

AUS DER KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND  
KLINISCHE IMMUNOLOGIE DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Haas)

**WIRKSAMKEIT EINER MONOCHEMOTHERAPIE MIT  
BENDAMUSTIN BEI ÄLTEREN PATIENTEN MIT  
MYELOYDYSPLASTISCHEN SYNDROMEN HOHEN RISIKOS**

Dissertation

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

vorgelegt von

Judith Hartmann

2005

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg  
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Germing

Korreferentin: Priv.- Doz. Dr. Voiculescu

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Allgemeines</b>	<b>5</b>
1.1.1	Definition der MDS	5
1.1.2	Epidemiologie der MDS	5
1.1.3	Ätiologie und Diagnostik der MDS	5
1.1.4	Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome	6
1.1.5	Prognosefaktoren bei Myelodysplastischen Syndromen	8
1.1.6	Therapieoptionen bei MDS	10
1.1.6.1	Best Supportive Care (BSC)	11
1.1.6.2	Erythropoetin	11
1.1.6.3	Experimentelle Substanzen	11
1.1.6.4	Alkylierende Substanzen	12
1.1.6.5	Demethylierende Sustanzen	12
1.1.6.6	Intensive Chemotherapie	13
1.1.6.7	Allogene Blutstammzelltransplantation	13
<b>1.2</b>	<b>Bendamustin</b>	<b>13</b>
<b>1.3</b>	<b>Response-Kriterien</b>	<b>15</b>
<b>1.4</b>	<b>CTC-Kriterien</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Chemotherapie- Protokoll</b>	<b>20</b>
<b>3.3</b>	<b>Dokumentation</b>	<b>21</b>
<b>3.4</b>	<b>Statistikprogramm</b>	<b>21</b>
<b>3.5</b>	<b>Testverfahren</b>	<b>22</b>

<b>4</b>	<b>ERGEBNISTEIL</b> .....	<b>23</b>
4.1	Eingangskriterien (n=15).....	23
4.2	Vorbehandlung.....	28
4.3	Indikation zur Bendamustintherapie.....	33
4.4	Bendamustinzyklen.....	35
4.5	Verlauf der Laborparameter.....	36
4.6	Graphisch dargestellter Verlauf der Laborparameter der einzelnen Patienten..	42
4.7	Therapieergebnisse nach Bendamustin.....	51
4.8	Nebenwirkungen (NW) der Bendamustintherapie anhand der CTC-Kriterien..	55
4.9	Erythrozyten- und Thrombozytensubstitutionsbedarf.....	59
4.10	Matched-Pair-Analyse.....	62
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>69</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Allgemeines

### 1.1.1 Definition der MDS

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind erworbene Knochenmarkerkrankungen, die durch Reifungs- und Funktionsdefekte hämatopoetischer Zellen und möglichen Übergang in akute Leukämien gekennzeichnet sind. Es bestehen charakteristische morphologische Veränderungen des Knochenmarks und Blutes sowie eine Verminderung der peripheren Blutzellen [Germing,2004/2005]. Leitbefund ist eine periphere Mono-, Bi- oder Panzytopenie bei normo- oder hyperzellulärem Knochenmark [Germing, 2002].

### 1.1.2 Epidemiologie der MDS

Untersuchungen an regionalen Krebsregistern zeigen, dass die MDS im höheren Lebensalter die häufigsten hämatologischen Erkrankungen darstellen [Aul, Gattermann, Germing, 1992]. Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 5/100 000 pro Jahr. In der Bevölkerungsgruppe über 60 Jahren liegt die Inzidenz bei 20-50/100 000 pro Jahr [Aul,1998; Germing, 2003]. Sicher ist eine starke Altersbindung mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 70 Jahren und ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts [Aul, Gattermann, Germing 1992; Sanz, 1992; Greenberg, 1997].

### 1.1.3 Ätiologie und Diagnostik der MDS

Bei primären MDS (pMDS), die über 90% der Fälle darstellen, gelingt es nicht, auslösende Ursachen zu ermitteln. Sekundäre MDS (sMDS) sind nach Exposition des Patienten mit organischen Lösungsmitteln (Benzol), vorausgegangener Chemotherapie und nach Radiatio oder kombinierter Radiochemotherapie beschrieben. Ob Pestizide, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Haarfärbemittel, Alkohol und Rauchen eine Rolle spielen ist bislang nicht gesichert. MDS werden

durch den zytomorphologischen Nachweis dysplastischer Veränderungen der Hämatopoese nach Ausschluß anderer hämatologischer Erkrankungen diagnostiziert. Zur Diagnostik der MDS sind zusätzlich Knochenmarkhistologie, Chromosomenanalyse und Differentialblutbild erforderlich. Etwa die Hälfte der Diagnosen wird anlässlich einer Routineblutbilduntersuchung gestellt. Symptome der Knochenmarkinsuffizienz, wie Anämiesymptome, rezidivierende Infekte und hämorrhagische Diathese stehen meist im Vordergrund. Der Großteil der MDS-Patienten hat abgesehen von Anämiesymptomen, bei Diagnosestellung keine spezifischen Krankheitszeichen [Germing, 2002]. Bei etwa 40-50% der Patienten mit primärem MDS sind bei der Erstdiagnose Chromosomenaberrationen nachweisbar [Gattermann, 1992; Greenberg, 1997; Toyama, 1993], die zum Teil mit klinisch und hämatologisch distinkten Syndromen assoziiert sind.

#### 1.1.4 Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome

Eine Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome wurde erstmals 1982 von der French-American-British-Cooperative Group (FAB-group) vorgeschlagen [Bennett, 1982]. Wichtigstes Einteilungskriterium der myelodysplastischen Syndrome ist der Blastenanteil im Blut und Knochenmark. Weitere für die Gruppierung der MDS in Subtypen wichtige Kriterien sind der Nachweis von Auerstäbchen, der Anteil der Ringsideroblasten im Knochenmark und die absolute Zahl der Monozyten im Blut (Tab 1.).

1999 hat eine Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine verfeinerte Unterteilung der myelodysplastischen Syndrome vorgeschlagen, die neben zytomorphologischen Befunden aus Blut und Knochenmark erstmals auch zytogenetische Befunde berücksichtigt [Bennett, 2000; Harris, 1999] (Tab.2 ). Die wesentliche Neuerung der WHO-Klassifikation ist, neben der Berücksichtigung der 5q-minus-Anomalie als eigenständigen MDS-Subtyp, die Definition einer Gruppe von refraktären Anämien mit oder ohne Ringsideroblasten mit multilineären Dysplasiezeichen. Die Gruppen RA und RARS bilden jetzt vier Subtypen. Zusätzlich wurde die große Gruppe der RAEB in RAEB I und RAEB II (entsprechend ihrem Blastenanteil) unterteilt. Außerdem wurde der Subtyp der CMML in der neuen WHO-Klassifikation nicht mehr den MDS zugeordnet, sondern den myeloproliferativen Syndromen. Die Gruppe der RAEB-T entfällt komplett, da der Blastenanteil, der zur

Diagnose einer akuten Leukämie führt, von 30% auf 20% gesenkt wurde. [Germing, 2000; Giagounidis, 2003] (Tab. 2).

MDS-Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	andere Kriterien
RA	<5%	<1%	
RARS	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
RAEB	5-19%	<5%	
RAEB-T	20-29%	>5%	Auerstäbchen
CMML	<20%	<5%	>1000 Monozyten/ $\mu$ l im Blut

**Tabelle 1: FAB- Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome**

Abkürzungen: RA: Refraktäre Anämie; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB (-T): Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (in Transformation); CMML: Chronische myelo-monozytäre Leukämie

MDS-Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	andere Kriterien
RA ohne multilineäre Dysplasie (RA)	<5%	<1%	
RA mit multilineären Dysplasien (RCMD)	<5%	<1%	
RARS ohne multilineäre Dysplasien (RARS)	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
RARS mit multilineären Dysplasien (RSCMD)	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
RAEB I	5-9%	<5%	
RAEB II	10-19%	<20%	z.T. Auerstäbchen
5q-Anomalie	<5%	<5%	Isolierte 5q-Anomalie in mindestens 3 Metaphasen

**Tabelle 2: WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome**

Abkürzungen: RA: Refraktäre Anämie; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB (-T): Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (in Transformation); CMML: Chronische myelo-monozytäre Leukämie; RCDM: Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien; RSCMD: Sideroblastische refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien

### 1.1.5 Prognosefaktoren bei Myelodysplastischen Syndromen

Der natürliche Krankheitsverlauf der MDS ist sehr unterschiedlich. Einige Patienten überleben mehr als ein Jahrzehnt, ein kleiner Teil der Patienten entwickelt rasch eine

akute Leukämie. Die Patienten mit einer chronischen myelo-monozytären Leukämie sind durch Leukostase Syndrome (v.a. pulmonal und cerebral, einhergehend mit hoher Letalität) bei Hyperleukozytose bedroht. Wegen völlig unterschiedlicher Risiken ist es erforderlich verschiedene Therapieansätze zu entwickeln. Wesentliche Prognoseparameter der MDS sind neben dem Alter der Patienten, der medulläre Blastenanteil, der Karyotyp, der Wert der Lactatdehydrogenase (LDH), die Anzahl der Zytopenien im Blut und das Ausmaß der Dysplasiezeichen. Die meisten dieser Parameter werden in Prognose-Scores verwendet, die durch die geeignete Kombination der Parameter Risikogruppen bilden. Goldstandard in der Risikoabschätzung ist das International Prognostic Scoring System IPSS [Greenberg, 1997] (Tab.3). Die Niedrigrisikogruppe hat ein medianes Überleben von bis zu sieben Jahren, während in der Hochrisikogruppe etwa die Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten verstirbt [Germing, MedReport, 2005].

Punktzahl	0	0,5	1	1,5	2
Medullärer Blastenanteil (%)	0-4	5-10	-	11-20	21-29
Anzahl der peripheren Zytopenien <sup>1</sup>	0-1	2-3	-		
Zytogenetische Risikogruppe <sup>2</sup>	niedrig	mittel	hoch	-	-
Risikoordnung	Score				
Niedriges Risiko	0				
Intermediäres Risiko I	0,5-1				
Intermediäres Risiko II	1,5-2				
Hohes Risiko	≥ 2,5				

**Tabelle 3: Internationaler Risikoscore (IPSS) zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit MDS**

<sup>1</sup> Thrombozyten < 100 000/µl, Hb < 10 g/dl, Granulozyten < 1800/µl

<sup>2</sup> niedriges Risiko: normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y

hohes Risiko: komplexe Karyotypveränderungen ( $\geq 3$  Anomalien), Chromosom 7 Defekte  
mittleres Risiko: alle anderen Anomalien

Ist keine Chromosomenanalyse vorhanden, kann mit anderen Scores, zum Beispiel dem Düsseldorf-Score (Tab.4), eine Risikoabschätzung vorgenommen werden. Dieser berücksichtigt statt der zytogenetischen Daten die Werte des Serum- LDH als Prognoseparameter [Aul, Leukemia,1992; Germing, Blood, 2002; Germing, Hildebrandt, 2005].

		Punkte
Hämoglobin g/dl	<9	1
Thrombozyten / $\mu$ l	<100 000	1
Knochenmarkblasten %	> 5	1
LDH	Erhöht	1
Risikogruppen:		
low-risk		0
intermediate-risk		1-2
high-risk		3-4

**Tabelle 4: Düsseldorf-Score**

#### 1.1.6 Therapieoptionen bei MDS

Wesentliche Fortschritte in der Therapie sind durch risikoadaptierte Behandlungen erzielt worden. Patienten mit Hochrisiko-MDS werden eher intensive, potentiell toxische Therapieformen angeboten, während bei Patienten mit besonders günstiger Prognose eher ein abwartendes Verhalten favorisiert werden sollte. Da der Großteil der Patienten über 70 Jahre ist, können intensive Chemotherapien und allogene Stammzelltransplantationen nur einem kleinen Teil der Patienten angeboten werden. Im Mittelpunkt jeder Bemühung steht die supportive Therapie [Germing, 2004/2005].

#### 1.1.6.1 Best Supportive Care (BSC)

Infektionsprophylaxe und Therapie von Infektionen, Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen bei Bedarf, Impfungen gegen Pneumokokken und Haemophilus influenzae B und Eisenchelatortherapie bei Eisenüberladung sind die gängigen supportiven Therapiemaßnahmen. Für viele MDS- Patienten, gerade in den Niedrigrisiko-Gruppen stellt die supportive Therapie mit regelmäßigen Bluttransfusionen die einzige sinnvolle Therapiemaßnahme dar [Germing, 2004/2005].

#### 1.1.6.2 Erythropoetin

Erythropoetin (hämatopoetischer Wachstumsfaktor) führt bei ca. 20-30% der Patienten (ggf. in Kombination mit G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)) zu einem Hämoglobinanstieg und Senkung des Transfusionsbedarfs [Hellstrom-Lindberg, 1998]. Wesentlicher prädiktiver Faktor für den Behandlungserfolg ist der endogene Serumerythropoetinspiegel. Liegt dieser unter 200 U/l und ist gleichzeitig noch keine starke Transfusionsbedürftigkeit eingetreten, ist die Ansprechrquote wesentlich höher. Bei ca. 60% kommt es zu einer Abnahme des Transfusionsbedarfs [Germing, 2004/2005].

#### 1.1.6.3 Experimentelle Substanzen

Vor kurzem entdeckten unabhängig voneinander zwei Arbeitsgruppen **Valproinsäure** (VPA, Valproat) als neuen HDAC-Inhibitor (Histon-Deacetylase-Inhibitor) [Göttlicher, 2001; Phiel, 2001]. HDAC-Inhibitoren hemmen in Zellkultur und Tiermodell die Proliferation von Tumorzellen und induzieren Differenzierung und/oder Apoptose. Auch mit Leukämiezellen wurden solche Untersuchungen durchgeführt [Waxman, 2000]. In einer Pilotstudie wurde der therapeutische Benefit von Valproinsäure für MDS Patienten, ggf. in späterer Kombination mit all-trans Retinsäure (ATRA) gezeigt. Vorteile der Valproinsäure sind die Möglichkeit der oralen Applikation, das Erreichen stabiler Serumkonzentrationen sowie ein niedriges toxisches Profil [Kuendgen, 2004].

Die Wirksamkeit von **Thalidomid** in der Behandlung von MDS wurde in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universität Düsseldorf untersucht. Bei 19 von 34 behandelten Patienten ließ sich ein therapeutischer Benefit erreichen [Strupp, 2002].

Der Farnesyltransferaseinhibitor R115777 **Farnestan** wurde von Kurzrock et al. untersucht. Es konnte u.a. festgestellt werden, dass R115777 deutlich das Ziel der Farnesytransferase inhibiert und dass es Antitumor-Aktivität beim MDS aufweist [Kurzrock, 2003; Kurzrock, 2004].

#### 1.1.6.4 Alkylierende Substanzen

Alkylantien sind reaktionsfähige Zytostatika, die Alkylgruppen auf Nukleinsäuren übertragen, was zu einer Beeinträchtigung von deren Replikation und Transkription führt [Mutschler, 1996]. Sie werden in der Leber metabolisiert und bewirken zellzyklusspezifisch (S-Phase) DNS-Vernetzungen, DNS-Protein-Vernetzungen, Einzel- und Doppelstrangbrüche. Bei MDS wurde bislang nur Melphalan in niedriger Dosis zum Einsatz gebracht. Andere Beispiele für alkylierende Substanzen sind Cyclophosphamid, Chlorambucil und Bendamustin.

#### 1.1.6.5 Demethylierende Substanzen

Demethylierende Substanzen wie 5-Azacytidin (Vidaza) und 5-Aza-2'-deoxycytidin (Decitabine) sind Cytosinanaloga, die DNA-Methyltransferasen irreversibel binden und so inaktivieren. Beide Substanzen wirken auf hämatopoetische Zellreihen, insbesondere auf die Thrombozytenzahlen bei vorbestehender Thrombozytopenie, so dass insgesamt bei etwa 50-60% aller behandelten Patienten eine hämatologische Verbesserung zu beobachten ist. Die gute Verträglichkeit erlaubt den Einsatz auch bei älteren Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Initial auftretende Zunahme der bei diesen Patienten vorbestehenden Zytopenien ist die führende Toxizität [Lübbert, 2005].

