

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

**Untersuchung von Therapieergebnissen durch DNA-Methyltransferase-Inhibitoren
bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen und Akuten Myeloischen
Leukämien**

Dissertation

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

vorgelegt von
Julia Adler
2012

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

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

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Korreferent: Prof. Dr. med. Roland Meisel

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

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

Kathrin Nachtkamp, Norbert Gattermann, Julia Adler, Rainer Haas, Ulrich Germing and Andrea Kuendgen

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009. 114: Abstract 2769

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Allgemeines.....	6
1.1.1. Definition der MDS.....	6
1.1.2. Epidemiologie der MDS.....	6
1.1.3. Ätiologie der MDS.....	6
1.1.4. Diagnostik und Klassifikation der MDS.....	7
1.1.5. Klinik und Prognose der MDS.....	9
1.1.6. Therapieoptionen bei MDS.....	11
1.1.6.1. Intensive Chemotherapie.....	11
1.1.6.2. Allogene Stammzelltransplantation.....	11
1.2. Epigenetische Therapie.....	12
1.2.1. HDAC-Inhibitoren.....	12
1.2.2. Valproinsäure (VPA).....	12
1.2.3. DNA-Methyltransferase-Inhibitoren.....	12
1.2.4. Decitabine.....	13
1.2.5. 5'-Azazytidine (Vidaza).....	13
1.2.6. Kombinationstherapien.....	13
1.3. Kriterien für ein Therapieansprechen.....	13
2. Fragestellung und Zielsetzung.....	15
3. Methoden, Material und Statistik.....	16
3.1. Patienten.....	16
3.2. Medikamente.....	16
3.2.1. Decitabine.....	16
3.2.2. 5'-Azacytidine.....	17
3.2.3. AzaVatra-Studie.....	17
3.3. Material.....	17
3.3.1. Datenquellen.....	17
3.4. Dokumentation.....	18
3.5. Statistische Analyse.....	18
3.6. Zytogenetische Analysen.....	19
4. Ergebnisse.....	20
4.1. Eingangskriterien.....	20
4.2. Vortherapien.....	23

4.3. Chromosomenanalysen	25
4.3.1. Chromosomenanalysen und Einzelaberrationen bei Therapiestart.....	25
4.3.2. Chromosomenanalyse im Therapieverlauf	27
4.4. Verlauf der Laborparameter	28
4.5. Transfusionen	30
4.6. Nebenwirkungen	31
4.7. Therapieschema und Dosierungen	35
4.7.1. Decitabine.....	35
4.7.2. Azacytidin (AZA)	35
4.8. Abbruchkriterien.....	35
4.9. Definitives Schicksal und Todesursachen.....	36
4.9.1. Definitives Schicksal	36
4.9.2. Todesursachen	37
4.10. Transplantierte Patienten.....	38
4.11. Ausgewählte Patienten	40
4.12. Prognosekriterien.....	41
4.12.1. Prognosekriterien bezüglich des Gesamtüberlebens.....	41
4.12.2. Prognosekriterien bezüglich des Therapieansprechens	45
4.13. Ansprechen.....	48
4.13.1. Gesamtansprechen.....	48
4.13.2. Ansprechen der einzelnen Gruppen	48
4.13.3. Untersuchung des Ansprechens bezüglich der verschiedenen Medikamente	49
4.14. Kaplan-Meier-Überlebenskurven	50
5. Diskussion	52
6. Zusammenfassung	58
7. Abkürzungsverzeichnis	59
8. Abbildungsverzeichnis	61
9. Tabellenverzeichnis	61
10. Literaturverzeichnis.....	62
11. Danksagung.....	68
12. Eidesstattliche Versicherung.....	69

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

1.1.1. Definition der MDS

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind erworbene Knochenmarkerkrankungen, die vor allem bei Patienten des höheren Lebensalters auftreten und die durch periphere Zytopenien, eine normale bis erhöhte Zelldichte des Knochenmarks, ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie (AML), chromosomale Defekte in etwa der Hälfte der Fälle sowie einer unbehandelt eingeschränkten Lebenserwartung gekennzeichnet sind. Der Krankheitsverlauf kann sehr variabel von milden, über viele Jahre verlaufenden Formen mit Anämie bis hin zu akuten Krankheitsbildern mit raschem Übergang in eine AML reichen. Gemeinsam haben aber alle Formen der Myelodysplastischen Syndrome den Nachweis typischer Dysplasiezeichen der hämatopoetischen Zellen in Blut und Knochenmark [1].

1.1.2. Epidemiologie der MDS

In einer Studie, die alle diagnostizierten MDS-Patienten in der Region Düsseldorf erfasste, konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der MDS bei ca. 4-5/100.000/Jahr liegt und bei über 60jährigen sogar auf ca. 30/100.000/Jahr ansteigt; dabei überwiegen mit einem etwas höheren Anteil die männlichen Patienten. Die MDS gehören somit zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien im höheren Lebensalter und werden ebenso häufig diagnostiziert wie die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und das Multiple Myelom und sogar häufiger als akute Leukämien [2-3].

1.1.3. Ätiologie der MDS

Man unterscheidet primäre und sekundäre MDS. Die primären MDS machen über 90% der Fälle aus und die Ursache ist unklar. Bei Erstdiagnose sind bei ca. 40-50% dieser Patienten Chromosomenaberrationen nachweisbar [4]. Die sekundären MDS sind induziert durch vorangegangene Zytostatikatherapien, Radiatio oder kombinierte Radiochemotherapie oder durch organische Lösungsmittel (z.B. Benzol) [5]. Der Einfluss von Pestiziden, Haarfärbemitteln, Rauchen und anderen Lösungsmitteln als Auslöser eines MDS wird vermutet, ist aber bislang nicht gesichert. Bei einem sehr kleinen Teil der Patienten können angeborene genetische

Störungen als Ursache der MDS ausgemacht werden. So treten z.B. bei Patienten mit einer Fanconieanämie, einer Diamond-Blackfan-Anämie oder einer Dyskeratosis congenita ein MDS auf [6-8].

1.1.4. Diagnostik und Klassifikation der MDS

Myelodysplastische Syndrome weisen eine grundlegende Heterogenität bezüglich der Morphologie, der Zytogenetik sowie dem klinischen Verlauf auf. Eine Klassifikation wurde erstmals im Jahr 1982 von der French-American-British-Gruppe eingeführt, die sog. FAB-Klassifikation (Tab. 1). Als wichtigste definierende Klassifikationskriterien dienten der prozentuale Blastenanteil im peripheren Blut und Knochenmark, sowie der Prozentsatz von Ringsideroblasten im Knochenmark bzw. die Anzahl von Monozyten im Blut. Die daraufhin unterschiedenen 5 Untergruppen waren: Refraktäre Anämie (RA), refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB), RAEB in Transformation (RAEB/T) und chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) [9]. Durch die FAB-Klassifikation wurde erstmals die Diagnostik der MDS stark vereinfacht und es konnten gute prognostische Vorhersagen über den Verlauf, die Überlebenswahrscheinlichkeit sowie die AML-Transformationen der Patienten getroffen werden [10].

Die FAB-Klassifikation stellte die Grundlage für die 1999 von der *World Health Organisation* entwickelte WHO-Klassifikation dar (Tab. 2) [11]. Nach der neuen Klassifikation unterschied man 8 Untergruppen: Neben RA und RARS beschreibt die RCMD eine refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie; mit oder ohne Ringsideroblasten, d.h. mindestens 2 hämatopoetische Zelllinien müssen betroffen sein. Die RSCMD ist eine refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten. Die Untergruppe RAEB wurde nach dem medullären Blastenanteil aufgeteilt in RAEB I (Blastenanteil 5-9%) und RAEB II (Blastenanteil 10-19%). Unter dem 5q-Syndrom werden Veränderungen am langen Arm (q) von Chromosom 5 zusammengefasst. Da entsprechend der WHO-Klassifikation eine AML bereits bei einem Blastenanteil von 20% besteht, wurde die Untergruppe RAEBT nicht wieder aufgenommen. Die CMML, die je nach Blastenanteil nun unterteilt wurde in CMML I (<5% Blasten) und CMML II (<20% Blasten) wurde nicht mehr den MDS, sondern den myeloproliferativen Syndromen zugeordnet [12].

FAB-Typ	KM-Blasten (%)	KM-Ringsideroblasten (%)	Peripheres Blut, Blasten in %	Peripheres Blut Monozyten
RA	<5	<15	<1	-
RARS	<5	>15	<1	-
CMML	<20	-	<5	>1x 10 ⁹ /l
RAEB	5-20	-	<5	-
RAEB-T	20-30	-	>5	+/- >1x 10 ⁹ /l

KM = Knochenmark

Tabelle 1: FAB-Klassifikation [9]

WHO-Subtyp	Blastenanteil Blut	KM	Weitere Veränderungen
Refraktäre Zytopenie mit uniliniären Dysplasien (RCUD)	=/< 1%	< 5%	Einlinien-MDS (erythroetische Dysplasien)
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	=/< 1%	< 5%	Einlinien-MDS (erythroetische Dysplasie, >15% Ringsideroblasten im KM)
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)	=/< 1%	< 5%	Mindestens bilineäre Dysplasie
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS)	=/< 1%	< 5%	Mindestens bilineäre Dysplasie, >15% Ringsideroblasten im KM
Refraktäre Zytopenie mit Blastenüberschuss 1 (RAEB-1)	< 5%	5-9%	Einlinien- oder Mehrlinien-MDS, keine Auer-Stäbchen
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss 2 (RAEB-2)	5-19%	10-19%	Einlinien- oder Mehrlinien-MDS, evtl. Auer-Stäbchen
5q-Syndrom	< 5%	< 5%	Isolierter 5q-Defekt
Unklassifiziertes MDS (MDS-U)	=/< 1%	< 5%	Passt nicht in andere Kategorien

KM = Knochenmark

Tabelle 2: WHO-Klassifikation [11]

1.1.5. Klinik und Prognose der MDS

MDS stellen meist eine Ausschlussdiagnose dar. Die Patienten werden oft mit unklarer Anämie, Bi- oder Panzytopenie vorstellig. Die Klinik umfasst die Anämieerscheinungen, wie: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, blasse Haut und Schleimhäute, aber auch Infektionen, v.a. der oberen Atemwege und eine, durch die Thrombozytopenie resultierende, verstärkte Blutungsneigung, Petechien, Hämatome, Epistaxis und Zahnfleischbluten. Eine Hepatosplenomegalie sowie Lymphknotenschwellungen können vorkommen. Der Altersmedian liegt etwa bei 70 Jahren [3]. Die Diagnose wird anhand der Dysplasien in Blut- und Knochenmarkzellen gestellt. Bei MDS finden sich trotz zellreichem Knochenmark Zytopenien im peripheren Blut. Dieses Paradoxon wird als sog. ineffektive Hämatopoese bezeichnet [13-14].

Obwohl die WHO-Klassifikation sehr hilfreich ist bezüglich der Prognoseabschätzung von MDS-Patienten, kann sie dafür dennoch nicht alleinige Grundlage darstellen, da noch weitere wichtige Parameter die Prognose beeinflussen. Hierzu gehören unter anderem der Karyotyp, das Ausmaß der peripheren Zytopenien, die Transfusionsbedürftigkeit sowie der LDH-Wert im Serum und andere [15].

Die breiteste Anwendung für die Abschätzung des Risikos findet das „International Prognostic Scoring System“ (IPSS). (Tab. 3) [4]. In diesen fließen der Blastenanteil im Knochenmark, der Karyotyp sowie das Vorkommen peripherer Zytopenien mit ein.

Prognostische Variable	Score				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastenanteil im KM (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Zytogenetische Risikogruppe (Karyotyp)*	günstig	intermediär	ungünstig	-	
Periphere Zytopenien** (Anzahl betr. Linien)	0-1	2-3	-	-	
<p>* <ul style="list-style-type: none"> ▪ günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q); ▪ intermediär: weder Hoch- noch Niedrigrisiko, +8; ▪ ungünstig: komplexe (>= 3) Karyotypenveränderungen; Chromosom 7-Anomalien </p> <p>** <ul style="list-style-type: none"> ▪ weiße Zellreihe: <1,8 Gpt/l Granulozyten (= 1.800/µl); ▪ rote Zellreihe: <10 g/dl Hb; ▪ Thrombozyten: <100 Gpt/l (= 100.000/µl). </p>					
Risikogruppen					
niedrig	0				
intermediär I	0,5-1				
intermediär II	1,5-2,0				
hoch	>2				

Tabelle 3: Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) [4]

Risikogruppe IPSS	AML-Manifestation in 25% der Fälle (nach n Jahren)	Medianes Überleben (Jahre)
niedrig	9,4	5,7
intermediär I	3,3	3,5
intermediär II	1,1	1,2
hoch	0,2	0,4

Tabelle 4: Prognoseabschätzung durch den IPSS [4]

Daneben wurde das *WHO-adaptierte Prognostic Scoring System* (WPSS) entwickelt. Dieses berücksichtigt den WHO-Subtyp, den Karyotyp und den Transfusionsbedarf zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und ermöglicht ebenfalls die Identifikation von verschiedenen Risikogruppen [16].

1992 wurde der Düsseldorf-Score veröffentlicht, der ebenfalls erlaubt, bei Patienten, zu denen keine Zytogenetik vorliegt, drei Risikogruppen zu unterscheiden und zwar unter Berücksichtigung von Blastenanteil, Zellzahlen und LDH-Werten [2, 17].

1.1.6. Therapieoptionen bei MDS

Die Therapieoptionen orientieren sich bei MDS-Patienten sehr nach deren Risikoprofil und Alter. Patienten mit *low-* und *intermediate I-risk* werden überwiegend supportiv behandelt, was in erster Linie die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und Antibiotika beinhaltet. Darüber hinaus versucht man mit Wachstumsfaktoren und ggf. Eisenchelatoren zu behandeln. Bei jungen Patienten mit *intermediate II* - und *high-risk-* MDS wird die allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. Älteren Patienten mit Hochrisiko-MDS stehen als Möglichkeiten eine intensive Chemotherapie sowie eine epigenetische Therapie mit 5'-Azazytidine oder Decitabine zur Verfügung [18].

1.1.6.1. Intensive Chemotherapie

Die Intensive Chemotherapie ist eine Behandlungsoption bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko. Remissionsraten von 50 – 80% können erreicht werden, wobei das Rezidivrisiko hoch ist. Das Ansprechen der Therapie ist abhängig vom initialen Karyotyp: Patienten mit einem normalen Karyotyp haben eine recht gute Prognose. Sie erreichen mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 80% eine komplette Remission, wobei Patienten mit komplex verändertem Karyotyp in nur etwa der Hälfte der Fälle eine komplette Remission erreichen [19].

1.1.6.2. Allogene Stammzelltransplantation

Ein kurativer Therapieansatz ist in der allogenen Stammzelltransplantation zu sehen. Laut Studien liegt das Erreichen von andauernden kompletten Remissionen bei 29 – 40% [20-21]. Allerdings ist die Therapie nicht für alle Patienten geeignet, sie ist vor allem für jüngere Patienten < 60 Jahren mit Hochrisiko-MDS mit passendem HLA-identischen Spender vorgesehen.

1.2. Epigenetische Therapie

Epigenetische Veränderungen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Malignomen. Epigenetische Veränderungen bezeichnen Modifikationen der DNA, die zur Veränderung der Genexpression führen, die vererbt werden, aber reversibel sind. Diese Veränderungen beinhalten DNA-Methylierung, Beeinflussung der RNA sowie die Modifikation von Core-Histon-Proteinen, aber nicht die Veränderung der DNA-Sequenz selbst [22]. Pharmakologisch lassen sich epigenetische Veränderungen aufheben. Vorher inaktivierte Gene erhalten so wieder ihre Funktion.

Es gibt derzeit die epigenetisch wirksamen Medikamentengruppen Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi) und DNA-Methyltransferase-Inhibitoren (DNMT).

1.2.1. HDAC-Inhibitoren

Histon-Deacetylasen sind an der Modifikation von Chromatin beteiligt. Durch Histon-Deacetylierung liegt das Chromatin in einem transkriptionell inaktiven Zustand vor. Histon-Deacetylase-Inhibitoren heben diesen inaktiven Zustand auf und ermöglichen die Transkription von Tumorsuppressorgenen [23].

