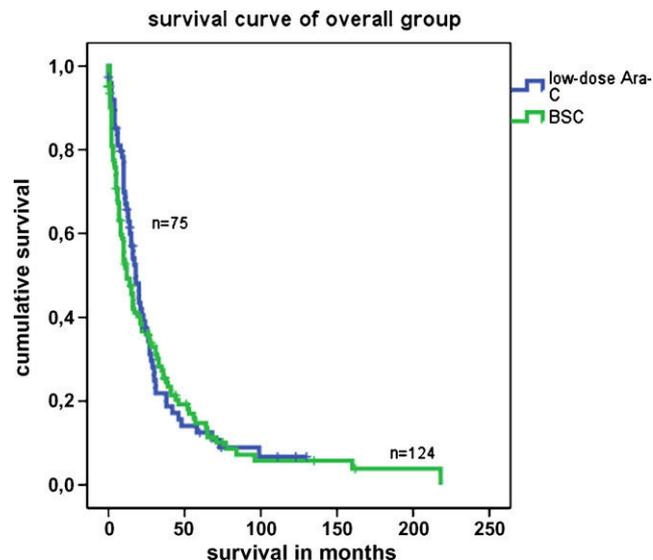


Fig. 5. Cumulative survival of the overall group treated with low-dose Ara-C.

For the entire group of patients who received low-dose Ara-C at a median dose of 20 mg per day over a median time of 2 months, survival did not differ significantly from that of patients receiving BSC only (18 vs 12 months,  $p=0.5348$ , Fig. 5). This was also true if the evaluation was restricted to patients who started treatment within 3 months after diagnosis. Neither was there a difference in patients belonging to the low-risk group. Only patients classified as IPSS 2 or 3 had a significantly longer survival if they received low-dose Ara-C instead of BSC (18 vs 7 months,  $p=0.0294$ ).

### 3.5. Induction chemotherapy

In general, the aforementioned therapies represent palliative treatment, which explains why the interval between diagnosis and treatment varied a lot. In contrast, the decision to embark on intensive cytotoxic chemotherapy was made relatively early following a confirmed diagnosis of MDS, i.e. within 1 month in our patient population. Therefore, selection bias is less likely than for the other treatment groups. In the entire group of 261 patients there was no significant survival difference between intensive chemotherapy and BSC (21 vs 14 months,  $p=0.36$ ). In light of this finding a detailed description of chemotherapy regimens appears unnecessary. Patients usually received one or two cycles of Ara-C combined with an anthracycline.

Since only a few patients with low-risk MDS received intensive chemotherapy, statistical evaluation of further prognostic factors was confined to the high-risk group ( $n=205$ ). As far as age is concerned, chemotherapy in patients younger than 60 was associated with a median survival of 22 months, which was not significantly different from the 14 months observed in matched patients who received BSC only ( $p=0.3068$ , Fig. 6). The same was true for patients older than 60 (21 vs 16 months,  $p=0.7946$ , Fig. 7). There was no marked difference in terms of leukemic transformation, which implies that induction chemotherapy did not significantly decrease the risk of progression to AML in patients with high-risk MDS.

### 3.6. Allogeneic stem cell transplantation (ASCT)

Thirty-nine patients, mostly belonging to the intermediate-2 or high-risk category (10 RCMD/RSCMD, 8 RAEB-I, 11 RAEB-II, 9 RAEB-T, and 1 CMML-I), were treated with allogeneic stem cell transplantation. The group as a whole derived a significant survival benefit (49 vs 14 months,  $p=0.04$ , Fig. 8) compared to BSC patients. This effect was even more pronounced (65 vs 8 months,  $p=0.0017$ ).

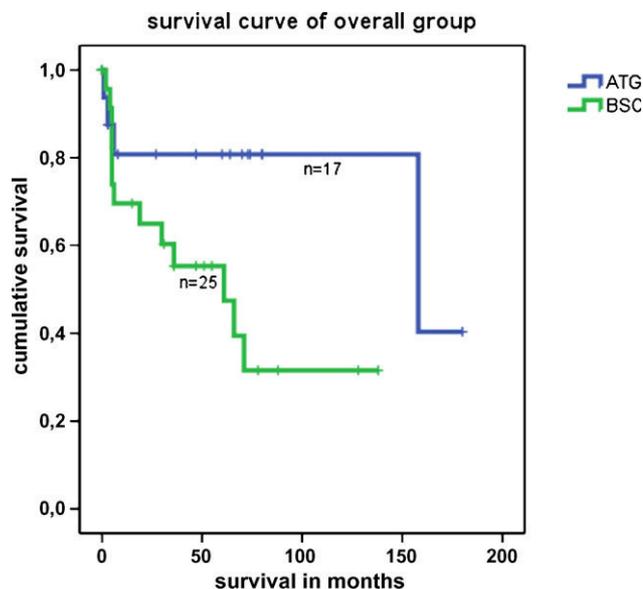


Fig. 4. Cumulative survival of the overall group treated with ATG.