#### 1.1.6.6 Intensive Chemotherapie

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass mit Hilfe einer intensiven Chemotherapie bei Patienten unter 60 Jahre mit Hochrisiko-MDS (RAEB, RAEB-T, IPSS > 2,5 Punkte) Remissionen von 50% - 80% erreicht werden können [Aul, Runde, 1997; Knipp, 2004]. Induktionschemotherapien bestehen aus Cytosinarabinosid in Kombination mit Antrazyklinen, Antrachinon oder Epiphyllotoxinen und Topoisomerasehemmern. Wichtigster prädiktiver Wert für das Ansprechen auf die Therapie ist der initiale Karyotyp. Patienten mit einem normalen Chromosomensatz haben eine Wahrscheinlichkeit von über 70% eine komplette Remission zu erreichen, während Patienten mit komplex verändertem Karyotyp nur in weniger als der Hälfte der Fälle in eine komplette Remission (CR) gebracht werden können. Bei ca. 20% der Patienten kann mittels intensiver Chemotherapie eine lang anhaltende Remission erreicht werden [Germing, 2004/2005]. Aufgrund der sehr schlechten Prognose bei schlechten CR- Raten und frühen Rezidiven kann die intensive Chemotherapie für Patienten mit AML oder Hochrisiko-MDS im Alter von über 60 Jahre mit komplexen Karyotypveränderungen nicht empfohlen werden [Knipp, 2004].

#### 1.1.6.7 Allogene Blutstammzelltransplantation

Für den kleinen Teil der Patienten unter 50 Jahren mit Hochrisiko-MDS, die über einen HLA-identischen Spender verfügen, bietet die allogene Blutstammzelltransplantation die besten Heilungschancen. Hauptproblem der Allotransplantation ist die therapieassoziierte Mortalität [Germing, 2004/2005]. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass das krankheitsfreie Überleben 5 Jahre nach Transplantation bei 40- 50% liegt [Anderson, 1999; Tapprich, 2003; Runde,1998].

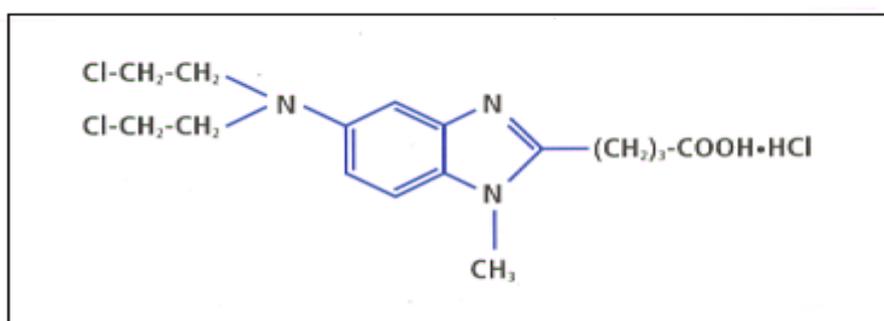
### 1.2 Bendamustin

Bendamustin wurde in den frühen 60er Jahren von Ozegowski und seinen Mitarbeitern [Ozegowski, 1963] am Institut für Mikrobiologie und Experimentelle

Therapie in Jena entwickelt. Das Ziel dieser Synthese war es, ein Purinanalogon und einen Aminosäureantagonisten mit einer alkylierenden Stickstofflost-Gruppe (bifunktional alkylierender Wirkstoff) zu kombinieren. Ein großer Vorteil der neu entwickelten Zusammensetzung, z.B. verglichen mit Chlorambucil, war seine Wasserlöslichkeit [Ozegowski, 1971]. Bendamustin gehört wie Melphalan zu den Stickstofflostderivaten aus der Gruppe der Alkylanzien. Diese werden in der Leber aktiviert und führen durch Übertragung von Alkylgruppen auf Nucleinsäuren zu DNS-Vernetzungen, DNS-Protein-Vernetzungen, Einzel- und Doppelstrangbrüchen [Preis, 2004; Mutschler, 1996].

Indikationen für Bendamustin als Monochemotherapie oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Medikamenten sind die Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen: M. Hodgkin (Stadium II-IV), Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmozytom, Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL), Mammakarzinom. Die Elimination von Bendamustin geschieht im Wesentlichen renal, ein kleiner Teil wird hepatisch eliminiert. Die empirische Formel von Bendamustin lautet:  $C_{16}H_{18}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$ , sein Molekulargewicht liegt bei 394,7.

#### Strukturformel von Bendamustin:



### 1.3 Response-Kriterien

Um Therapieerfolge bei MDS standardisiert beurteilen zu können, wurden folgende Kriterien von einer internationalen Arbeitsgruppe zur Beurteilung der Response erarbeitet [Cheson, 2000].

Therapieerfolg	Peripheres Blut	Knochenmark
<b>Vollremission</b>	Anhaltend (≥ 2 Monate) Hb > 11g/dl (selbsterhaltend) ANZ > 1,5/nl; Thr > 100/nl Keine Blasten, keine Dysplasie	< 5% Myeloblasten, normale Ausreifung, keine Dysplasie > 50% erythroide Zellen erlaubt
<b>Teilremission</b>	s.o.	Blastenreduktion > 50% oder Erreichen eines weniger fortgeschrittenen MDS-Subtyps
<b>Stable disease</b>	keine Teilremission, aber auch kein Progress für mindestens 2 Monate	
<b>Verbesserung hämatologischer Indizes</b> (s. Tabelle )		
<b>Therapieversager</b>	Tod oder Progress während der Therapie	
<b>Progress</b>  <b>Rezidiv</b>	Abfall der ANZ und /oder der Thrombozyten um > 50%, Hb-Abfall > 2 g/dl, neuer Transfusionsbedarf, Übergang in schlechteren FAB-Typ	5q- / RA / RARS / RCMD → RAEB-1 oder höher RAEB-1 → RAEB-2 / AML RAEB-2 → AML  Blastenanteil ≥ zu Beginn der letzten Therapie

**Tabelle 5: IWG (International Working Group) – Kriterien für den Therapieerfolg bei MDS (Response)**

ANZ: absolute Neutrophilenzahl

Zellreihe	Status bei Therapiebeginn	„major“ Ansprechen	„minor“ Ansprechen
Erythrozyten	a) Transfusionsabhängig	Transfusionsunabhängig	Transfusionsbedarf halbiert
	b) Transfusionsunabhängig	Hb-Anstieg > 2g/dl	Hb-Anstieg 1-2g/dl
Thrombozyten	a) Transfusionsabhängig	Transfusionsunabhängig	Transfusionsbedarf halbiert
	b) Transfusionsunabhängig	Anstieg > 30/nl	Anstieg > 10/nl, aber <30/nl
Neutrophile	ANZ vorher < 1,5/nl	Verdoppelung und Anstieg > 0,5/nl	Verdoppelung und Anstieg < 0,5/nl

**Tabelle 6: Verbesserung hämatologischer Indizes als alleiniges Therapieergebnis „Hematologic improvement“**

ANZ: absolute Neutrophilenzahl

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden werden alle MDS-Studien nach diesen Kriterien beurteilt.

## 1.4 CTC-Kriterien

Zur standardisierten Einschätzung der Toxizität einer Therapie wurden am National Cancer Institut, NHI, Bethesda, USA Kriterien entworfen, die dies ermöglichen sollten. In der vorliegenden Arbeit werden die Kriterien der Toxizität in Bezug auf Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin verwendet. Die Gradeinteilung reicht von 0 (Normwert) bis 4 (sehr niedriger Wert für den entsprechenden Laborparameter). Darüberhinaus gibt es für jede erdenkliche Nebenwirkung CTC-Kriterien, um den Schweregrad der Nebenwirkung zu beschreiben (Perry,1990; Segenschmiedt 1998). Diese wurden ebenfalls verwendet.

Toxizitätsbewertung des National Cancer Instituts, NHI, Bethesda, USA. "Common Toxicity Criteria" (CTC):

L (Leukozyten / $\mu$ l): 0:  $\geq 4.000$   
1: 3.000- 3.900  
2: 2.000- 2.900  
3: 1.000- 1.900  
4:  $< 1.000$

Thr (Thrombozyten / $\mu$ l): 0: Normalwert  
1: 75.000 – normal  
2: 50.000- 74.900  
3: 25.000- 49.900  
4:  $< 25.000$

Hb (Hämoglobin g/dl): 0: Normalwert  
1: 10,0- normal  
2: 8,0-10,0  
3: 6,5- 7,9  
4:  $< 6,5$

## **2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG**

Die Behandlungsergebnisse beim MDS müssen nach wie vor als unbefriedigend bezeichnet werden. Die einzige kurative Behandlungsoption besteht zur Zeit in der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation. Deren Anwendung ist aber auf jüngere Patienten beschränkt und steht somit dem typischen MDS- Patienten nicht zur Verfügung. Beim MDS hohen Risikos steht die Chemotherapie im Vordergrund. Ist ein aggressives Vorgehen mit Kombinationschemotherapien nicht möglich, bietet sich die Option einer ambulant durchgeführten Monochemotherapie, bei der palliative Maßgaben im Vordergrund stehen.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Effektivität und Praktikabilität einer bei malignen Lymphomen etablierten Dosierung von Bendamustin beim Hochrisiko-MDS zu erproben und das Ansprechen durch eine monatlich applizierte Monotherapie mit Bendamustin zu überprüfen.

### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Patienten**

Im Rahmen dieser Analyse wurden alle Patienten untersucht, die im Zeitraum von Juli 2003 bis November 2005 an der Universitätsklinik Düsseldorf an einem Hochrisiko MDS oder einer sekundären akuten Leukämie mit Bendamustin (Monochemotherapie) behandelt wurden. Ebenso sind einzelne Patienten erfasst, die in heimatnahen Krankenhäusern im Rahmen des Studienprotokolls die gleiche Bendamustintherapie erhalten haben.

### 3.2 Chemotherapie- Protokoll

Name			Vorname	Protokoll: Bendamustin
Geburtsdatum			Diagnose	Kurs-Nr.
Größe (cm)	Gewicht (kg)	KOF (qm)		Arzt

Medikament	Dosierung (mg)			Applikation	Datum/Tag	
	je qm	absolut	abgerundet		1	2
Bendamustin	100			i.v. in 500 ml NaCl 0,9%	X	X
Besonderheiten						

**Tabelle 7: Chemotherapie- Protokoll**

Bendamustin wurde pro Therapiezyklus an den Tagen 1 und 2 in einer Dosis von 100 mg/qm i.v. als 30 min-Infusion appliziert. Die Körperoberfläche wurde anhand von Gewicht und Körpergröße berechnet. Eine Adjustierung der Dosis bei den nachfolgenden Zyklen sollte nur erfolgen, wenn die Körperoberfläche sich um  $\geq 10\%$  verändert. Bendamustin wurde in 10 bzw. 40 ml Wasser für Injektionszwecke unter Schütteln gelöst und die klare Lösung sofort mit 0,9%iger NaCl- Lösung bis zu einem Endvolumen von 500 ml verdünnt.

Die Wiederholung des Therapiezyklus erfolgte alle vier Wochen (d.h. an Tag 29). Alle Einzelheiten wurden im Rahmen des durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Düsseldorf anerkannten Phase II Studienprotokolls festgelegt.

### **3.3 Dokumentation**

Die Daten der MDS-Patienten wurden in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie der Universität Düsseldorf in verschiedener Form aufbewahrt. Zum Einen wurden Dokumentationsbögen über die einzelnen Patienten entwickelt, die Informationen über Entstehung, Entwicklung, Behandlung, Befunde und Ausgang der Erkrankung enthalten, zum Anderen bietet das MDS- Register (computergestützte Datenbank) die schnelle und gleichzeitige Verfügbarkeit der MDS- Patientendaten. Diese Datendatei basiert auf den Informationen der Dokumentationsbögen und lässt sich leicht erweitern und aktualisieren. Als weitere Informationsquelle dienten die Krankenakten im Zentralarchiv und dem Ambulanzarchiv der MNR- Klinik ( Medizinisch-Neurologische-Radiologische Universitätsklinik). Für diese Studie wurde ein Dokumentationsbogen mit Untersuchungszeitplan, Dokumentation bei Aufnahme, Verlaufsdokumentation, Erfassung der therapeutischen Effektivität sowie Erfassung der Toxizität erstellt. Die Patienten wurden bis zum 30.11. 2005 nachbeobachtet.

### **3.4 Statistikprogramm**

Die Datenerfassung und die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Computerprogramms SPSS (statistical packet for social sciences) vorgenommen.

### **3.5 Testverfahren**

Das von Kaplan und Meier (1958) vorgeschlagene Verfahren zur Schätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde verwendet. Gewertet wurde ausschließlich der Todeszeitpunkt. Patienten, die bei Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten, wurden zensiert. Zur genaueren Beurteilung der Effektivität der Therapie führten wir eine Matched-Pair-Analyse durch. Für die Matched-Pair-Analyse wurde jedem mit Bendamustin behandelten MDS- Patienten ein passender nicht chemotherapierter MDS- Patient aus dem MDS- Register zugeordnet. Die Kriterien für die Suche der Partner waren: Alter, Geschlecht, FAB- Klassifikation, Knochenmark-Blastenanteil und IPSS.

## **4 Ergebnisteil**

### **4.1 Eingangskriterien (n=15)**

Initial (bei Feststellung der hämatologischen Erkrankung) waren die CMML (6 Fälle) und die RA (3 Fälle) die häufigsten Krankheitsbilder (Tab.8). Der mediane Blastenanteil in der CMML- Gruppe lag bei 7 %, der mediane Blastenanteil der AML Patienten bei 77%. Zu Beginn der Therapie mit Bendamustin stellte die Akute Myeloische Leukämie (AML, 9 Fälle) das häufigste Krankheitsbild dar (Tab.9). Der mediane Blastenanteil lag zu diesem Zeitpunkt bei 10% in der CMML- Gruppe und bei 58% bei den AML Patienten (Tab.9). Insgesamt haben sich FAB-Suptypen und Blastenanteil im beobachteten Patientenkollektiv vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit Bendamustin verschlechtert.

<b>FAB-Subtyp initial</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>KM- Blastenanteil initial (%)</b>	<b>Initialen</b>
<b>RA</b>	<b>3</b>	1 1 1	HW SW LA
<b>RARS</b>	0		
<b>RAEB</b>	<b>1</b>	13	VH
<b>RAEB-T</b>	<b>2</b>	25 29	RK EJ
<b>CMML</b>	<b>6</b>	19 8 10 6 5 0	KA WH StW HH KJ NH
<b>AML</b>	<b>3</b>	55 77 82	PH KrA FU

**Tabelle 8: FAB- Subtypen bei Erstdiagnose MDS**

Abkürzungen: RA: Refraktäre Anämie; RARS: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB (-T): Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (in Transformation); CMML: Chronische myelo-monozytäre Leukämie; AML: Akute Myeloische Leukämie

<b>FAB-Subtyp bei Therapiebeginn (Bendamustin)</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>KM- Blastenanteil bei Therapiebeginn</b>	<b>Initialen</b>
<b>RAEB</b>	<b>1</b>	10	HW
<b>CMML</b>	<b>5</b>	20 8 10 4 5-10	KA WH StW KJ HH
<b>AML</b>	<b>9</b>	50 15 80 30 55 58 77 82 82	SW VH PH LA RK EJ KrA NH FU

**Tabelle 9: FAB- Subtypen bei Bendamustin Therapiebeginn**

Abkürzungen: RAEB: Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten; CMML: Chronische myelo-monozytäre Leukämie; AML: Akute Myeloische Leukämie

Im beobachteten Patientenkollektiv befanden sich 12 Männer und 3 Frauen.

Initialen	Alter	Therapiezyklen	Karyotyp
1.HW	70	1	Normal: 46, XY
2.SW	70	1	Aberrant: 49,XY,+8,+9,+13,[21]/46,XY[1], komplex verändert
3.KA	74	3	Aberrant: 46,XY,del(11)(q23[17]/46,XY[5]
4.WH	69	1	Aberrant: 46,add(3)(q11)[12]/46,XY[10]
5.VH	79	2	Aberrant: 46,XY,del(20)(q13)[17]/46,idem,add(q15)[3], komplex verändert
6.PH	72	2	Aberrant: 45,XY,-7[11]/44,idem,-21[5]/46,XY[6], komplex verändert
7.LA	62	1	Aberrant: 45,XX,-7[3]/46,XX,-7,+21[8]/47XXX,- 7,+21[6]/48,XXX,-7,+21,+22[4], 49,XXX,-7,+8,+21,+22[3], komplex verändert
8.StW	73	5	Normal: 46,XY
9.RK	66	1	Aberrant: 47,XX,+11[21]
10.EJ	74	2	Normal: 46,XY
11.HH	62	5	Normal: 46,XY
12.KJ	75	1	Normal: 46,XY
13.KrA	65	1	Normal: 46,XX
14.NH	64	4	Aberrant: 46,XY,del(20)(q11)[5],46,XY[14]
15.FU	66	1	Normal: 46,XY
<b>MEDIAN</b>	70	1	
Mittelwert	69,4	2,13	

**Tabelle 10: Eingangskriterien I**

Im Patientenkollektiv befanden sich zum Zeitpunkt des Beginns der Bendamustintherapie 7 Patienten mit normalem Karyotyp und 8 Patienten mit aberrantem Karyotyp (Tab.10). Vier der aberranten Karyotypen waren komplex verändert, d.h. es ließen sich mindestens drei verschiedene Aberrationen nachweisen. Der Medianwert des Alters der beobachteten Patienten lag bei 70 Jahren und damit nah am Altersmittelwert von 69,4 Jahren. Während der Medianwert

der erhaltenen Bendamustinzyklen bei 1 lag, befand sich der Mittelwert bei 2,13 Zyklen. Maximal wurden fünf Zyklen verabreicht (2 von 15 Patienten).