1.2.2. Valproinsäure (VPA)

VPA wird als Antikonvulsivum eingesetzt und kann als HDAC-Inhibitor ebenfalls eine Differenzierung in malignen Knochenmarkszellen auslösen. Zur Wirkungssteigerung kann all-trans Retinsäure (ATRA) eingesetzt werden. Valproinsäure kann bei MDS-Patienten mit niedrigem Risiko eingesetzt werden, um eine Verbesserung der Blutbildung zu erreichen [24].

1.2.3. DNA-Methyltransferase-Inhibitoren

Es gibt im menschlichen Genom bestimmte Bereiche, die eine hohe Dichte an CpG Dinukleotiden aufweisen. Diese sog. *CpG-Islands* befinden sich sehr häufig in regulatorischen Bereichen des Genoms [25]. Eine Methylierung dieser CpG-Islands resultiert in einer Repression der Transkription unter anderem von Tumorsuppressorgenen und anderen Genen, die an der Zellzyklusregulation beteiligt sind. Eine Hypomethylierung führt dagegen zu einer Reaktivierung. Zu den derzeit eingesetzten DNA-Methyltransferase-Inhibitoren (DNMT-Inhibitoren) gehören 5'-Azacytidine und Decitabine.

1.2.4. Decitabine

Decitabine ist zusammen mit 5-Azacytidine bereits 1964 als antileukämische Substanz entwickelt worden [26]. Eingesetzt wurden sie in klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit einer AML. Aufgrund von Nebenwirkungen sind diese Studien aber wieder abgebrochen worden.

Neuere Studien konnten allerdings zeigen, dass niedrig dosiertes Decitabine, einen Überlebensvorteil bei Patienten mit MDS und AML bewirkt und eine bedeutende Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten darstellt. Besonders scheinen Patienten der MDS-Subgruppe IPSS *high-risk* von der Therapie zu profitieren. Eine Verlängerung der durchschnittlichen Überlebenszeit, der Zeit bis zur AML-Transformation oder bis zum Tod sind zu verzeichnen sowie eine Erhöhung der Gesamtansprechrate [27].

1.2.5. 5'-Azacytidine (Vidaza)

5'-Azacytidine ist 2004 von der FDA (*Food and Drug Administration*) und 2008 von der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*) als Behandlung von MDS zugelassen worden [28-29]. Für 5'-Azacytidine konnte dabei eine Ansprechrate von ca. 50% nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Zeit bis zur leukämischen Transformation sowie die mediane Überlebenszeit wurden verlängert. Aufgrund geringer Nebenwirkungen erhöht 5'-Azacytidine die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu anderen Chemotherapien deutlich [30].

1.2.6. Kombinationstherapien

Der Vorteil von Kombinationsbehandlungen von DNMT- und HDAC-Inhibitoren wird in dem synergistischen antineoplastischen Effekt vermutet [22].

Es laufen derzeit Studien, die vielversprechende Ergebnisse für eine Kombinationstherapie aus Decitabine und VPA sowie 5-Azacytidine, VPA und ATRA zeigen [31-32, 43].

1.3. Kriterien für ein Therapieansprechen

Für die Beurteilung von Therapieerfolgen sind objektive Kriterien formuliert worden. Sie berücksichtigen den Blastenanteil in Blut und Knochenmark, zytogenetische Befunde, Transfusionsbedarf und Lebensqualität (Tab. 5) [33].

Komplette Remission (CR):

Knochenmark:

≤ 5% Myeloblasten, normale Ausreifung aller Zellreihen in wiederholten KM-Aspiraten

Peripheres Blut:

Ohne Substitution/ Wachstumsfaktoren: Hb > 11g/dl, ANZ > 1,0/nl, Thrombozyten > 100/nl, keine Blasten/
Dysplasie

Partielle Remission (PR):

Alle CR Kriterien (wenn abnormal vor Therapie) außer,

Knochenmark:

≥ 50% Blastenreduktion, aber > 5%

Marrow-CR:

Knochenmark:

≤ 5% Myeloblasten und ≥ 50% Blastenreduktion

Stabile Erkrankung (SD):

Keine PR, aber kein Hinweis auf Progress für mindestens 8 Wochen

Therapieversagen:

Tod unter Therapie oder Progress der Erkrankung durch Verschlechterung der Zytopenien, Blastenanstieg im KM oder Erreichen eines höheren FAB Typs.

Progress:

Für Patienten mit:

< 5% Blasten – Anstieg >5%

5-10% Blasten – Anstieg >10%

10-20% Blasten – Anstieg >20%

20-30% Blasten – Anstieg >30%

Sowie:

Mindestens 50%ige Abnahme ANZ, Thrombozyten, Hb-Reduktion um ≥ 2g/dl oder Transfusionsabhängigkeit

Tabelle 5: Therapieansprechen bei MDS (Übersetzt aus den IWG-Kriterien, Cheson BD, 2006 [33])

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die Prognose von Patienten, die an MDS erkrankt sind, ist schlecht. Vor allem diejenigen mit einem Hoch-Risiko-MDS haben eine mediane Lebenserwartung von nur 1-2 Jahren. Vor dem Hintergrund, dass epigenetische Veränderung einen wichtigen Pathomechanismus im Entstehen der MDS spielt, sind neue Medikamente entwickelt worden, die vielversprechende Ergebnisse vor allem bei Hoch-Risiko-Patienten zeigen.

Diese Arbeit untersucht Patienten mit MDS und sekundären akuten myeloischen Leukämien, die mit den hypomethylierenden Substanzen 5'-Azacytidine und Decitabine behandelt worden sind.

Folgende Fragestellungen sollen erarbeitet werden:

- Führt die Behandlung zu einer Verbesserung des Überlebens?
- Wie hoch ist die Ansprechrate?
- Sind beide Medikamente gleichwertig in ihrer Wirkung?
- Welche Nebenwirkungen sind aufgetreten?
- Gelingt die Identifikation prädiktiver Parameter, die eine Vorhersage über das Ansprechen auf die epigenetische Therapie treffen können?
- Welches ist das optimale Dosierungsschema?
- Können 5'-Azacytidine und Decitabine als Therapiestandard für Patienten mit MDS und Akuten Myeloischen Leukämien empfohlen werden?

3. Methoden, Material und Statistik

3.1. Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Krankheitsverlauf von 102 Patienten mit MDS und AML nach WHO-Klassifikation untersucht, die mit den hypomethylierenden Substanzen 5'-Azacytidine und/oder Decitabine behandelt worden sind. Die erste Behandlung wurde im Juni 2006, die letzte im Oktober 2008 begonnen. 35 dieser Patienten sind im Rahmen der Freiburger AML-Studie behandelt worden; 14 durch die Azavatra-Studie, 3 durch die EORTC-Studie und 7 nach dem Studiendesign der AZA 001 Studie.

Die Freiburger AML-Studie ist eine Phase-II Studie, die den Einsatz von niedrig dosiertem Decitabine bei älteren AML-Patienten, die nicht für Standardinduktion in Frage kommen, untersucht [48].

Die EORTC-Studie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ist ebenfalls eine Phase-II Studie und setzt niedrig dosiertes Decitabine bei Patienten mit primären oder sekundären MDS oder einer CMML ein, die ebenfalls für eine Intensive Therapie nicht geeignet sind [56].

Die AZA 001-Studie, eine randomisierte offene Phase-III-Studie, untersucht die Wirksamkeit von Azacytidine im Vergleich zu konventionellen Behandlungsregimes bei der Therapie von Patienten mit Hochrisiko-MDS. [30]

In der AzaVatra-Studie wird 5'-Azacytidine mit Valproinsäure (VPA) und All-trans-Retinsäure kombiniert (ATRA) [43]. Valproinsäure ist ein HDAC-Inhibitor. Göttlicher et al. konnten zeigen, dass es eine Differenzierung in malignen Knochenmarkzellen hervorrufen kann [57].

3.2. Medikamente

3.2.1. Decitabine

Decitabine wurde in einer Dosierung von 15 – 30 mg/m² als intravenöse Infusion über insgesamt 3 Tage gegeben (mit täglich 3 Infusionen über 3 Std. für Patienten der Freiburger AML-Studie oder 6x/d für jeweils 2 Stunden für Patienten, die an der EORTC-Studie 06011 teilgenommen haben). Nach 6 Wochen erfolgte der nächste Kurs.

3.2.2. 5'-Azacytidine

5'-Azacytidine wurde 7 Tage lang subkutan in einer Dosierung von 100mg/m²/d oder über 5 Tage mit einer Dosis von 75mg/m²/d appliziert (AZA 001 Studie) mit täglich wechselndem Injektionsort. 28 Tage später folgte der nächste Zyklus.

3.2.3. AzaVatra-Studie

Patienten der Azavatra-Studie haben zusätzlich zu 5'-Azacytidine (100mg/m²/d über 5 Tage) Valproinsäure und ATRA bekommen. Valproinsäure wurde am 4. Tag gegeben. In den ersten 4 Tagen betrug die VPA-Dosis ca. 10mg/kg, an den folgenden 4 Tagen ca. 15mg/kg.

ATRA ist in einer Dosierung von 80mg/m²/d (2x40mg/m²/d) über 7 Tage verabreicht worden. Die über 2 Wochen gemittelte Gesamtdosis lag dabei bei 40mg/m²/d.

3.3. Material

3.3.1. Datenquellen

Als Datenquellen standen zur Verfügung:

1. MDS-Register Düsseldorf

Das MDS Register ist eine elektronische Datenbank, die derzeit über 4000 Patienten umfasst und somit das weltweit größte MDS-Register darstellt. Mit Hilfe des Registers lassen sich Aussagen erarbeiten bezüglich der Epidemiologie von MDS, der Ätiologie, der Diagnostik und Klassifikation, der Prognose und der Therapie sowie prädiktive Parameter identifizieren. Dazu werden im Register u.a. erfasst: zytomorphologische Parameter in Blut und Knochenmark, die einheitliche Diagnostik nach WHO- und FAB-Klassifikation, klinische, hämatologische, zytogenetische und molekularbiologische Charakteristika sowie Noxenerfassung und Komorbiditäten.

2. Patientenakten

im Zentral- und Ambulanzarchiv des Universitätsklinikums Düsseldorf

3. Studienprotokolle

4. Das Patienten-Verwaltungssystem Medico

mit hinterlegten Befunden aller Patienten der Universität Düsseldorf seit 2005

5. Verlauf-Untersuchungen (follow up)

durch Kontakte mit Hausärzten und niedergelassenen Hämatologen und Onkologen.

3.4. Dokumentation

Bei der Auswertung wurden folgende Punkte berücksichtigt und als Excel-Tabellen angelegt: Geburtsdatum, Todesdatum, definitives Schicksal, Todesursache und eventuell vorliegende Therapieassoziation, Alter bei Erstdiagnose, Zeit zw. Erstdiagnose und Tod, Zeit zw. Therapiestart und Tod, Datum des Übergangs in eine AML, Zeit zw. Erstdiagnose und Therapiestart, Datum Transplantation, Zeit zw. Therapie und Transplantation, Vorliegen einer de novo AML, Datum des Therapiestarts, Anzahl der Zyklen, Vortherapien – Anzahl und Art, Datum der Erstdiagnose, WHO- und FAB-Klassifikation bei Erstdiagnose und bei Therapiestart, Zytogenetik und Knochenmarksblasten bei Erstdiagnose und Therapiestart, Epigenetik, IPSS und WPSS zu Therapiestart, Blutbild (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten, periphere Blasten) bei Therapiestart, Anzahl applizierter Zyklen sowie zu jedem Zyklus: Datum, Dosis, Remission und entsprechende WHO-Klassifikation, KM-Blasten, Zytogenetik, Blutbild, Transfusionen, Nebenwirkungen.

3.5. Statistische Analyse

Der Datenerhebung diente das Computerprogramm Microsoft Excel.

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms SPSS für Windows. Angestrebt war die Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten durch das von KAPLAN und MEIER vorgeschlagene Verfahren (1985). Gewertet wurde ausschließlich der Todeszeitpunkt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch lebten oder als „lost-to-follow-up“ galten, wurden zensiert. Die nicht-parametrischen Testverfahren nach MANTEL-COX und BRESLOW (COX 1972) wurden verwendet, um die Güte der Überlebensverteilung für 2 oder mehr Untergruppen zu überprüfen. Das Signifikanzniveau lag bei $p = 0,05$.

3.6. Zytogenetische Analysen

Die Chromosomenanalyse wurde im Institut für Humangenetik und Anthropologie (Leitung Prof. Dr. rer. nat Brigitte Royer-Pokora) nach den dortigen Standards durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Eingangskriterien

Insgesamt sind 102 Patienten über einen Zeitraum von 4/2009 – 8/2010 retrospektiv untersucht und 5 verschiedenen Gruppen zugeordnet worden. Gruppe 1 umfasst 43 Patienten, die zu Therapiebeginn ein MDS einschließlich einer RAEBT aufwiesen. Initial, also zum Zeitpunkt der Feststellung der Erkrankung, war die RAEB II das häufigste Krankheitsbild (16 Patienten) dieser Gruppe. Zum Zeitpunkt des Therapiestarts hatten bereits 11 Patienten eine AML bzw. eine RAEBT.

Gruppe 2 besteht aus 28 Patienten, die zum Therapiestart an einer AML erkrankt sind, die sich aus einem MDS entwickelt hat. Am häufigsten lag bei Erstdiagnose eine RAEB II vor (13 Fälle).

In Gruppe 3 sind 13 Patienten, die alle seit Erstdiagnose eine AML haben.

In Gruppe 4 und 5 sind Patienten erfasst, die transplantiert worden sind. 8 Patienten (Gruppe 4) haben erst eine Transplantation erhalten und sind anschließend mit hypomethylierenden Substanzen behandelt worden. Initial hatten die meisten Patienten bereits eine AML (50%); bei Therapiebeginn sogar 63%. Patienten in Gruppe 5 wurden erst im Anschluss an die hypomethylierende Therapie transplantiert. Auch hier war das häufigste Krankheitsbild die AML (bei Erstdiagnose 6 Patienten; bei Therapiestart 7 Patienten).

Bei allen Patienten konnte eine Verschlechterung des Erkrankungssubtyps vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Startpunkt der Therapie festgestellt werden.

Das Patientenkollektiv umfasst 42 Frauen und 60 Männer. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 68,9 Jahre (28,9 – 86,5) (Tabelle 1).

Nr.	Patienten- gruppe	n (%)	Geschlecht	Alter ED (med/range)	FAB ED	FAB Th	WHO ED	WHO Th
1	Pat. mit MDS (inkl. RAEBT) (FAB)	43 (42,2)	w = 12; m = 31	69,3 (54,7 - 77,8)	RA = 7 RARS = 2 RAEB = 23 CMML = 5 RAEBT = 5 Unclass = 1	RA = 4 RAEB = 23 CMML = 5 RAEBT = 11	RA = 2 RARS = 1 RCMD = 5 RSCMD = 1 RAEBI = 7 RAEBII = 16 CMMLI = 2 CMML II = 3 AML = 5 unclass = 1	RCMD = 4 RAEBI = 3 RAEBII = 20 CMMLI = 2 CMMLII = 3 AML = 11
2	Pat. mit AML aus MDS	28 (27,5)	w = 12; m = 16	70,9 (60,3 - 86,5)	RA = 5 RARS = 3 RAEB = 13 CMML = 6 RAEBT = 1	AML = 28	RA = 1 RCMD = 3 RARS = 2 RSCMD = 1 RAEBI = 4 RAEBII = 9 CMML = 2 CMMLI = 2 CMMLII = 2 AML = 1 5q-Syndrom = 1	AML = 28
3	Pat. mit de novo AML	13 (12,7)	w = 6; m = 7	70,3 (61,4 - 81,7)	AML = 13	AML = 13	AML = 13	AML = 13
4	1. Transpl. 2. Therapie	8 (7,8)	w = 7 m = 1	56,5 (28,9 - 58,6)	RA = 1 RAEB = 2 CMML = 1 AML = 4	RA = 1 RAEB = 1 CMML = 1 AML = 5	RCMD = 1 RAEBI = 1 RAEBII = 1 CMMLII = 1 AML = 4	RCMD = 1 RAEBII = 1 CMMLI = 1 AML = 5
5	1. Therapie 2. Transpl.	10 (9,8)	w = 5; m = 5	57,8 (38,9 - 70)	RAEB = 2 CMML = 1 RAEBT = 1 AML = 6	RAEB = 2 CMML = 1 RAEBT = 1 AML = 5 CR = 1	RAEBII = 2 CMMLII = 1 AML = 7	RAEBII = 2 CR = 1 CMMLII = 1 AML = 6

Tabelle 6: Patientengruppen

Die Tabelle 7 zeigt das zu Beginn der Therapie vorliegende Blutbild der Patienten. Fast alle Patienten wiesen ein pathologisches Blutbild auf. Bis auf 3 Ausnahmen hatten alle Patienten eine Anämie ($Hb < 12,0 \times 10^3/\mu l$ bei ♀ und $< 14,0 \times 10^3/\mu l$ bei ♂). Normale Erythrozytenzahlen ($3,8-5,2 \times 10^6/\mu l$ bei ♀ und $4,4-5,9 \times 10^6/\mu l$ bei ♂) wiesen 6 Patienten auf. Bei 88 Patienten lag eine Thrombozytopenie ($< 140-440 \times 10^3/\mu l$) vor, 1 Patient hatte eine Thrombozytose ($> 140-440 \times 10^3/\mu l$) und 13 wiesen normale Thrombozytenzahlen auf. Normale Leukozytenzahlen lagen bei 13 Patienten vor. 64 hatten eine Leukopenie ($< 4,3-10,0 \times 10^3/\mu l$), 25 eine Leukozytose ($> 4,3-10,0 \times 10^3/\mu l$).