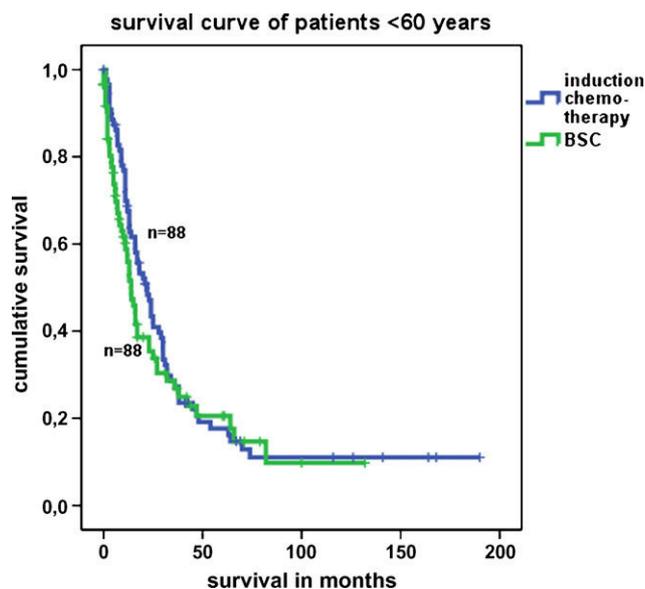


Fig. 6. Cumulative survival of patients aged under 60 years receiving induction chemotherapy.

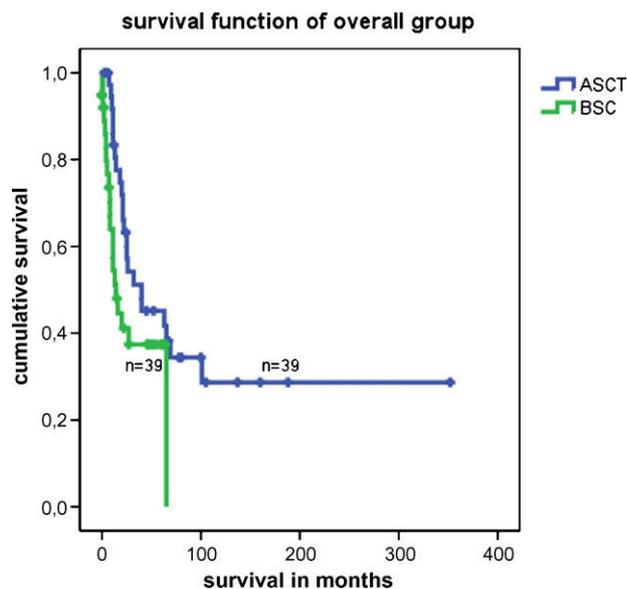


Fig. 8. Cumulative survival of the overall group receiving allogeneic transplantation.

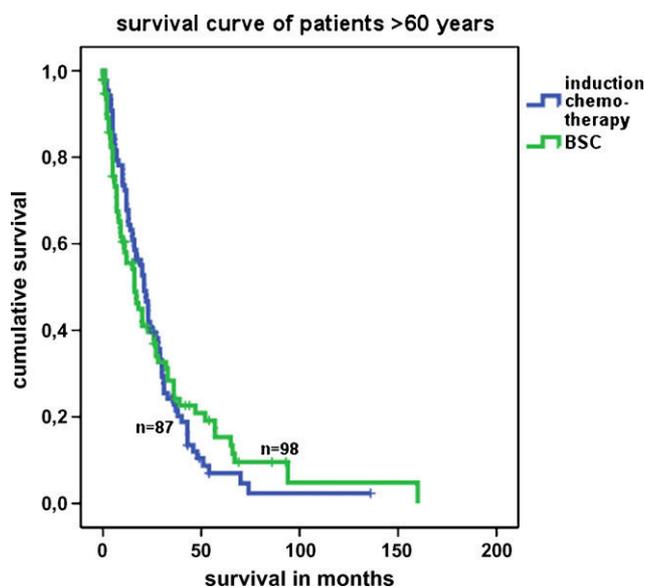


Fig. 7. Cumulative survival of patients aged over 60 years receiving induction chemotherapy.

in patients with an IPSS of 2 or 3. Accordingly, there was also a survival benefit from allo-SCT in the combined group of patients with RAEB-I, RAEB-II, and RAEB-T patients (32 vs 8 months,  $p=0.0008$ ) as well as the RAEB-I plus RAEB-II group (40 vs 8 months,  $p=0.001$ ). RAEB-I patients had the best prognosis (101 months with allo-SCT vs 27 months with BSC;  $p=0.0446$ ).