<b>Initialen</b>	<b>Leukozyten (/µl)</b>	<b>Hb (g/dl)</b>	<b>Thrombozyten (/µl)</b>	<b>LDH (U/l)</b>	<b>IPSS (nur für MDS)</b>
1.HW	30.000	10,6	6.000	187	2 (IR II)
2.SW	24.200	9,7	60.000	317	
3.KA	137.000	8,7	112.000	-	3 (HR)
4.WH	131.600	6,7	122.000	197	2 (IR II)
5.VH	1.100	7,6	17.000	-	
6.PH	4.700	9,6	51.000	-	
7.LA	28.400	8,8	2.000	423	
8.StW	33.400	8,9	152.000	317	2 (IR II)
9.RK	46.600	9,4	8.000	651	
10.EJ	2.400	9,5	11.000	-	
11.HH	61.940	5,8	61.000	-	2 (IR II)
12.KJ	118.000	9,8	85.000	224	2 (IR II)
13.KrA	49.100	9,2	151.000	369	
14.NH	48.400	8,4	39.000	-	
15.FU	149.000	8,8	41.000	473	
<b>Median</b>	46.600	8,9	51.000		
Mittelwert	57.722	8,7	61.200		

**Tabelle 11: Eingangskriterien II**

\* alle Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Bendamustin

IR II: Intermediäres Risiko II; HR: Hohes Risiko

Tabelle 11 zeigt, dass bei 12 von 15 Patienten zu Beginn der Bendamustintherapie eine Leukozytose vorlag, 2 Patienten waren leukozytopen, ein Patient lag mit den Leukozyten im Normbereich. Der Median ist bei 46.600 Leukozyten/µl. Alle 15 Patienten hatten vor dem ersten Bendamustinzklus einen Hämoglobinwert

unterhalb des Normbereichs. Für die Thrombozytenwerte galt, dass 13 von 15 Patienten unter dem Normbereich lagen. Die beiden Patienten, die normale Thrombozytenwerte hatten, erreichten die untere Grenze des normwertigen Bereichs nur knapp. Sechs von neun Patienten, deren LDH-Wert zum Zeitpunkt des Beginns der Bendamustintherapie vorlag, wiesen erhöhte LDH-Werte auf.

## 4.2 Vorbehandlung

In Tabelle 12 sind die Vorbehandlungen der Patienten aufgeführt. Es wird deutlich, dass 14 der 15 behandelten Patienten bereits ausgiebige Vorbehandlung erhalten hatten, bevor sie Bendamustin verabreicht bekamen. Hierzu zählten intensive Chemotherapie bei 4 Patienten, Valproinsäure bei 7 Patienten, Melphalan bei 2 Patienten, Erythropoetin bei 1 Patienten, Thalidomid bei 4 Patienten, Hydroxyurea bei 2 Patienten, Decitabine bei 2 Patienten, low dose Alkylantien bei 4 Patienten, Gemzar bei 2 Patienten, Cyclosporin A bei 1 Patienten, Zarnestra bei 2 Patienten.

Initialen	Vorbehandlung	Therapieergebnisse und Nebenwirkungen der Vorbehandlungen
1.HW	10/03: Idarubicin/Cytosinarabinosid (Induktionschemotherapie) 12/03: Valproinsäure 02/04: Idarubicin/Cytosinarabinosid (Reinduktionschemotherapie)	Blastenreduktion PR Erhaltung Kompl.: anhaltende Aplasie, Pilzpneumonie
	11/04-01/05: Melphalan oral 01/05: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u>	11/04: Rezidiv der AML

2.SW	08/00: Erythropoetin s.c., 40.000 E/Woche  01/01- 01/02: Thalidomid oral, 200mg/ die  02/02: Valproinsäure oral seit 06/02: zusätzlich ATRA oral  08/04: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u> 12/04: Hydroxyurea  1/05: Decitabine niedrig dosiert, i.v.	Zunächst kein EK-Substitutionsbedarf  Blastenreduktion, Kompl.: Polyneuropathie  8/04: Erneuter Übergang in sAML  erfolgreiche Zytoreduktion Leukozytenabfall, LDH-Abfall, Erythrozyten und Thrombozyten substituionspflichtig
3.KA	02/04: Valproinsäure oral 04/04: zusätzlich ATRA oral  04-06/04: <u>Bendamustin (Drei Zyklen)</u> 07-08/04: Thalidomid oral, 200mg/ die  08/04: Cytosinarabinosid i.v., 100mg/ die (6 Tage)	Thrombozyten stabil, EK notwendig, Leukozytenanstieg auf 137.000/µl  Leukozytenanstieg, keine Besserung von Hb- oder Thrombozytenwerten Leichter Leukozytenabfall, Sepsis, Exitus letalis
4.WH	05/04-10/04: Hydroxyurea oral 10/04: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u>	NC Pat. an Tag 26 nach Bendamustin verstorben

5.VH	01-07/01: Thalidomid oral, 200mg/ die 05-07/01+ 01-03/02: 4 Zyklen Gemzar 04-08/02: Valproinsäure 07-08/02: zusätzlich ATRA 10/02-2/03: Melphalan  06-08/03: <u>Bendamustin (Zwei Zyklen)</u>	Abbruch wg. PNP  PR NC NC Normalisierung aller drei Zellreihen 2/03: erneuter Progress
6.PH	04/03: Idarubicin/Cytosinarabinosid (Induktionstherapie) 06-07/03: <u>Bendamustin (Zwei Zyklen)</u>	PR
7.LA	03/99-08/02: Cyclosporin A oral  08/02: Thalidomid oral, 200mg/ die 09-12/02: FTI-Studie (Farnesyltransferaseinhibitor) Zarnestra oral  12/03: Valproinsäure oral 01-02/04: Gemzar i.v.  03/04: Cytosinarabinosid i.v., 300mg/ die, 5 Tage  05/04: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u>	PR (i.S. einer Unabhängigkeit von Transfusionen Nicht vertragen PR (verspätetes Ansprechen), dann AML-Übergang  NC Kurzfristige Zytoreduktion, Kompl.: Fieber, Urosepsis mit beginnendem Nierenversagen  3/04: Übergang des MDS in AML (80% Blasten peripher) Panzytopenie

8.StW	03/04: Valproinsäure oral  05/04-01/05: <u>Bendamustin (Fünf Zyklen)</u>	Progress (progrediente Leukozytose, steigender EK- Verbrauch)
9.RK	11/03-02/04: Valproinsäure oral 02/04: zusätzlich ATRA oral 03-08/04: Thalidomid oral, 200mg/ die 09/04: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u>	NC NC NC
10.EJ	06/04: Idarubicin/Cytosinarabiosid (Induktionschemotherapie)  11/01-09/02: Idarubicin/Cytosinarabiosid (Erhaltungchemotherapie)  06-09/03: <u>Bendamustin (Zwei Zyklen)</u>	CR  Abbruch wg. Cytosinarabiosid- Unverträglichkeit 4/03: Rezidiv des MDS mit Übergang in AML
11.HH	04-08/05: <u>Bendamustin (5 Zyklen)</u>	
12.KJ	01/03-04/05: FTI (Farnesyltransferase- inhibitor) Zarnestra oral  04/05-06/05: ELF-Schema (wg. ED Magenkarzinom) + 5-FU (50% reduziert) 05/05: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u>	Sehr gute Response, seitdem Transfusionsfreiheit, Abbruch wegen Polyneuropathie  Rezidiv mit Hyperleukozytose
13.KrA	01/05: Idarubicin/Cytosinarabiosid (Induktionschemotherapie)  03/05: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u>	NC, Blastenpersistenz

14.NH	03/05: Cytosinarabinosid i.v. (Vorphase, niedrig dosiert)	Abbruch wg. Akutem Nierenversagen
	04-08/05: <u>Bendamustin (4Zyklen)</u>	
15.FU	05/05: Cytosinarabinosid i.v.	Aplasie und Pilzpneumonie, erneut beginnende Leukozytose NC
	07/05: Decitabine i.v. (niedrig dosiert)	
	08/05: <u>Bendamustin (Ein Zyklus)</u>	

**Tabelle 12: Vorbehandlungen**

ATRA: All- trans-Retinsäure; CR: Komplette Remission; PR: Partielle Remission; NC: No Change

### 4.3 Indikation zur Bendamustintherapie

Initialen	Indikation zur Bendamustintherapie
1.HW	AML, Leukozytose von 30.000/ $\mu$ l (Anstieg der Leukozyten trotz Melphalan)
2.SW	Übergang in sAML (Leukozyten von 24.200/ $\mu$ l)
3.KA	Leukozytose von 137.000/ $\mu$ l (Verdopplung innerhalb von einer Woche), Verschlechterung AZ, Beinödeme und juckendes Hautexanthem unter ATRA
4.WH	Leukozytose von 131.600/ $\mu$ l , CMML, keine Besserung der Leukozytose unter Therapie mit Hydroxyurea
5.VH	Progress während Therapie mit Melphalan, AML
6.PH	AML, prognostisch ungünstige Monosomie 7, reduzierter AZ
7.LA	Leukozytose von 28.400/ $\mu$ l, AML
8.StW	Leukozytose von 33.400/ $\mu$ l, CMML, Akzeleration und progrediente Leukozytose während Valproinsäuretherapie
9.RK	Leukozytose von 46.600/ $\mu$ l, Z.n. Valproinsäure + ATRA und Thalidomid ohne Ansprechen, zunehmende Blastenausschwemmung, Trisomie 11 und Trisomie 8
10.EJ	Rezidiv AML, Z.n. Idarubicin und Cytosinarabinosid (Abbruch wegen Unverträglichkeit von Cytosinarabinosid)
11.HH	Progrediente Leukozytose (61.940/ $\mu$ l), Philadelphia-Chromosom negative myelodysplastische, myeloproliferative Erkrankung
12.KJ	Leukozytose von 118.000/ $\mu$ l, CMML
13.KrA	AML, Leukozytose von 49.100/ $\mu$ l, Blastenpersistenz sowie Gerinnungsstörung und Arzneimittelexanthem durch Idarubicin/Cytosinarabinosid
14.NH	Leukozytose von 48.400/ $\mu$ l, Übergang einer CMML in eine AML
15.FU	Leukozytenanstieg auf 149.000/ $\mu$ l, AML, Z.n. Decitabine-Applikation (danach AZ-Verschlechterung und erneute Leukozytose)

**Tabelle 13: Indikation zur Bendamustintherapie**

Es zeigten sich im untersuchten Patientenkollektiv im Wesentlichen drei verschiedene Indikationen für den Einsatz von Bendamustin. Die häufigste Indikation war die **Leukozytose** (12 von 15 Patienten), gefolgt von **Progress des MDS in AML** mit Panzytopenie oder Progredienz der Panzytopenie. Insgesamt neun Patienten wiesen eine AML auf, bei ebenso vielen wurde Bendamustin nach **Nichtansprechen bzw. Unverträglichkeit einer anderen Therapie** eingesetzt. Zum Teil lag bei den Patienten eine Kombination mehrerer Indikationen vor.

#### 4.4 Bendamustinzyklen

Initialen	Anzahl der Zyklen	Bendamustin in mg/qm Körperoberfläche	Abstand der Zyklen in d	Abstand der Zyklustage 1+2 in d
1.HW	1	100	-	1
2.SW	1	100	-	1
3.KA	3	100	13 44	2 2 1
4.WH	1	100	-	1
5.VH	2	100	50	1 1
6.PH	2	100	30	1 1
7.LA	1	100	-	1
8.StW	5	100 (Zyklus 1-2)  80 (Zyklus 3) 100 (Zyklus 4-5)	24 154 26 23	1 1 0 (kein 2. Tag) 1 1
9.RK	1	100	-	1
10.EJ	2	100	84	1 1
11.HH	5	100	29 29 50 32	1 1 1 1 1
12.KJ	1	100	-	1
13.KrA	1	100	-	1
14.NH	4	100	72 13 29	1 1 1 1
15.FU	1	100	-	1

Tabelle 14: Bendamustinzyklen

Tabelle 14 zeigt, dass die Patienten im Median 1 Zyklus Bendamustin erhalten. Zwei der Patienten erhielten insgesamt 5 Zyklen. Die verabreichte Menge lag -wie im Studienprotokoll vorgesehen- bis auf eine Ausnahme (Dosisreduktion aufgrund von prolongierter Thrombozytopenie im vorangegangenen Zyklus) bei 100 mg/qm KOF (Körperoberfläche). Die Abstände zwischen den einzelnen Zyklen wurden individuell angepasst und entsprachen aus diesem Grund häufig nicht dem 28-Tage Intervall des Studienprotokolls.

#### 4.5 Verlauf der Laborparameter

Initialen		Tag 1	Tag 14	Tag 21	Tag 28	
1.HW	L	30.000	600	500	900	
	Hb	10,6	6,8	7,5	9,9	
	Thr	6.000	6.000	5.000	14.000	
	LDH	187	-	-	-	
	Blasten-Anteil %	93	-	-	Tag 36: 94 bei L 2.700	
2.SW	L	24.200	4.700	7.500	20.200	
	Hb	9,7	9,6	9,1	9,1	
	Thr	60.000	25.000	52.000	39.000	
	LDH	967	499	534	1008	
	Blasten-anteil	58	14	-	-	
3.KA	L	I	137.000	48.300	13.500	20.900
		II	48.000	20.900	27.900	36.100
		III	83.000	7.300	7.000	6.700
	Hb	I	8,7	10,2	9,6	8,2
		II	10,2	8,2	8,6	7,7
		III	8,2	8,9	7,7	8,5
	Thr	I	112.000	70.000	27.000	19.000
		II	70.000	19.000	18.000	18.000
		III	18.000	3.000	15.900	2.000

	LDH	I	-	-	266	-
		II	-	-	254	-
		III	-	-	-	-
	Blasten- anteil		53	-		
			-	-		
			-	-		
4.WH	L		131.000	5.200	3.300	-
	Hb		6,7	7,9	9,1	-
	Thr		122.000	102.000	67.000	-
	LDH		197	74	84	-
	Blasten- anteil		0	-	-	Pat. an Tag 25 nach Bendamustin verstorben
5.VH	L	I	1.100	500	600	400
		II	1.500	300	400	500
	Hb	I	7,6	8,5	8,8	8,8
		II	7,5	9,0	7,7	7,2
	Thr	I	17.000	11.000	15.000	19.000
		II	20.000	25.000	12.000	7.000
	LDH	I		-	-	214
		II	262	-	-	-
	Blasten- anteil		0	-	-	-
			-	-	-	-
6.PH	L	I	4.700	2.700	3.700	3.000
		II	2.900	3.300		
	Hb	I	9,6	9,0	8,9	8,7
		II	8,1	7,9		
	Thr	I	51.000	40.000	36.000	33.000
		II	26.000	18.000		
	LDH	I	-	-	199	206
		II	220	185		
	Blasten- anteil		5	-	6	6
			7	-	-	-

7.LA	L	28.400	6.300	8.800	6.800	
	Hb	8,8	8,6	11,8	9,5	
	Thr	2.000	5.000	5.000	3.000	
	LDH	423	197	-	-	
	Blasten- anteil	29	7	-	An Tag 43: 13	
8.StW	L	I	33.400	11.100	14.500	22.100
		II	22.100	8.400	3.300	2.400
		III	32.000	13.300	19.000	42.000
		IV	42.000	21.100	24.000	12.300
		V	30.100	11.100	17.100	43.700
	Hb	I	8,9	8,6	9,3	8,8
		II	8,8	7,5	8,8	9,1
		III	9,4	9,4	7,9	8,0
		IV	8,0	7,5	7,9	8,1
		V	8,1	7,6	8,5	8,6
	Thr	I	152.000	110.000	80.000	97.000
		II	97.000	80.000	26.000	15.000
		III	99.000	99.000	100.000	115.000
		IV	115.000	131.000	91.000	101.000
		V	95.000	10.100	48.000	56.000
	LDH	I	317	220	-	275
		II	275	149	-	118
		III	738	738	-	1024
		IV	1024	481	-	453
		V	-	-	-	-
	Blasten- anteil	0	-	0	-	
		0	-	-	0	
		3	-	-	-	
		-	-	-	2	
		-	2	-	-	
9..RK	L	46.600	5.100	18.200	20.700	
	Hb	9,4	10,0	9,8	8,7	