Nr.	Patientengruppe	KM-Blasten	Hb	Thrombozyten	Leukozyten	Erythrozyten	Periphere Blasten
1	Pat. mit MDS (inkl. RAEBT) (FAB)	14 (1 - 29)	9,5 (5,8- 15,3)	37 (10 - 252)	3 (0,3 - 30,8)	2,21 (1,66 - 5,73)	3,5 (0-32)
2	Pat. mit AML aus MDS	41 (31 - 91)	9,2 (7,6 - 15,3)	26 (7 - 839)	6 (0,3 - 59,4)	3,14 (2,03 - 4,29)	6 (0-84)
3	Pat. mit de novo AML	56 (30 - 95)	8,7 (6,6 - 10,5)	33 (10 - 331)	3,5 (0,7 - 13,3)	3 (2,23 - 3,47)	16 (1-72)
4	1. Transpl. 2. Therapie	43 (1 -74)	9,65 (7,9 - 11,4)	40 (28 - 123)	5,45 (0,7 - 54)	3,02 (2,48 - 3,84)	25,5 (1-85)
5	1. Therapie 2. Transpl.	20 (2 - 37)	10,7 (7,4 - 11,8)	24 (10 - 305)	1,85 (0,7 - 23,1)	3,46 (2,65 - 4,05)	1 (0-5)

Tabelle 7: Blutbild bei Therapiestart

Einheiten: Blastenanteil in %; Hämoglobin in g/dl; Thrombozyten in $\times 10^3/\mu\text{l}$; Leukozyten in $\times 10^3/\mu\text{l}$; Erythrozyten in $\times 10^6/\mu\text{l}$.

Tabelle 8 zeigt, dass zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 22 Patienten (21,6%) einen normalen Karyotyp hatten und 75 (73,5%) chromosomale Defekte aufwiesen. Bei 5 (4,9%) Patienten lag keine Chromosomenanalyse vor.

Die Einteilung der Karyotypen in die Kategorien *günstig*, *intermediär* und *schlecht* ergab, dass insgesamt 9 Patienten einen günstigen Karyotyp hatten, 34 einen intermediären und 54 einen schlechten. Mithilfe der Karyotypen konnten für jeden Patienten Risikoscores berechnet werden. Einen niedrigen IPSS hatte nur 1 Patient, einen intermediären (I) 2 Patienten, einen intermediären (II) hatten 21 Patienten und einen hohen wiesen 26 Patienten auf. 15 Patienten hatten einen hohen und 14 Patienten einen sehr hohen WPSS.

Nr.	Patientengruppe	Karyotyp (normal vs aberrant)	günstig /intermediär / schlecht	IPSS	WPSS
1	Pat. mit MDS (inkl. RAEBT)	normal = 7 aberrant = 33 k.A.m. = 3	günstig = 8 intermediär = 7 schlecht = 25 k.A.m. = 3	Niedrig = 1 Intermediär(II) = 15 hoch = 24 k.A.m. = 3	hoch = 11 sehr hoch = 14 k.A.m. = 7
2	Pat. mit AML aus MDS	normal = 5 aberrant = 22 k.A.m. = 1	intermediär = 12 schlecht = 15 k.A.m. = 1	Intermediär(II) = 1	-
3	Pat. mit AML aus AML	normal = 5 aberrant = 8	intermediär = 6; schlecht = 7	-	-
4	1. Transpl. 2. Therapie	normal = 2 aberrant = 6	intermediär = 5 schlecht = 3	intermediär(I) = 1 Intermediär(II) = 2	hoch = 2
5	1. Therapie 2. Transpl.	normal = 3 aberrant = 6 k.A.m. = 1	günstig = 1 intermediär = 4 schlecht = 4 k.A.m. = 1	Intermediär(I) = 1 Intermediär(II) = 3 hoch = 2 k.A.m. = 4	hoch = 2 sehr hoch = 1 k.A.m. = 7

Tabelle 8: Karyotypen und Risikoscores bei Therapiebeginn

4.2. Vortherapien

Von 102 Patienten sind 47 (46,1%) vorbehandelt worden bevor sie mit demethylierenden Substanzen therapiert worden sind. Bei einem Patienten waren mögliche Vorbehandlungen im Nachhinein nicht mehr zu eruieren.

Die meisten Patienten dieser Patienten, die vorbehandelt worden sind, (57%) haben nur eine Vortherapie erhalten.

Sehr häufig sind folgende Substanzen eingesetzt worden: Hydroxyurea, EPO, Valproinsäure und im Rahmen der AMLSG-Studien: Cytarabin, Idarubicin und Etoposid.

Tabelle 9 zeigt Anzahl und Art der Vortherapien der verschiedenen Patientengruppen.

Gruppe (N)	Vortherapie vs. keine Vortherapie	N	%	Anzahl Vortherapien (N)	Anzahl Patienten (N)	Art Vortherapie
1 (43)	Keine Vortherapie	30	69,8			
	Vortherapie:	13	30,2	1	10	2xHydroxyurea; 3xEPO; AMLSG (Cytarabin, Idarubicin; ATRA); HAM-HAM-Doppelinduktion+TAD-Konsolidierung + 3Zyklen AT/AC-Erhaltungstherapie 2xValproinsäure; Idarubicin/Cytarabin (Induktionstherapie nach dem Düsseldorfer Altersprotokoll)
				2	2	EPO/G-CSF+Valproinsäure/ ATRA EPO+Valproinsäure
				3	1	Thalidomid+Farnesyltransferase-inhibitor+G-CSF
2 (28)	Keine Vortherapie	11	39,3			
	Vortherapie	17	60,7	1	9	Low-dose Cytarabin; 2xHydroxyurea, 2xEPO; AMLSG (Cytarabin; Idarubicin; Etoposid); 2xEPO/G-CSF; Cytarabin+Idarubicin (Induktionstherapie Düsseldorfer Altersprotokoll)
				2	5	EPO+Hydroxyurea; AMLSG(Idarubicin,Cytarabin;ATRA); ICE/Valproinsäure+AMLSG(Idarubicin,Cytarabin;ATRA) Valproinsäure+G-CSF Idarubicin+Cytarabin+Hydroxyurea Valproinsäure/ATRA+G-CSF
				3	3	Valproinsäure+Hydroxyurea+Cytarabin; EPO+Valproinsäure+Cytarabin; EPO+Thalidomid+Valproinsäure+ATRA
3 (13)	Keine Vortherapie	9	69,2			
	Vortherapie	4	30,8	1	4	2xHydroxyurea; Cytarabin; MTC (Mitoxintrone, Topotecan, Cytarabin)
4 (8)	Keine Vortherapie	0	0			
	Vortherapie	8	100	1	2	2xallo PBST
				2	3	Induktion(2x)(Cytarabin+Idarubicin+ Etoposid)+allo PBST; Allo KM-Transpl.+allo PBST; Low-dose Cytarabin+allo PBST
				3	2	AMLSG(2xInduktion:Alexan, Daunorubicin;2xKonsolidierung:Cytarabin)+FLA- Ida(Fludarabin; Cytarabin; Idarubicin)+allo PBST; AMLSG/HAM-HAM/TAD+HAM+allo PBST
			5	1	AMLSG(2xInduktion:Cytarabin;Daunorubicin; 1xPostremission:Cytarabin)+Busulfan/autologe PBST+Cytarabin+Melphalan/autologe PBST+allo PBST	
5 (10)	Keine Vortherapie	5	50			
	Vortherapie	5	50	1	2	HAM; AMLSG (Cytarabin,Idarubicin;Etoposid)
				2	2	AMLSG+AHAM AMLSG+Hochdosis Cytarabin
				3	1	AMLSG-Studie: ICE-ATRA+MTC+ Multikinaseinhibitor Sorafenib;

Tabelle 9: Anzahl und Art der Vortherapien

Erläuterungen der Induktionstherapien:

AMLSG (*AML Study Group*)

- Cytarabin, Idarubicin, Etoposid
- ICE-ATRA, MTC, Sorafenib
- Cytarabin, Daunorubicin
- Alexan, Daunorubicin, Cytarabin
- Cytarabin, Idarubicin, ATRA

HAM: Cytarabin, Mitoxantron

A-HAM: hochdosiertes Cytarabin, Mitoxantron, All-trans-Retinol

FLA-Ida: Fludarabin, Cytarabin, Idarubicin

MTC: Mitoxantrone, Topotecan, Cytarabin

TAD/HAM:

- TAD-Induktionsprotokoll: Cytarabin + Daunorubicin
- Bei Erreichen einer CR: HAM-Induktionsprotokoll: Cytarabin + Mitoxantron

Düsseldorfer Altersprotokoll: Idarubicin/ Cytarabin

ICE: Idarubicin, Cytarabin, Etoposid

4.3. Chromosomenanalysen

4.3.1. Chromosomenanalysen und Einzelaberrationen bei Therapiestart

Die Untersuchung der Chromosomensätze bei Therapiebeginn ergab, dass Veränderungen an Chromosom 5 in 12%, Veränderungen an Chromosom 7 in 16%, Veränderungen an Chromosom 8 in 10% der Fälle vorlagen (Tabelle 10).

chromosomale Veränderungen	Patient (n)	Prozent
Chromosom 7	39	15,9
Chromosom 5	29	11,8
Chromosom 8	25	10,2
Chromosom 3	15	6,1
Chromosom 13	15	6,1
Chromosom 11	14	5,7
Chromosom 1	11	4,5
Chromosom 12	10	4,1
Chromosom 18	10	4,1
Chromosom 21	10	4,1
Chromosom 2	7	2,9
Chromosom 17	7	2,9
Chromosom 20	7	2,9
Chromosom 4	6	2,4
Chromosom 9	6	2,4
Chromosom 19	6	2,4
Chromosom 6	5	2,0
Chromosom 15	5	2,0
Chromosom 10	4	1,6
Chromosom 14	3	1,2
Chromosom 16	3	1,2
Y-Chromosom	3	1,2
X-Chromosom	3	1,2
Chromosom 22	2	0,8
Gesamt	245	100,0

Tabelle 10: Häufigkeit von Einzelaberrationen bei Therapiestart

Die Tabelle 11 zeigt die Verteilung der vorkommenden Einzelaberrationen. Am häufigsten finden sich Trisomie 8 (10%), sowie Monosomie 7 (9%) und 5q-Deletion (7%). Diese können als isolierte Anomalie auftreten, kombiniert mit einer weiteren Veränderung oder als Teil von komplexen Veränderungen mit mindestens zwei weiteren zytogenetischen Aberrationen.

Insgesamt wiesen 65 Patienten (67%) einen komplex veränderten Karyotyp auf, zumeist mit mehr als 5 chromosomalen Veränderungen.

Einzelaberrationen	Anzahl	Prozent
+8	25	10,2
Monosomie 7	21	8,6
5q-	17	6,9
7q-	9	3,7
del20q	5	2,0
+13	5	2,0
del11	5	2,0
-5	5	2,0
del12	5	2,0
+21	4	1,6
-21	4	1,6
del13	4	1,6
-18	4	1,6
del1q	3	1,2
add2	3	1,2
del2p	3	1,2
add3	3	1,2
der5	3	1,2
+6	3	1,2
+11	3	1,2
del18	3	1,2
+19	3	1,2
-Y	3	1,2
restl. Aberrationen	102	41,6
Gesamt	245	100,0

Tabelle 11: Einzelaberrationen

4.3.2. Chromosomenanalyse im Therapieverlauf

Bei 47 Patienten sind darüber hinaus Chromosomenanalysen im Verlauf der Therapie durchgeführt worden. Tabelle 12 zeigt die Veränderungen der Karyotypen unter der hypomethylierenden Therapie. Bei 25 Patienten (53%) hat sich der Karyotyp im Therapieverlauf nicht verändert. Eine Verschlechterung trat bei 4 Patienten (9%) ein. Eine Verschlechterung ist definiert als Übergang eines normalen Karyotyp in einen aberranten, bzw. ein Übergang eines nicht-normalen Karyotyps in einen noch komplexeren. Bei 11 Patienten (23%) hat sich der Chromosomensatz verbessert und in 15% (bei 7 Patienten) normalisiert. Eine Verbesserung ist definiert als Abnahme aberranter Metaphasen.

Veränderung des Karyotyps	n	%	Gesamtüberleben (in Monaten)	Zeit: Th-Beginn-Tod (in Monaten)	Ansprechen
Keine Veränderung	25	53,2	27,6 (3,6 – 64,8)	12 (1,2 – 33,6)	48%
Verschlechterung	4	8,5	26,4 (3,6 – 55,2)	14,4 (2,4 – 37,2)	25%
Verbesserung	11	23,4	26,4 (8,4 – 63,6)	12 (6 – 28,8)	54,5%
Normalisierung	7	14,9	30 (8,4 – 103,2)	16,8 (6 – 56,4)	71,4%

Tabelle 12: Karyotypenwandel unter der epigenetischen Therapie

Zudem konnte beobachtet werden, dass bei allen Patienten, die zu Therapiebeginn einen normalen Karyotyp oder eine isolierte Trisomie 8 aufwiesen, der Chromosomensatz unter der Therapie unverändert geblieben und keine Verschlechterung eingetreten ist.

4.4. Verlauf der Laborparameter

Es sind die Werte für Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Erythrozyten erfasst worden. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Entwicklung der Laborparameter im zeitlichen Verlauf der Behandlung. Abbildung 1 umfasst die Daten aller Patienten, die nur maximal 3 Zyklen erhalten haben. Abbildung 2 zeigt die Blutbildveränderungen für alle Patienten mit 4 und mehr applizierten Zyklen.