#### 4. Discussion

Trying to assess the survival benefit of different treatment approaches in MDS we performed a matched-pair analysis on the basis of 3058 patients entered into our registry since 1982. This relatively large data base may permit a meaningful evaluation of drugs that have not been investigated within prospective randomized phase-III-studies. Some of the treatments have been studied at our center in phase-II-trials, including thalidomide, valproic acid, ATG, and intensive chemotherapy.

For matched-pair analysis, we considered erythropoietin treatment to be part of best supportive care. There was only a small group of patients with endogenous EPO levels low enough to be considered for EPO treatment ( $n=71$ ). Accordingly, the number of patients receiving EPO solely was very small.

The survival probability of patients receiving BSC remained unchanged over about three decades, which is a sobering result that, on the other hand, allowed us to draw on a large cohort of match partners. Even though our matching criteria were relatively rigid, we were able to identify an appropriate counterpart for each of our patients in the various treatment groups. Accordingly, treatment groups and BSC patients showed no statistically significant differences regarding the matching criteria, i.e. age, gender, hematological parameters at diagnosis, and classification according to IPSS or WHO. Follow-up and patient care in our outpatient department were equally thorough in the treatment and BSC group. When matching was completed we focused our analysis on a single endpoint, namely length of survival after a confirmed diagnosis of MDS.

For the low-toxicity regimens like valproic acid, thalidomide or ATG, it turned out that patients receiving this kind of treatment showed significantly longer survival than their matched partners receiving best supportive care only. However, we soon realized that in patients treated with VPA the survival benefit disappeared if the interval between diagnosis and start of therapy was taken into account. This observation prompted us to reconsider the other treatment groups as well. It was interesting to see that thalidomide achieved a survival benefit irrespective of treatment being initiated earlier or later than 12 months after diagnosis. On the other hand, low-dose Ara-C or intensive chemotherapy do not appear to prolong survival in the majority of patients. These unfavourable results are unlikely to be attributable to selection bias. We have previously shown that only a small minority of high-risk patients achieve complete remission translating into long-term survival [20]. We also suggested that chemotherapy should mainly be used in patients with a good-risk karyotype. In patients with an unfavourable risk profile, intensive chemotherapy will probably be substituted by epigenetic treatment with hypomethylating agents in the near future.

At the time of this writing 41.3% of low-risk MDS patients are still alive. It is therefore conceivable that we may have underestimated, for unknown reasons, the treatment benefit in this group, irrespective of the treatment applied.

In summary, we have demonstrated that various types of treatment may improve hematological parameters or may even achieve remissions in MDS, without necessarily producing a significant prolongation of survival. This conclusion does not negate the beneficial effects of improved blood counts on the patients' quality of life.

Although we still lack a thorough understanding of the disease mechanisms involved in MDS, we should try to pursue patient-tailored treatment, similar to risk-adapted stratification of patients with AML which is based on cytogenetic and molecular genetic findings. However, it will take much time and effort to identify predictive factors that may guide clinical decision making in MDS. Such guidance is particularly desirable in the context of very demanding treatment modalities like allo-SCT.

### Conflict of interest

None.

### Acknowledgements

*Financial disclosure:* K. Nachtkamp, A. Kuendgen, C. Strupp, A. Giagounidis, N. Gattermann, R. Haas have no disclosures, and U. Germing was supported by Speakers honorarium Genzyme.

### References

- [1] Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000;72:131–3.
- [2] Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–88.
- [3] Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000;24:983–92.
- [4] Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20(May (10)):2429–40.
- [5] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106(April (8)):1794–803.
- [6] Saba HI, Bennett JM, Rosenfeld CS, Issa JP, de Castro C, DiPersio JF, et al. Advanced myelodysplastic syndromes (MDS): patient subset results of a phase III trial comparing decitabine (DAC) vs. supportive care (SC). *Leuk Res* 2005;29(1):S69–70.
- [7] Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, et al. Azacitidine (AZA) treatment prolongs overall survival (OS) in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens (CCR): results of the AZA-001 phase III study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007, November;110:817.
- [8] Appelbaum FR, Anderson J. Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* 1998;12(September (Suppl. 1)):S25–9.
- [9] Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transpl* 1998;21(February (3)):255–61.
- [10] Lim ZY, Killick S, Germing U, Cavenagh J, Culligan D, Bacigalupo A, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict haematological responses to anti-thymocyte globulin. *Leukemia* 2007;21(July (7)):1436–41.
- [11] Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004;18(March (3)):460–5.
- [12] Kuendgen A, Schmid M, Knipp S, Hildebrandt B, Fox F, Strupp C, et al. Results of a phase II trial with valproic acid (VPA) alone or in combination with all-trans-retinoic acid (ATRA) in 71 patients with myelodysplastic syndromes or SAML/MDS. *Leuk Res* 2005;29(Suppl. 1):S66.
- [13] Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004;104(September (5)):1266–9.
- [14] Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N, et al. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002;16(January (1)):1–6.
- [15] Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben du Randt M. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98(August (4)):958–65.
- [16] Candoni A, Raza A, Galili N, Simeone E, Buttignol S, Silvestri F, et al. Thalidomide alone or in combination with other agents for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 2007;31(May (Suppl. 1)):S119.
- [17] Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2006;30(April (4)):385–8 [epub 2005 October 10].
- [18] Zwierzina H, Suci S, Loeffler-Ragg J, Neuwirtova R, Fenaux P, Beksac M, et al. EORTC Leukemia Cooperative Group. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19(11):1929–33.
- [19] Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 1992;6(January (1)):52–9.
- [20] Knipp S, Hildebrandt B, Kuendgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007;110(July (2)):345–52.