	Thr		8.000	30.000	18.000	13.000
	LDH		651	541	612	609
	Blasten- anteil		-	-	73	97
10.EJ	L	I	2.400	800	1.300	200
		II	200	200	400	400
	Hb	I	9,5	11,0	12,2	10,3
		II	7,9	8,1	11,4	8,1
	Thr	I	11.000	4.000	6.000	14.000
		II	3.000	9.000	10.000	9.000
LDH	I	-	-	-	-	
	II	-	260	-	-	
Blasten- Anteil		14	-	-	-	
11.HH	L	I	61.940	12.940	8.280	36.000
		II	36.000	12.120	-	22.130
		III	22.130	5.440	-	9.530
		IV	33.740	9.850	-	6.680
		V	23.140	8.030	8.620	40.340
	Hb	I	5,8	5,4	6,2	7,2
		II	7,2	6,7	-	5,3
		III	5,3	6,3	-	6,4
		IV	6,5	6,4	-	6,1
		V	5,7	6,1	6,2	6,9
	Thr	I	61.000	97.000	124.000	152.000
		II	152.000	108.000	-	132.000
		III	132.000	95.000	-	138.000
		IV	77.000	87.000	-	102.000
		V	104.000	93000	116000	77.000

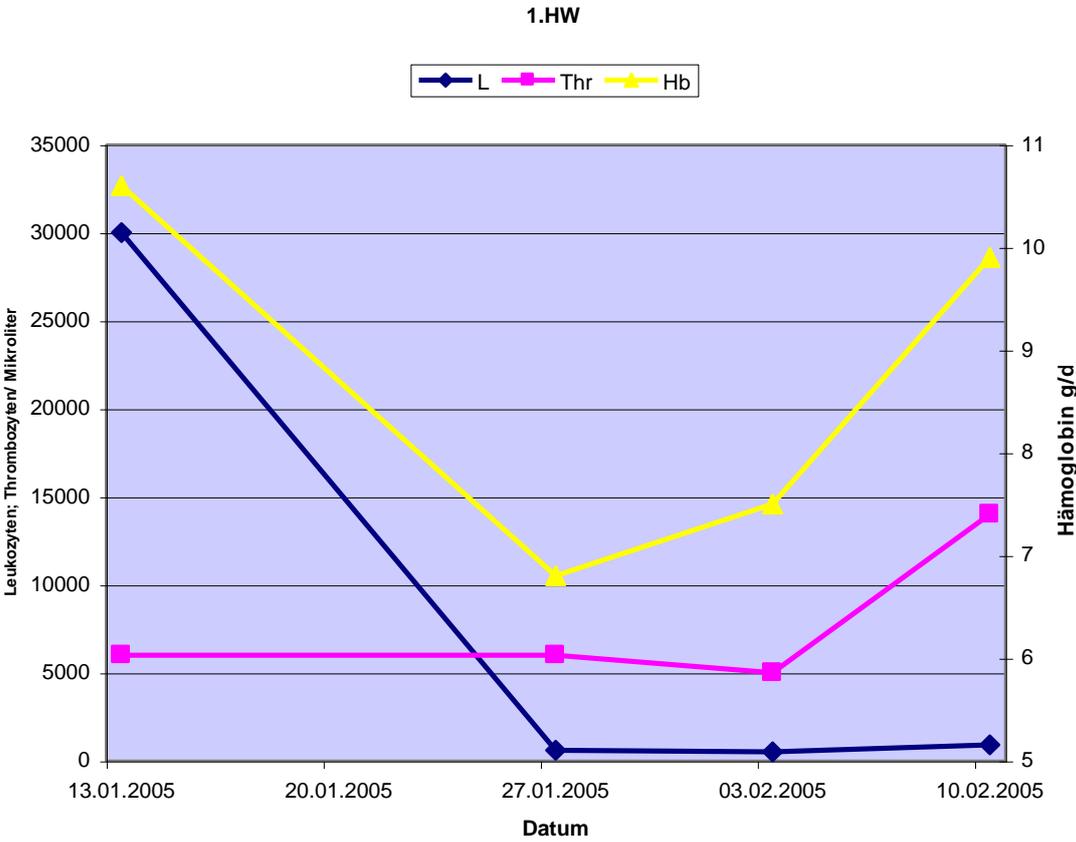
	LDH	I	-	-	-	-
		II	-	-	-	399
		III	399	-	-	-
		IV	-	-	-	-
		V	-	176	-	865
	Blasten-		-	-	-	-
	anteil					
12.KJ	L		118.000	44.000	20.600	-
	Hb		9,8	11,2	10,4	-
	Thr		85.000	80.000	25.000	-
	LDH		224	252	-	-
	Blasten-		0	0		-
	anteil					
13.KrA	L		49.100	167.450		
	Hb		9,8	9,3		
	Thr		151.000	26.000		
	LDH		369	3232		
	Blasten-		61	-	Pat. an Tag 16	-
	anteil				nach	
					Bendamustin	
					verstorben	
14.NH	L	I	48.400	1.400	-	-
		II	68.000	39.000	4.900	24.500
		III	39.900	24.500	41.900	68.500
		IV	63.000	59.900	65.400	-
	Hb	I	8,4	8,9	-	-
		II	8,4	9,7	8,1	10,0
		III	9,7	10,0	10,5	8,6
		IV	9,8	9,8	9,3	-

	Thr	I	39.000	315.000	-	-
		II	198.000	103.000	174.000	174.000
		III	103.000	292.000	221.000	135.000
		IV	91.000	88.000	43.000	-
	LDH	I	-	-	-	-
		II	-	-	-	273
		III	-	273	392	334
		IV	-	-	-	-
	Blasten- anteil	-	0	-	-	-
		4	-	-	-	-
		-	-	2	1	-
		-	-	-	-	-
	15.FU	L	149.000	600	5.500	125.000
Hb		8,8	10,5	9,2	8,7	
Thr		41.000	40.000	30.000	38.000	
LDH		473	-	-	278	
Blasten- anteil		97	92	89	-	

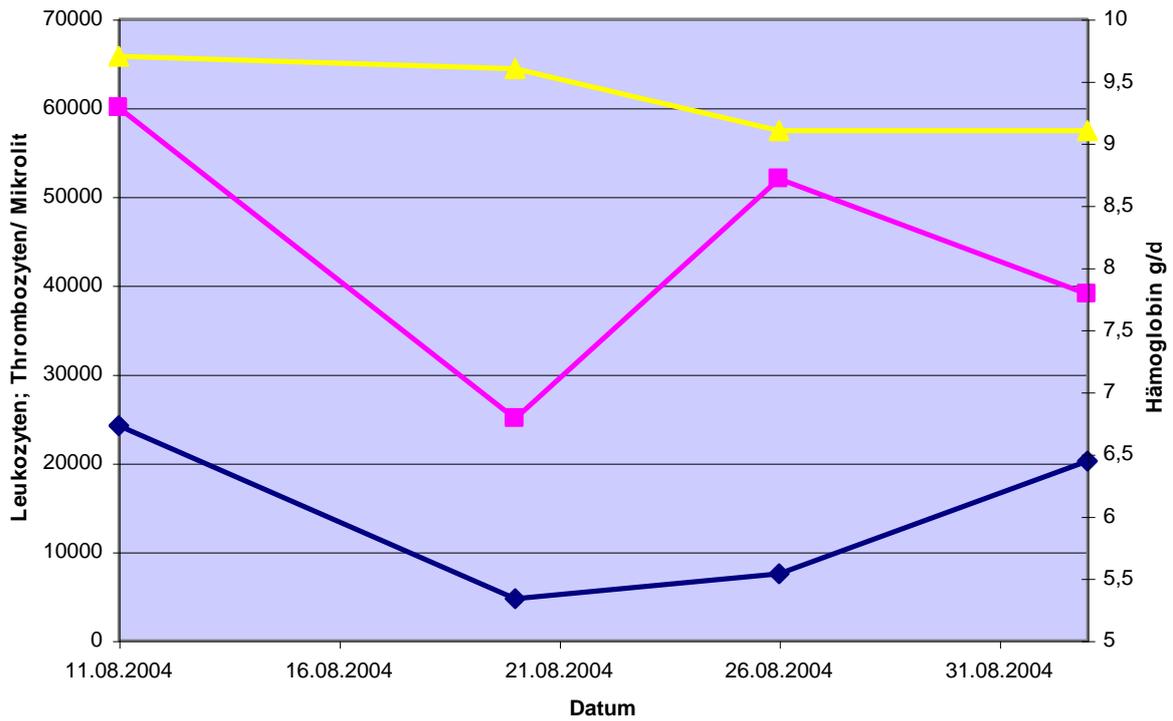
**Tabelle 15: Verlauf Laborparameter**

Tabelle 15 zeigt den Verlauf der Laborparameter im Behandlungszeitraum. Erfasst wurden unter anderem die Werte für Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Lactatdehydrogenase (LDH) und der Blastenanteil. Die römischen Zahlen kennzeichnen den jeweiligen Zyklus. Es konnte eine deutliche Reduzierung der Leukozyten nach der Applikation von Bendamustin erfasst werden. Die Laborparameter der Tage 1, 14, 21 und 28 jeden Zyklus´ wurden in die Tabelle aufgenommen.

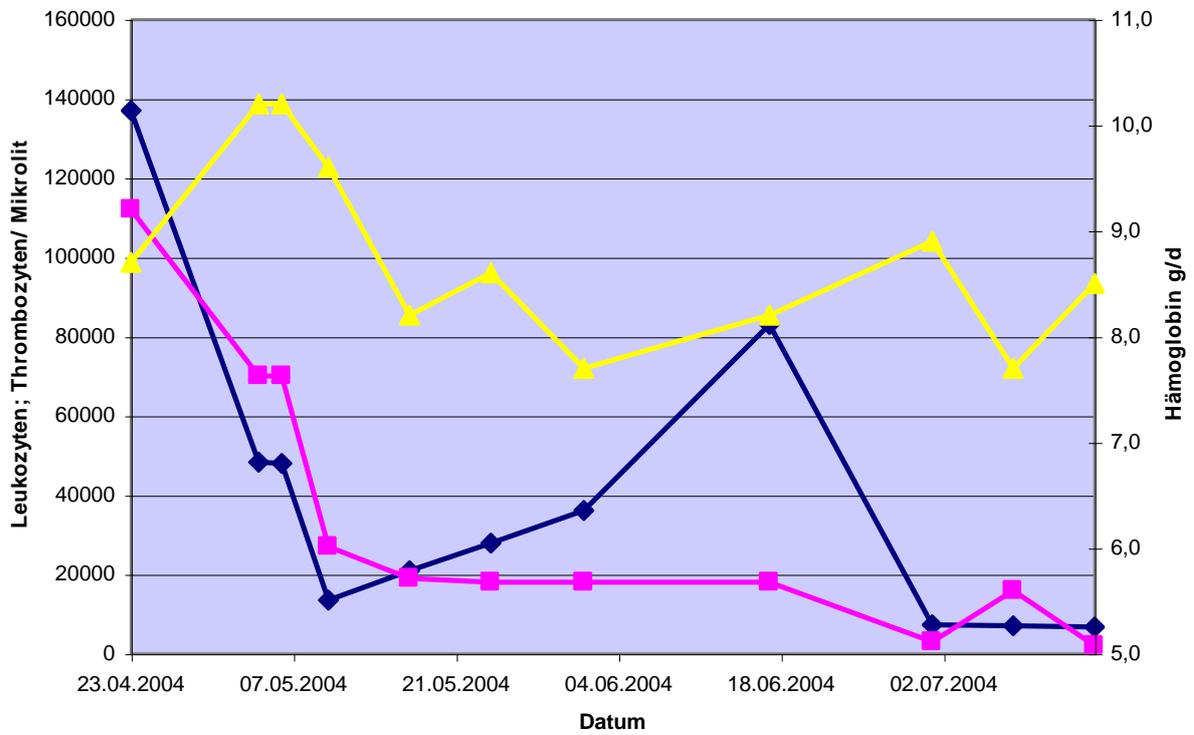
### 4.6 Graphisch dargestellter Verlauf der Laborparameter der einzelnen Patienten