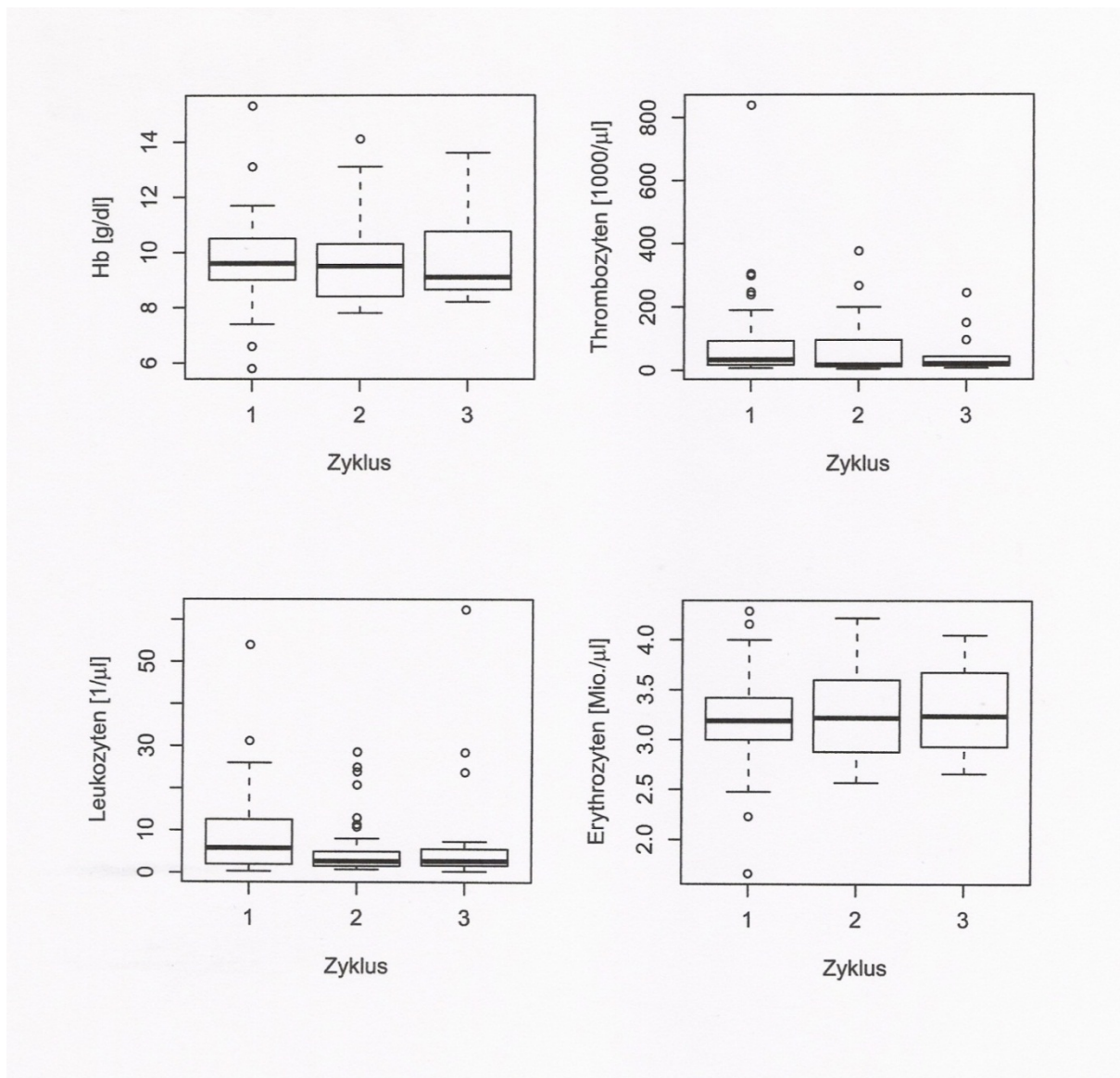


Abbildung 1: Verlauf der medianen Laborparameter von Patienten mit max. 3 Behandlungszyklen

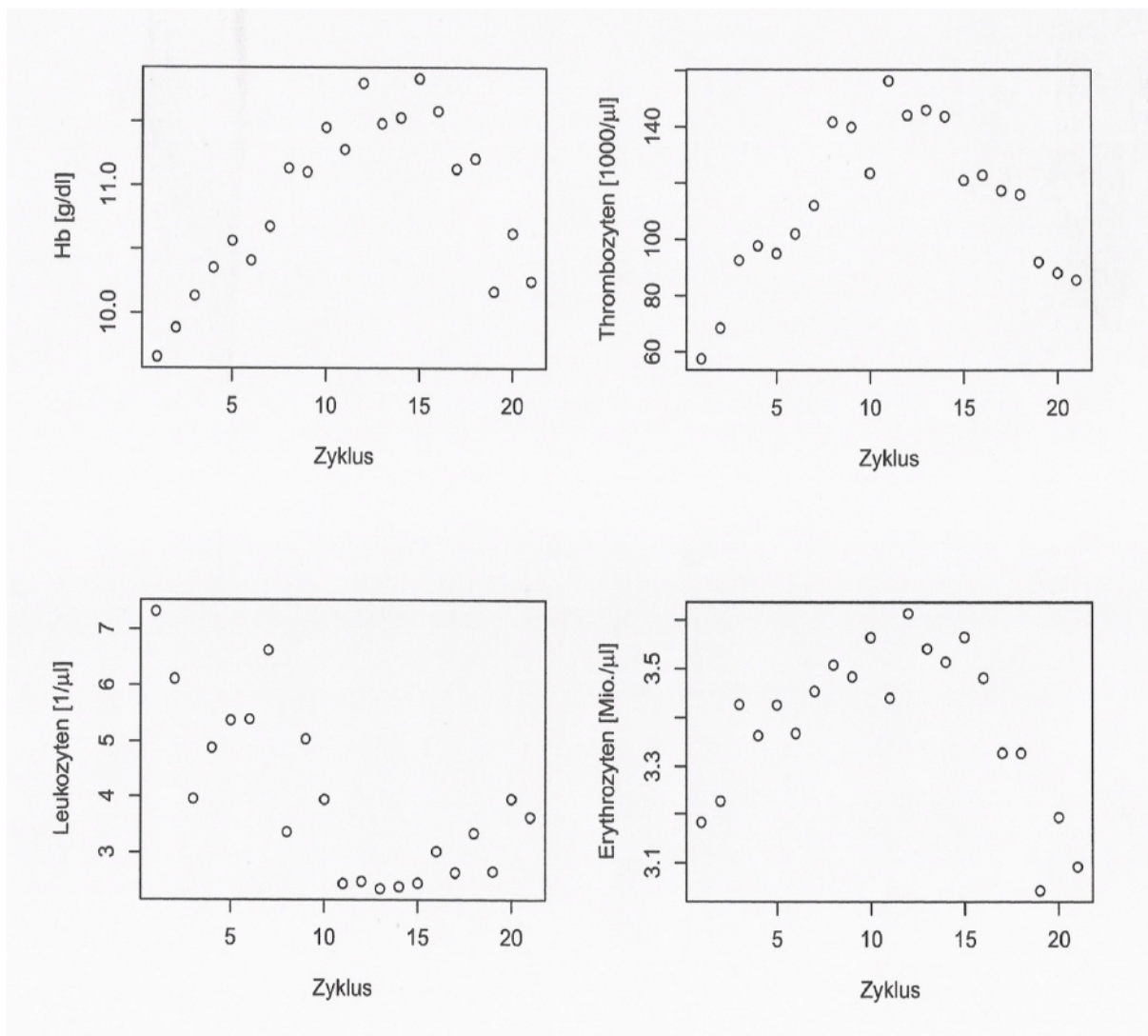


Abbildung 2: Verlauf der medianen Laborparameter von Patienten mit > 4 Behandlungszyklen

4.5. Transfusionen

Die Tabelle 13 zeigt die Entwicklung des Transfusionsbedarfs von Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten während der Therapie mit 5'-Azacytidine und Decitabine für alle Patienten zusammen. Gewertet wurden nur die Patienten, die mindestens 2 Zyklen bekommen haben.

Unter der epigenetischen Therapie ist der Transfusionsbedarf bei 41 % der untersuchten Patienten unverändert geblieben (*konstant*). Eine Zunahme ist bei 21,3 %, eine Abnahme bei 27,9 % beobachtet worden. Eine Transfusionsfreiheit ist bei 9,8 % der Patienten erreicht worden. Dabei ist jedoch anzumerken, dass diese Werte als nur bedingt valide anzusehen sind, da bezüglich der verabreichten Transfusionen oft Lücken in der Aktendokumentation bestanden.

Transfusionsbedarf	Anzahl Patienten (%)
kein	9,8
Abnahme	27,9
Konstant	41
Zunahme	21,3

Tabelle 13: Transfusionsbedarf unter der epigenetischen Therapie

4.6. Nebenwirkungen

Tabelle 14 führt die bei den Patienten im Behandlungszeitraum aufgetretenen Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten auf. Die hämatologischen Nebenwirkungen umfassen Fieber und Infektionen sowie Blutungszeichen. Zu den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zählen Erkrankungen des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts, der Lunge, des Nervensystems und der Haut einschließlich Allergien, Allgemeinsymptomen, muskuloskelettalen Beschwerden und Laborwertveränderungen.

Bei nahezu allen Patienten sind in irgendeiner Form Nebenwirkungen aufgetreten. Zu den am häufigsten beobachteten hämatologischen Nebenwirkungen gehörten das FÜO, Pneumonien/ Bronchopneumonien, Infektionen allgemein, Erhöhung des CRP-Werts und anderer Infektparameter, Pilzpneumonien, Hämatome, Epistaxis und Petechien.

Die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Müdigkeit/ Abgeschlagenheit/ Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Obstipation und Durchfälle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Beinödeme sowie Gelenk- und Bauchschmerzen. Die Gegenüberstellung der Patienten, die transplantiert worden sind mit den nicht-transplantierten Patienten ergab eine ungefähr gleiche Verteilung der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen und deren Art.

Eine genaue Einteilung der Schweregrade der Nebenwirkungen nach CTC (*Common Toxicity Criteria*) ist im Nachhinein wegen mangelnder Dokumentation nicht mehr genau möglich. Bei den meisten Nebenwirkungen handelt es sich vor allem um Grad I und II.

Bei vielen Patienten traten Nebenwirkungen besonders während der ersten Zyklen auf.

	Anzahl transplantierte Patienten (N)	Anzahl nicht transplantierte Patienten (N)
<u>Hämatologische Nebenwirkungen</u>		
<u>Fieber/Infektion</u>		
FUO (Fieber, Schüttelfrost, FUO)	7	52
Pneumonie/ Bronchopneumonie		14
Infekt	1	10
Erhöhung CRP und Infektparameter (ohne Fieber u Klinik)	3	9
Pilzpneumonie	2	7
Herpes labialis	2	6
Harnwegsinfektionen		6
B-Symptomatik		4
Nachweis VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken)		3
Soor		3
Sepsis	2	3
Stomatitis	1	3
Erkältung		3
Bronchitis		2
atyp. pilzpneumonische Infiltrate		2
Herpes zoster		2
Tonsillitis		2
Mukositis		2
Laryngitis		2
Sinusitis		2
Seitenstrangangina		1
MRSA (Nasen/ -Rachenraum)		1
virale Enzephalitis		1
Infektion mit Campylobacter jejuni		1
Infektion mit Enterobakter aerogenes	1	
<u>Blutungszeichen</u>		
Hämatome		8
Epistaxis	4	10
Petechien	1	7
Zahnfleischbluten	1	3
Teerstuhl	1	2
Hämaturie		2
Blutungskomplikation bei Sinus pilonidalis Exzision	1	
multiple kutane Einblutungen		1
unspezifische Schleimhautblutungen aus Lungenunterlappen + hepatische Koagulopathie mit Abfall sämtlicher Gerinnungsfaktoren	1	1
intraretinale Papillenblutung	1	1
Hämorrhoidenblutung	1	1
Blutblasen Zunge, Wangen		1
Einblutungen Mund		1
infratentorielle Blutung im Kleinhirn		1
vaginale Blutung		1
Hyposphagma		1

Tabelle 14 a: Hämatologische Nebenwirkungen unter der epigenetischen Therapie

<u>Nicht hämatologische NW</u>		
<u>Urogenitaltrakt</u>		
Harnsäureanstieg		2
Nierenversagen		2
Miktionsprobleme bei Prostatavergrößerung	1	
Verschlechterung der Nierenfunktion		1
Kreatinin-Anstieg		2
Harnverhalt		1
<u>muskuloskelettale Beschwerden</u>		
Gelenkschmerzen (Hüfte, Knie, Leiste, Zehen, Kiefer)	7	
Rückenschmerzen		5
Knochenschmerzen		5
Muskelschmerzen und -krämpfe		5
allg. Schmerzen		2
Bewegungsunfähigkeit		1
Arm-Schulter-Nacken-Schmerzen	1	1
Muskelschwäche		1
<u>Nervensystem</u>		
Schwindel + präsynkopale Episoden	1	7
Tremor		5
Gangunsicherheit, Gleichgewichtsstörungen, Fallneigung	3	
Krämpfe + Zittern		4
Bewusstseinsverlust	1	3
Rigor		2
inkompletter Querschnitt + Sensibilitätsstörungen + Paresen beider Beine	1	
Meningiosis leukämica		1
epileptischer Anfall bei bekannter Epilepsie	1	
periorale Taubheit		1
Milzinfarkt		1
gastrointestinaler Infekt		2
Gingivitis		1
Ulcus ventrikuli + 2 Kissing-Ulcera mit Blutstühlen	1	
Obere Gastro-Intestinale-Blutung Forrest III + Melaena		1
Mundtrockenheit		1
<u>Lunge</u>		
(trockener Reiz-) Husten		5
Husten und Auswurf (ohne Fieber)		1
blutiger Auswurf	1	2
Pleuraerguss		1
Bronchialkatarrh		1
pulmonalvenöse Stauung		2
respiratorische Insuffizienz	1	1
interstitielle Flüssigkeitseinlagerung		2
Lungenembolie - V. poplitea Thrombose		1

15Tabelle 14 b: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen unter der epigenetischen Therapie

Sinnesorgane		
Tinnitus (Ohrensausen und -geräusche)		4
Hörminderung + intermittierende Taubheit		3
akuter Hörsturz		1
Sehstörungen		1
Augenflimmern		1
<u>Herz-Kreislaufsystem</u>		
Dyspnoe	2	19
Beinödeme	3	15
Herzrhythmusstörungen	2	8
kardiale Dekompensation		2
verstärkte Angina Pectoris bei bekannter KHK		1
Hypotonie		1
maligner Perikarderguss		1
Nykturie		1
Hypertonie		1
<u>Haut/Allergie</u>		
Rötung/ Schmerzen/ Juckreiz/ Entzündung/ Induration an der Injektionsstelle	4	19
Exanthem	2	8
juckendes stammbetontes Exanthem	1	10
Haarausfall		3
Erythem	2	2
Ekzem perioral		1
phlegmonöse Entzündung des Unterschenkels		2
Schwellung des Fuß		1
phlegmonöse Entzündung der Nase		1
Sklerenikterus	1	1
Chlorome		1
Furunkulitis		1
Beinschwellung und Stauungsdermatose	1	
Abszess perianal - nach OP schlechte Wundheilung (Abbruch Chemotherapie)	1	
Seborrhoische Keratose		1
<u>Allgemeinsymptome</u>		
Müdigkeit/ Abgeschlagenheit/ Schwäche/ AZ-Reduzierung	2	36
Verwirrtheit/ Exsikkose/ delirantes Syndrom		8
Schlafstörungen	1	3
depressive Verstimmung/ Depression		3
Kopfschmerzen		3
Wesensveränderung		1
Schweißausbruch		1
allergische Vaskulitis		1
Armvenenthrombose		1
<u>Laborwerte</u>		
erhöhte Cholestaseparameter		1
erhöhte Leberenzyme bei Eisenüberladung	1	
AK gegen HLA-Ag ---> Vermindertes Ansprechen auf TKs	1	
substitutionspflichtige Hypokaliämie		1
Amylaseanstieg		1

16Tabelle 14 c: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen unter der epigenetischen Therapie.
Fortsetzung

4.7. Therapieschema und Dosierungen

4.7.1. Decitabine

Insgesamt sind 48 Patienten mit Decitabine behandelt worden. Davon hatten 35 Patienten bei Therapiestart eine AML (72,9%) und 13 ein MDS (27,1%). Die verabreichten Dosierungen betragen 15 – 30mg/m² wobei am häufigsten (in 66,6% der Fälle) eine Dosis von 15 mg/m² gewählt wurde. In der Regel wurde das Medikament alle 6 Wochen appliziert. Bei Ansprechen auf die Therapie ist bei den Patienten eine Erhaltungsdosis von 20mg/m² alle 4 Wochen gegeben worden.

4.7.2. Azacytidin (AZA)

61 Patienten haben 5'-Azacytidine bekommen. Bei 52 (85,3%) Patienten wurde dies in einer festen Dosierung von 100mg/m²/Tag über 5 Tage und bei 9 (5,5%) Patienten in einer Dosis von 75mg/m²/Tag über 7 Tage verabreicht.

4.8. Abbruchkriterien

Gründe für einen Abbruch der Decitabine-Behandlung zeigt Tabelle 15. Der häufigste Grund war mit 66 % ein Krankheitsprogress bzw. der Übergang in eine AML.