2. Nachtkamp K, Strupp C, Kuendgen A, Gattermann N, Haas R, Germing U: Clinical Outcome of 40 Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) after Treatment with Hypomethylating Agents: a Matched-Pairs Analysis. *Blood* 112 (11): 929-929 2008. ASH Annual Meeting 2008, San Francisco, CA. Poster 2687.

# 2687 Clinical Outcome of 40 Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) after Treatment with Hypomethylating Agents: a Matched-Pairs Analysis

Sunday, December 7, 2008, 6:00 PM-8:00 PM

Hall A (Moscone Center)

Poster Board II-781

**Kathrin Nachtkamp**<sup>1\*</sup>, Corinna Strupp<sup>1\*</sup>, Andrea Kuendgen<sup>1\*</sup>, Norbert Gattermann<sup>2</sup>, Rainer Haas<sup>3\*</sup> and Ulrich Germing<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology, Oncology and Clinical Immunology, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

<sup>2</sup>Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

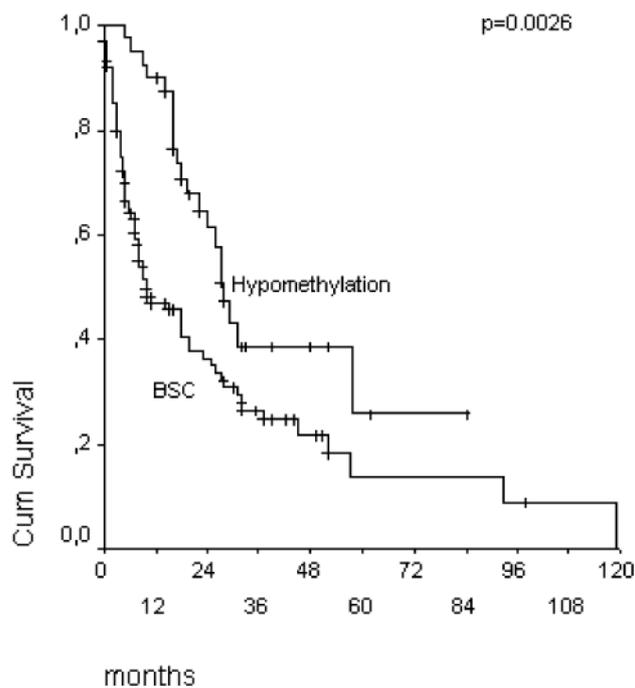
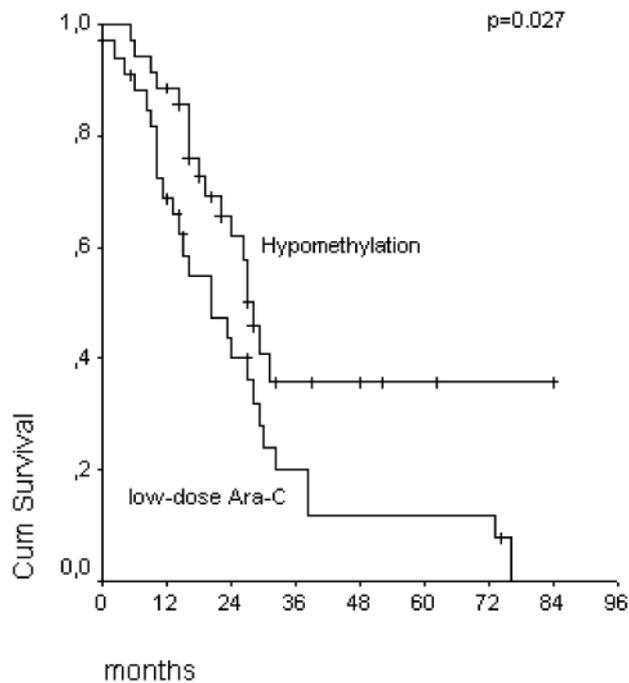
<sup>3</sup>Hematology, Oncology, Heinrich Heine University, Duesseldorf, Germany

**Introduction:** Patients with higher-risk MDS, especially those with an IPSS score of intermediate-2 or high, face a very poor prognosis with a median survival of 12 to 18 months. Allogeneic transplantation as a curative approach is an option for only a small percentage of patients. In phase-III-trials, hypomethylating agents demonstrated a survival benefit for this patient group. In order to validate the use of these compounds in clinical day-to-day practice, we analyzed 40 patients who underwent hypomethylating treatment with either decitabine or 5-azacytidine.