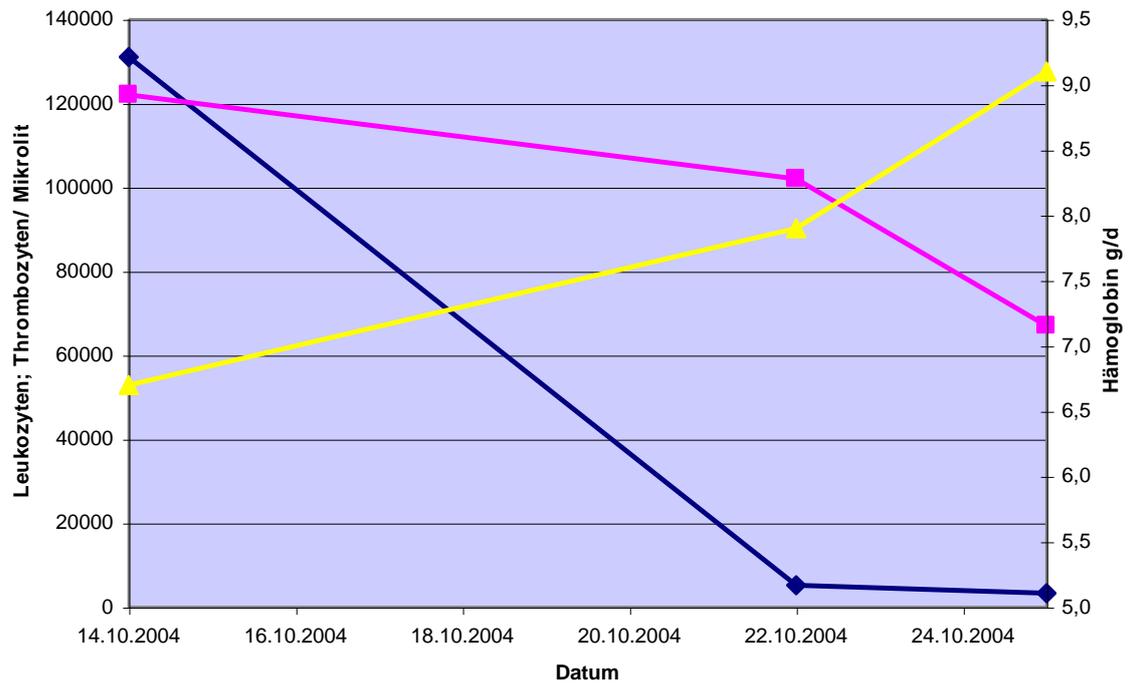
2.SW



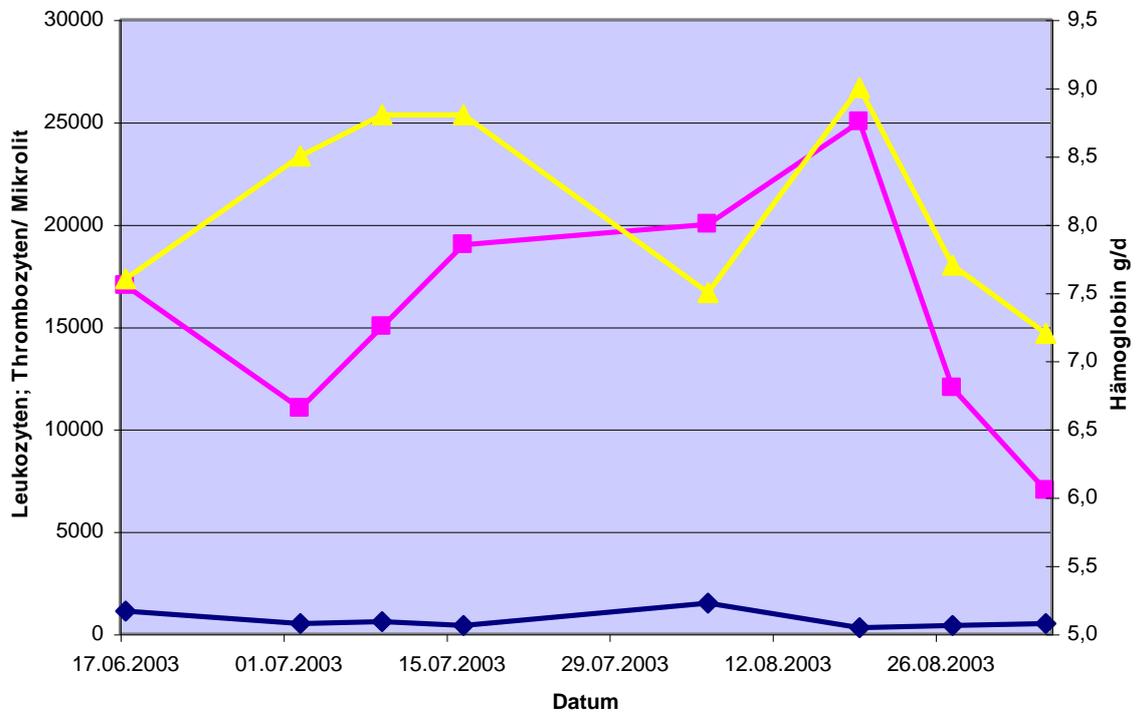
3.KA



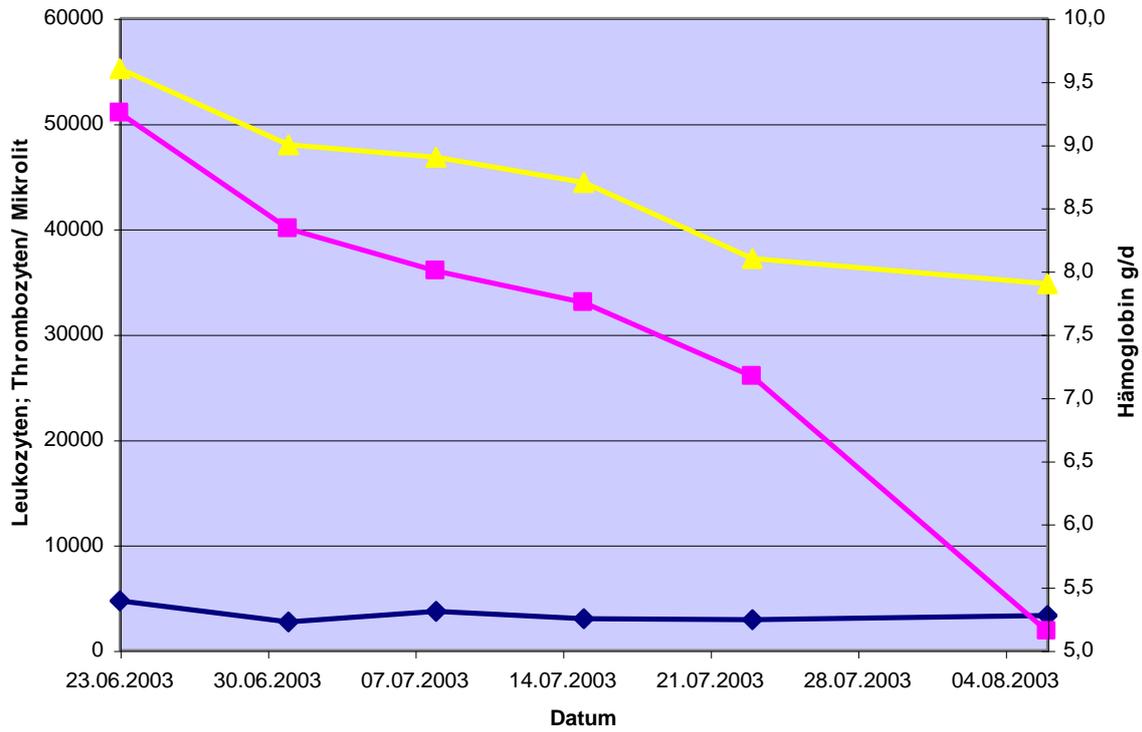
#### 4.WH



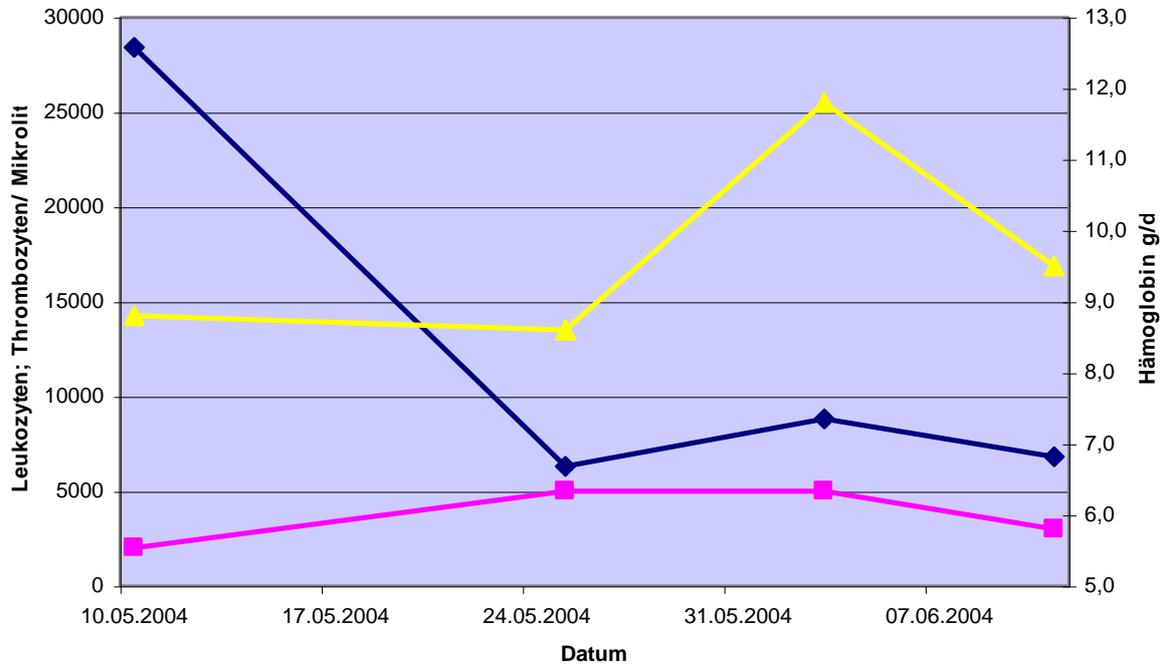
#### 5.VH



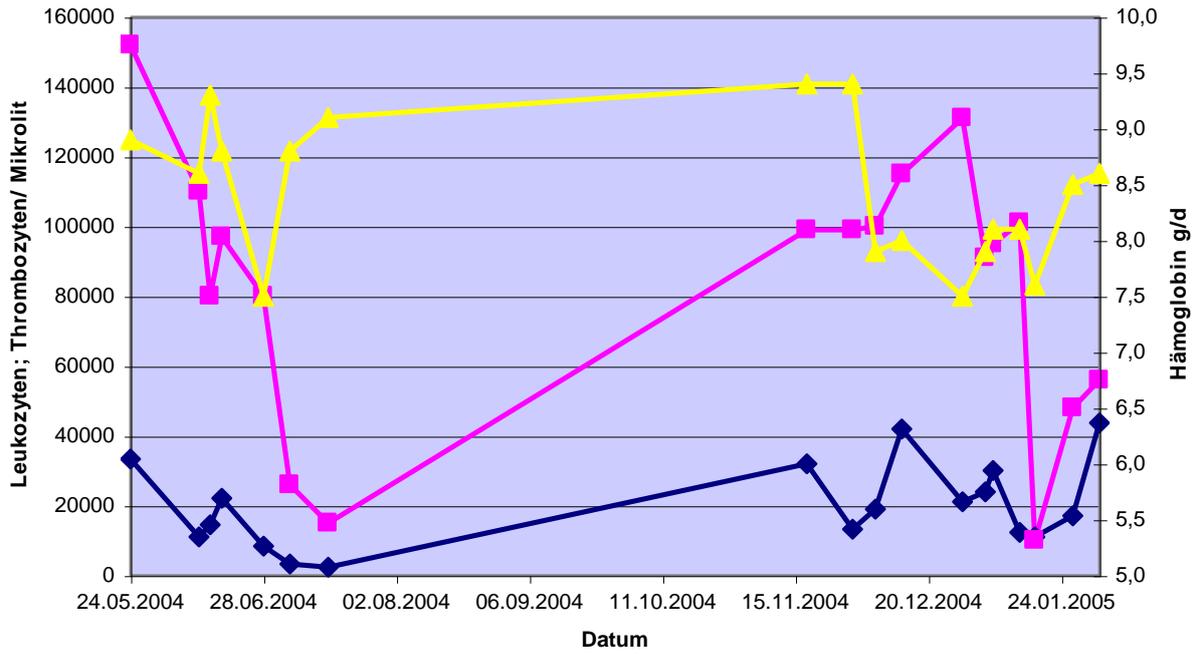
6.PH



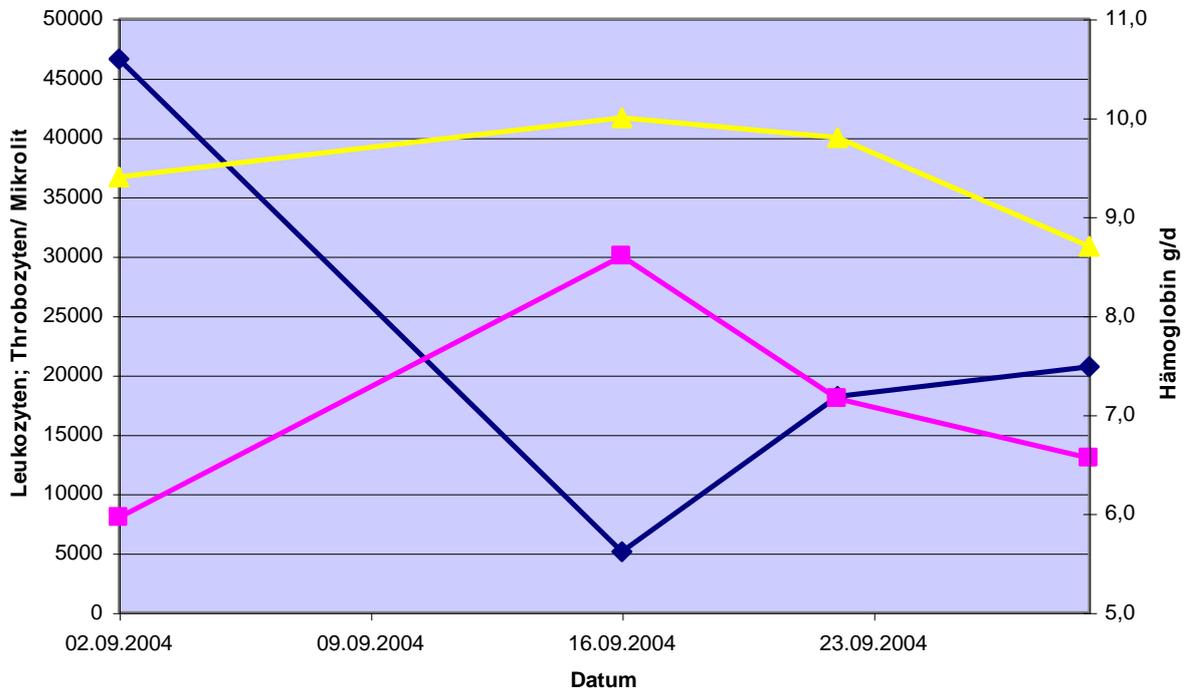
7.LA



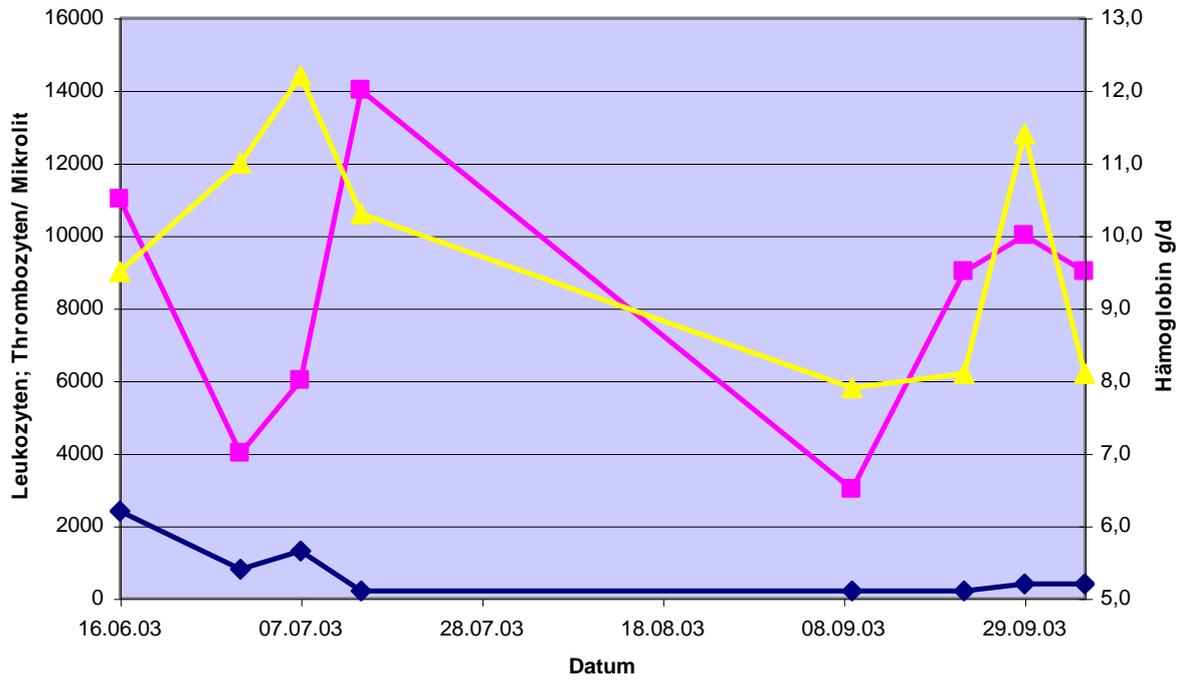
8.STW



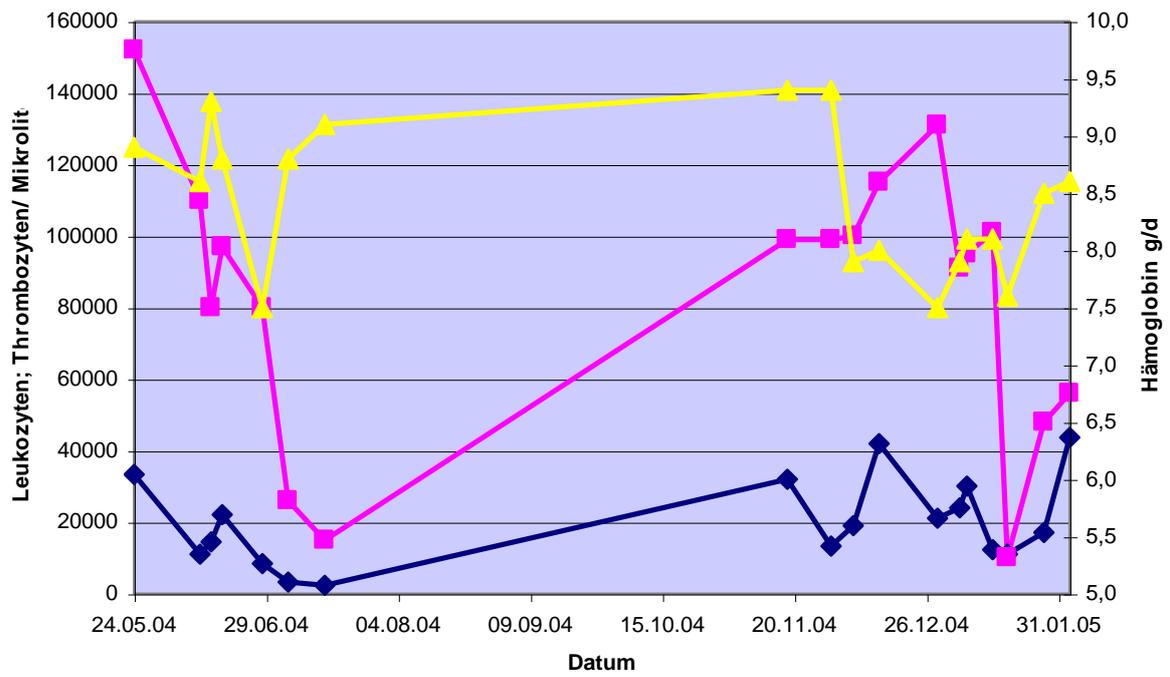
9.RK



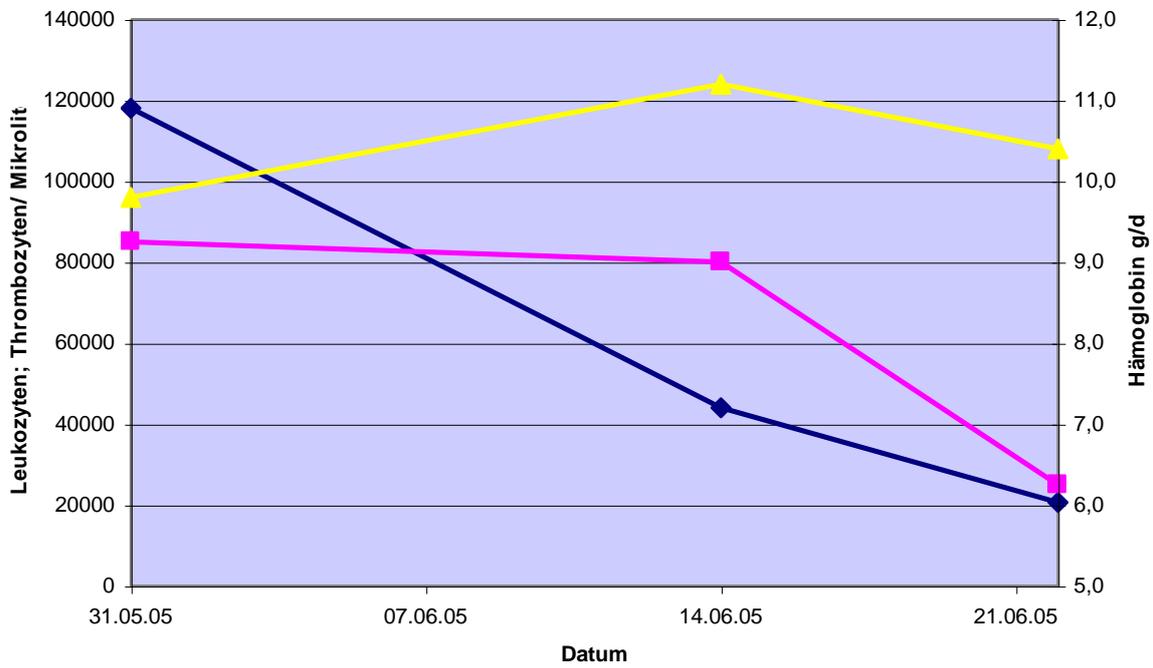
10.EJ



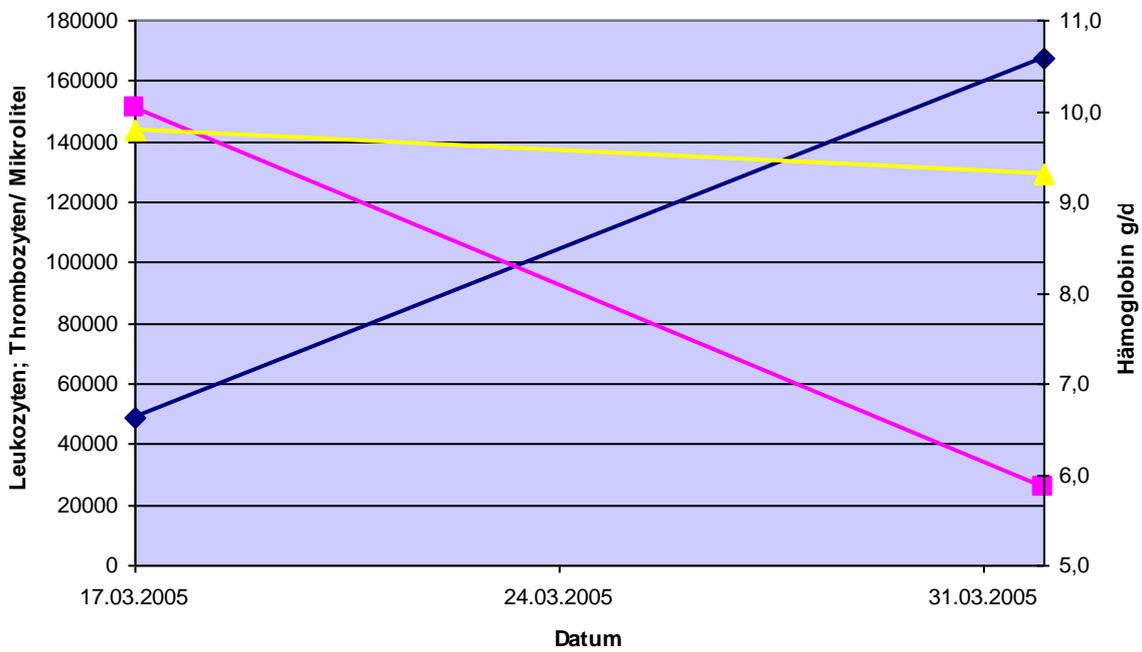
11.HH



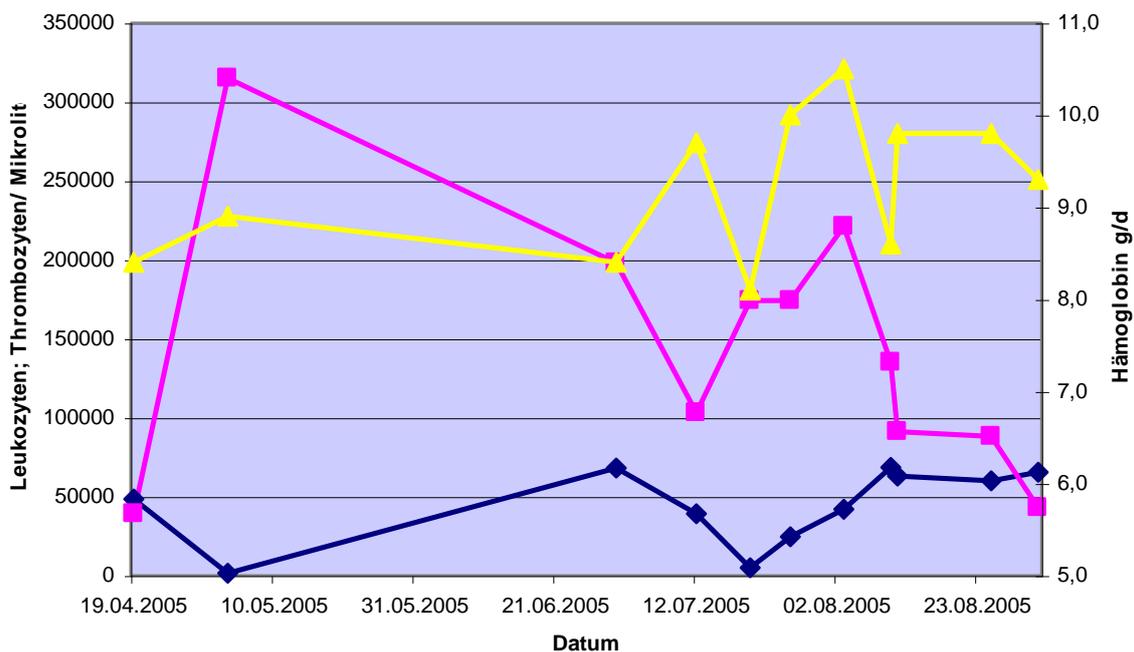
12.KJ



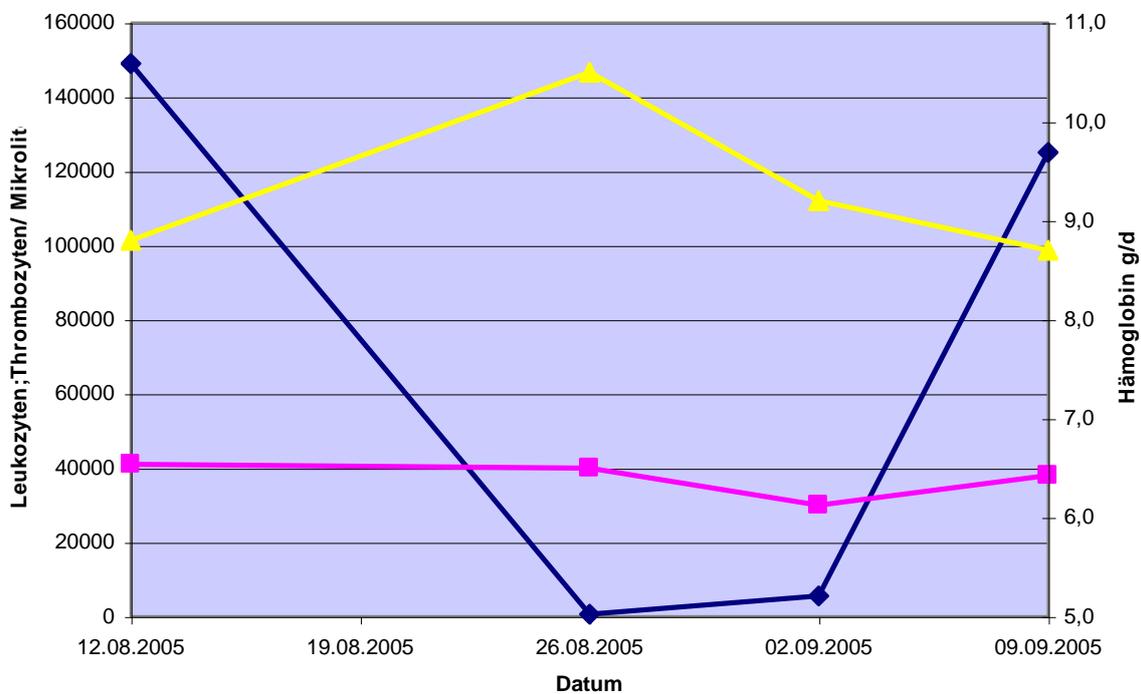
13. KrA



14.NH



15.FU



Anhand der graphischen Darstellung der Entwicklungen von Leukozyten-, Hämoglobin- und Thrombozytenwert wurde deutlich, dass durch Bendamustin in 11 von 12 Fällen mit Hyperleukozytose die Leukozyten senken konnte. Es kam jedoch häufig zu einem schnellen Wiederanstieg. Die Hämoglobin- und Thrombozytenwerte wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Patienten mit vorbestehender Panzytopenie hatten keinen Benefit durch Bendamustin. Es wurden die Daten aus der vorangestellten Tabelle 15 verwendet.

#### 4.7 Therapieergebnisse nach Bendamustin

Initialen	Zyklus	Therapieergebnis	Ansprechen
1.HW	I	Leukozytenkontrolle Blastenanteil peripher nach 5 Wochen erneut bei 94% Hb, Thr → NC	+
2.SW	I	Kurzfristige Leukozytenkontrolle Blastenanteil peripher gesunken Hb,Thr, LDH→ NC	+
3.KA	I	Kurzfristige Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Abfall (112.000/μl auf 19.000/μl)	+
	II	Leukozyten mäßig regredient Hb, Thr→ Abfall	
	III	Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Abfall	
4.WH	I	Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Abfall (122.000/μl→ 67.000/μl) Pat. an Tag 26 nach Bendamustin verstorben	+
5.VH	I + II	Anhaltende Panzytopenie	-
6.PH	I + II	L, Hb, Thr → NC Blastenanteil peripher→NC	-
7.LA	I	Leukozytenkontrolle Hb, Thr→ NC Blastenanteil peripher ↓	+

8.StW	I	Kurzfristige Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ leichter Abfall	+
	II	Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Abfall (97.000/μl auf 15.000/μl)	
	III	Leukozyten kurzfristig regredient, dann Wiederanstieg über den Ausgangswert Hb→ NC Thrombozyten → Anstieg (von 99.000/μl auf 115.000/μl)	
	IV	Leukozyten mäßig regredient Hb, Thr→ NC LDH- Abfall von 1024 U/l auf 453 U/l	
	V	Kurzfristige Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Abfall (von 95.000/μl auf 10.100/μl)	
9.RK	I	Kurzfristige Leukozytenkontrolle Hb, Thr, LDH→ NC Blastenanteil peripher an Tag 28: 97%	+
10.EJ	I + II	Anhaltende Panzytopenie	-

11.HH	I	Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Anstieg von 61.000/μl auf 152.000/μl	+
	II	Leukozytenkontrolle Hb→ Abfall Thr→ NC	
	III	Leukozytenkontrolle Hb, Thr→ NC	
	IV	Leukozytenkontrolle Hb, Thr→ NC	
	V	Kurzfristige Leukozytenkontrolle Hb, Thr→ NC	
12.KJ	I	Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Abfall von 85.000/μl auf 25.000/μl	+
13.KrA	I	Progression der AML während der Bendamustintherapie Leukozytenanstieg von 49.100/μl auf 167.450/μl Hb→ NC Thr→ Abfall von 151.000/μl auf 26.000/μl LDH→ Anstieg von 369 U/l auf 3232 U/l Pat. an Tag 16 nach Bendamustin verstorben	-

14.NH	I	Leukozytenkontrolle Hb→ NC Thr→ Anstieg von 39.000/μl auf 315.000/μl	+
	II	Leukozytenkontrolle Hb, Thr→ NC	
	III	Leukozyten kurzfristig und mäßig regredient, Progredienz ab Tag21 Hb→ NC Thr→ Anstieg	
	IV	Leukozyten→ NC Hb→ NC Thr→ Abfall	
15.FU	I	Kurzfristige Leukozytenkontrolle Hb, Thr→ NC Blastenanteil peripher leicht rückläufig: Tag 1: 97%, Tag 14: 92%, Tag 21:89%	+