Abbruchkriterium	Anzahl (N)	%
AML/ Progress	27	65,9
Tod unter Therapie	1	2,5
Therapieverweigerung wg. NW (Muskelkrämpfe, Rigor, Schüttelfrost)	1	2,5
KM-Transplantation	1	2,5
Perianaler Abszess und postoperativ schlechte Wundheilung	1	2,5
Hospiz-Verlegung auf Wunsch der Patientin	1	2,5
Nicht bekannt	9	22
gesamt	41	100

Tabelle 175: Gründe für einen Abbruch der Decitabine-Therapie

Abbruchkriterien für die Therapie mit 5'-Azacytidine werden in Tabelle 16 aufgeführt.

Am häufigsten ist die 5'-Azacytidinetherapie wegen einer AML abgebrochen worden (51%). Entweder wegen eines Rezidives, eines Progresses, Nicht-Ansprechens auf die Therapie oder Todesfolge bei AML.

Abbruchkriterium	Anzahl (N)	%
AML	25	51
Keine Angaben	17	34,7
Transplantation	5	10,2
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2	4,1

Tabelle 186: Gründe für einen Abbruch der 5'-Azacytidine-Therapie

4.9. Definitives Schicksal und Todesursachen

4.9.1. Definitives Schicksal

Von 102 Patienten lebten zum letzten Nachbeobachtungzeitpunkt noch 9 Patienten (8,8%). 92 (90,2%) sind verstorben und bei einem Patienten (1%) ist eine follow-up Erhebung nicht möglich. Bei 2 Patienten trat ein therapieassoziierter Tod ein. Beide verstarben im Rahmen einer AML an einer Infektion. (Pilzpneumonie nach Transplantation und Klebsiellen-Sepsis). Als *therapieassoziierter Tod* wird das Versterben des Patienten infolge einer Therapienebenwirkung (in diesem Falle die Immunsuppression = Leukopenie) innerhalb von 3 Wochen nach der Maßnahme definiert (Tabelle 17).

Definitives Schicksal	Anzahl (N)	Anzahl (%)			
Lebend	9	8,8			
Tot	92	90,2		n	%
			therapieassoziiert	2	2,2
			Nicht therapieassoziiert	86	84,3
			Keine Aussage möglich	3	2,8
Lost to follow up	1	1,0			

Tabelle 197: Definitives Schicksal

4.9.2. Todesursachen

Tabelle 18 zeigt die Todesursachen. 76% aller Patienten verstarben an einer AML.

Todesursache	Anzahl (N)	Anzahl (%)	
AML	69	75	
Andere	1	1,1	HerzKreislaufversagen durch elektromechanische Entkopplung unter Hyperkaliämie
Nicht bekannt	22	23,9	

Tabelle 208: Todesursachen

Bei den 69 Patienten, die im Rahmen einer AML verstarben, war die häufigste Todesursache eine Infektion (38%) (Tabelle 19).

Todesursache bei AML	Anzahl (N)	Anzahl (%)	Erreger/ Art
<u>Infektion</u>	27	39,1	
Sepsis	15	21,7	Atyp. Pneumonie, Klebsiellen pneumoniae, E.coli, Enterococcus faecium, Aspergillus fumigatus
Pneumonie	12	17,4	Pilzpneumonie
<u>Blutung</u>	2	2,9	Cerebrale Blutung
<u>andere</u>	11	15,9	
Multiorganversagen bei Blastenschub	9	13,0	
Meningeosis leukaemica	1	1,5	
Asystolie bei V.a. Lungenembolie	1	1,5	
<u>Keine genaueren Angaben</u>	29	42,1	
Gesamt	69	100	

Tabelle 219: Todesursachen bei Patienten mit AML

4.10. Transplantierte Patienten

18 Patienten (17,6%) haben eine Stammzelltransplantation erhalten (Tabelle 20). 10 Patienten sind nach der 5'-Azacytidine- oder Decitabine-Therapie transplantiert worden; mit einem zeitlichen Abstand von im Median 3,6 Monaten (1,2 – 24 Monate). 8 Patienten sind erst transplantiert worden und haben anschließend, nach 7,2 Monaten im Median (2,4 – 42 Monate), die hypomethylierende Therapie bekommen.

In der überwiegenden Anzahl der Fälle handelte es sich dabei um allogene Blutstammzelltransplantationen, seltener um Knochenmarkstransplantationen.

Alle Patienten der Gruppe 4 sind mit 5'-Azacytidine therapiert worden. In Gruppe 5 haben 8 Patienten 5'-Azacytidine und 2 Decitabine erhalten.

Nr.	N	Patientengruppe	Abstand: ED – hypomethylierende Substanzen (Monate)	Abstand: allo Transplantation - hypomethylierende Substanzen (Monate)	Abstand: hypomethylierende Substanzen - allo Transplantation (Monate)	Substanz (Anzahl Patienten)
4.	8	Transplantation vor Therapie	28,8 (6 – 50,4)	7,2 (2,4 - 42)	-	Vid: 8
5.	10	Transplantation nach Therapie	2,4 (0,2 – 8,4)	-	3,6 (1,2 – 24)	Vid: 8 Dac: 2

Tabelle 220: Darstellung der Patienten, die vor oder nach Transplantation behandelt worden sind

Die Tabelle 21 zeigt Unterschiede dieser Patientengruppen bezüglich des Gesamtüberlebens. Die Patienten der Gruppe 4 waren bei Diagnosestellung 65,5 Jahre im Median alt. Das Gesamtüberleben in dieser Gruppe betrug 25 Monate und die Zeit bis zum Auftreten eines erneuten Rezidives 16,8 Monate.

Das Alter der Patienten, die erst nach der Therapie transplantiert wurden, betrug 57,8 Jahre im Median. Das Gesamtüberleben ist mit 14 Monaten knapp 1 Jahr kürzer als das der Gruppe 4. Ein Rezidiv trat im Median nach 3 Monaten wieder auf.

Nr.	N	Patientengruppe	Alter bei ED	Gesamtüberleben (Monate)	Abstand: Therapiestart - Tod (Monate)	Abstand: Transpl. – Rezidiv (Monate)	Abstand: Transpl. – Tod (Monate)
4	8	Transplantation vor Therapie	56,5 (28,9-58,6)	25 (8,4 – 62,4)	5 (8,4 – 33,6)	16,8 (2,4 – 42)	14,4 (4,8-63,6)
5	10	Transplantation nach Therapie	57,8 (38,9-70)	14 (8,4 – 33,6)	18 (7,2 – 28,8)	3,6 (1,2 – 9,6)	6 (1,2-24)

Tabelle 231: Darstellung der Patienten, die vor oder nach Transplantation behandelt worden sind

4.11. Ausgewählte Patienten

Im Folgenden (Tabelle 22) sollen die 21 Patienten genauer untersucht werden, die 10 und mehr Zyklen der hypomethylierenden Therapie erhalten haben.

Alter (Jahre)	Alter bei ED (Jahre)	Gesamt-Überleben (Monate)	Th-Start - Tod (Monate)	ED - Th-Start (Monate)	Geschlecht	PBSCT	Vorthérapien
72,5	69,3	40,8 (16,8– 103,2)	25,2 (10,8– 63,6)	6 (0,2– 73,2)	w = 10 m = 11	Ja = 4 Nein = 17	Ja = 6 Nein = 15

WHO bei ED	WHO bei Th	Medikament	Karyotyp	IPSS	WPSS	Ansprechen
AML = 5	AML = 8	DAC = 5	n = 7	Niedrig = 1	Hoch = 5	CR = 7 (33%)
CMML II = 3	CMML I = 2	Vid = 11	a = 13	Int II = 6	Sehr	PR = 7 (33%)
RAEB I = 2	CMML II = 2	Beides = 5		Int I = 1	Hoch = 4	NC = 5 (24%)
RAEB II = 8	RAEB II = 7			Hoch = 8		PD = 2 (10%)
RCMD = 2	RCMD = 2					Gesamtansprechen 66%
Unclass = 1						

Tabelle 242: Patienten mit mind. 10 Therapiezyklen

Abkürzungen: Int.. = intermediär; n = normal; a = aberrant; CR-KM = Komplette Remission des Knochenmarks bei noch pathologischen peripheren Zellzahlen

Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 69,3 Jahre (56,2 – 77,8). Bis zum Start der Therapie vergingen im Median 6 Monate (0,2 – 73,2 Monate). Das Gesamtüberleben betrug 40,8 Monate im Median (16,8 – 103,2 Monate) bei einer Gesamtansprechrate von 66% (CR-KM = 28%, CR = 5%, PR = 33%). Eine Vorthérapie erhielten nur 29% der Patienten und die vorherrschende Erkrankung bei Beginn der Therapie war die AML mit 38%.

4.12. Prognosekriterien

4.12.1. Prognosekriterien bezüglich des Gesamtüberlebens

Des Weiteren ist versucht worden Kriterien herauszuarbeiten, die ein Ansprechen auf die Therapie mit 5'-Azacytidine oder Decitabine anzeigen.

Die Tabelle 23 zeigt die untersuchten potentiellen Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bzw. auf die Zeitspanne von Therapiestart bis zum Tod (Tabelle 24). Demnach sind Parameter, die mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind: Ansprechen auf die Therapie ($p=0,003$; CR (KM) = 18 Monate medianes Gesamtüberleben vs. NC = 7 Monate Gesamtüberleben); der Blastenanteil im Knochenmark bei Therapiebeginn ($p = 0,034$; $<30\%$ 29 Monate Gesamtüberleben im Median vs. 12 Monate bei Blasten $>60\%$) sowie das Vorliegen eines MDS bei Therapiebeginn ($p = 0,008$; AML = 15 Monate; MDS = 29 Monate).

Mit dem längsten Überleben ab Therapiestart assoziierte Parameter sind: WHO-Klassifikation bei Therapiebeginn ($p=0,001$; CMMLII: medianes Überleben = 24 Monate vs. AML = 7 Monate), Epigenetische Therapie ($p=0,016$ medianes Überleben unter Decitabine bzw. 5'-Azacytidine: 8 bzw. 9 Monate; Beide Medikamente: 16 Monate); Leukozyten bei Therapiebeginn ($p=0,023$; Leukozyten $<4000/\mu\text{l}$ medianes Überleben = 12 Monate; medianes Überleben bei Leukozyten $>12000/\mu\text{l}$ = 7 Monate); Anteil der peripheren Blasten bei Therapiebeginn ($p=0,028$; medianes Überleben bei $<30\%$ peripheren Blasten = 10 Monate; 30 – 60% Blasten = 4 Monate Überleben), Ansprechen auf die Therapie ($p=0,021$; Ansprechen = 13 Monate im Median, Nicht-Ansprechen = 7 Monate); Gruppeneinteilung ($p=0,0005$; Gruppe 5 (Transplantation nach Therapie) = 18 Monate Überleben; Gruppe 1 (MDS inkl. RAEBT) = 15 Monate; Gruppe 4 (Transplantation vor Therapie) = 5 Monate); Blastenanteil im Knochenmark bei Therapiebeginn ($p=0,000$; $<30\%$ = 15 Monate Überleben, Blasten $>60\%$ = 3 Monate Überleben), AML oder MDS bei Therapiebeginn ($p=0,0005$; AML=7 Monate medianes Überleben vs. MDS = 19 Monate).

	Patienten N (%)	Mediane Überlebenszeit	p
<u>Vortherapie</u> vs. <u>keine Vortherapie</u>	47 (47%) 54 (53%)	24 Monate 17 Monate	0,237
<u>Anzahl Vortherapie</u> 1 2 3 5	27 (57%) 12 (26%) 7 (15%) 1 (2%)	18 Monate 24 Monate 25 Monate 23 Monate	0,681
<u>Alter bei ED</u> < 50 Jahre 50 – 70 > 70	7 (7%) 51 (50%) 44 (43%)	25 Monate 18 Monate 24 Monate	0,6
<u>WHO-Klassifikation bei ED</u> RA RCMD RARS RSCMD RAEB I RAEB II 5q-Minus-Syndrom CMML I CMML II CMML AML unclass	3 (3%) 9 (9%) 3 (3%) 2 (2%) 12 (12%) 28 (27%) 1 (1%) 4 (4%) 7 (7%) 2 (2%) 30 (29%) 1 (1%)	17 Monate 29 Monate 44 Monate 14 Monate 30 Monate 18 Monate 22 Monate 12 Monate 49 Monate 14 Monate 11 Monate 64 Monate	0,308
<u>Epigentik</u> Decitabine Vidaza beides	40 (39%) 54 (53%) 8 (8%)	17 Monate 24 Monate 17 Monate	0,128
<u>Leukozyten bei Th</u> <4000 4000-12000 >12000	58 (57%) 22 (21,5%) 22 (21,5%)	22 Monate 23 Monate 19 Monate	0,072
<u>Periphere Blasten bei Th</u> <30 % 30-60 % >60 %	38 (81%) 5 (11%) 4 (8%)	14 Monate 9 Monate 17 Monate	0,023
<u>WPSS bei Th</u> Hoch Sehr hoch	15 (50%) 15 (50%)	29 Monate 24 Monate	0,661
<u>IPSS bei Th</u> Niedrig Intermediär I Intermediär II hoch	1 (2%) 2 (4%) 21 (42%) 26 (52%)	36 Monate 63 Monate 29 Monate 24 Monate	0,768
<u>Hb bei Th</u> < 12 g/dl > 12 g/dl	97 (95%) 5 (5%)	19 Monate 17 Monate	0,919
<u>Thrombozyten bei Th</u> < 150000 >150000	88 (86%) 14 (14%)	23 Monate 14 Monate	0,837
<u>Karyotypwandel unter der Therapie</u> Normalisierung Verbesserung Keine Veränderung Verschlechterung	7 (15%) 11 (24%) 24 (52%) 4 (9%)	31 Monate 26 Monate 27 Monate 36 Monate	0,629

	Patienten N (%)	Mediane Überlebenszeit	p
<u>FAB bei Th</u>			0,192
RAEBT	12 (19%)	14 Monate	
AML	50 (81%)	15 Monate	
<u>Ansprechen auf die Therapie</u>			0,387
Ansprechen (CR, CR(KM), PR)	39 (39%)	29 Monate	
Nicht Ansprechen (NC, PD)	61 (61%)	17 Monate	
<u>Gruppen</u>			0,074
Gruppe 1 (MDS inkl. RAEBT)	43 (42%)	29 Monate	
Gruppe 2 (AML aus MDS)	27 (26%)	17 Monate	
Gruppe 3 (de novo AML)	14 (14%)	11 Monate	
Gruppe 4 (Transpl. vor Th-B)	8 (8%)	25 Monate	
Gruppe 5 (Transpl. nach Th-B)	10 (10%)	14 Monate	
<u>Karyotyp bei Th</u>			0,708
Normal	22 (23%)	18 Monate	
aberrant	75 (77%)	18 Monate	
<u>KM-Blasten bei Th</u>			0,034
< 30 %	48 (53%)	29 Monate	
30-60 %	31 (34%)	17 Monate	
> 60 %	12 (13%)	12 Monate	
<u>AML vs. MDS bei Th</u>			0,008
AML	63 (63%)	15 Monate	
MDS	38 (38%)	29 Monate	
<u>Geschlecht</u>			0,275
Männlich	60 (59%)	17 Monate	
Weiblich	42 (41%)	22 Monate	
<u>Chromosmenbeteiligung (isoliert oder mit einer weiteren Aberration)</u>			0,788
5	5 (18%)	36 Monate	
8	11 (41%)	27 Monate	
7	11 (41%)	26 Monate	