**Methods:** We performed matched-pairs analyses using the Düsseldorf MDS registry (n=3288). Patients with higher-risk MDS (INT-1, INT-2, or high-risk IPSS scores) at the time of treatment with hypomethylating agents (n=40) were compared with higher-risk MDS patients who received best supportive care (BSC) only (n=120) and with higher-risk MDS patients who underwent treatment with low-dose Ara-C (n=35). Patients were matched according to age, gender, WHO type, IPSS score and date of diagnosis. Each patient in the hypomethylating cohort was matched with three patients of the BSC cohort and one patient of the low-dose ara-C cohort. For 5 patients, no adequate match partner of the low-dose ara-C cohort could be assigned. Follow-up for survival was assured by contacting our outpatient department or primary care physician.

**Results:** The distribution of WHO types at time of diagnosis within the decitabine/5-azacytidine cohort was 10 RA/RCMD patients, 9 RAEB I, 16 RAEB II, 2 CMML I and 3 CMML II. Median age was 70 years. 10 patients belonged to the intermediate-1, 11 to the intermediate-2 and 18 patients to the high-risk group according to the IPSS score. In one patient, the IPSS score could not be assessed. All patients had progressed to at least RAEB II when treatment was initiated. 19 patients received decitabine and 21 patients were given 5-azacytidine. Median survival time in the hypomethylating cohort was 28 months, regardless of the type of hypomethylating treatment, compared with 10 months in the BSC cohort. Figure 1 shows the Kaplan Meier curve comparing 40 patients treated with hypomethylating agents with 120 patients who received BSC only (p=0.0026). Median survival time of the low-dose ara-C cohort was 20 months; although 5 patients of the hypomethylating cohort could not be assigned a match partner and therefore had to be withdrawn from the comparison

with low-dose ara-C, median survival in the remaining 35 patients of the hypomethylating cohort was still 28 months. Figure 2 shows the Kaplan Meier curve comparing the hypomethylating cohort with the low-dose ara-C cohort (p=0.027).  
Conclusions: Our data show that higher-risk MDS patients have a substantial survival benefit from treatment with hypomethylating agents as compared to both low-dose ara-C and BSC patients. Hypomethylating agents should be considered to be the treatment of choice in higher-risk MDS patients who are not candidates for allografting.



**Disclosures: Off Label Use:** Decitabine and 5-Azacytidine have been used on a compassionate need and have not been approved in Germany.. **Gattermann: Celgene:**

Speaker honorarium. **Germing:** *Janssen-Cilag, Celgene:* Research Funding, Speaker honorarium.

Blood 112 (11): 929-929 2008. ASH Annual Meeting 2008, San Francisco, CA. Poster 2687.

3. Nachtkamp K, Gattermann N, Adler J, Haas R, Germing U, Kuendgen A: Influence of Different Treatment Modalities On the Prognosis of Patients with High Risk MDS Aged Above 60 Years. A Matched-Pairs Analysis. *Blood* 114 (22): 1082-1083 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 2769.

# 2769 Influence of Different Treatment Modalities On the Prognosis of Patients with High Risk MDS Aged Above 60 Years. A Matched-Pairs Analysis

Oral and Poster Abstracts

Poster Session: Myelodysplastic Syndromes Poster II

Sunday, December 6, 2009, 6:00 PM-8:00 PM

Hall E (Ernest N. Morial Convention Center)

Poster Board II-745

**Kathrin Nachtkamp**<sup>1\*</sup>, Norbert Gattermann, MD, PhD<sup>2</sup>, Julia Adler<sup>3\*</sup>, Rainer Haas<sup>4\*</sup>, Ulrich Germing<sup>5\*</sup> and Andrea Kuendgen<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology, Oncology and Clinical Immunology, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

<sup>2</sup>Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

<sup>3</sup>Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

<sup>4</sup>Hematology, Oncology, Heinrich Heine University, Duesseldorf, Germany

<sup>5</sup>Hematology/Oncology, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

<sup>6</sup>Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology, Heinrich-Heine University, Duesseldorf, Germany

**Introduction:** Patients with high-risk MDS have a poor prognosis, partly attributable to a high rate of leukemic transformation. In this patient group, treatment approaches include hypomethylating agents, i.e. decitabine or 5-azacytidine, low-dose chemotherapy with cytosine arabinoside (LD-AraC), and induction chemotherapy as used in the treatment of acute myeloid leukaemia. Nevertheless, many patients, especially those aged above 60 years, receive best supportive care (BSC) only. In order to evaluate the use of hypomethylating agents, LD-AraC, and induction chemotherapy, we performed a matched-pairs analysis, comparing each of these interventions with matched BSC patients from the Düsseldorf MDS Registry, which now provides follow-up data on more than 3600 patients.

**Methods:** Sixty-seven patients with high-risk MDS aged over 60 were treated with hypomethylating agents, of whom 28 received decitabine, 33 received 5-azacytidine, and 6 received both drugs in succession. LD-AraC was given to 58 patients, and 87 patients underwent induction chemotherapy. A matched partner receiving only BSC was sought in the Düsseldorf MDS Registry for each patient in these treatment groups. Patients were matched according to age, gender, WHO type and IPSS score.

**Results:**

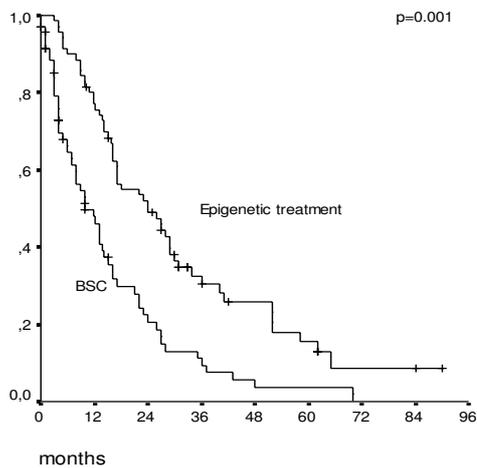
Median age of patients receiving hypomethylating agents was 70 years (60-79). The median survival time in this treatment group was 24 months, not differing significantly between patients treated with decitabine and those receiving 5-azacytidine. The median number of treatment cycles was 5 (1-31). Median survival time in the matched BSC patients was only 13 months (p=0.01).

Median age in the low-dose cytosine arabinoside group was also 70 years (60-81). Median survival time of patients receiving LD-AraC was 17 months, as compared to 11 months in the group of matched BSC patients (p=n.s.).

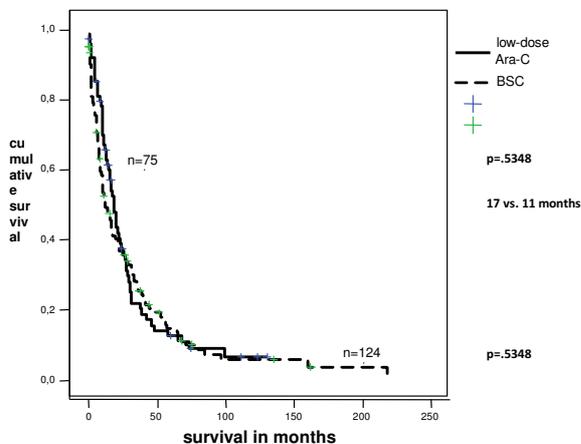
The median age in the induction chemotherapy group was 67 years (60-78) and the median

survival 21 months, as compared to 16 months in the matched BSC patients (p=n.s).  
 Conclusions: This data confirms that high-risk MDS patients derive a substantial survival benefit from treatment with hypomethylating agents as compared to best supportive care. The results of our retrospective matched-pairs analysis are in remarkable agreement with a large prospective clinical trial (AZA-001, Fenaux et al., Lancet Oncology 2009) that yielded a benefit in median overall survival of 24.4 vs. 15 months for 5-Aza vs. conventional care regimens (BSC, LD-AraC, induction CTx), and a benefit of 21.1 vs. 11.5 months in a subgroup analysis of 5-Aza vs. BSC. We observed no significant survival benefit for patients treated with LD-AraC or induction chemotherapy, as compared with BSC. Accordingly, hypomethylating agents should be considered treatment of choice in elderly high-risk MDS patients who are not candidates for allogeneic stem cell transplantation.

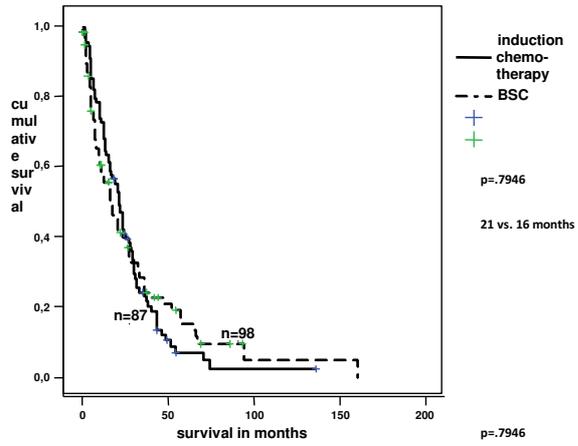
**Disclosures:** **Gattermann:** *Novartis, Celgene:* Honoraria, Participation in Advisory Boards on deferasirox clinical trials, Research Funding. **Germing:** *Novartis, Celgene:* Honoraria, Research Funding. **Kuendgen:** *Celgene:* Honoraria.



**survival curve of low-dose Ara-C vs. BSC patients**



survival curve of induction chemotherapy vs. BSC patients



Blood 114 (22): 1082-1083 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 2769.

4. Fox F, Kündgen A, Nachtkamp K, Strupp C, Haas R, Germing U, Gattermann N, MD, PhD: Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only. *Blood* 11 (22): 694-694 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 1747.

# 1747 Matched-Pair Analysis of 186 MDS Patients Receiving Iron Chelation Therapy or Transfusion Therapy Only

Oral and Poster Abstracts

Poster Session: Myelodysplastic Syndromes Poster I

Saturday, December 5, 2009, 5:30 PM-7:30 PM

Hall E (Ernest N. Morial Convention Center)

Poster Board I-769

**Frank Fox**<sup>1\*</sup>, Andrea Kündgen<sup>2\*</sup>, Kathrin Nachtkamp<sup>3\*</sup>, Corinna Strupp<sup>3\*</sup>, Rainer Haas<sup>4\*</sup>, Ulrich Germing<sup>5\*</sup> and Norbert Gattermann, MD, PhD<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hematology, Oncology and Clinical Immunology, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany, Düsseldorf, Germany

<sup>2</sup>Hematology and Oncology, University Hospital, Düsseldorf

<sup>3</sup>Department of Haematology, Oncology and Clinical Immunology, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

<sup>4</sup>Hematology, Oncology, Heinrich Heine University, Duesseldorf, Germany

<sup>5</sup>Hematology/Oncology, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

<sup>6</sup>Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany

**Introduction:** Patients with MDS, especially those with a lower-risk type of disease, are prone to develop iron overload, partly due to increased duodenal iron resorption triggered by ineffective erythropoiesis, but mainly as a consequence of chronic transfusion therapy. Transfusion dependency is clearly associated with a decreased likelihood of survival. It is less clear how far that association is attributable to the severity of the underlying bone marrow disease as opposed to toxic effects of iron overload. A large retrospective study from Spain recently showed that iron overload (serum ferritin >1000 ng/μl) was a significant prognostic factor for overall survival and leukemia-free survival. On multivariate analysis, the impact of iron overload was independent of transfusion requirement. If iron overload itself has an adverse effect on survival, iron chelation (IC) should do the opposite. This was indeed suggested by a partly retrospective and partly prospective observational study from France which showed a strong survival benefit from chelation therapy in patients with lower-risk MDS. We gathered that short of a prospective phase III trial, a retrospective matched-pair analysis might provide the best available data to identify a survival effect of iron chelation therapy in MDS.

**Methods:** Our matched-pair analysis included 93 patients with various types of MDS undergoing long-term chelation therapy, for whom we were able to identify 93 matched partners in the Düsseldorf MDS Registry (n=3552) who received supportive care only (SC, excluding iron chelation). Pairs were matched according to age at diagnosis, gender, MDS type according to WHO classification, and IPSS score. All 186 patients had iron overload, defined as serum ferritin of at least 500ng/μl. Patients were followed up until death or until June 30, 2009.

**Results:** Median age was 63 yrs in the iron chelation group and 67 yrs in the supportive care group (p=n.s.). In both groups, the distribution among WHO types was as follows: 4 RA, 7 RARS, 41 RCMD, 22 MDS with del(5q), 8 RAEB I, 7 RAEB-II, 4 CMML-I. Both groups showed

the following IPSS risk profile distribution: 37% low risk, 46% intermediate-I, 14% intermediate-II, and 3% high risk.

Median ferritin level in the chelated group was 1954 (498-7580), median ferritin level in the non-chelated group was 945 (508-5800).

In the IC group, patients received the following chelators: deferoxamine (n=54), deferiprone (n=5), deferasirox (n=32), deferoxamine or followed by deferasirox (n=12), and deferoxamine plus deferiprone (n=4).

The mean duration of the iron chelation was 28 months for Deferasirox and 39 months for Deferoxamine.

Among patients receiving iron chelation therapy, 52% died in the observation period, as compared with 58% in the SC group. Median survival time in the IC group was 74 months vs. 49 months in the SC group ( $p=0.002$ ). There was no significant difference regarding the risk of evolution into acute myeloid leukemia (AML). The cumulative risk of AML transformation between the IC group and the SC group was 10% vs. 12% two years after diagnosis, and 19% vs. 18% five years after diagnosis ( $p=0.73$ ).

**Conclusions:** Our data support the idea that iron chelation therapy results in improved overall survival of MDS patients, mainly by reducing the risk of non-leukemic death. Since this was a retrospective analysis of registry data, we cannot determine exactly which clinical complications (e.g. cardiac events or infections) were diminished. This goal must be achieved by a well-designed prospective clinical trial. Our results do not seem to confirm that iron chelation therapy decreases the risk of leukemic transformation. However, such an effect may require elimination of labile plasma iron in order to suppress oxidative stress. LPI levels were not available in this retrospective matched-pair analysis but should be included in prospective studies.

**Disclosures:** **Fox:** *Novartis:* Consultancy, Honoraria, Participation in advisory boards in desferasirox trials, Speakers Bureau. **Germing:** *Novartis:* Honoraria, Research Funding, Speakers Bureau. **Gattermann:** *Novartis:* Honoraria, Participation in Advisory Boards on deferasirox clinical trials.

Blood 11 (22): 694-694 2009. 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 1747.

## 17. Zusammenfassung

Patienten mit myelodysplastischen Syndromen zeigen im Gefolge verschiedener therapeutischer Optionen häufig ein hämatologisches Ansprechen. Allerdings ist in Ermangelung von Phase-III-Studien noch völlig unklar, ob hämatologisches Ansprechen mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist. Die im MDS Register Düsseldorf erfassten Daten von Patienten (n=3058) erlauben aufgrund der Größe des Datensatzes sowie der Anzahl und der detaillierten Dokumentation der erfassten Parameter erstmals matched-pair Analysen hinsichtlich eines potentiellen Überlebensvorteils verschiedener Therapien. Der Vorgang der matched-pair Analyse basierte auf dem Identifizieren möglichst gleicher Patientengruppen und beinhaltete die Parameter Alter, Geschlecht, Diagnosezeitpunkt, WHO Subtyp, Karyotyp, initiale Blutwerte (Hämoglobinwert, Leukozyten-, Granulozyten-, Thrombozytenzahl, LDH-Wert, EPO-Spiegel), IPSS und Düsseldorf Score. Die Analysen fokussierten zunächst auf den Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Gesamtgruppe aller MDS-Patienten, die einer Therapie zugeführt worden waren, und den ausschließlich supportiv behandelten Patienten. Im nächsten Schritt folgten Analysen der jeweiligen Therapiegruppen und ihre jeweiligen Matchpartner. Schließlich wurden, bei ausreichender Gruppengröße, Subgruppenanalysen hinsichtlich den MDS Risikogruppen gemäß WHO, IPSS oder Düsseldorf Score, gemäß des Karyotyps, der initialen Blutwerte, des Alters oder der Zeitabstände zwischen Diagnosezeitpunkt und Therapiebeginn oder des Zeitpunktes der Therapie durchgeführt. Die untersuchten Therapien umfassten die Eisenchelatoren ExJade und Desferal (n=93), Antithymozytenglobulin (n=23), Thalidomid (n=70), Valproinsäure (n=94), 5-Azacytidin (n=40) und Decitabin (n=37), low-dose Ara-C (n=58), intensive Chemotherapie (n=276) sowie die allogene Stammzelltransplantation (n=39). Diesen therapierten Patienten wurden Patienten gegenübergestellt, welche ausschließlich supportive Therapien, das heißt Bluttransfusionen oder hämatopoetische Wachstumsfaktoren, erhalten hatten. Der Einsatz von Valproinsäure und Thalidomid konnte nur bei einem Teil der Patienten zu einem Überlebensvorteil führen, während der Einsatz von Exjade, ATG, 5-Azacytidin, Decitabin und allogener Stammzelltransplantation für die Gruppe der Behandelten einen Überlebensvorteil bedingte. Kein Benefit konnte für die mit Induktionschemotherapie oder low-dose Ara-C im Vergleich zu supportiv Behandelten herausgearbeitet werden. Die Daten zeigen zudem, dass einzig die allogene Stammzelltransplantation eine kurative Therapie darstellt und alle übrigen untersuchten Maßnahmen palliativer Natur sind.

Obwohl matched-pair Analysen keinen adäquaten Ersatz für Phase-III-Studien darstellen, erlauben die vorliegenden Daten dennoch eine Einschätzung verschiedener Therapien und können für den Kliniker als wertvolle Entscheidungshilfen für die Therapieplanung bei MDS-Patienten herangezogen werden. Darüber hinaus können die hier gewonnenen Erkenntnisse Grundlagen für zukünftige Phase-III-Studien mit verschiedenen Substanzen oder neuer Kombinationsbehandlungen darstellen.