**Tabelle 16: Übersicht über das Therapieansprechen**

NC= No Change

Bei 11 von 12 Patienten mit Leukozytose vor Therapiebeginn konnten die Leukozyten, zumindest kurzfristig, gesenkt werden (Leukozytenkontrolle). Eine Ausnahme stellte KrA (13) dar. In diesem Fall kam es während der Bendamustintherapie zu einem Leukozytenanstieg bei Progression der AML. Eine signifikante Veränderung von Hämoglobin- oder Thrombozytenwerten wurde durch die Bendamustingabe nicht herbei geführt. Anhand der IWG- Kriterien (s.o.) ließ sich feststellen, dass kein Patient eine Voll- oder Teilremission durch die Bendamustinapplikation erreichen konnte, dass Bendamustin jedoch unter der Voraussetzung einer Hyperleukozytose (mit der Gefahr von Leukostase (s.u.)), bei MDS geeignet ist. Die zwei panzytopenen Patienten zeigten keinerlei Ansprechen und gehörten beide in die Gruppe der Patienten, die Nebenwirkungen durch

Bendamustin hatten (AZ- Verschlechterung, Fieber, Husten und Auswurf, prolongierte Aplasie und Pilzpneumonie).

#### 4.8 Nebenwirkungen (NW) der Bendamustintherapie anhand der CTC-Kriterien

Initialen	Zyklus	Hämatologische NW (CTC)	NW allgemein	
1. HW	I	L Thr Hb	0→4 4→4 1→3	Stat. Aufnahme an Tag 11 wg. AZ-Verschlechterung, Übelkeit und Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Dysphagie, subfebrile Temperaturen
2. SW	I	L Thr Hb	0→0 0→3 2→2	Keine NW beschrieben
3. KA	I	L Thr Hb	0→0 0→4 2→2	Keine allgemeinen NW, Hb- und Thrombozytenabfall
		L Thr Hb	0→0 2→4 1→3	
		L Thr Hb	0→0 4→4 2→3	
4. WH	I	L Thr Hb	0→1 1→2 3→3	Pat. An Tag 26 nach Bendamustin verstorben, Bendamustin subjektiv gut vertragen
5. VH	I	L Thr Hb	3→4 4→4 3→2	

	II	L Thr Hb	3→4 4→4 3→3	Verschlechterung des AZ, vier Wochen nach 2. Bendamustin-Zyklus Fieber, Husten und Auswurf, anhaltende Panzytopenie	
6. PH	I	L Thr Hb	0→2 2→3 2→2	Keine Angaben zu Nebenwirkungen	
	II	L Thr Hb	2→1 3→4 2→3		
7. LA	I	L Thr Hb	0→0 4→4 2→2	Fieberhafter Infekt ohne Focusnachweis nach Bendamustin	
8. StW	I	L Thr Hb	0→0 0→1 2→2	Bendamustin subjektiv gut vertragen  Thrombozytenabfall	
		II	L Thr Hb		0→2 1→4 2→3
			III		L Thr Hb
	IV	L Thr Hb			0→0 1→1 2→3
		V	L Thr Hb		0→0 1→4 2→4

9. RK	I	L Thr Hb	0→0 4→4 2→2	Pneumonie, Fieber, AZ Verschlechterung, Übelkeit, Appetitverlust Zunächst Leukozytenabfall von 46.600/μl auf 5.100/μl, dann erneuter Anstieg auf 50.000/μl mit Blastenanteil von über 90% sowie disseminierte AML spezifische Hautinfiltrate
10. EJ	I	L Thr Hb	2→4 4→4 2→1	Prolongierte Aplasie und Pilzpneumonie
	II	L Thr Hb	4→4 4→4 3→2	AZ Verschlechterung, Fieber, Gewichtsverlust von 10 kg in 2-3 Monaten
11. HH	I	L Thr Hb	0→0 2→1 4→4	regrediente Leukozytose, keine subjektiven Nebenwirkungen, leichte AZ Besserung (nach den ersten beiden Bendamustin- Zyklen)
	II	L Thr Hb	0→0 0→1 2→4	
	III	L Thr Hb	0→0 1→1 4→4	
	IV	L Thr Hb	0→0 1→1 3→4	
	V	L Thr Hb	0→0 1→1 4→4	

12. KJ	I	L Thr Hb	0→0 1→3 2→1	Keine subjektiven NW beschrieben
13. KrA	I	L Thr Hb	0→0 0→3 2→2	Pat an Tag 16 nach Bendamustin verstorben (AZ Verschlechterung, Schmerzen im ganzen Skelettsystem, zunehmende Dyspnoe, pulmonale Infiltrate) Leukozytenanstieg nach Bendamustin
14. NH	I	L Thr Hb  L Thr Hb  L Thr Hb  L Thr Hb	0→3 3→3 2→2  0→0 0→1 2→2  0→0 1→1 2→2  0→0 1→3 2→2	Bendamustin gut vertragen, AZ Verbesserung  Bendamustin gut vertragen  Bendamustin gut vertragen
15. FU	I	L Thr Hb	0→4 3→3 2→2	Keine subjektiven NW

**Tabelle 17: Nebenwirkungen**

Die Tabelle zeigt den initialen Toxizitätsgrad vor dem jeweiligen Bendamustinzklus sowie den höchsten erreichten Toxizitätsgrad an Tag 14, 21 oder 28.

Neun von 15 Patienten haben Bendamustin subjektiv gut vertragen. Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust, Gewichtsverlust, epigastrische Schmerzen, Dysphagie, Fieber und subfebrile Temperaturen, Verschlechterung des

Allgemeinzustandes, Husten und Auswurf sowie Pneumonie waren die nicht hämatologischen Nebenwirkungen bzw. Folgen der Bendamustinapplikationen der anderen sechs Patienten.

#### 4.9 Erythrozyten- und Thrombozytensubstitutionsbedarf

Initialen	Zyklus		Anzahl EK, TK ein Monat <b>vor</b> Bendamustin (a)	Anzahl EK, TK ein Monat <b>nach</b> Bendamustin (b)	Tendenz des Bedarfs
1.HW	I	EK	6	2	↓
		TK	10	4	↓
2.SW	I	EK	6	0	↓
		TK	0	0	↔
3.KA	I	EK	8	8	↔
		TK	0	1	↑
	II	EK	8	8	↔
		TK	1	1	↔
	III	EK	10	12	↑
		TK	2	2	↔
4.WH	I	EK	4	2	↓
		TK	0	0	↔
5.VH	I	EK	6	11	↑
		TK	2	6	↑
	II	EK	4	8	↑
		TK	8	10	↑
6.PH	I	EK	4	2	↓
		TK	0	0	↔
	II	EK	-	-	
		TK	-	-	

7.LA	I	EK	10	6	↓
		TK	5	17	↑
8.StW	I	EK	6	12	↑
		TK	0	0	↔
	II	EK	12	12	↔
		TK	0	0	↔
	III	EK	8	6	↓
		TK	0	0	↔
	IV	EK	8	8	↔
		TK	0	0	↔
	V	EK	10	6	↓
		TK	0	0	↔
9.RK	I	EK	8	10	↑
		TK	0	6	↑
10.EJ	I	EK	-	-	
		TK	1	-	
	II	EK	2	12	↑
		TK	4	14	↑
11.HH	I	EK	6	8	↑
		TK	0	0	↔
	II	EK	10	6	↓
		TK	0	0	↔
	III	EK	6	6	↔
		TK	0	0	↔
	IV	EK	6	6	↔
		TK	0	0	↔

	V	EK	4	4	↔
		TK	0	0	↔
12.KJ	I	EK	0	0	↔
		TK	0	0	↔
13.KrA	I	EK	-	2	
		TK	-	1	
14.NH	I	EK	8	-	
		TK	0	-	
	II	EK	2	6	↑
		TK	1	0	↓
	III	EK	8	4	↓
		TK	1	0	↓
	IV	EK	8	-	
		TK	-	-	
15.FU	I	EK	-	2	
		TK	0	0	↔

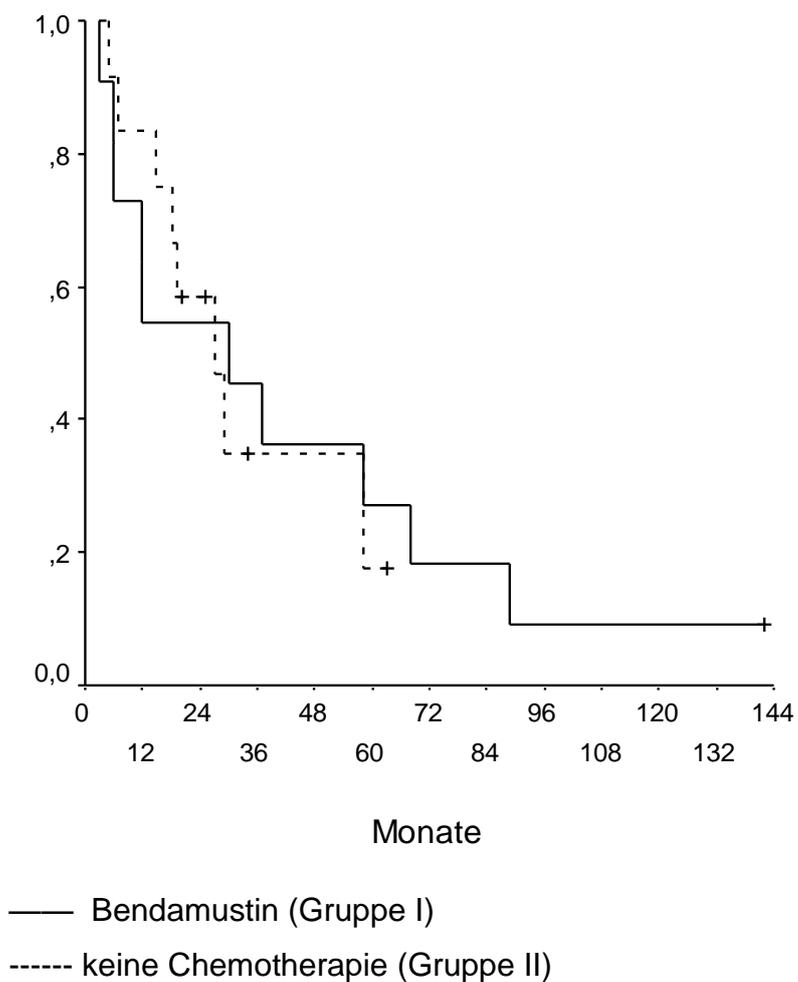
**Tabelle 18: Transfusionsbedarf**

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; TK: Thrombozytenkonzentrat

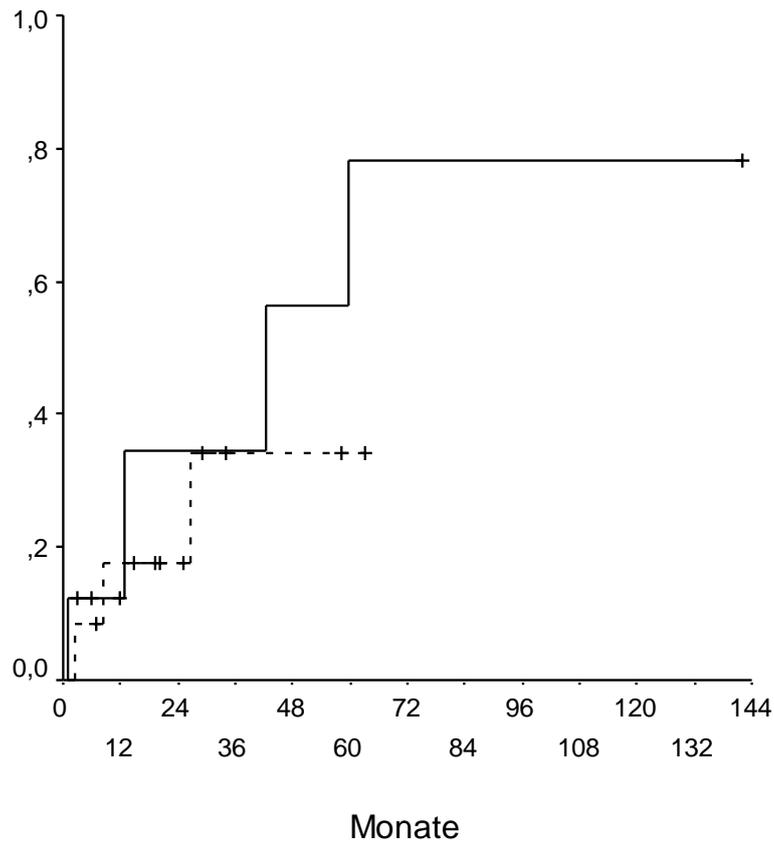
Betrachtet man den Bedarf an Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten, so hatte die Bendamustintherapie in gut der Hälfte der beobachteten Entwicklungen keinen Einfluss auf den Transfusionsbedarf (25 x ↔). In ca. jeweils einem Viertel der Fälle ließ sich ein Anstieg oder ein Absinken des Bedarfs verzeichnen (12x ↓; 14x ↑). Die erfassten Transfusionsentwicklungen (insgesamt konnten 51 erhoben werden) beliefen sich auf den Zeitraum von a) vier Wochen vor Beginn der Therapie und b) vier Wochen nach Beginn der Therapie. Insgesamt ließ sich keine statistisch signifikante Veränderung des Transfusionbedarfs durch die Therapie mit Bendamustin nachweisen.

#### 4.10 Matched-Pair-Analyse

In der vorliegenden Matched-Pair-Analyse wurde die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von Hochrisiko-MDS Patienten mit den Patienten der Bendamustinstudie verglichen. Der Beobachtungszeitraum beginnt mit Diagnosestellung und endet mit Versterben des jeweiligen Patienten bzw. mit dem Zeitpunkt des letzten follow-up (30.11.2005).



Gruppe I wurde mit Bendamustin behandelt während Gruppe II keine Chemotherapie erhalten hatte. Es ließ sich kein Überlebensvorteil einer der beiden Gruppen darstellen.



— Bendamustin (Gruppe I)  
 ----- keine Chemotherapie (Gruppe II)

Ebenso zeigte sich für das kumulative Risiko des AML Übergangs kein Unterschied in den beiden untersuchten Gruppen.

## 5 Diskussion

Die Behandlung von Hochrisiko MDS-Patienten im Alter >60 Jahren stellt nach wie vor eine Herausforderung für die Hämatologie dar. Da die Prognose der Patienten, die ausschließlich supportiv behandelt werden wesentlich durch die hämatopoetische Insuffizienz und das höhere Risiko einer Leukämieentwicklung beeinträchtigt ist, und die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Gruppe bei weniger als einem Jahr liegt, besteht Bedarf an effizienten und verträglichen Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Das mediane Erkrankungsalter für die Myelodysplastischen Syndrome liegt bei ca. 70 Jahren. Etwa 1/3 der Patienten hat aufgrund verschiedener Parameter wie z.B. das Vorliegen eines erhöhten Blastenanteils, einer ungünstigen Karyotyp-Anomalie, einer erhöhten Laktatdehydrogenase oder aber durch Hyperleukozytose oder Panzytopenie eine schlechte Prognose. Die eigentliche kurative Therapiemaßnahme bei MDS, die allogene Stammzelltransplantation, ist für Patienten im Alter >60 Jahren in aller Regel nicht möglich und nur in ganz besonders wenigen Einzelfällen, die sich in einem exzellenten Allgemeinzustand vorstellen, durchführbar. Auch die intensive Chemotherapie, die bei Patienten <60 Jahren mit Hochrisiko-MDS recht gute Erfolge zeigt und die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen eines normalen Karyotyps von ca. 6 auf etwa 18 Monate verlängern kann [Knipp, 2004], ist wegen der erheblichen Nebenwirkungen und des häufigen Vorliegens eines komplex aberranten Karyotyps bei Patienten >60 Jahren nicht generell empfehlenswert. Wesentlicher Grund für die insgesamt schlechten Therapieergebnisse der intensiven Chemotherapie ist die Tatsache, dass bei 90 % der Patienten innerhalb von einem Jahr ein Frührezidiv auftritt oder aber erst gar nicht eine komplette Remission erreicht werden kann. In Ermangelung von Standardtherapien wurden in den vergangenen Jahren bei Patienten >60 Jahren mit MDS und Hochrisikoprofil zahlreiche experimentelle Therapieansätze gefertigt. Hierzu gehört die Therapie mit Thalidomid, das wegen seiner immunmodulatorischen und möglicherweise auch antiangiogenetischen Wirkung bei einem kleinen Teil der Patienten zu einer Verbesserung der Zellzahlen führen kann. Hierzu zählen auch die epigenetischen Therapieansätze, insbesondere die Histon-Deacetylase-Inhibitoren

(HDAC-Inhibitoren) wie z.B. Valproinsäure [Kündgen, 2004] sowie die demethylierenden Substanzen 5-Azacytidin (Vidaza) [Silverman,2002] und Decitabine [Lübbert, 2005]. Mit diesen Substanzen kann bei einem kleinen Teil der Patienten eine Remission erzielt werden, bei einem größeren Teil der Patienten mindestens aber eine Verbesserung der Zellwerte.

Insgesamt hat sich jedoch gezeigt, dass die HDCA-Inhibitoren für Hochrisiko-Patienten nicht geeignet erscheinen. Die demethylierenden Substanzen sind zum jetzigen Zeitpunkt nur im Rahmen von Studien einsetzbar und sind explizit nicht empfohlen für Patienten mit einer Hyperleukozytose. Die vorliegende Studie ist für Hochrisiko Patienten mit fortgeschrittenem MDS konzipiert worden, die behandlungsbedürftige Hyperleukozytose oder Panzytopenien aufwiesen oder bei denen es im Verlauf der Erkrankung zur Entwicklung einer sekundären AML gekommen war. Die Patienten sind zum Teil mehrfach mit anderen Medikamenten vorbehandelt gewesen, haben diese nicht vertragen, Komplikationen entwickelt, haben nicht auf die verschiedenen Therapien angesprochen oder es war zu einem Rezidiv gekommen. Bei einem Teil der Patienten, vor allen Dingen bei denen mit einer chronischen myelo-monozytären Leukämie, stand als Indikation zur Therapie die Hyperleukozytose als ernstzunehmendes, zum Teil lebensbedrohliches Problem im Vordergrund. Eine der gefährlichsten Komplikationen akuter oder chronischer Leukämien ist das Leukostase Syndrom, welches mit hoher Letalität einhergeht, wenn eine schnelle Reduktion der Leukozyten durch zytostatische Medikamente oder Leukapharese nicht erreicht werden kann [Gattermann, 1991]. Die häufigsten Manifestationen sind hier pulmonale und cerebrale Leukostase Syndrome [Aul, Gattermann, 1997]. Insbesondere Patienten mit chronischen myelo-monozytären Leukämien, die etwa zur Hälfte eine Hyperleukozytose entwickeln können, sind von diesem Krankheitsbild bedroht. Zusätzlich zu den beschriebenen Syndromen können auch neuropsychiatrische Symptome oder Bewusstseinsverlust diese Patienten bedrohen [Lichtmann 1987, Preston 1978]. Prinzipiell steht für Patienten mit Hyperleukozytosen eine Leukapharese oder eine zytoreduktive Therapie zur Verfügung. In der Vergangenheit sind Substanzen wie Cytosinarabinsid, Hydroxyurea, Vepesid, aber auch alkylierende Substanzen wie Melphalan eingesetzt worden. Diesen Substanzen gelingt es in der Regel zumindest teilweise, ein Leukostase Syndrom zu verhindern, dadurch dass zumindest temporär die Leukozytenzahlen kontrolliert werden können. Die oral verfügbaren Substanzen sind

jedoch bei einer ausgeprägten Hyperleukozytose aufgrund des eher langsameren Wirkungseintritts nicht geeignet. Zusätzlich gibt es jedoch auch Hinweise, dass Patienten mit einem hypoplastischen Hochrisiko-MDS mit niedrig dosierten Melphaladosen erfolgreich behandelt werden können, weil der Progress der Erkrankung verzögert werden kann [Denzlinger, 2000]. Melphalan wurde in verschiedenen Studien und Case Reports als effektiv beschrieben. In einer Fallbeschreibung von Ontachi et al. war die nachgewiesene Trisomie 8 nach der Melphalan Therapie in 20 von 20 untersuchten Zellen nicht mehr darzustellen [Ontachi, 2001]. Omoto et al. erreichten bei 21 Hochrisiko-MDS Patienten durch die orale Gabe von 2 mg Melphalan pro Tag in 7 Fällen eine komplette Remission, die im Median 14,5 Monate anhielt [Omoto, 1996]. Von Robak et al. konnte eine signifikante Aktivität für Melphalan bei Hochrisiko-MDS und AML mit multiliniären Dysplasien bei gleichzeitig akzeptabler Toxizität der Substanz nachgewiesen werden. Von 23 Patienten, die täglich 2 mg Melphalan oral bekamen, sprachen 10 auf die Therapie an. Vier Patienten erreichten eine komplette Remission, drei eine partielle Remission und bei drei weiteren konnte eine Stabilisierung erzielt werden [Robak, 2003].

Das Medikament Bendamustin hat zytostatische Eigenschaften, die über den rein alkylierenden Effekt von Melphalan hinausgehen. Die Patienten in unserer Studie befanden sich alle in einer palliativen Situation, so dass sich eine Monochemotherapie mit Bendamustin, die ggf. ambulant verabreicht werden kann, und wenig Nebenwirkungen aufweist und subjektiv verträglich ist, angeboten hat. Die Ergebnisse der Bendamustin-Therapie sind bei unseren Patienten jedoch nur bedingt erfolgversprechend. Keiner der Patienten konnte in eine komplette Remission seiner Erkrankung gebracht werden. Ebenso gab es keine signifikante Verminderung des Transfusionsbedarfs. In Ermangelung einer kontrollierten zweiarmigen Studie führten wir eine Matched-Pair-Analyse durch, deren Resultate zeigen, dass für die Gesamtgruppe durch Bendamustin keine Verlängerung des medianen Überlebens erreicht werden konnte. In Bezug auf die Kontrolle der erhöhten Leukozytenzahlen konnte aber gezeigt werden, dass 11 von 15 behandelten Patienten von Bendamustin durch eine zumindest mittelfristige Normalisierung der Leukozytenzahlen, profitiert haben, so dass dieses Medikament eine sinnvolle palliative Therapieoption darstellen kann. Zu den Patienten die im Wesentlichen profitierten, gehören die CMML-Patienten sowie AML- Patienten mit

Hyperleukozytose. Patienten die wegen Panzytopenie behandelt worden sind, haben offenbar nicht profitiert, da es bei keinem dieser Patienten zu einer Verbesserung der Zellzahlen gekommen ist. Für diese Patienten mit Panzytopenie stellt Bendamustin daher keine sinnvolle Therapieoption dar. Bisher liegen in der Literatur keine Daten zur Behandlung von MDS-Patienten mit Bendamustin vor, mit denen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verglichen werden könnten. Summa summarum sind die Behandlungsergebnisse für Hochrisiko-MDS-Patienten >60 Jahre als unbefriedigend zu bezeichnen. Die meisten der in unserer Studie beobachteten Patienten haben einige andere Therapien mit nur mäßigem oder ausbleibendem Erfolg hinter sich. Die Entwicklung einer sekundären AML oder einer massiven Hyperleukozytose stellt aber definitiv eine dringende Behandlungsindikation dar. Die bisherigen Alternativen, oral verabreichbar sind Hydroxyuera oder Vepesid, führen allerdings häufig nicht ausreichend zu einer Leukozytenkontrolle. Vergleichende Studien Melphalan versus Bendamustin existieren nicht. Die anderen bislang verfügbaren intravenösen Medikamente wie Cytosinarabinosid oder Idarubicin sind in aller Regel mit höherer Toxizität und häufig nicht lang anhaltenden Leukozytenkontrollen verbunden. Bendamustin stellt für diese Patienten, vor allem für die CMML-Patienten, eine mögliche Alternative bei Hyperleukozytose dar.

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen der Phase II-Studie zur Wirksamkeit einer Monochemotherapie mit Bendamustin bei älteren Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom hohen Risikos wurden in der vorliegenden Arbeit 15 Patienten behandelt.

Hintergrund: Es existiert keine Standardtherapie für die Hochrisiko-MDS-Patienten. In der palliativen Behandlungssituation werden effektive Alternativen benötigt, die möglichst wenig belastend für die schwer kranken Patienten sind.

Methoden: Alle Patienten, die im Zeitraum von 7/2003 bis 11/2005 an der Universitätsklinik Düsseldorf im Rahmen des o.g. Studienprotokolls behandelt wurden, sind erfasst worden. Eine Matched-Pair-Analyse zum Vergleich mit nichtchemotherapierten Patienten wurde durchgeführt.

Ergebnisse: Es konnte keine Komplette Remission erreicht werden. Bei 11 von 12 Patienten mit z.T. massiver Leukozytose konnte eine zumindest kurzfristige (< 4 Wochen) Leukozytenkontrolle erfasst werden. Auf die Transfusionsbedürftigkeit hatte die Applikation von Bendamustin keinen Einfluss. Patienten mit Panzytopenie profitierten nicht von Bendamustin. Der Median der Überlebenszeit nach Bendamustin lag bei 4 Monaten. Zwei der 15 Patienten lebten beim letzten follow-up (5 bzw. 6 Monate nach der ersten Bendamustingabe) noch. Maximal erfasste Überlebenszeit in dieser Arbeit waren 10 Monate nach der ersten Applikation von Bendamustin.

Schlussfolgerungen: Die Monochemotherapie mit Bendamustin ist nicht geeignet als zukünftige Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-MDS. Trotzdem scheint sie eine sinnvolle Alternative zur Zytoreduktion bei CMML- und AML- Patienten darzustellen. Die Therapie wurde im Allgemeinen subjektiv gut vertragen und kann bei entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten ambulant durchgeführt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

**Anderson J.E., Appelbaum F.R., Deeg H.J. et al.:** Phase II study of busulfan (BU) and total body irradiation (TBI) as a novel preparative regimen in allogeneic marrow transplantation (BMT) for advanced myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 23., 214,1999.

**Aul C., Gattermann N., Germing U., et al.:** Myelodysplastische Syndrome. Epidemiologische und ätiologische Aspekte. *Dtsch. Med. Wschr.* 117,1223-1231, 1992.

**Aul C., Gattermann N., Heyll A. et al.:** Primary Myelodysplastic Syndromes: Analysis of Prognostic Factors in 235 Patients and Proposals for an Improved Scoring System, *Leukemia* 6, 52-59,1992.

**Aul C., Runde V., Germing U., et al:** Remission rates, survival and prognostic factors in 90 patients with advanced MDS treated with intensive chemotherapy. *Haematol. Blood Transfus.* 38, 918-922, 1997.

**Aul C., Gattermann N., Germing U., Südhoff T., Hollmig K.A., Heyll A.:**Case Report, Fatal Hyperleukocytic Syndrome in a patient with chronic myelomonocytic leukemia.*Leukemia Research* Vol.21, No 3,pp.249-253,1997.

**Aul C., Gattermann N., et al.:** Increasing incidence of MDS: Real or fictitious? *Leuk Res* 22; 93-100,1998.

**Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al.:** Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 51, 189-199,1982.

**Bennett J.M.:** World Health Organisation classification of the acute leucemias and myelodysplastic syndrome. *Int. J. Hematol.* 72, 131-133,2000.

**Cheson B.D., Bennett J.M., Kantarjian H., Pinto A., Schiffer C.A., Nimer S.D., Lowenberg B., Beran M., de Witte T.M., Stone R.M., Mittelman M, Sanz G.F., Wijermans P.W., Gore S., Greenberg P.L.;** World Health Organisation (WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2000 Dec 1;96(12):3671-4.

**Denzlinger C., Bowen D., Benz D., Gelly K., Brugger W., Kanz L.:** Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2000 Jan; 108(1):93-5.

**Gattermann N., Aul C., Schneider W.:** Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). *Leuk Res* 16: 45,1992.

**Gattermann N. & Schneider W.:** Leukostase-Syndrom. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 116,1399;1991.

**Germing U., Gattermann N., Strupp C., Aivado M., Haas R., Aul C.:** Validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. A retrospective analysis of 1600 cases. *Leuk Res* 24 (2000), 983.

**Germing U., Gattermann N., Strupp C., Aivado M., Hossfeld D.K., Haas R., Aul C.:** Myelodysplastische Syndrome. *Dt Ärztebl* 2001;98:A 2272-2278 [Heft 36].

**Germing U.:** Myelodysplastische Syndrome: Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie. Shaker Verlag. 1, 2002.

**Germing U., Strupp C., Aivado M., Gattermann N.:** New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukemia? *Blood*, 100,731-732, 2002.

**Germing U., Strupp C., Kündgen A., Aul C., Bowen C., Gattermann N.:** No evidence of increasing incidence of MDS. *Leuk Res* 2003;27, suppl 1.

**Germing U., Strupp C., Kündgen A., Fox F., Kobbe G., Haas R., Gattermann N.:** Therapiemöglichkeiten bei Myelodysplastischen Syndromen. *Klinische Onkologie* 2004/2005, 411-418.

**Germing U., Hildebrandt B., Pfeilstocker M., Nosslinger T., Valent P., Fonatsch C., Lubbert M., Haase D., Steidl C., Krieger O., Stauder R., Giagounidis A.A., 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.

**Germing U.:** Myelodysplastische Syndrome: Epidemiologie und Prognosefaktoren. *MedReport*, Blackwell Verlag, Sonderausgabe Nr.2, 29.Jahrgang, 2005.

**Giagounidis A.A.N., Germing U., Haase S., Hildebrandt B., Schlegelberger B., Schoch C., Wilkens L., Heinsch M., Willems H., Aivado M., Aul C.:** Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including badn 31q. *Leukemia* 2003.

**Göttlicher M., et al:** Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J* 20 , 6969-6978, 2001.

**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* 89:2079-2088,1997.

**Harris N. L., Jaffe E.S., Diebold J., et al.:** World Health Organisation classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *J. Clin. Oncol.* 17,3835-3849,1999.

**Hellstrom-Lindberg E., Ahlgren T., et al.:** Treatment of anemia of myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 92, 68-75, 1998.

**Knipp S., Hildebrandt B., Aristoteles A.N., Giadounidis, Kobbe G., Haas R., Aul C., Gattermann N., Germing U.:** Intensive Chemotherapie is not recommended for patients with AML or High-Risk MDS aged over 60 years with comple karyotype anormalities. *Blood*, 104,Abstract 72, 2004.

**Kuendgen A., Strupp C., Aivado M., Bernhardt A., Hildebrandt B., Haas R., Germing U., Gattermann N.:** Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid.*Blood*, 104,1266-1269,2004.

**Kurzrock R., Kantarjian H.M., Cortes J.E., Singhania N., Thomas D. A., Wilson E.F., Wright J.J., Freireich E.J., Talpaz M., Sebti S.M.:**Farnesyltransferase inhibitor R115777 in myelodysplastic syndrome:clinical and biologic activities in the phase 1 setting.*Blood*.2003 Dec15; 102(13):4527-34.Epub 2003 Aug 28.

**Kurzrock R., Albitar M., Cortes J.E., Estey E.H., Faderl S.H., Garcia-Manero G., Thomas D.A., Giles F.J.,Ryback M.E., Thibault A., De Porre P., Kantarjian H.M.:**Phase II study of R115777, a farnesyl transferase inhibitor, in myelodysplastic syndrome.*J Clin Oncol*.2004 Apr 1;22(7):1287-92.

**Lichtman M., A., Heal J. & Rowe J.M.:** Hyperleukocytic leukaemia: rheological and clinical features and management. *Bailliere´s Clin. Haematol.* 1,725;1987.

**Lübbert M.:** Myelodysplastische Syndrome: Demethylierende Substanzen als innovative Therapie. *MedReport*, Blackwell Verlag, 4, Sonderausgabe Nr.2, 29. Jahrgang, 2005.

**Mutschler E., Schäfer-Korting M., et al.:** Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage- Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.,1996.

**Phiel C.J., Zhang F., Huang E.Y., Guenther M., Lazar M.A., Klein P.S.:** Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. J Biol Chem 276, 36734-36741, 2001.

**Omoto E., Deguchi S., Takaba S., Kojima K., Yano T., Katayama Y., Sunami K., Takeuchi M., Kimura F., Harada M., Kimura I.:**Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes.Leukemia.1996 Apr;10(4):609-14.

**Ontachi Y., Yamauchi H., Takami A., Asakura H., Nakao S.:**Low dose melphalan therapie was effective in an elderly patient with MDS-AML. Nippon Ronen Igakkai Zasshi.2001 May ; 38(3) :405-8.

**Ozegowski W., Krebs D.:** w-[Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amino-benzimidazol-(2)]-propion- bzw. Buttersäuren als potentielle Cytostatika - w-[bis-( $\beta$ -chlorethyl)-amino-benzimidazol-(2)]-propionic or butyric acids as potential cytostatic agents.J Prakt Chem 20/3-4:178-186,1963.

**Ozegowski W., Krebs D.:** IMET 3393,g-[1-Methyl-5-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]-buttersäurehydrochlorid, ein neues Zytosttikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste – IMET 3393,g-[1-methyl-5-bis-(b-chlorethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butic acid hydrochloride, a new cytostatic agent from the benzimidazole mustard series. Zbl Pharm 110/10:1013-1019, 1971.

**Preis, Dornhoff, Hagmann, Schmieder:**Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie, Onkologie 2004/05.230-232, Zuckschwerdt Verlag,2004.

**Preston F. E., Sokol R.J., Lilleyman J.S., Winfield D. A. & Blackburn E.K.:** Cellular hyperviscosity as a cause of neurological symptoms in leukaemia. Br. Med. J. 1, 476;1978.

**Robak T., Szmigielska-Kaplon A., Urbanska-Rys H., Chojnowski K., Wrzesien-Kus A.:**Efficacy and toxicity of low-dose melphalan in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. *Neoplasma*.2003;50(3):172-5.

**Runde V., de Witte T., Arnold R., et al. :** Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first- line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Bone Marrow Transpl.* 21,255,1998.

**Sanz G.F., Sanz M.A.:**Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 16,77.1992; Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al., International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89,2079.1997.

**Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L., Kornblith A.B., Holland J.C., Odchimar-Reissig R., Stone R.M., Nelson D., Powell B.L., DeCastro C.M., Ellerton J., Larson R.A., Schiffer C.A., Holland J.F.:** Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002 May 15;20(10):2415-6.

**Strupp C., Germing U., Aivado M., Misgeld E., Haas R., Gattermann N.:** Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*.2002 Jan;16(1):1-6.

**Tapprich C., Germing U., Gattermann N., Bernhardt A., Emde T., Haas R., Kobbe G.:** Conventional and non-myeloablative blood stem cell transplantation in patients with poor- risk MDS. *Leuk Res* 27, suppl1.,2003.

**Toyama K., Ohyashiki K., Yoshida Y., Abe T., Asano S., Hirai H., Hirashima K., Hotta T., Kuramoto A., Kuriya S., Miyazaki T., Kakishita E., Mizigushi H., Okada M., Shirakawa S., Takaku F., Tomonaga M., Uchino H., Yasanuga K., Nomura T.:** Clinical implication of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes:a multicentric study in Japan. *Leukemia* 7:499,1993.

**Waxman S.:** Differentiation therapy in acute myelogenous leukemia (non-APL).  
Leukemia 14 (2000), 491-496.

# **LEBENS LAUF**

## **PERSÖNLICHE ANGABEN**

Judith Hartmann  
Neusser Straße 117  
40219 Düsseldorf  
Tel: 0211/ 30 32 829  
Mobil: 0151/ 14 90 44 72  
e-mail: Judith.Hartma@gmx.de  
Geburtsdatum: 09.04.1975  
Familienstand: ledig  
Konfession: katholisch

## **BERUFSAUSBILDUNG/ STUDIUM**

04.1995 – 03.1998	<b>Krankenpflege-Ausbildung</b> St. Walburga-Krankenhaus, Meschede Abschluss: Krankenschwester
04.1998 – 11.2004	<b>Studium der Humanmedizin</b> Westfälische-Wilhelms-Universität Münster
10.2003 – 02.2004	Praktisches Jahr, University of Tasmania, Australien Chirurgie
02.2004 – 09.2004	Praktisches Jahr, UKM Innere Medizin, Gynäkologie und Geburtshilfe
02.11.2004	Abschluss des Studiums, 3. Staatsexamen

## **FAMULATUREN**

07.2000 – 09.2000	Innere Medizin St. Walburga-Krankenhaus Meschede
08.2001 – 09.2001	Gynäkologie/ Geburtshilfe Kaiser-Franz-Josef-Spital der Stadt Wien
02.2002 – 04.2002	Chirurgie/ Gefäßchirurgie/ Phlebologie Klinik am Aasee GmbH, Münster

## **SCHULAUSSBILDUNG**

08.1981 – 06.1985	Emhildis Grundschule, Meschede
08.1985 – 06.1994	Gymnasium der Stadt Meschede

## **BERUFLICHER WERDEGANG**

Seit 01.04.2005	Assistenzärztin in der Weiterbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum Leverkusen
-----------------	--