Tabelle 253: Potentielle Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

	N (%)	Median für Überlebenszeit	p
<u>Vortherapie</u> vs. <u>keine Vortherapie</u>	47 (47%) 54 (53%)	8 Monate 10 Monate	0,154
<u>Anzahl Vortherapie</u> 1 2 3 5	27 (57%) 12 (26%) 7 (15%) 1 (2%)	9 Monate 9 Monate 5 Monate 8 Monate	0,965
<u>Alter bei ED</u> < 50 Jahre 50 – 70 > 70	7 (7%) 51 (50%) 44 (43%)	6 Monate 10 Monate 10 Monate	0,824
<u>WHO-Klassifikation bei ED</u> RA RCMD RARS RSCMD RAEB I RAEB II 5q-Minus-Syndrom CMML I CMML II CMML AML unclass	3 (3%) 9 (9%) 3 (3%) 2 (2%) 12 (12%) 28 (27%) 1 (1%) 4 (4%) 7 (7%) 2 (2%) 30 (29%) 1 (1%)	7 Monate 10 Monate 7 Monate 7 Monate 10 Monate 11 Monate 20 Monate 3 Monate 27 Monate 1 Monat 7 Monate 35 Monate	0,133
<u>Epigentik</u> Decitabine Vidaza beides	40 (39%) 54 (53%) 8 (8%)	8 Monate 9 Monate 16 Monate	0,016
<u>Leukozyten bei Th</u> <4000 4000-12000 >12000	58 (57%) 22 (21,5%) 22 (21,5%)	12 Monate 6 Monate 7 Monate	0,023
<u>Periphere Blasten bei Th</u> <30 % 30-60 % >60 %	38 (81%) 5 (11%) 4 (8%)	10 Monate 4 Monate 8 Monate	0,028
<u>WPSS bei Th</u> Hoch Sehr hoch	15 (50%) 15 (50%)	12 Monate 16 Monate	0,396
<u>IPSS bei Th</u> Niedrig Intermediär I Intermediär II hoch	1 (2%) 2 (4%) 21 (42%) 26 (52%)	25 Monate 22 Monate 11 Monate 15 Monate	0,709
<u>Hb bei Th</u> < 12 g/dl > 12 g/dl	97 (95%) 5 (5%)	9 Monate 12 Monate	0,561
<u>Thrombozyten bei Th</u> < 150000 >150000	88 (86%) 14 (14%)	10 Monate 8 Monate	0,409

	N (%)	Median für Überlebenszeit	p
<u>Karyotypwandel unter der Therapie</u>			0,856
Normalisierung			
Verbesserung	7 (15%)	16 Monate	
Keine Veränderung	11 (24%)	12 Monate	
Verschlechterung	24 (52%)	12 Monate	
	4 (9%)	5 Monate	
<u>FAB bei Th</u>			0,052
RAEBT	12 (19%)	8 Monate	
AML	50 (81%)	7 Monate	
<u>Ansprechen auf die Therapie</u>			0,021
Ansprechen (CR, CR(KM), PR)	39 (39%)	13 Monate	
Nicht Ansprechen (NC, PD)	61 (61%)	7 Monate	
<u>Gruppen</u>			0,0005
Gruppe 1 (MDS inkl. RAEBT)	43 (42%)	15 Monate	
Gruppe 2 (AML aus MDS)	27 (26%)	6 Monate	
Gruppe 3 (de novo AML)	14 (14%)	7 Monate	
Gruppe 4 (Transpl. vor Th)	8 (8%)	5 Monate	
Gruppe 5 (Transpl. nach Th)	10 (10%)	12 Monate	
<u>Karyotyp bei Th</u>			0,956
Normal	22 (23%)	9 Monate	
aberrant	75 (77%)	9 Monate	
<u>KM-Blasten bei Th</u>			0,0005
< 30 %	48 (53%)	15 Monate	
30-60 %	31 (34%)	8 Monate	
> 60 %	12 (13%)	3 Monate	
<u>AML vs. MDS bei Th</u>			0,0005
AML	63 (63%)	7 Monate	
MDS	38 (38%)	19 Monate	
<u>Geschlecht</u>			0,464
Männlich	60 (59%)	9 Monate	
Weiblich	42 (41%)	10 Monate	
<u>Chromosmenbeteiligung (isoliert oder mit einer weiteren Aberration)</u>			0,783
5	5 (18%)	20 Monate	
8	11 (41%)	13 Monate	
7	11 (41%)	20 Monate	

Tabelle 264: Potentielle Einflussfaktoren auf die Zeitspanne: Therapiebeginn bis Tod

4.12.2. Prognosekriterien bezüglich des Therapieansprechens

Ein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die epigenetische Therapie (Ansprechen = CR, CR(KM), PR) und den in der folgenden Tabelle 25 aufgeführten Parametern lässt sich nicht erkennen.

	Ansprechen N (%)	Signifikanz
<u>Vortherapie</u>	14 (30%)	0,089
Keine Vortherapie	25 (47%)	
<u>Periphere Blasten</u>		0,836
< 30%	14 (37%)	
30-60%	2 (50%)	
>60%	1 (33%)	
<u>WPSS</u>		0,195
Hoch	5 (33%)	
Sehr hoch	2 (13%)	
<u>IPSS</u>		0,386
niedrig	1 (100%)	
Intermediär I	0 (0%)	
Intermediär II	7 (33%)	
hoch	10 (39%)	
<u>Wandel des Karyotyps</u>		0,514
Normalisierung	5 (70%)	
Verbesserung	6 (55%)	
Keine Veränderung	12 (50%)	
Verschlechterung	1 (25%)	
<u>FAB</u>		0,438
RAEBT	7 (58%)	
AML	22 (46%)	
<u>Chromosomenbeteiligung</u>		0,208
5	4 (80%)	
8	4 (36%)	
7	4 (36%)	
<u>Karyotyp</u>		0,532
Normal	9 (45%)	
aberrant	28 (37%)	
<u>Geschlecht</u>		0,674
Männlich	22 (37%)	
weiblich	17 (42%)	
<u>Anzahl Vortherapie</u>		0,842
1	9 (35%)	
2	3 (25%)	
3	2 (29%)	
5	0	
AML	28 (50%)	0,093
MDS	11 (29%)	
<u>Alter bei ED</u>		0,723
<50	2 (29%)	
50-70	19 (37%)	
>70	18 (43%)	
<u>WHO bei ED</u>		0,614
RA	1 (33%)	
RCMD	1 (11%)	
RARS	0	
RSCMD	1 (50%)	
RAEBI	5 (42%)	
RAEBII	11 (41%)	
5q-Syndrom	0	
CMMLI	1 (25%)	
CMMLII	4 (57%)	
CMML	1 (50%)	
AML	13 (45%)	
unclass	1 (100%)	

	Ansprechen N (%)	Signifikanz
<u>WHO bei Th-Beginn</u>		0,129
RCMD	0	
RAEBI	0	
RAEBII	7 (30%)	
CMMLI	1 (33%)	
CMMLII	3 (75%)	
AML	28 (46%)	
CR	0	
<u>Leukozyten</u>		0,502
<4000	25 (43%)	
4000-12000	8 (38%)	
>12000	6 (29%)	
<u>Hämoglobin</u>		0,962
<12	37 (39%)	
>12	2 (40%)	
<u>Thrombozyten</u>		0,388
<150000	35 (41%)	
>150000	4 (29%)	
<u>Karyotypwandel unter der Therapie</u>		0,514
Normalisierung	5 (71%)	
Verbesserung	6 (55%)	
Keine Veränderung	12 (50%)	
Verschlechterung	1 (25%)	
<u>AML-Subtyp</u>		0,596
M1	3 (60%)	
M2	4 (67%)	
M4	0	
M5	2 (40%)	
M6	1 (100%)	
M2/M6	1 (100%)	
<u>Gruppen</u>		0,515
Gruppe 1 (MDS inkl. RAEBT)	16 (37%)	
Gruppe 2 (AML aus MDS)	12 (46%)	
Gruppe 3 (de novo AML)	6 (46%)	
Gruppe 4 (Transpl. vor Th)	1 (13%)	
Gruppe 5 (Transpl. nach Th)	5 (40%)	
<u>Blasten im KM</u>		0,495
<30	16 (33%)	
30-60	14 (47%)	
>60	4 (36%)	
<u>Günst/Interm/Schlecht</u>		0,165
Günstig	6 (67%)	
Intermediär	12 (40%)	
schlecht	17 (33%)	

Tabelle 275: Kreuztabellen: Potentielle Einflussfaktoren auf ein Therapieansprechen

4.13. Ansprechen

4.13.1. Gesamtansprechen

Das Gesamtansprechen für alle Patienten lag bei 39%. Eine CR wurde in 13% der Fälle erreicht (1% CR; 12% CR(KM)); eine PR erreichten 26% der Patienten. Eine NC lag bei 42% vor. Ein Krankheitsprogress trat bei 18% ein und einem early death, einem Tod unter Therapie, erlagen 2% der Patienten.

4.13.2. Ansprechen der einzelnen Gruppen

Nr.	1	2	3	4	5
Patientengruppe	Pat. mit MDS	AML Aus MDS	primäre AML	Transpl. + Therapie	Therapie + Transpl.
Anzahl Patienten	43 (42,2%)	28 (27,5%)	13 (12,7%)	8 (7,8%)	10 (9,8%)
<u>Ansprechen</u>					
CR	1 (2,3%)				
CR(KM)	3 (7 %)	3 (10,7%)	4 (30,8%)		2 (20%)
PR	12 (27,9%)	9 (32,1%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	2 (20%)
NC	19 (44,2%)	10 (35,7%)	5 (38,5%)	5 (62,5%)	4 (40%)
PD	8 (18,6 %)	5 (17,8%)	1 (7,7%)	2 (25%)	2 (20%)
early death		1 (3,6%)	1 (7,7%)		
Gesamtansprechen	37,2 %	42,8%	46,2%	12,5%	40%
Zyklen insgesamt (Median/rage)	4 (1-32)	4 (1-9)	4 (1-16)	4 (1-12)	4 (1-14)
Gesamtüberleben (ED-Tod) in M	28,9 (1,2 – 97,2)	17,2 (3,6 – 64,8)	11 (1,2 – 86,4)	25,2 (9,6 – 62,4)	14,5 (8,4 – 33,6)
Zeit Therapiestart – Tod in M	15,2 (1,2-63,6)	6,4 (0,4-13,2)	7,2 (2,4-25,2)	4,6 (1,2-21,6)	11,8 (6-28,8)

Tabelle 286:Ansprechen und Gesamtüberleben der einzelnen Gruppen

M = Monate

Das Ansprechen der einzelnen Gruppen auf die Therapie zeigt Tabelle 26. In allen 5 Gruppen haben Patienten auf die Therapie angesprochen. Das Gesamtansprechen war mit 46% am höchsten in Gruppe 3. Gruppe 2 weist eine Ansprechrate von 43% auf und Gruppe 5 von fast 40%. Das längste, aber nicht signifikant unterschiedliche (s. Tabelle 23) Gesamtüberleben

zeigten Patienten der Gruppe 1 und 2, wohingegen Patienten mit primärer AML (Gruppe 3) das kürzeste Gesamtüberleben zeigten.

4.13.3. Untersuchung des Ansprechens bezüglich der verschiedenen Medikamente

Medikament	Decitabine	5'-Azacytidine	Beides
Anzahl Patienten	38 (37,3%)	38 (37,3%)	8 (7,8%)
<u>Ansprechen</u>			
CR			1 (12,5%)
CR(KM)	4 (10,5%)	5 (13,2%)	1(12,5%)
PR	12 (31,6%)	9 (23,7%)	3 (37,5%)
NC	15 (39,5%)	17 (44,7%)	2 (25%)
PD	5 (13,2%)	8 (21,1%)	1 (12,5%)
early death	2 (25%)		
Gesamtansprechen	42,1%	36,9%	62,5%
Zyklen insgesamt (Median/range)	3 (1-23)	5 (1-29)	12 (7-32)
Zyklen bis PR	1,5 (1-20)	3 (2-22)	7 (2-31)
Dauer PR (in M)	3,2 (1,4-5,6)	4,8 (1,8-18)	4,9 (1,2-14,4)
Zyklen bis CR	4 (2-6)	5 (2-22)	11,5 (4-19)
Dauer CR (in M)	4,6 (1,6-24,6)	9,5 (3,4-24,1)	2,1 (1,6-2,6)
Dauer Gesamtansprechen (in M)	3,3 (1,4-24,6)	4,8 (1,8-24,1)	3,2 (1,2-14,4)
Gesamtüberleben (ED-Tod) in M	16,8 (1,2-86,4)	24 (4,8-88,8)	32,4 (8,4-97,2)
Zeit Therapiestart – Tod in M	8,4 (1,2-34,8)	8,4 (0,4-33,6)	12 (7,6-63,5)

Tabelle 297: Vergleich von 5'-Azacytidine und Decitabine.

In Tabelle 27 ist der direkte Medikamentenvergleich dargestellt: Ausgenommen aus der Untersuchung sind Patienten, die transplantiert worden sind. Das Gesamtansprechen unter der Therapie mit Decitabine lag bei 42,1%; auf eine 5'-Azacytidine-Behandlung sprachen 36,9% der Patienten an. ($p = n.s.$ s. Tabelle 23). Das mediane Gesamtüberleben betrug bei Patienten, die Decitabine erhalten habe 16,8 Monate (1,2 – 86,4); bei Patienten, die 5'-Azacytidine erhalten haben 24 Monate (4,8 – 88,8) ($p = n.s.$ s. Tabelle 23). Patienten, denen beide Medikamente verabreicht wurden, zeigten Ansprechraten von 62,5% bei einem Gesamtüberleben von 32,4 Monaten (8,4 – 97,2).

4.14. Kaplan-Meier-Überlebenskurven

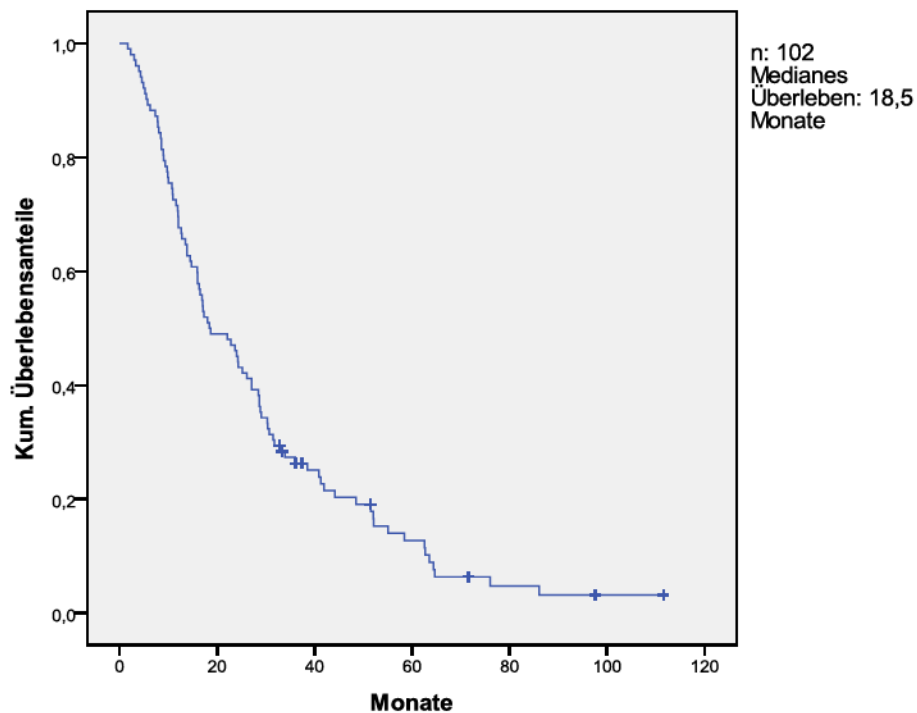


Abbildung 3: Mediane Überlebenszeiten

Abbildung 3 zeigt die mediane Überlebenszeit aller Patienten. Sie liegt bei 18,5 Monaten (1,2 – 103,2 Monate). In Abbildung 4 ist das mediane Überleben gemäß der verabreichten epigenetischen Therapie dargestellt.

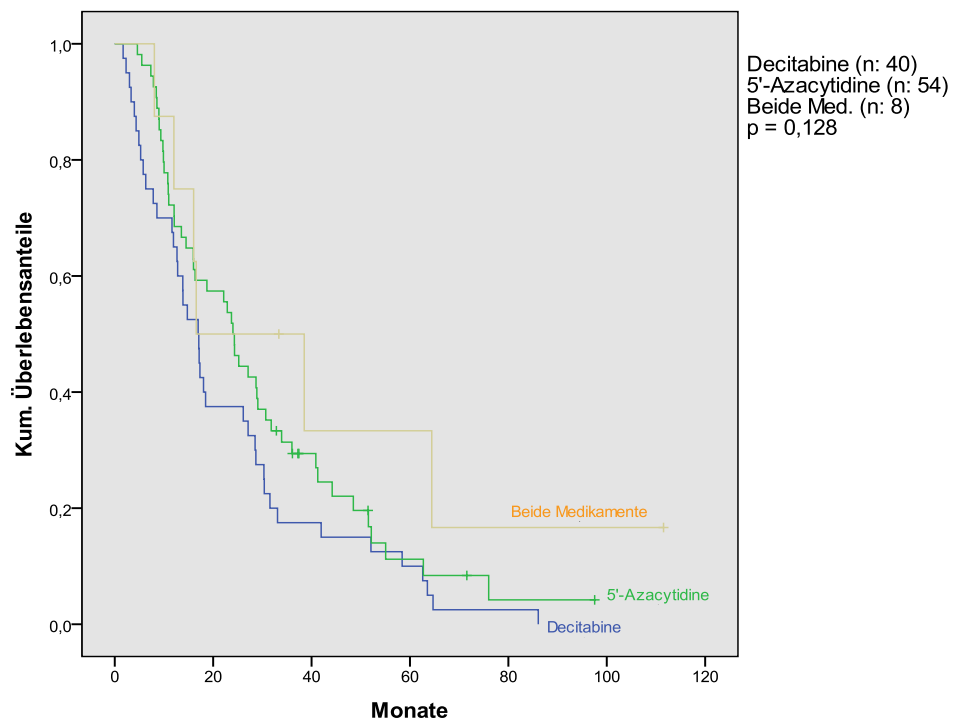


Abbildung 4: Medianes Überleben gemäß epigenetischem Medikament

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Krankheitsverlauf von 102 Patienten mit MDS oder AML, die eine hypomethylierende Therapie mit Decitabine und oder 5'-Azacytidine erhalten haben. Die dieser Untersuchung zu Grunde liegende zentrale Fragestellung ist die, ob Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die die insgesamt schlechte Prognose vor allem von Patienten mit einem Hochrisiko-MDS verbessern können. Unbehandelt beträgt die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten nur etwa 1 Jahr [4].

Aufgrund des hohen Alters [3] und der oft zusätzlich bestehenden Komorbiditäten sind die Therapiemöglichkeiten in vielen Fällen eingeschränkt.

Die derzeit einzige Behandlungsoption mit kurativen Potential stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. 30-50% der Patienten erreichen unter dieser Therapie eine Langzeitremission [34].

Eine weitere Therapiealternative stellt die intensive Chemotherapie dar, wodurch Patienten mit Hochrisiko-MDS und einem Alter >70 Jahre Remissionen von 50 – 70% erreichen. Dabei ist der entscheidende prognostische Parameter der initiale Karyotyp. Bei Patienten mit normalem Karyotyp können die Überlebenswahrscheinlichkeiten von ca. 6 auf ca. 18 Monate verlängert werden. Allerdings zeigen ältere Patienten mit ungünstigem Karyotyp niedrigere Remissionsraten und vor allem schnellere Rezidive [19].

Für die Patienten, bei denen weder eine allogene Transplantation noch eine intensive Chemotherapie in Frage kommen, stellt zurzeit die epigenetische Therapie mit den Arzneistoffen Decitabine und 5'-Azacytidine eine vielversprechende Alternative dar. In den USA sind bereits beide Medikamente für die Therapie Myelodysplastischer Syndrome oder aus diesen hervorgegangenen akuten Leukämien zugelassen. Eine Zulassung in der EU hat seit 2009 bisher nur 5'-Azacytidine (Zulassungsstudie: AZA-001 [30]).

Folgende wesentliche Befunde wurden in der vorliegenden Arbeit erhoben:

1. Bei im median 4 verabreichten Zyklen beträgt die Gesamtansprechrage im Patientenkollektiv 39% (CR: 1%; CR-KM: 12%; PR: 26%). Das Gesamtüberleben liegt bei im Median 18,5 Monaten. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Studien [27, 30, 35-37].
2. Das Gesamtansprechen lag bei Patienten, die mit Decitabine behandelt worden sind mit 42% etwas, aber nicht signifikant unterschiedlich höher als bei denjenigen, die 5-Azacytidine erhalten haben (37%).

Die Zeit von Therapiestart bis Tod war trotzdem bei allen Patienten mit Monotherapie 5-Azacytidine oder Monotherapie Decitabine annähernd gleich: 9,6 bzw. 8,4 Monate. Bestes Therapieansprechen korreliert demnach nicht zwangsläufig mit einem größeren Überlebensvorteil.

Zu diesem Thema sind bislang in der Literatur keine Ergebnisse publiziert worden. Allerdings konnte in Studien beobachtet werden, dass Methylierungsinhibitoren erst nach mehreren Therapiezyklen wirken und in Zukunft, auch bei Erreichen einer Remission, die Fortführung der Medikamentengabe erprobt und eventuell auch das Therapieoutcome verbessert werden kann [38, 39, 58].

3. Des Weiteren haben 8 Patienten der vorliegenden Arbeit beide Medikamente aufeinanderfolgend bekommen (ein Patient erhielt zuerst Decitabine, danach 5'-Azacytidine; Sieben Patienten erhielten beide Medikamente in umgekehrter Reihenfolge) und folgende Ergebnisse erzielt: Das Gesamtansprechen betrug 62,5% und die mediane Überlebenszeit 32,4 Monate. Dieses Ergebnis kann aufgrund der zu kleinen Patientengruppe als nicht valide angesehen werden, bestätigt aber zumindest in der Tendenz Studienergebnisse von Borthakur und Moller [41-42], die nachweisen konnten, dass Patienten mit MDS, die auf eine initiale Therapie mit 5'-Azacytidine nicht angesprochen haben, von einer Fortführung mit Decitabine profitieren.
4. Im vorliegenden untersuchten Patientenkollektiv sind 14 Patienten miteingeschlossen, die im Rahmen der AZAVATRA-Studie von Kündgen et al. zusätzlich zu 5'-Azacytidine Valproinsäure und all-trans-Retinsäure erhalten haben [43]. Die Gesamtansprechrates unter dieser Kombinationstherapie beträgt 57%. Ähnlich vielversprechende Ergebnisse zeigen neben der AZAVATRA-Studie auch Studien von Soriano, Silverman, Raffoux, Garcia-Manero und Bhalla [32, 44-45, 31, 22], die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kombinationstherapien untersucht haben.
5. Der Versuch, allgemeingültige Prognoseparameter zu definieren, die helfen sollen, ein Ansprechen auf die Therapie vorauszusagen, gestaltet sich schwierig. Dies liegt sicherlich zum einen an dem inhomogenen Patientenkollektiv, zum anderen aber auch an den zu kleinen Patientengruppen und es gelingt in dieser Arbeit nicht, solche prädiktiven Parameter zu identifizieren.

Es scheint aber, dass niedrige Blastenzahlen im Knochenmark (<30%) sowie das Vorliegen eines MDS anstelle einer AML zum Zeitpunkt des Therapiestarts mit einem Gesamtüberlebensvorteil einhergehen.

Mit einer Verlängerung der Überlebenszeit ab Therapiebeginn gehen einher: Leukozytenzahlen $<4000/\mu\text{l}$ ($p=0,023$); $<30\%$ Blasten sowohl im peripheren Blut ($p=0,028$) als auch im Knochenmark, das Vorliegen einer RAEBT, ein Ansprechen auf die Therapie sowie die Zugehörigkeit zu den Patientengruppen 1 (Patienten mit MDS inkl. RAEBT) und 5 (Transplantation nach Therapie).

Der Versuch, einen, an dem von Itzykson orientiertem, Prognosescore aufzustellen, gelingt mit den vorliegenden Ergebnissen nicht: Itzykson erstellte ein Punktesystem für eine Therapie mit 5'-Azacytidine, das 3 Risikogruppen unterscheidet. Es schließt neben dem Einfluss der peripheren Blastenzahlen, auch den Karnofsky-Index, den EK-Transfusionsbedarf sowie die Zytogenetik als Parameter auf einen Überlebensvorteil mit ein [46].

Darüber hinaus fand Itzykson einen negativen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die 5'-Azacytidinebehandlung und einer Vortherapie mit niedrig dosiertem Cytarabin.

In der vorliegenden Arbeit fand sich kein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben und einer Vortherapie. Es konnte zwar gezeigt werden, dass ein längerer Vorlauf ab Diagnosestellung bis zum Beginn der demethylierenden Behandlung mit einer Überlebensverbesserung einhergeht. Dabei ist aber nicht von Bedeutung, ob und welche Vortherapie gegeben wurde, sondern die zeitliche Verzögerung bis zum Therapiebeginn. Diese entspricht praktisch per se schon einer guten Prognose.

6. Die vorliegenden Daten zeigen, dass 5'-Azacytidine und Decitabine gut verträgliche Medikamente mit einem niedrigen Nebenwirkungsprofil sind. Die therapieassoziierte Frühmortalität ist gering und am häufigsten traten Nebenwirkungen aufgrund der Myelodepression auf, die sich klinisch durch Infektionen, körperliche Schwäche und Blutungszeichen wie Hämatome, Epistaxis und Petechien zeigten. An nicht-hämatologischen Nebenwirkungen wurden vor allem Schmerzen und Hautirritationen an der Injektionsstelle von 5'-Azacytidine, sowie gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Erbrechen beobachtet.

Nebenwirkungen waren nur wenige Male der Grund für einen Therapieabbruch, sondern in aller Regel war ein Krankheitsprogress die Ursache für den Wechsel zu einer anderen Therapiealternative.

Das Alter des Patienten bei Therapiebeginn hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Eine ähnlich gute Verträglichkeit wurde auch in anderen Studien beobachtet [30, 47-48] und selbst bei älteren Patienten traten nicht häufiger Nebenwirkungen auf als bei jüngeren [49].

Somit können als Ziele der Therapie mit Decitabine und 5'-Azacytidine, vor allem bei älteren Patienten, nicht nur die Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens aufgestellt werden.

7. Die Frage nach dem besten Dosierschema ist bisher, sowohl für Decitabine als auch für 5'-Azacytidine noch nicht eindeutig beantwortet worden und auch die vorliegende Arbeit liefert keine eindeutigen Daten: Decitabine ist am häufigsten in einer Dosierung von 15mg/m²/d über 3 Tage gegeben worden. Bei 5'-Azacytidine wurde am häufigsten die 5-tägige Applikation mit 100mg/m²/d gewählt. Ein direkter Vergleich mit anderen Dosierschemata ist aber aufgrund der jeweils zu kleinen Patientenkollektive nicht möglich.

Studien zeigen beste Ergebnisse für Decitabine in einer Dosierung von 20mg/m² über 5 Tage i.v. [36, 50].

Die Applikation von 5'-Azacytidine erfolgt derzeit über 7 Tage in einer Dosierung von 75mg/m²/d. Alternative Applikationsdosierungen werden auch hier noch untersucht [51-52].

8. Zur Beantwortung der Frage, ob die demethylierende Therapie tatsächlich zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt, sind retrospektive Matched-Pair-Analysen durchgeführt worden. Dabei wurde 5'-Azacytidine gegen die Therapiealternativen BSC, intensive Induktionschemotherapie und niedrigdosiertes Cytarabin gematched und zwar nach den Kriterien Alter, Geschlecht, WHO-Typ und IPSS-Score. Das Ergebnis zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten unter der Therapie mit 5'-Azacytidine im Vergleich zu BSC (24 vs. 13 Monate) [53]. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Autoren [30].
9. Der IPSS und WPSS sind in der Prognoseabschätzung von unbehandelten Patienten von großer Bedeutung. Ob sie auch zur Riskoevaluierung unter einer demethylierenden Therapie dienen können, ist mit dieser Arbeit nicht zu beantworten. Ein Einfluss von IPSS und WPSS auf das Gesamtüberleben oder die Zeitspanne ab Therapiebeginn bis Tod konnte nicht festgestellt werden. Das mag eventuell an einem zu kleinen Patientenkollektiv liegen. Vielleicht aber spielt auch, wie bisher angenommen, das Vorliegen eines low- bzw. high-risk-MDS auch gar keine Rolle auf ein Therapieansprechen.

Im Folgenden sollen kurz die wesentlichen Studien über Decitabine und 5'-Azacytidine genannt, deren Entwicklung und Ergebnisse erläutert und als Literaturbezug den Ergebnissen unter 8. dienen:

Bereits mehrere große und unabhängige Phase II- und III-Studien haben den Einsatz der beiden Substanzen Decitabine und 5'-Azacytidine untersucht [30, 35, 37, 40].

Die CALGB 9221-Studie war eine Phase III-Studie, die wegen der vielversprechenden Ergebnisse der vorangegangenen Studien durchgeführt worden war und die 5'-Azacytidine s.c. mit BSC bei Patienten mit MDS verglichen hat [35]. Die Ansprechraten lagen bei 60% für die mit 5'-Azacytidine behandelten Patienten (CR 7%, PR 16%, HI 37%) und nur bei 5% (HI) bei den Patienten, die BSC erhalten haben. Des Weiteren konnte 5'-Azacytidine die Zeit bis zur AML-Transformation signifikant verlängern (21 vs. 12 Monate $p=0,007$). Vor allem Patienten mit Hochrisiko-MDS profitierten von der Therapie [54]. Eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens konnte allerdings nicht gezeigt werden (20 vs. 14 Monate $p=0,1$) [35]. Eine zweite Phase II-Studie (AZA-001) konnte bestätigen, dass 5'-Azacytidine gegenüber einer Standardtherapie mit BSC, niedrig dosiertem Cytarabin oder intensiver Chemotherapie überlegen war und zwar bezüglich des medianen Überlebens, des Transfusionsbedarfs und der Blutbildverbesserungen und konnte einen eindeutigen Überlebensvorteil für 5'-Azacytidine bei Hochrisiko-MDS zeigen (Überlebensvorteil durch 5'-Azacytidine: 24,5 vs. 15,0 Monate, $p=0,0001$) [30]. Gleichartige Ergebnisse wurden auch durch andere Arbeiten erzielt [55].

Für die Behandlung mit Decitabine zeigten durchgeführte Phase-III-Studien ähnliche Ergebnisse wie für 5'-Azacytidine: Kantarjian et al. verglichen Decitabine mit BSC und zeigten, dass Decitabine ebenfalls die Zeit bis zur AML-Transformation sowie das Gesamtüberleben verlängert [27].

Im Gegensatz dazu erbrachte die EORTC-Studie widersprüchliche Ergebnisse und konnte keine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu mit BSC behandelten Patienten zeigen [56].

Doch auch trotz der teilweise unbefriedigenden Ergebnisse bezüglich der Verbesserung des Gesamtüberlebens stellen 5-Azacytidine und Decitabine dennoch Behandlungsmodalitäten, vor allem auch für ältere Patienten mit MDS dar, die mit einer Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität und Abnahme der Transfusionsabhängigkeit einhergehen.

Unbeantwortet bleiben in der vorliegenden Arbeit Fragen nach der besten Dosierung, nach dem Beginn und der Dauer der Therapie, wie sinnvoll Kombinationen mit anderen Medikamenten sind und ob Therapiepausen das Outcome verbessern.

6. Zusammenfassung

Die Behandlungsmodalitäten für Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen beschränkten sich bisher im Wesentlichen auf supportive Therapien und bei jüngeren Patienten auf die intensive Chemotherapie und allogene Stammzelltransplantation. Für viele Patienten aber kommt die allogene Stammzelltransplantation aufgrund ihres Alters und der bestehenden Komorbiditäten nicht in Frage. Alternativ steht seit einigen Jahren die epigenetische Therapie mit Decitabine und 5'-Azacytidine zur Verfügung.

In der vorliegenden Arbeit sind die Therapieergebnisse von 102 Patienten mit MDS und AML unter einer Therapie mit den DNA-Methyltransferase-Inhibitoren Decitabine und 5'-Azacytidine untersucht worden: Bei 39% aller Patienten wurde ein Ansprechen im Sinne von hämatologischen Remissionen erzielt. Das Gesamtüberleben lag im Median bei 18,5 Monaten und die Zeitspanne ab Therapiebeginn bis Tod betrug 9,2 Monate im Median.

Unbeantwortet bleiben Fragen nach prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf eine Therapie mit Decitabine und 5'-Azacytidine, sowie nach Kombinationstherapien, beispielsweise mit HDAC-Inhibitoren wie Valproinsäure. Auch bleibt weiterhin unklar, welche Patienten es sind, die auf eine solche Therapie ansprechen.

Auch wenn eine Heilung nicht erreicht werden kann, sind die Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung des Überlebens in jedem Fall anzustrebende Therapieziele. 5'-Azacytidine und Decitabine kommen somit als effektive Therapieoptionen bei, vor allem älteren Patienten infrage, die durch die Verbesserung von klinischen oder hämatologischen Parametern und durch ein mildes Nebenwirkungsprofil sowie abnehmenden Transfusionsbedarf diese Therapieziele erfüllen.

7. Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
allo PBSCT	allogene periphere Blutstammzelltransplantation
Alter ED	Alter bei Erstdiagnose
AML	Akute myeloische Leukämie
ANZ	absolute Neutrophilenzahl
AP	Angina pectoris
ATRA	all-trans Retinsäure
atyp.	atypisch
AZ	Allgemeinzustand
BP	Blood Pressure
BSC	Best Supportive Care
CCR	Conventional Care Regime
CMML	Chronisch myelo-monozytäre Leukämie
CR	Komplette Remission
CR(KM)	Marrow-CR
CRP	C-reaktives Protein
CTC	Common Toxicity Criteria
DAC	Decitabine
DNMT-Inhibitor	DNA-Methyltransferase-Inhibitor
E. coli	Escherichia coli
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoietin
FAB ED	FAB-Klassifikation bei Erstdiagnose
FAB Th	FAB-Klassifikation bei Therapiestart
FAB-Klassifikation	French-American-British Klassifikation
FDA	Food and Drug Administration
FUO	Fever of unknown Origin
G-CSF	Granulozytenkoloniestimmulierender Faktor
GvHD	Graft versus Host-Reaktion
Hb	Hämoglobin in g/dl
HDAC-Inhibitor	Histoneacetylase-Inhibitor
HLA-Ag	Human Leukocyte Antigen
HRST	Herz-Rhythmus-Störung
IPSS	International Prognostic Scoring System
k.A.m.	keine Aussage möglich
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM-Blasten	Blastenanteil im Knochenmark in %
M	Monate
MDS	Myelodysplastische Syndrome
med	Median
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NC	Stabile Erkrankung
NW	Nebenwirkung
PBSCT	periphere Blutstammzelltransplantation
PD	Krankheitsprogress
PR	Partielle Remission

PR	Partielle Remission
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie Blastenexzess
RAEB T	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien
RSCMD	Sideroblastische refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie
Th	Therapiestart
TK	Thrombozytenkonzentrat
Transpl.	Transplantation
unclass	Unklassifiziert
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
Vid	5'-Azacytidine
VPA	Valproinsäure
VRE	Vancomycinresistente Enterokokken
WHO Th	WHO-Klassifikation bei Therapiestart
WHO-ED	WHO-Klassifikation bei Erstdiagnose
WHO-Klassifikation	World-Health-Organization Klassifikation
WPSS	WHO-adaptiertes Prognose-Score-System

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der medianen Laborparameter von Patienten mit max. 3 Behandlungszyklen	29
Abbildung 2: Verlauf der medianen Laborparameter von Patienten mit > 4 Behandlungszyklen	30
Abbildung 3: Mediane Überlebenszeiten	50
Abbildung 4: Medianes Überleben gemäß epigenetischem Medikament	51

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FAB-Klassifikation [9]	8
Tabelle 2: WHO-Klassifikation [11]	8
Tabelle 3: Definition des International Prognostic Scoring System (IPSS) [4]	10
Tabelle 4: Prognoseabschätzung durch den IPSS [4]	10
Tabelle 5: Therapieansprechen bei MDS (Übersetzt aus den IWG-Kriterien, Cheson BD, 2006 [33])	14
Tabelle 6: Patientengruppen	21
Tabelle 7: Blutbild bei Therapiestart	22
Tabelle 8: Karyotypen und Risikoscores bei Therapiebeginn	23
Tabelle 9: Anzahl und Art der Vortherapien	24
Tabelle 10: Häufigkeit von Einzelaberrationen bei Therapiestart	26
Tabelle 11: Einzelaberrationen	27
Tabelle 12: Karyotypenwandel unter der epigenetischen Therapie	28
Tabelle 13: Transfusionsbedarf unter der epigenetischen Therapie	31
Tabelle 14 a: Hämatologische Nebenwirkungen unter der epigenetischen Therapie	32
Tabelle 14 b: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen unter der epigenetischen Therapie	33
Tabelle 14 c: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen unter der epigenetischen Therapie. Fortsetzung	34
Tabelle 15: Gründe für einen Abbruch der Decitabine-Therapie	35
Tabelle 16: Gründe für einen Abbruch der 5'-Azacytidine-Therapie	36
Tabelle 17: Definitives Schicksal	37
Tabelle 18: Todesursachen	37
Tabelle 19: Todesursachen bei Patienten mit AML	38
Tabelle 20: Darstellung der Patienten, die vor oder nach Transplantation behandelt worden sind	39
Tabelle 21: Darstellung der Patienten, die vor oder nach Transplantation behandelt worden sind	39
Tabelle 22: Patienten mit mind. 10 Therapiezyklen	40
Tabelle 23: Potentielle Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	43
Tabelle 24: Potentielle Einflussfaktoren auf die Zeitspanne: Therapiebeginn bis Tod	45
Tabelle 25: Kreuztabellen: Potentielle Einflussfaktoren auf ein Therapieansprechen	47
Tabelle 26: Ansprechen und Gesamtüberleben der einzelnen Gruppen	48
Tabelle 27: Vergleich von 5'-Azacytidine und Decitabine.	49

10. Literaturverzeichnis

1. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic Syndromes – Coping with Ineffective Hematopoiesis. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):536-8.
2. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects on myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1992 Oct;82(2):358-67.
3. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2004; Aug;89(8):905-10.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau M.M, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M., Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohayashiki 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. Erratum in: *Blood* 1998 Feb 1;91(3):1100.
5. Beelte S, Haas R, Germing U, Jansing PJ. Practise of recognizing benzene-caused occupational diseases in 2006. *Med Klin (Munich)*. 2008 Aug 15;103(8):553-60.
6. Schroeder T, Hildebrandt B, Mayatepek E, Germing U, Haas R. A patient with glycogen storage disease type Ib presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8)(q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulation factor (G-CSF): A case report. *J Med Case Rep*. 2008 Sep 30;2 319.
7. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998 Jan;83(1):71-86.
8. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol*. 2000 Sep; 110(4):768-79.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982 Jun; 51(2):189-99.
10. Kerkhofs H, Hermans J, Haak HL, Leeksa CH. Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes. Investigation of prognostic factors in 237 cases. *Br J Haematol* 1987 Jan;65(1):73-81.
11. Bennett JM. World Health Organisation classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Haematol* 2000 Aug;72(2):131-3.
12. 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 Dec; 24(12):983-92.
13. Raza A, Gezer S, Mundle S, Gao XZ, Alvi S, et al. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1995 Jul 1;86(1):268-76.

14. Parker JE, Mufti GJ. Excessive apoptosis in low risk myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Lymphoma*. 2000 Dec;40(1-2):1-24.
15. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Valent P, Fonatsch C, Lübbert M, Haase D, Steidl C, Krieger O, Stauder R, Giagounidis AA, Strupp C, Kündgen A, Mueller T, Haas R, Gattermann N, Aul C. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2223-31.
16. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7594-603.
17. 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 Jan;6(1):52-9.
18. Giagounidis A. Therapie der myelodysplastischen Syndrome. In: *Myelodysplastische Syndrome von A bis Z*. Haferlach T (Hrsg.) 2010. Georg Thieme Verlag, S.48-73.
19. Knipp S, Hildebrandt B, Kuendgen A, Giadounidis A, Kobbe G, Haas R, Aul C, Gattermann N, Germing U. Intensive Chemotherapy is not recommended for patients aged > 60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007 Jul; 110(2): 345–52.
20. de Witte, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, Ruuta T, Ljungman P, Gratwohl A, Runde V, Niederwieser D, van Biezen A, Devergie A, Cornelissen J, Jouet JP, Arnold R, Apperley J. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias : a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(3):620–30.
21. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, de Witte TM, Horowitz MM. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1997-2004.
22. Bhalla KN. Epigenetic and chromatin modifiers as targeted therapy of hematologic malignancies. *J.Clin Oncol*. 2005 Jun 10;23(17):3971-93.
23. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2042-54.
24. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt Alf, Hildebrandt B, Haas Rainer, Germing U, Gattermann N. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1266-9..
25. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007 Feb 23;128(4):683-92.

26. De Vos D, van Overveld W. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug. *Ann Haematol* 2006 Aug; 85(8):557.
27. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomization study. *Cancer*. 2006 Apr 15; 106(8):1794-803.
28. [Online]. Available:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108300.htm>. U.S. Food and Drug Administration. 10903 New Hampshire Avenue. Silver Spring, MD 20993. FDA Approves New Drug for Bone Marrow Disease. Media Inquiries: 301-827-6242; Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA. [Letzter Zugriff am 17 März 2012].
29. [Online]. Available:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR. European Medicines Agency. 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK. European Public Assessment Report (EPAR). Vidaza. EPAR summary for the public. EMEA/H/C/978. [Letzter Zugriff am 17 März 2012].
30. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagoundis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimes in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study (AZA-001). *Lancet Oncology*. 2009 Mar;10(3):223-32.
31. Garcia-Manero G, Kantarjian H, Sanchez-Gonzalez B. Final results of a phase I/II study of the combination of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC) and the histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) in patients with leukemia. *Blood*. 106:123-123.
32. Soriano AO, Yang H, Faderl S, Estrov Z, Giles F, Ravandi F, Cortes J, Wierda WG, Ouzounian S, Quezada A, Pierce S, Estey EH, Issa JP, Kantarjian HM, Garcia-Manero G. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome; *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2302-8.
33. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006 Jul 15;108(2):419-25.
34. Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, Niederwieser D, Labopin M, Walter-Noel MP, Bacigalupo A, Jacobsen N, Ljungman P, Carreras E, Kolb HJ, Aul C, Apperley J. 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 Transplant*. 1998 Feb; 21(3):255-61.

35. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissinger R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacytidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002 May; 20(10):2429-40.
36. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Buesos-Ramos C, Ravandi F, Estrov Z, Ferrajoli A, Wierda W, Shan J, Davis J, Giles F, Saba HI, Issa JP. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):52-7.
37. Wijermans P, Lübbert M, Verhoef G, Bosly A, Ravoet C, Andre M, Ferrant A. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndrome: A multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(5):956-62.
38. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, Hellström-Lindberg E, Hofmann WK, Pfeilstöcker M, Sanz G, Santini V. Practical use of azacitidine in higher risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. *Leuk Res*. 2010 Nov;34(11):1410-6.
39. Gore S, Fenaux P, Santini V, Bennett JM, Silverman LR, Seymour JF, Hellstrom-Lindberg E, Swern AS, Beach CL, List F. Time-dependent decision analysis: Stable disease in azacitidine (AZA)-treated patients (pts) with higher-risk MDS. *J Clin Oncol* 28:15s,2010 (suppl; abstr 6503)
40. Silverman LR, Holland JF, Demakos EP. Azacitidine (Aza C) in myelodysplastic syndromes (MDS), CALGB studies 8421 and 8921. *Ann Hematol* 1994;68:A12.
41. Borthakur G, Ahdab SE, Ravandi F, Faderl S, Ferrajoli A, Newman B, Issa JP, Kantarjian H. Activity of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome previously treated with azacitidine. *Leuk Lymphoma*. 2008 April; 49(4): 690 - 5.
42. Möller I, Blum S, Gattermann N, Haas R, Habersang K, Germing U, Kündgen A. Repeated responses of an elderly patient with high-risk myelodysplastic syndrome to sequential therapy with tipifarnib, 5-azacitidine, and Decitabine. *Ann Hematol*. 2009 Nov; 88(11):1141 – 4.
43. Kuendgen A, Bug G, Ottmann OG, Haase D, Schanz J, Hildebrand B, Nachtkamp K, Neukirchen J, Dienst A, Haas R, Germing U, Gattermann N. Treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a combination of 5-azacytidine and valproic acid. *Clin Epigenet* 2011; 2:389 – 99.
44. Silverman LR, Verna A, Odchimar-Ressig R et al.: A phase I/II study of Vorinostat, an oral histone deacetylase inhibitor, in combination with Azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and AML. Initial phase I results. New York Cancer Consortium – 6898; *J Clin Oncol* 2008b; ASCO Annual Meeting Proceedings: 7000
45. Raffoux E, de Labarthe A, Gardin C et al.: Sequential treatment with 5-Azacytidine, valproic acid (VPA), and all-trans retinoic acid (ATRA) in patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML); *Blood* 2005; ASH Annual Meeting Proceedings: 2798.

46. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, Vey N, Recher C, Dartigeas C, Legros L, Delaunay J, Salanoubat C, Visanica S, Stamatoullas A, Isnard F, Marfaing-Koka A, de Botton S, Chelghoum Y, Taksin AL, Plantier I, Ame S, Boehrer S, Gardin C, Beach CL, Adès L, Fenaux P; Groupe Francophone des Myelodysplasies(GFM). Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011 Jan 13; 117(2):403-11..
47. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Silverman LR, List A, Gore SD, Seymour JF, Backstrom J, Beach CL. Management and supportive care Measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacytidine. *Eur J Haematol*. 2010; 85: 130 – 8.
48. Lübbert M, Suci S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Beeldens F, Muus P, Plüger KH, Coens C, Hagemeyer A, Eckart Schaefer H, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*: 2011; 29: 1987 – 96.
49. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, List AF, Gore SD, Backstrom J, McKenzie D, Beach CL. Effects of azacytidine compared with conventional care regimens in elderly (>75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 76: 218 – 27.
50. Giagounidis AA. Decitabine dosage in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2007; 110:1082-3
51. Lyons RM, Cosgriff T, Modi S, McIntyre H, Fernando I, Backstrom J, Beach CL. Results of the Initial Treatment Phase of a Study of Three Alternative Dosing schedules of Azacytidine (Vidaza®) in Patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Abstract #819, *Blood* 2007, Volume 110.
52. Lyons RM, Cosgriff T, Modi S, Gersh R, Hainsworth JD, Cohn AL, McIntyre H, Fernando I, Backstrom J, Beach CL. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacytidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1850 – 6.
53. 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. 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009, New Orleans, LA. Poster 2769.
54. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL et al.: Analysis of survival, AML Transformation, and Transfusion Independence in Patients with High-Risk-Myelodysplastic-Syndromes (MDS) Receiving Azacitidine Determined Using a Prognostic Model; *Blood* 2005: ASH Annual Meeting Proceedings:2523

55. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimes in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia; *J Clin Oncol* 2010; 28(4):562-9.
56. Wijermans P, Suci S, Baila L et al. Low Dose Decitabine Versus Best Supportive Care in Elderly Patients with Intermediate or High Risk MDS Not Eligible for Intensive Chemotherapy: Final Results of the Randomized Phase III Study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS Study Groups. *Blood*. 2008;112:90a
57. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleenman JP, Lo Coco F, Nervi C, Pelicci PG, Heinzl T. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors including differentiation of transformed cells. *EMBO J*. 2001 Dec 17;20:6969-78
58. Silverman LR, Fenaux P, Mufti G, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore S, Seymour J, Backstrom J, McKenzie D, Beach CL. The effects of continued azacitidine treatment cycles on response in higher risk patients with myelodysplastic syndromes: an update. *Ecancermedalscience*. 2008;2:118.
59. [Online].
Available: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2769?sid=90ff3c4b-8181-42c5-9f7b-899121a54806>. 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 (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 114: Abstract 2769 [Letzter Zugriff am 25. Oktober 2012]

11. Danksagung

Herrn Prof. Germing danke ich ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, für die hervorragende Betreuung und geduldige Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit, für zahlreiche Gespräche, die ständige Erreichbarkeit und aufmunternden Worte.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, die mir bereitwillig Hilfe und freundliche Unterstützung entgegen gebracht haben.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Meisel für die freundliche Bereitschaft, sich als Korreferent zur Verfügung zu stellen.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift