

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

**Behandlung myelodysplastischer Syndrome
mit del(5q) Aberration mit niedrigdosierter
Cytarabintherapie**

Dissertation

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

vorgelegt von
Nikolai Hellmich

2016

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

gez.:

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

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Aristoteles Giagounidis

Zweitgutachter: PD Dr. med. Hans-Jürgen Laws

Meinen lieben Eltern gewidmet

I Abkürzungen

add	<i>Additional material</i>	Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
allo SCT	Allogene Stammzelltransplantation	G-CSF	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
AML	Akute myeloische Leukämie	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Ara-C	Cytarabin	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ATG	Antithymozytenglobulin	GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i>
ATRA	<i>All-trans-Retinsäure</i>	Hb	Hämoglobin
BSC	<i>Best Supportive Care</i>	HI	<i>Hematologic Improvement</i>
CALGB	<i>Cancer And Leukemia Group B</i>	HI-E	<i>Erythroid Response</i>
CCR	<i>Conventional Care Regimes</i>	HI-N	<i>Neutrophil Response</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>	HI-T	<i>Platelet Response</i>
CDR	<i>Common deleted region</i>	HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
CMML	Chronische myelomonozytäre Anämie	HR-MDS	Hoch-Risiko-MDS
CMV	Zytomegalievirus	HSCT	<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>
CR	Komplette Remission	HvGD	<i>Host versus Graft Disease</i>
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i>	i	Isochromosom
DAC	Decitabine	ICT	<i>Iron Chelation Therapy</i>
DAR	Darbopoetin	IFN-γ	Interferon Gamma
del	Deletion	IL	Interleukin
del(5q)	Deletion am langen Arm des Chromosoms 5	IMiDs	Immunmodulatorische Substanzen
der	Derivates Chromosom	INR	<i>International Normalized Ratio</i>
DFO	Deferoxamin	ins	Insertion
DFS	<i>Disease Free Survival</i>	Int-I	Intermediär-I (nach IPSS)
DNA	Desoxyribonukleinsäure	Int-II	Intermediär-II (nach IPSS)
EBV	Epstein Barr Virus	IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
ED	Erstdiagnose	IWG	<i>International Working Group</i>
EDV	Elektronische Datenverarbeitung	KM	Knochenmark
EK	Erythrozytenkonzentrat	KMP	Knochenmarkpunktion
EORTC	<i>European Organisation For Research And Treatment Of Cancer</i>	KOF	Körperoberfläche
EPO	Erythropoetin	LD ARA-C	<i>Low dose Ara-C</i>
FAB	<i>French-American-British Cooperative Group</i>	LDH	Laktatdehydrogenase
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>	MCH	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung	M-CSF	<i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
		MCV	Mittleres korpuskuläres Hämoglobinvolumen

MDS	Myelodysplastische Syndrome	SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
MDS/MPS	Myelodysplastisch/myeloproliferatives Syndrom	t	Translokation
MDS-U	Myelodysplastisches Syndrom, unklassifiziert	TI	<i>Transfusion Independence</i>
MFC	Multiparameter-Durchflusszytometrie	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
MPO	Myeloperoxidase	VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
MR	<i>Minimal Response</i>	VPA	Valproinsäure
MS	<i>Median Survival</i>	WHO	<i>World Health Organisation</i>
NA	Nicht angegeben	WPSS	<i>WHO- adapted Prognostic Scoring System</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>		
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>		
NR-MDS	Niedrig-Risiko-MDS		
NSE	Neuronenspezifische Enolase		
NYHA	<i>New York Heart Association</i>		
OS	<i>Overall Survival</i>		
PFS	Progressionsfreies Überleben		
POX	Myeloperoxidase		
PR	Partielle Remission		
PTT	Partielle Thomboplastinzeit		
QOL	<i>Quality Of Life</i>		
RA	Refraktäre Anämie		
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten		
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzeß		
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenexzeß in Transformation		
RBC-TI	<i>Red Blood Cell Independence</i>		
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit Multiliniendysplasie		
RCMD-RS	Refraktäre Zytopenie mit Multiliniendysplasie mit Ringsideroblasten		
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit Uniliniendysplasie		
rhGM-CSF	<i>Recombinant Human Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>		
RS	Ringsideroblasten		
S-EPO	Serum Erythropoetin		

II Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Myelodysplastische Syndrome	1
1.2 Klassifikation myelodysplastischer Syndrome	2
1.2.1 FAB-Klassifikation	2
1.2.2 WHO-Klassifikation	3
1.2.3 <i>International Prognostic Scoring System (IPSS)</i>	5
1.2.4 <i>Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)</i>	6
1.3 del(5q) MDS	7
1.4 Therapiemöglichkeiten der MDS	8
1.4.1 Therapiemodalitäten der MDS mit speziellem Fokus auf del(5q) MDS	8
1.4.1.1 Supportive Therapie (<i>Best Supportive Care</i>)	8
1.4.1.2 Eisenchelationstherapie	9
1.4.1.3 Rekombinantes humanes Erythropoetin (EPO).....	9
1.4.1.4 Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs).....	9
1.4.2 Therapiemodalitäten bei Hoch-Risiko-Patienten mit Fokus auf del(5q) MDS.....	10
1.4.2.1 Demethylierende Substanzen	10
1.4.2.2 Intensive Chemotherapie und Stammzelltransplantation (SCT)	11
1.4.3 Cytarabin in niedrigdosierter Form (LD Ara-C).....	11
1.5 Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit	12
2 Patienten, Material und Methoden	14
2.1 Datenerhebung	14
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.3 Begutachtung des Knochenmarks	16
2.4 Begutachtung des Blutes	16
2.5 Ansprechkriterien.....	17
2.5.1 Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufes	17
2.5.2 Hämatologisches Ansprechen.....	18
2.5.3 Zytogenetisches Ansprechen	18
2.5.4 Lebensqualität	19
2.6 Statistische Auswertung.....	19

3 Ergebnisse	21
3.1 Diagnose- und Prognoseeinteilungen	21
3.2 Vortherapien	25
3.3 Knochenmarkbefunde	25
3.3.1 Zytologie	25
3.3.2 Zytogenetik	26
3.3.3 FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung).....	27
3.4 Laborbefunde	28
3.5 Therapiedurchführung.....	31
3.6 Therapieinduzierte Nebenwirkungen.....	32
3.7 Therapieansprechen	35
3.7.1 Primärer Endpunkt.....	35
3.7.2 Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufes	35
3.7.3 Hämatologisches Ansprechen (HI).....	36
3.7.4 Zytogenetisches Ansprechen	36
3.7.5 <i>Marrow</i> CR.....	37
3.7.6 Zeitraum bis zur Transfusionsfreiheit.....	37
3.7.7 Medianer Hb-Anstieg bei Therapieerfolg.....	37
3.7.8 Dauer der Transfusionsfreiheit	38
3.8 Folgetherapien.....	39
3.9 Progressionsfreiheit.....	39
3.10 AML-Evolution.....	40
3.11 Gesamtüberleben.....	42
3.12 Todesursachen.....	44
4 Diskussion	46
4.1 Heterogenität der del(5q) MDS Subgruppe	47
4.2 Therapiealternativen und deren Ansprechraten	49
4.3 Therapiealternativen und deren Sicherheit	53
4.4 Stadienabhängige Empfehlung zur LD Ara-C Therapie.....	55
4.5 LD Ara-C Therapie in Bezug auf die Gesamtprognose der Patienten	55
4.6 Einschränkungen der Auswertbarkeit der vorliegenden Untersuchungen	57
5 Zusammenfassung	59
6 Literatur- und Quellenverzeichnis	61
7 Anhang (Patientenübersicht)	66

III Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle	1:	FAB Klassifikation der MDS.....	2
Tabelle	2:	WHO Klassifikation der MDS.....	4
Tabelle	3:	<i>International Prognostic Scoring System</i> der MDS (IPSS).....	5
Tabelle	4:	<i>Revised International Prognostic Scoring System</i> der MDS (IPSS-R).....	6
Abb.	5:	Diagnoseverteilung nach FAB-Klassifikation.....	21
Abb.	6:	Diagnoseverteilung nach WHO-Klassifikation.....	22
Abb.	7:	Prognoseverteilung nach IPSS.....	23
Abb.	8:	Prognoseverteilung nach IPSS-R.....	23
Tabelle	9:	Prätherapeutische Charakteristika aller Patienten.....	24
Tabelle	10:	Prätherapeutische Knochenmarkbefunde.....	28
Tabelle	11:	Blutzellparameter bei Erstdiagnose und bei Therapiebeginn.....	30
Tabelle	12:	Therapieeffekt: Erythropoese.....	33
Tabelle	13:	Therapieinduzierte Nebenwirkungen: Megakaryopoese.....	34
Tabelle	14:	Therapieinduzierte Nebenwirkungen: Granulopoese.....	35
Tabelle	15:	Zytogenetisches Ansprechen.....	36
Tabelle	16:	Ansprechen der Myeloblasten.....	37
Abb.	17:	Dauer der Transfusionsfreiheit von Patienten mit HI-E, n = 10.....	38
Abb.	18:	Progressionsfreiheit aller behandelten Patienten, n = 17.....	40
Abb.	19:	AML-Progression (ED): Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und AML, n = 17.....	41
Abb.	20:	AML-Progression (Th): Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und AML, n = 17.....	42
Abb.	21:	Gesamtüberleben (ED): Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Tod, n = 17.....	43
Abb.	22:	Gesamtüberleben (Th): Zeitspanne von Therapiebeginn bis Tod, n = 17.....	44
Tabelle	23:	Therapiedaten, Therapieansprechen und Todesursachen aller Patienten.....	45
Tabelle	24:	Knochenmarkbeurteilung Patient 1.....	66
Abb.	25:	Laborwerteverlauf Patient 1.....	67
Tabelle	26:	Knochenmarkbeurteilung Patient 2.....	68
Abb.	27:	Laborwerteverlauf Patient 2.....	68
Tabelle	28:	Knochenmarkbeurteilung Patient 3.....	69
Abb.	29:	Laborwerteverlauf Patient 3.....	70
Tabelle	30:	Knochenmarkbeurteilung Patient 4.....	71
Abb.	31:	Laborwerteverlauf Patient 4.....	71
Tabelle	32:	Knochenmarkbeurteilung Patient 5.....	72
Abb.	33:	Laborwerteverlauf Patient 5.....	73
Tabelle	34:	Knochenmarkbeurteilung Patient 6.....	74
Abb.	35:	Laborwerteverlauf Patient 6 (1).....	75
Abb.	36:	Laborwerteverlauf Patient 6 (2).....	75
Tabelle	37:	Knochenmarkbeurteilung Patient 7.....	76
Abb.	38:	Laborwerteverlauf Patient 7.....	77
Tabelle	39:	Knochenmarkbeurteilung Patient 8.....	78
Abb.	40:	Laborwerteverlauf Patient 8 (1).....	79
Abb.	41:	Laborwerteverlauf Patient 8 (2).....	79
Tabelle	42:	Knochenmarkbeurteilung Patient 9.....	80

Abb.	43:	Laborwerteverlauf Patient 9	81
Tabelle	44:	Knochenmarkbeurteilung Patient 10	82
Abb.	45:	Laborwerteverlauf Patient 10	82
Tabelle	46:	Knochenmarkbeurteilung Patient 11	83
Abb.	47:	Laborwerteverlauf Patient 11	84
Tabelle	48:	Knochenmarkbeurteilung Patient 12	85
Tabelle	49:	Knochenmarkbeurteilung Patient 13	86
Abb.	50:	Laborwerteverlauf Patient 13	86
Tabelle	51:	Knochenmarkbeurteilung Patient 14	87
Abb.	52:	Laborwerteverlauf Patient 14	88
Tabelle	53:	Knochenmarkbeurteilung Patient 15	89
Abb.	54:	Laborwerteverlauf Patient 15	89
Tabelle	55:	Knochenmarkbeurteilung Patient 16	90
Abb.	56:	Laborwerteverlauf Patient 16	91
Tabelle	57:	Knochenmarkbeurteilung Patient 17	92
Abb.	58:	Laborwerteverlauf Patient 17	92

1 Einleitung

1.1 Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome sind eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen der pluripotenten, blutbildenden Stammzelle, welche sich durch eine ineffektive Hämatopoese mit charakteristischen morphologischen Veränderungen des Knochenmarks und des Blutes auszeichnen [1, 2]. Sie gehen mit einer in unterschiedlichem Maße diagnostizierbaren Verminderung der peripheren Blutzellwerte bei normaler bis erhöhter Zelldichte des Knochenmarks einher. Charakteristisch ist zudem das erhöhte Risiko, eine akute Leukämie zu entwickeln [2, 3]. Zur Diagnosestellung müssen mindestens 10% aller im Knochenmark untersuchter Zellen der jeweiligen Zellreihe eindeutige und für die MDS typische Dysplasien aufweisen [4, 5].

Die Inzidenz der MDS-Erkrankungen liegt in der Gesamtbevölkerung bei etwa 4 - 5/100.000 Einwohnern pro Jahr und ist somit vergleichbar mit der der akuten myeloischen Leukämie [6]. Das mediane Diagnosealter liegt bei etwa 70 Jahren, die Inzidenz steigt nach dem 70. Lebensjahr auf 20 - 50/100.000 Einwohner pro Jahr [6, 7]. Man vermutet eine Jahre bis Jahrzehnte andauernde Latenzphase, in der es über mehrere, aufeinanderfolgende Genmutationen zur Ausprägung des Krankheitsbildes kommt.

Männer und Frauen erkranken ungefähr gleich häufig an MDS mit einer leichten Dominanz des männlichen Geschlechts in der Gruppe ab 70 Jahren [6]. Ausnahme ist hierbei das MDS mit del(5q), bei dem die Erkrankungshäufigkeit der Frau etwa doppelt so hoch ist wie die der Männer [8]. Die Heterogenität der myelodysplastischen Syndrome spiegelt sich unter anderem in einer unterschiedlichen Beteiligung der hämatopoetischen Zellreihen wider. Sie kann von einer isolierten chronischen Anämie mit jahrzehntelanger Dauer und geringem Risiko zum Übergang in eine akute Leukämie bis zu einer Panzytopenie mit häufiger leukämischer Transformation reichen.

Die Ursachen für die Entstehung der MDS sind in 90% der Krankheitsfälle unklar und werden dann als primäre MDS oder „de novo MDS“ bezeichnet. Dagegen ist das sekundäre myelodysplastische Syndrom mit Nachweis einer auslösenden Noxe mit 10% selten, häufiger mit Chromosomendefekten assoziiert und hat eine weitaus ungünstigere Prognose [9]. Zu den möglichen Auslösern gehören die Einwirkung leukämogener Noxen wie Benzole oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, Behandlungen mit Zytostatika und Bestrahlungstherapien. Nach

einer Hochdosis-Chemotherapie / Stammzelltransplantation ist von einer 3 - 20% igen Ausbildung eines MDS auszugehen [10].

Die Diagnostik beinhaltet mindestens die zytomorphologische Untersuchung von peripherem Blutausschlag, Knochenmarkausstrich (Zytologie und Zytochemie) und Beckenstanze (Histologie) [11, 12]. Des Weiteren wird eine Zytogenetik der Knochenmarkzellen mittels Chromosomenbänderungsanalyse sowie eine Molekularzytogenetik mithilfe der FISH angeschlossen. Ersteres wird zur Einteilung in die Prognosescores IPSS und IPSS-R sowie die WHO-Klassifikation gefordert [4, 13]. Neuerdings finden zusätzlich Immunphänotypisierung per Multiparameter-Durchflusszytometrie (MFC) und Molekulargenetik Eingang in die Diagnostik der MDS [14-16], sind jedoch bisher noch nicht als Routineuntersuchung anzusehen. Nach jahrzehntelanger uneinheitlicher Bezeichnung dieses Krankheitsbildes mit ineffektiver Hämatoopoese wurde 1982 von der *French American British Cooperative Group* (FAB) der Begriff des myelodysplastischen Syndroms eingeführt [11].

1.2 Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

1.2.1 FAB-Klassifikation

Die erste Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome wurde 1982 von der *French American British Cooperative Group* (FAB) vorgenommen und ist eine rein morphologische Einteilung anhand von Labor- und Knochenmarkbefunden und ist in Tabelle 2 dargestellt [11].

Es wurden 5 morphologische Untergruppen der myelodysplastischen Syndrome unterschieden, die sich erheblich in Überlebenshäufigkeit und leukämischer Transformation unterscheiden:

Gruppe	Blasten Blut	Blasten KM	RS
Refraktäre Anämie (RA)	< 1%	< 5%	< 15%
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 1%	< 5%	≥ 15%
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB)	< 1%	5 – 20%	+ / -
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T)	< 5%	21 – 30%	+ / -
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	< 5%	5 – 20%	+ / -

KM = Knochenmark / RS=Ringsideroblasten

Tabelle 1: FAB Klassifikation der MDS [11]

1.2.2 WHO-Klassifikation

Eine Neueinteilung durch eine Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfolgte 1999. Darin werden erstmals auch Chromosomenaberrationen in die Klassifikation mit aufgenommen und so 8 Untergruppen differenziert [12].

Ziel dieser neuen Einteilung war es, die teilweise deutlichen Heterogenitäten innerhalb der einzelnen FAB-Gruppen durch neuere Erkenntnisse weiter einzugrenzen.

Die wohl wichtigste Änderung in der WHO-Klassifikation war die Elimination der refraktären Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T). Eine akute myeloische Leukämie wird seither bereits bei einem Blastenanteil von 20% im Knochenmark diagnostiziert. Die vormalige RAEB wurde aufgrund der unterschiedlichen Prognose und des unterschiedlichen Risikos der AML-Progression in eine RAEB I (5% - < 10% Myeloblasten) und eine RAEB II (10% - < 20% Myeloblasten) untergliedert.

Bei Patienten mit weniger als 5% Knochenmarkblasten wurden die Subtypen *refractory cytopenia with multilineage dysplasia* (RCMD) und *RCMD with ringsideroblasts* (RCMD-RS) eingeführt, die mindestens bilineäre Dysplasiezeichen in mindestens 10% der Zellen des Knochenmarks aufweisen müssen. Als *refractory anemia* (RA) und *RA with ring sideroblasts* (RARS) gelten Patienten mit ausschließlicher Einliniendysplasie der erythroiden Zellreihe. Außerdem wurde die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) einer neuen Gruppe der myeloproliferativ/myelodysplastischen Erkrankungen zugeordnet. Schließlich wurde mit dem 5q-Syndrom eine Untergruppe eingeführt, die erstmals eine zytogenetische Aberration zur Diagnosebezeichnung fordert. Die neue Gruppe der unklassifizierten MDS (MDS-U) ist zahlenmäßig unbedeutend und verweist auf Patienten mit unilineären Dysplasien der nicht-erythroiden Zellreihen im Knochenmark mit weniger als 5% Myeloblasten im Knochenmark sowie einer nachweisbaren Zytopenie, jedoch mit weniger als 1% Myeloblasten im peripheren Blutbild.

Im Jahre 2008 wurde eine zweite, derzeit gültige WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome erstellt, die nur geringfügige Änderungen zur Klassifikation von 1999 aufweist [4]. Es handelt sich vorrangig um Änderungen der Nomenklatur. Beispielsweise wird die Refraktäre Anämie, also das Einlinien-MDS, neuerdings Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie bezeichnet, da die unilineäre Dysplasie durchaus auch isoliert die Granulo- bzw. Megakaryopoese betreffen kann. Weitere Änderungen betreffen die Refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie. Die Aufteilung in zwei Untergruppen, nämlich die mit und ohne erhöhtem Anteil von Ringsideroblasten im Knochenmark, wurde aufge-

hoben. Eine weitere Änderung betrifft die Bezeichnung des 5q-Syndroms, welches nach neuer Nomenklatur als MDS mit isolierter del(5q) bezeichnet werden soll.

Ein MDS-U wird jetzt bei einer RCUD mit Panzytopenie, bei einer RCUD/RCMD mit 1% Myeloblasten im peripheren Blut sowie bei typischen MDS-assoziierten zytogenetischen Aberrationen ohne den Nachweis von Dysplasien im Knochenmark und ohne eine Vermehrung der Myeloblasten diagnostiziert (s. Tabelle 3).

Gruppe	Blutbild	Dysplasie	Blasten Blut	Blasten KM	RS
RCUD (RA, RN, RT)	Isolierte Zytopenie	Unilineäre Dysplasie	< 1%	< 5%	< 15%
RARS	nur Anämie	Nur Erythropoese	< 1%	< 5%	≥ 15%
RCMD	Bi/Panzytopenie	Mindestens 2 Zellreihen	< 1%	< 5%	+ / -
Unklassifizierbares MDS (MDS-U)	Variable Zytopenien	Variable Dysplasien	< 1%	< 5%	
MDS mit isolierter 5q-Deletion	Anämie, häufig Thrombozytose	Erythropoese + / - Megakaryopoese	< 1%	< 5%	< 15%
RAEB I	Zytopenie	1-3 Zellreihen	< 5%	5-9%	+ / -
RAEB II	Zytopenie	1-3 Zellreihen	5-19%	10-19%	+ / -

KM = Knochenmark / RS=Ringsideroblasten

Tabelle 2: WHO Klassifikation der MDS [4]

Anhand der Klassifikationssysteme nach FAB und WHO können bereits bedeutsame Aussagen bezüglich therapeutischer Optionen, des Risikos einer Überführung in eine akute myeloische Leukämie und damit auch prognostische Aussagen getätigt werden. Eine genauere prognostische Einteilung myelodysplastischer Syndrome besteht in der Verwendung sogenannter Scoringsysteme. Das gebräuchlichste ist das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) [17] und der revidierte IPSS (IPSS-R) [18].

1.2.3 International Prognostic Scoring System (IPSS)

	Score-Wert				
	0	0,5	1	1,5	2
Med. Blasten (%)	< 5	5 - 10	-	11 – 20	21 – 30
Karyotyp *	günstig	intermediär	schlecht		
Zahl der Zytopenien **	0/1	2/3			
Risiko-Score	Punkte				
<i>Low Risk</i>	0				
<i>Intermediate Risk-I</i>	0,5 - 1				
<i>Intermediate Risk-II</i>	1,5 - 2				
<i>High Risk</i>	≥ 2,5				
* Günstig: Normal, -Y, del(5q), del(20q). Schlecht: Komplex (≥ 3 Anomalien) oder Aberrationen auf Chromosom 7. Intermediär: Andere. ** Hämoglobin <100 g/l, Neutrophile <1,8 x 10 ⁹ /l, Thrombozyten < 100 x 10 ⁹ /l.					

Tabelle 3: International Prognostic Scoring System der MDS (IPSS) [17]

Beim IPSS werden 4 Risikogruppen differenziert. Hierbei sind der Anteil der Myeloblasten im Knochenmark, die Anzahl der betroffenen Zellreihen sowie der Karyotyp für die Einteilung ausschlaggebend. Chromosomale Aberrationen im Bereich des langen Armes von Chromosom 5 oder des Chromosoms 20 sowie des Y-Chromosoms gelten als prognostisch günstig, so dass diese Patienten in die zytogenetische *Low Risk*-Gruppe eingegliedert werden. Dasselbe gilt für Patienten mit normalem Karyotyp. Dagegen sind Aberrationen im Chromosom 7 sowie drei und mehr chromosomale Anomalien im Karyotyp der zytogenetischen *High Risk*-Gruppe zugeordnet worden [19, 20]. Alle weiteren Aberrationen werden der Gruppe *Intermediate Risk* zugewiesen.

Aus diesen 3 Einteilungskriterien entstehen schließlich vier Risikogruppen: *Low Risk*, *Intermediate Risk I*, *Intermediate Risk II* und *High Risk*.

1.2.4 Revidierter IPSS (IPSS-R)

	Score-Wert						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik *	<i>Very good</i>	-	<i>Good</i>	-	<i>Intermediate</i>	<i>Poor</i>	<i>Very poor</i>
Med. Blasten (%)	≤ 2	-	> 2 - < 5	-	5 - 10	> 10	-
Hämoglobin	≥ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Thrombozyten	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
Neutrophilenzahl	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-
Risiko-Score			Punkte				
<i>Very low Risk</i>			≤ 1,5				
<i>Low Risk</i>			> 1.5 - 3				
<i>Intermediate Risk</i>			> 3 – 4,5				
<i>High Risk</i>			> 4,5 – 6				
<i>Very high Risk</i>			> 6				
* Zytogenetik:							
<i>Very good:</i> -Y, del(11q),							
<i>Good :</i> Normal, del(5q), del(12p), del(20q), <i>double including</i> del(5q)							
<i>Intermediate:</i> del(7q), + 8, + 19, i(17q), <i>any other single or double independent clones</i>							
<i>Poor:</i> -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), <i>double including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities</i>							
<i>Very poor:</i> > 3 <i>abnormalities</i>							

Tabelle 4: Revised International Prognostic Scoring System der MDS (IPSS-R) [18]

Bei dem revidierten IPSS (IPSS-R) handelt es sich um eine Weiterentwicklung des IPSS. Hierbei werden 5 Risikogruppen unterschieden. Die drei Haupteinteilungskriterien mit Zytogenetik, medullärem Blastenanteil und peripherer Zytopenien wurden beibehalten. Innerhalb dieser Kriterien findet im Gegensatz zum IPSS eine präzisere Differenzierung statt. Besonders hervorzuheben ist die stärkere Gewichtung der Zytogenetik für die Gesamtprognose des Patienten. Bezüglich des Anteils von Blasten im Knochenmark wurde eine zusätzliche Differenzierung im Bereich unter 5% eingefügt. Eine Unterscheidung wird demnach schon bei einer Grenze von 2% durchgeführt. Während im initialen IPSS lediglich die Anzahl der Zytopenien als drittes Kriterium ausschlaggebend in den Gesamtscore einging, wird im IPSS-R eine genaue Differenzierung und Bewertung der einzelnen Zellreihe selbst und deren Serumkonzentration vorgenommen.

1.3 del(5q) MDS

Zytogenetische Aberrationen sind bei circa 50% aller primären MDS-Patienten und bis zu 80% aller Patienten mit sekundären MDS nachweisbar [19, 21, 22]. In etwa 30% der Fälle handelt es sich um isolierte Aberrationen, circa 10% fallen auf zwei Aberrationen und bei 15% der Patienten ist ein komplex aberranter Karyotyp nachweisbar [20]. Der Verlauf der Erkrankung und die Prognose des Patienten sind erheblich von Anzahl und Art bzw. Lokalisation der chromosomalen Aberration abhängig [17, 19, 20, 23]. So befinden sich die Mehrzahl der Patienten mit nachweisbarer del(5q) im prognostisch günstigen Stadium der RA. Dagegen ist die prognostisch ungünstige Deletion des Chromosoms 7 vermehrt in den fortgeschrittenen Stadien der MDS zu diagnostizieren [19, 20].

Die Deletion am langen Arm von Chromosom 5 ist mit 10 - 15% die häufigste aller chromosomalen Aberrationen und tritt entweder isoliert oder in Kombination mit weiteren Aberrationen auf [8, 19, 24]. Das MDS mit isolierter del(5q) nimmt eine Sonderstellung ein. Die Diagnose kann häufig bereits durch die Morphologie der hämatopoetischen Zellen vermutet werden, eine detaillierte Chromosomenanalyse ist jedoch zur Absicherung der Diagnose notwendig.

Van den Berghe beschrieb die typischen Kennzeichen des MDS mit del(5q) erstmals im Jahre 1974. Er beobachtete an 5 Patienten gleichartige Merkmale, nämlich eine makrozytäre Anämie, normale bis erhöhte Thrombozytenzahlen, Dyserythropoese und hypobulbierte Megakaryozyten im Knochenmark sowie die Deletion am langen Arm des Chromosoms 5 [25].

Zu den charakteristischen Merkmalen der MDS mit del(5q) zählen [25-28]:

- Patienten fortgeschrittenen Alters
- Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (W:M 2:1)
- Refraktäre hyperchrom, makrozytäre Anämie
- Normale oder erhöhte Konzentrationen von Thrombozyten im peripheren Blut
- Charakteristische Dysplasien der Megakaryopoese (Hypobulbierung und monobulbierte Megakaryozyten)
- Leichtgradige Leukozytopenie
- Günstige Prognose (Mediane Überlebenszeit 7 - 10 Jahre)
- Geringeres Risiko einer Transformation in eine AML (< 15%)

Die WHO fordert für die Diagnose eines MDS mit del(5q) die isolierte Deletion am langen Arm des Chromosoms 5, ein Blastenanteil kleiner 1% im peripheren Blut und einen Blastenanteil im Knochenmark von unter 5% [4].

Van den Berghe und anderen Autoren schlugen dagegen eine weitaus breitere Definition des MDS mit del(5q) vor. Hierfür wählte Van den Berghe die Begriffe der 5q-RAEB (medullärer Blastenanteil > 5%) und des 5q-Typ B (Assoziation mit weiteren Chromosomenaberrationen). Dies hat prognostische Relevanz, da sich die Prognose der Patienten ohne isolierte del(5q) deutlich von der von Patienten mit isolierter del(5q) unterscheidet [26].

1.4 Therapiemöglichkeiten der MDS

Die Therapiemöglichkeiten myelodysplastischer Syndrome durchlaufen derzeit einen enormen Wandel und werden, durch die Einführung neuer Substanzgruppen, Substanzkombinationen, und die Möglichkeiten der genaueren Subklassifizierungen, immer spezifischer und zielgerichteter. Nach IPSS werden die Gruppen *Low-* und *Intermediate-I Risk* als Niedrig-Risiko-MDS (NR-MDS) klassifiziert, die Gruppen *Intermediate-II* und *High Risk* als Hoch-Risiko-MDS (HR-MDS). Im IPSS-R wird die *Intermediate*-Gruppe den NR-MDS zugeordnet. Aufgrund der vorwiegend in hohem Alter erstdiagnostizierten Erkrankung, bei der über 60% der Patienten bei Diagnosestellung älter als 70 Jahre sind [6], ist die Therapie in aller Regel unter palliativer Zielsetzung. Allein eine allogene Stammzelltransplantation, die gewöhnlich bei Patienten mit HR-MDS < 60 Jahren eine Therapieoption darstellt, kann diese Erkrankung in seltenen Fällen heilen und bietet den einzig kurativen Therapieansatz [29]. Bei NR-MDS Patienten kann diese Therapiealternative derzeit nicht empfohlen werden [30].

1.4.1 Therapiemodalitäten der MDS mit speziellem Fokus auf del(5q) MDS

1.4.1.1 Supportive Therapie (*Best Supportive Care*)

Die supportive Therapie (BSC) bildet die Basis jeder Behandlungsform. Dazu zählt die Transfusion von Erythrozyten (EK)- und Thrombozytenkonzentraten (TK) sowie die Verabreichung von Antibiotika, Impfungen, die Eisenentleerungstherapie und die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (G-CSF, Erythropoetin). Im Laufe ihrer Krankengeschichte werden del(5q) Patienten fast ausnahmslos transfusionspflichtig. Regelmäßige EK-Transfusionen gehörten daher bis vor kurzem zur Basis jeglicher del(5q) MDS-Therapie.

1.4.1.2 Eisenchelationstherapie

Ein Großteil der Patienten mit MDS wird im Laufe seiner Erkrankung transfusionspflichtig. Der Einsatz einer Eisenchelationsbehandlung zur Verhinderung einer sekundären Hämochromatose ist allgemein anerkannt und ist bei 35 - 55% aller MDS-Patienten sinnvoll [31]. Zusammenfassend wird bei Patienten mit LR-MDS (IPSS *Low* und *Int-1*) und bestehender Transfusionspflichtigkeit (2 EK/Monat über 1 Jahr) mit einem Serumferritinspiegel > 1000 ug/l eine Eisenchelationsbehandlung in den meisten Ländern empfohlen [7, 32, 33]. Primäres Ziel ist die Senkung des Serumferritins auf einen Wert unter 1000 ug/l. Vor allem Patienten mit längerem mittlerem Überleben, und hier insbesondere del(5q) MDS-Patienten sind prädestiniert für eine jahrelange Eisenchelationstherapie.

1.4.1.3 Rekombinantes humanes Erythropoetin (EPO)

Als physiologisches Erythropoese-steigerndes Zytokin erlangte Erythropoetin (EPO) in den 1990er Jahren erstmals Bedeutung bei der Behandlung der MDS. Therapiestudien mit EPO als Monotherapie und in Kombination mit G-CSF ergaben akzeptable Ansprechraten [34, 35]. Aus der Höhe des S-EPO (≤ 500 U/l oder > 500 U/l) und der Menge der benötigten Transfusionen pro Monat (< 2 EK oder ≥ 2 EK) konnten drei Gruppen mit unterschiedlichem Ansprechen definiert werden. Dabei haben Patienten mit einem S-EPO < 500 U/l und weniger als 2 EK/Monat die besten Ansprechraten [36]. Die Erfahrungen durch die bisherigen retrospektiven Analysen weisen bei del(5q) MDS ein geringeres erythroides Ansprechen mit EPO + G-CSF auf, auch scheint eine kürzere Ansprechdauer zu bestehen [37].

1.4.1.4 Immunmodulatorische Substanzen (IMiDs)

Die beiden wichtigen Vertreter immunmodulatorischer Substanzen zur Behandlung der MDS sind Thalidomid und dessen Nachfolger Lenalidomid. Die Wirkungsweise dieser Therapiegruppe ist vielfältig und nicht abschließend geklärt. In der Literatur werden 4 Hauptmechanismen diskutiert. Dazu gehört zum ersten eine antiangiogenetische Eigenschaft, zum zweiten die Inhibierung der Zytokinsekretion aus aktivierten Makrophagen, zum dritten eine immunmodulierende Wirkung durch vermehrte Sekretion von IFN- γ und IL-2 aus T-Zellen und zum vierten eine Modulation der Bindung von Tumorzellen an das Knochenmarkstroma [38, 39]. Aufgrund polyneuropathischer Beschwerden unter Dauertherapie mit Thalidomid wird diese Substanz derzeit nur noch in Ausnahmefällen zur Behandlung der MDS eingesetzt.

Die zweite immunmodulatorische Substanz zur Behandlung der MDS ist Lenalidomid. Im Jahre 2005 konnten von List, Kurtin, Roe et al. bei 43 Patienten mit MDS eine hohe An-

sprechrate unter Lenalidomid gezeigt werden (MDS-001-Studie) [40]. Vor allem bei der Gruppe der Niedrig-Risiko-MDS mit del(5q) konnte mit 83% eine sehr hohe erythroide Ansprechrate erreicht werden. Zusätzlich konnte ein zytogenetisches Ansprechen in Form einer Reduktion des 5q-Klons gezeigt werden [40].

Daran schloss sich die 2006 publizierte Lenalidomid-MDS-003-Studie von List et al. an, die in einer 148 Patienten umfassenden Studie die Ansprechraten von Lenalidomid bei transfusionspflichtigen Patienten mit del(5q) MDS im IPSS-Stadium *Low-* oder *Intermediate-I*-Risiko untersuchte. Bei 112 Patienten (76%) konnte ein hämatologisches Ansprechen auf die Therapie gezeigt werden [41].

Die aktuellste Studie erschien 2011 und wurde an 205 transfusionspflichtigen Patienten mit MDS und del(5q) Aberration mit oder ohne zusätzlicher Aberration im Stadium eines *Low-/Intermediate-I*-Risikos durchgeführt (Lenalidomid-MDS-004) [42]. Es handelte sich erstmals um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Eine mindestens 26-wöchige Transfusionsfreiheit konnte bei 56,1% der Patienten nachgewiesen werden. Eine RBC-TI nach Kriterien der IWG 2000 und 2006 (Transfusionsfreiheit von 8 Wochen) wurde in 61% der Patienten festgestellt [42].

1.4.2 Therapiemodalitäten bei Hoch-Risiko-Patienten mit Fokus auf del(5q) Patienten

1.4.2.1 Demethylierende Substanzen

Der postulierte Wirkmechanismus demethylierender Substanzen besteht in einer Inhibition von DNA-Methyltransferasen.

5-Azacytidine (5-Aza) wurde auf Grundlage mehrerer von der *Cancer And Leukemia Group B* (CALGB) durchgeführter Studien bei MDS zugelassen, die Gesamtansprechraten von 49 und 60% lieferten [43, 44].

Die für die Markteinführung in Europa verantwortliche 358 Patienten umfassende Phase III-Studie wurde weltweit durchgeführt. Verglichen wurde 5-Aza mit einem Vergleichsarm aus konventionellen Therapieregimen (CCR) bei Erkrankten mit Hoch-Risiko-MDS [45].

Die Wirkung von 5-Azacytidine bei Patienten mit MDS und del(5q)-Anomalie wurde im Jahre 2012 bei 36 zuvor frustan mit Lenalidomid behandelten Patienten untersucht und publiziert. Die Patienten befanden sich überwiegend in fortgeschrittenen MDS-Stadien. Bei einem hämatologischen Gesamtansprechen von insgesamt 50% hatten jedoch lediglich 2 Patienten komplette oder partielle Remissionen (6% CR, 6% PR) zu verzeichnen [46].

Der Wirkstoff Decitabine (5-Aza-2'-Deoxycytidine) gehört ebenfalls in die Gruppe der demethylierenden Substanzen. Im Jahre 2011 wurde eine Phase III-Studie publiziert, in der

233 Hoch-Risiko-Patienten im Alter > 60 Jahre mit *Low dose* Decitabine oder BSC behandelt wurden. Bei Gesamtansprechraten von 34% (CR 13%, PR 6%, HI 15%) konnte das 1-Jahres-AML-Transformationsrisiko und das PFS signifikant gesenkt werden (Decitabine: 22%, BSC: 33%) [47]. Bei Patienten mit MDS und del(5q) zeigten Lübbert et al. bei 4 von 6 Patienten zytogenetische Remissionen durch Decitabine [48]. Diese guten Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der Veröffentlichung von Kantarjian et al., bei der lediglich 2 von 16 Patienten mit MDS und del(5q) von einer Therapie mit Decitabine profitierten [49].

1.4.2.2 Intensive Chemotherapie und Stammzelltransplantation (SCT)

Intensive Therapieregime sind jüngeren Patienten mit HR-MDS und einem raschen Krankheitsprogress vorbehalten. Es sind Behandlungsoptionen, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher gehen, dabei aber als einzige Möglichkeit dauerhafte Heilungen hervorrufen können. Mit intensiven Chemotherapien lassen sich komplette Remissionen (CR) in 15 - 68% erreichen [50]. Da die Remissionsdauer nur kurz ist, wird zur Verlängerung der Überlebensdauer in den meisten Fällen eine allogene Blutstammzelltransplantation (HSCT) angeschlossen. Das Hauptproblem der allogenen SCT ist die therapiebedingte Mortalität, die nach Studienlage zwischen 37 und 50% beträgt. Das 3-Jahres krankheitsfreie Überleben dagegen konnte auf 36 - 56% angehoben werden [51-53]. Durch dosisreduzierte Konditionierungskonzepte kann diese Therapieform neuerdings auch älteren Patienten (65 - 70 Jahre) zugänglich gemacht werden [54, 55]. Bei Patienten mit NR-MDS wurde eine Senkung der Gesamtüberlebenszeit durch eine allogene SCT festgestellt und kann daher nicht empfohlen werden [30]. Ähnliches zeigte eine Studie mit del(5q) MDS-Patienten [56]. Bei den Patienten mit isolierter del(5q) Aberration, die sich überwiegend im Stadium einer RA befanden, waren 35% nach 1 Jahr verstorben und 63% der Überlebenden litten an einer chronischen GvHD. Bei den fortgeschritteneren MDS mit del(5q) und Zusatzaberration waren 79% nach Jahr verstorben [56].

1.4.3 Cytarabin in niedrig dosierter Form (LD Ara-C)

Cytarabin (Ara-C) ist ein Isomer des Nukleosids Cytidin und wirkt als Antimetabolit über eine Störung der DNA-Replikation. Hierbei kommt der Hemmung der DNA-Polymerase alpha durch das in die aktive Form überführte Ara-CTP eine entscheidene Rolle zu [57]. Der primäre Einsatz dieses Wirkstoffes war in höherer Dosis (100 - 3000 mg/m² Körperoberfläche) zunächst den akuten Leukämien vorbehalten [58-61]. Ab Mitte der 1980 er Jahre wurde Cytarabin bei myelodysplastischen Syndromen eingesetzt, wobei niedrige Dosen verabreicht

wurden (20 mg/m² KOF) [62-65]. Zunächst wurde Cytarabin vor allem bei den fortgeschrittenen MDS mit erhöhtem Blastenanteil (RAEB, RAEB-T) eingesetzt [66].

Dabei erreichte man Gesamtansprechraten von 40%, darunter komplette Remissionsraten in 20%. Die Frühmortalitätsrate betrug jedoch 10 - 25%. Remissionen hielten im Mittel ein Jahr an. Ob sich durch den Einsatz von Cytarabin eine Verbesserung der Überlebensrate gegenüber BSC ergab, wurde kontrovers diskutiert [67].

Der Therapie mit niedrigdosiertem Cytarabin bei HR-MDS wird heute keine wesentliche Bedeutung mehr beigemessen, seit in einer 2010 erschienenen Studie von Fenaux und Mitarbeitern der Vergleich von Azacytidine versus LD Ara-C bei 94 Patienten mit fortgeschrittenen MDS (HR-MDS) durchgeführt wurde. Hierbei zeigten sich bei den 45 mit Azacytidine behandelten Patienten deutlich ausgeprägtere und längerfristige hämatologische Ansprechraten trotz weniger Hämatotoxizität und selteneren Hospitalisationen als bei den 49 mit LD Ara-C behandelten Patienten [68].

Bei Frühformen der MDS fand niedrigdosiertes Cytarabin erstmals seinen Einsatz bei del(5q) MDS [69]. Juneja et al. konnten 5 Patienten mit einem klinisch typischen 5q-Syndrom, von denen 4 bereits frustriert vortherapiert waren, mit *Low dose* Ara-C in einer Dosierung von 2 x 20 mg/m² täglich s.c. erfolgreich behandeln [69]. Nach dem ersten hämatologischen Ansprechen kam es teilweise zu Rezidiven der Transfusionspflicht, die durch erneute Therapiekurse wiederholt in Remissionen gebracht werden konnten. Insgesamt konnten somit bei den 5 Patienten 9 komplette Remissionen (CR) und eine partielle Remission (PR) erreicht werden. Die Dauer der ersten hämatologischen Remissionen lag im Bereich von 3 bis > 30 Monaten. Zwei der Patienten erreichten eine transfusionsfreie Zeit von 29 und 30 Monaten nach dem ersten LD Ara-C Kurs. Bei zwei Patienten konnten nach wiedereingetretener Transfusionspflicht erneut Remissionen mit 16-monatiger und 18-monatiger Dauer erzielt werden [69].

1.5 Aufgabenstellung und Zielsetzung der Arbeit

Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, die eine Deletion am langen Arm von Chromosom 5 aufweisen, sind bisher üblicherweise nur mit supportiver Therapie behandelt worden. Der immunmodulierende Wirkstoff Lenalidomid ist seit dem Jahr 2005 in den USA speziell zur Therapie des MDS mit del(5q) zugelassen. Eine Marktzulassung innerhalb der EU erfolgte 2013. Das Nebenwirkungsspektrum reicht von WHO Grad IV Leukozytopenien und Thrombozytopenien einerseits bis zu Thrombosen, Hypothyreose, Pruritus, Muskelkrämpfen, Hautausschlag, Durchfällen und Verstopfungen andererseits.

Niedrigdosiertes Cytarabin ist in der Vergangenheit bereits bei MDS in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt worden, obwohl die Behandlung jedoch im Allgemeinen nur eine limitierte Wirksamkeit zeigt. Bei del(5q) Anomalie allerdings sind langjährige Remissionen beschrieben worden [69, 70]. Die Therapie ist jedoch ebenfalls mit einer höhergradigen Hämatoxizität verbunden und bedarf einer sorgfältigen Therapiesteuerung. Außerhalb der Hämatoxizität treten bei niedrigdosierter Therapie kaum Nebenwirkungen auf.

Die Zielsetzung dieser retrospektiv epidemiologischen Dissertation ist die Aus- und Bewertung der Therapie von 17 Patienten mit MDS und del(5q) mit niedrigdosiertem Cytarabin (*Low dose Ara-C*, LD Ara-C).

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Welcher Prozentsatz der behandelten Patienten profitiert von einer Therapie mit *Low dose Ara-C* und stellt diese Behandlung eine wichtige Therapiealternative dar?
- Mit welchen Nebenwirkungen und Komplikationen ist zu rechnen und wie ist deren Ausprägungsgrad?
- Hat das Stadium der Erkrankung Einfluss auf die Ansprechraten?
- Wann ist der beste Zeitpunkt für die Therapieeinleitung?
- Kann die Gesamtprognose der Patienten mit dieser Therapie günstig beeinflusst werden?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Zur Durchführung dieser Promotionsarbeit wurden die klinischen Daten von 17 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms mit del(5q) Aberration und mindestens einer durchgeführten Therapie mit *Low dose* Ara-C retrospektiv ausgewertet. Diese Patienten wurden anhand des morphologischen Knochenmarkregisters des St. Johannes-Hospitals in Duisburg (Priv. Doz. Dr. A. Giagounidis / Prof. Dr. C. Aul) rekrutiert. In diesem Krankenhaus wird seit Januar 2002 bei der Untersuchung von Knochenmarkpunkaten regelmäßig eine Zytogenetik durchgeführt. Seitdem wurde bei 994 Patienten die Diagnose eines MDS (nach WHO) gestellt, wobei in 97 Fällen eine 5q-Deletion nachgewiesen werden konnte. Dies entspricht einem Prozentsatz von 10,2% del(5q) MDS-Patienten an der Gesamtzahl der MDS. Damit liegt der Anteil an del(5q) MDS im Knochenmarkregister des St. Johannes-Hospitals höher als es die publizierten Prozentzahlen von 5-7,5% erwarten lassen [8, 19, 24]. Dies beruht auf der Tatsache, dass die Arbeitsgruppe um PD Dr. Aristoteles Giagounidis zum damaligen Zeitpunkt ein besonderes wissenschaftliches Interesse an der Erforschung der del(5q) MDS aufwies und deshalb viele Patienten präferentiell in dieses Klinikum eingewiesen wurden. Die überwiegende Zahl der Patienten mit del(5q) MDS, die im Knochenmarkregister erfasst sind, wurden innerhalb nationaler und internationaler Studien behandelt. Die hier beschriebenen 17 Patienten erfüllten nicht die Ein- und Ausschlusskriterien für die o.g. Studien oder stellten sich am Klinikum vor, noch bevor eine klinische Studie aktiviert war. Auch Patienten, bei denen nach Studienteilnahme keine sinnvolle Therapieoption vorlag, wurde eine Alternativtherapie mit Cytarabin angeboten, die sowohl ambulant, als auch stationär durchgeführt werden konnte. Dabei wurden nicht ausschließlich Patienten mit einem MDS mit del(5q) im Sinne der WHO eingebunden, sondern auch Patienten mit komplexen Karyotypen sowie erhöhtem medullären Blastenanteil.

Hierbei wurde die von Van den Berghe und anderen Autoren vorgeschlagene weitaus breitere Definition des MDS mit del(5q) herangezogen [71].

In der vorliegenden Arbeit wurden diese Patienten als del(5q) MDS zusammengefasst, da eine genauere Aufteilung in Subpopulationen bei der eingeschränkten Zahl an Patienten nicht sinnvoll war. Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Kriterien der WHO von 2008 [4]. Demzufolge lag die Grenze zur AML bei 20% Blastenanteil im KM. Somit handelt es sich bei der

untersuchten Patientenpopulation nicht um eine homogene Studiengruppe, sondern um ein Kollektiv an Patienten, das die Realität des klinischen Alltags außerhalb klinischer Studien oder nach Versagen von Studienoptionen darstellt.

Zur Auswertung der Dissertation wurden Inhalte der ambulanten und stationären Patientenakten, Knochenmarkbeurteilungen und Laborbefunde benutzt. Zur Fertigstellung der Patientinformationen wurden zusätzlich sowohl schriftliche als auch mündliche Informationen von den weiterbehandelnden, niedergelassenen hämatologischen und allgemeinmedizinischen Kollegen integriert. Diese retrospektive, epidemiologische Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein beurteilt (Eingang: 31.05.2013, lfd. Nummer: 41-2013). Ethische Bedenken gegen die Auswertung des Datenmaterials bestanden nicht.

2.2 Ein – und Ausschlusskriterien

Da es sich um eine Fall-Kohorten-Analyse handelt, haben formale Ein- und Ausschlusskriterien bei Therapieeinleitung nicht vorgelegen.

Therapiert wurden Patienten jedoch unter folgenden Voraussetzungen:

- Zytologisch nachgewiesenes primäres oder sekundäres myelodysplastisches Syndrom (nach Kriterien der WHO) mit zytogenetisch diagnostizierter 5q-Deletion (mit oder ohne Zusatzdeletionen)
- Hb < 10 g/dl oder transfusionspflichtiger Anämie oder Neutropenie < 1000/μl oder Thrombozytopenie < 50000/μl
- Alter > 18 Jahren
- Blastenanteil bis 20% (RCUD, RARS, RCMD, RCMD-RS, RAEB I und RAEB II nach WHO)
- Jegliche Art von Vortherapien waren erlaubt

Nicht mit niedrigdosiertem Cytarabin behandelt wurden Patienten mit:

- Blastenanteil > 20% im Knochenmark (RAEB-T und AML)
- CMML nach FAB
- Schwerwiegenden Organdysfunktionen (Leber- und Nierenfunktionsparameter > 2,5 fach über dem oberen Referenzwert; Herzinsuffizienz NYHA III/IV)
- Chronischen Infektionen (HIV, chronische Hepatitis B/C)
- Blutungsneigung

2.3 Begutachtung des Knochenmarks

Die zytologische Begutachtung der Knochenmarkausstriche erfolgte im zytologischen Labor des St. Johannes Hospitals Duisburg-Hamborn (PD Dr. A. Giagounidis).

Für den Nachweis eines myelodysplastischen Syndroms wurden technisch einwandfreie Knochenmarkausstriche gefordert. Die Ausstriche wurden nach Pappenheim gefärbt und mussten eine ausreichende Zellularität zur Begutachtung aufweisen. Des Weiteren wurden zytochemische Zusatzfärbungen (MPO, NSE, Berliner Blau, Eisenfärbung) angefertigt. Zum Kriterium „Dysplasie“ wurden typische dysplastische Veränderungen in mindestens 10% der Zellen einer Zellreihe gefordert [5]. Zum Nachweis einer RARS oder RCMD-RS musste der Anteil von Ringsideroblasten mindestens 15% der erythroiden Vorstufen im KM betragen.

Die histologische Aufarbeitung des Knochenmarks wurde von dem Institut für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. H. Kreipe) der Medizinischen Hochschule Hannover vorgenommen. Die zytogenetische und molekularzytogenetische Befundung der Knochenmarkaspirate erfolgte durch das Institut für Zell- und Molekularpathologie (Direktor: Prof. Dr. B. Schlegelberger) oder das Labor für spezielle Leukämiediagnostik des Klinikums der Ludwig-Maximilian-Universität München und das Labor für spezifische Leukämiediagnostik des Klinikums der Universität Münster.

Der zytogenetische Nachweis einer chromosomalen Aberration musste zur Diagnosestellung in mindestens 2 von 20 Metaphasen des Knochenmarks nachweisbar sein.

Die molekularzytogenetische FISH-Untersuchung als weiterführende Untersuchungsmethode zur spezifischen Identifikation gezielter chromosomaler Strukturen wurde nicht regelhaft durchgeführt. Für diese Untersuchung werden spezielle Sonden für die jeweiligen Chromosomen oder Genorte eingesetzt. Hierbei können, im Gegensatz zur Chromosomenbänderungsanalyse auch Interphasekerne verwendet werden.

2.4 Begutachtung des Blutes

Die Begutachtung der peripheren Blutausstriche erfolgte größtenteils im eigenständigen hämatologischen Labor des St. Johannes Hospitals. Im Zentrallabor des Klinikums wurden standardmäßig folgende Laborparameter bestimmt: Großes Blutbild, Anteil der Retikulozyten, Elektrolyte, LDH, Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin), Nierenretentionsparameter (Kreatinin und errechnete GFR), Gerin-

nungswerte (PTT, INR, Fibrinogen), Ferritin, Vitamin B12 und Folsäure sowie Serumeiweißelektrophorese.

2.5 Ansprechkriterien

Das Ansprechen der Patienten wurde nach den Kriterien der *International Working Group on Response in myelodysplastic syndromes* (IWG 2006) durchgeführt. Die vier Aspekte des Therapieansprechens umfassen [72]:

- Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufes (*Altering Disease Natural History*)
- Hämatologisches Ansprechen (*Hematologic Response*)
- Zytogenetisches Ansprechen (*Cytogenetic Response*)
- Lebensqualität (*Quality of life*)

2.5.1 Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufes (*Altering Disease Natural History*):

Die IWG 2006 unterscheidet 9 Kriterien für das Ansprechen. Die Kriterien der kompletten Remission (CR) und der partiellen Remission (PR) beinhalten sowohl Verbesserungen der Knochenmarkbefunde, als auch der peripheren Blutzellparameter.

Für die komplette Remission (CR) wird der Nachweis von weniger als 5% Myeloblasten im Knochenmark mit fehlendem Nachweis von Dysplasien jeglicher Zellreihen gefordert. Daneben muss es im peripheren Blutbild zu einer Anpassung der drei Zellreihen an annähernd physiologische Werte gekommen sein (Hämoglobinwert von mindestens 11 g/dl, Thrombozytenwert mindestens $100 \times 10^9/l$ und Neutrophilenwert von $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (nach IWG 2000 $1,5 \times 10^9/l$)). Die partielle Remission (PR) beinhaltet, neben der zuvor geforderten Normalisierung der peripheren Blutzellparameter, eine Reduktion der Myeloblasten von mindestens 50% oder eine Abstufung auf einen niedrigeren FAB-Typ bei initial erhöhtem Blastenanteil. Nach IWG 2006 muss eine Verbesserung für mindestens 4 Wochen bestehen. Diskrete residuelle Dysplasien der Zellreihen werden toleriert, da diese als Folge einer zuvor durchgeführten Therapie zunächst bestehen bleiben können ohne als Residuum eines MDS zu gelten. Als *Stable Disease* wird eine Progressions-freie Zeit für mindestens 8 Wochen verlangt, *Failure* bezeichnet einen Krankheitsprogress (Zunahme der Zytopenien, Zunahme der Myeloblasten im KM oder Erhöhung der FAB-Kategorie) oder Versterben unter der Therapie. Ein Rückfall (*Relapse*) liegt vor, wenn es zu einer Reduktion der Thrombozyten oder

Granulozyten um mindestens 50% oder eine Reduktion des Hämoglobins um 1,5 g/dl in Bezug zum maximalen Remissionsergebnis bzw. ein Wiederauftreten der Transfusionspflichtigkeit auftritt, oder der Blastenanteil auf den prätherapeutischen Wert ansteigt. Kommt es unter der Therapie zu einer Vermehrung der Myeloblasten um mindestens 50%, kombiniert mit einer Reduktion von Thrombozyten oder Granulozyten um mindestens 50% oder eine Reduktion des Hämoglobins um 2 g/dl in Bezug zum maximalen Remissionsergebnis bzw. ein Wiederauftreten der Transfusionspflichtigkeit, so spricht man von einer Krankheitsprogression (*Disease Progression*).

2.5.2 Hämatologisches Ansprechen (*Hematologic Response*)

Das hämatologische Ansprechen betrifft die therapieinduzierte Verbesserung der 3 Zellreihen im peripheren Blut über mindestens 8 Wochen. Diese Ansprechkriterien sind vor allem bei den Niedrig-Risiko-MDS-Erkrankten entscheidend, da diese naturgemäß selten einen erhöhten Blastenanteil aufweisen. Die IWG-Kriterien unterteilten die Ansprechkriterien des hämatologischen Ansprechens (*hematologic improvement*, HI) in eine *Erythroid Response* (HI-E nach IWG 2006), wenn bei einem prätherapeutischen Hämoglobin von unter 11 g/dl eine Steigerung um mindestens 1,5 g/dl eintritt oder sich die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate um mindestens 2 pro 4 Wochen reduziert hat, wobei bei den prätherapeutisch verabreichten Konzentraten nur diejenigen zählen, welche bei einem Hb von unter 9 g/dl transfundiert wurden. Von einem Thrombozytenansprechen (*Platelet Response*, HI-P) spricht man, wenn sich bei prätherapeutisch über $20 \times 10^9/l$ Thrombozyten eine absolute Steigerung um $30 \times 10^9/l$ ergibt, oder wenn bei prätherapeutisch unter $20 \times 10^9/l$ nach der Therapie $\geq 20 \times 10^9/l$ nachgewiesen werden können sowie insgesamt eine Steigerung der Thrombozytenzahlen um mindestens 100% auftritt. Ein Ansprechen der Granulozyten (*Neutrophil Response*, HI-N) liegt vor, wenn sich nach der Therapie entweder die absolute Neutrophilenzahl verdoppelt oder um mindestens $0,5 \times 10^9/l$ gesteigert hat. Schlussendlich spricht man von einer *Progression* oder einem *Relapse* nach HI, wenn Granulozyten oder Thrombozyten nach maximaler Steigerung um 50% fallen, der Hb nach maximalem Ansprechen um 1,5 g/dl fällt oder eine erneute Transfusionspflichtigkeit einsetzt.

2.5.3 Zytogenetisches Ansprechen (*Cytogenetic Response*)

Das zytogenetische Ansprechen betrifft die Reduktion der Anzahl der Metaphasen oder den Verlust einer vorher nachgewiesenen chromosomalen Aberration. Man spricht von einem kompletten zytogenetischen Ansprechen, wenn eine chromosomale Aberration im Karyotyp

verschwindet und sich zu dem Zeitpunkt keine neue Aberration ausgebildet hat. Bei partiellem zytogenetischen Ansprechen liegen posttherapeutisch nur noch $\leq 50\%$ der zuvor nachweisbaren abnormen Metaphasen vor.

2.5.4 Lebensqualität (*Quality of Life*)

Die Steigerung der Lebensqualität ist zentrales Ziel der supportiven Therapie und erhält zunehmend Einzug in die klinischen MDS-Studien. Die üblicherweise verwendeten Objektivierungsverfahren sind die von der *European Organisation For Research And Treatment Of Cancer* (EORTC) erstellten Lebensqualitätsbögen, welche vom Patienten ausgefüllt werden.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen der betreffenden Daten wurden EDV-gestützt mit dem Programm SPSS durchgeführt. Es wurden Überlebenskurven zur Abschätzung der Überlebenschance durch Verwendung des Verfahrens nach „Kaplan und Meier“ angefertigt, wobei ausschließlich der Todeszeitpunkt gewertet wurde. Eine Zensurierung wurde für diejenigen Patienten vorgenommen, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (15.11.2012) noch lebten.

Folgende Endpunkte kamen zur graphischen Darstellung:

- Gesamtüberleben (ab Erstdiagnose)
- Gesamtüberleben (ab Therapiebeginn)
- AML-Progression (ab Erstdiagnose)
- AML-Progression (ab Therapiebeginn)
- Dauer der Transfusionsfreiheit der *Responder*
- Progressionsfreie Zeit

Die Gesamtüberlebensrate (ab Erstdiagnose) wurde definiert als Zeitraum zwischen Diagnosestellung des MDS bis zum Tod oder dem letzten Datum des Betrachtungszeitraumes am 15.11.2012. Folglich wurde bei der Gesamtüberlebensrate (ab Therapiebeginn) der Tag der ersten Verabreichung von LD Ara-C als Beginn des Zeitraumes verwendet. Alle Tode, unabhängig ob MDS-assoziiert oder nicht, wurden als Endpunkt des Intervalls angegeben. Die AML-Progression (ab Erstdiagnose) wurde definiert als Zeitraum zwischen Diagnosestellung

und zytologischem Nachweis einer akuten Leukämie. Dementsprechend war die AML-Progression (ab Therapiebeginn) die Zeitspanne zwischen Einsetzen der Behandlung mit LD Ara-C und AML-Nachweis. Als *Responder* wurden die Patienten bezeichnet, die ein Ansprechen nach IWG aufwiesen. Die transfusionsfreie Zeit wurde als Intervall zwischen letztmalig erfolgter Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bis zum Datum der erneuten Durchführung einer Transfusion angegeben. Definitionsgemäß kann das Wiedereinsetzen der Transfusionsbedürftigkeit unter Therapie auch als *Relapse* nach IWG bezeichnet werden. Die letzte Grafik nach „Kaplan und Meier“ stellt schließlich die progressionsfreie Zeit dar. Diese wurde definiert als Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und Nachweis eines Krankheitsprogresses im Sinne einer Verschlechterung innerhalb der FAB- oder WHO- Klassifikation.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die klinischen Daten von 17 Patientinnen und Patienten mit MDS und del(5q) Aberration ausgewertet. Das Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs betrug weiblich zu männlich 3:1 (13:4). Der Zeitpunkt der Erstdiagnose des MDS schwankte zwischen 1996 und 2010. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose lag zwischen 42 Jahren und 80 Jahren (Median: 65 Jahre). Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Einleitung des 1. Kurses *Low dose* Ara-C variierte zwischen 2 Wochen und 58 Monaten (Median: 19 Monate). Das mediane Alter der Patienten bei Therapieeinleitung betrug 65 Jahre (44 - 81). Zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung befanden sich 2 Patienten noch im Stadium eines MDS mit isolierter del5(q) nach den Kriterien der WHO (11,7%).

3.1 Diagnose- und Prognoseeinteilungen

Bei der Gesamtbetrachtung wurden die 17 untersuchten Patienten zunächst anhand der Diagnosekriterien der FAB- und der WHO-Klassifikation (2008) sowie der Prognosecores IPSS und IPSS-R eingeteilt. Erfreulicherweise konnte auch eine lückenlose Verfolgung der Patientendaten bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfolgen. Dadurch konnten sowohl die entsprechenden Einteilungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, als auch des Therapiebeginns in einer Grafik aufgezeigt werden. Die Diagnoseverteilung nach FAB zum Zeitpunkt von Erstdiagnose und Therapieeinleitung gibt folgendes Diagramm wieder (Abb.6):

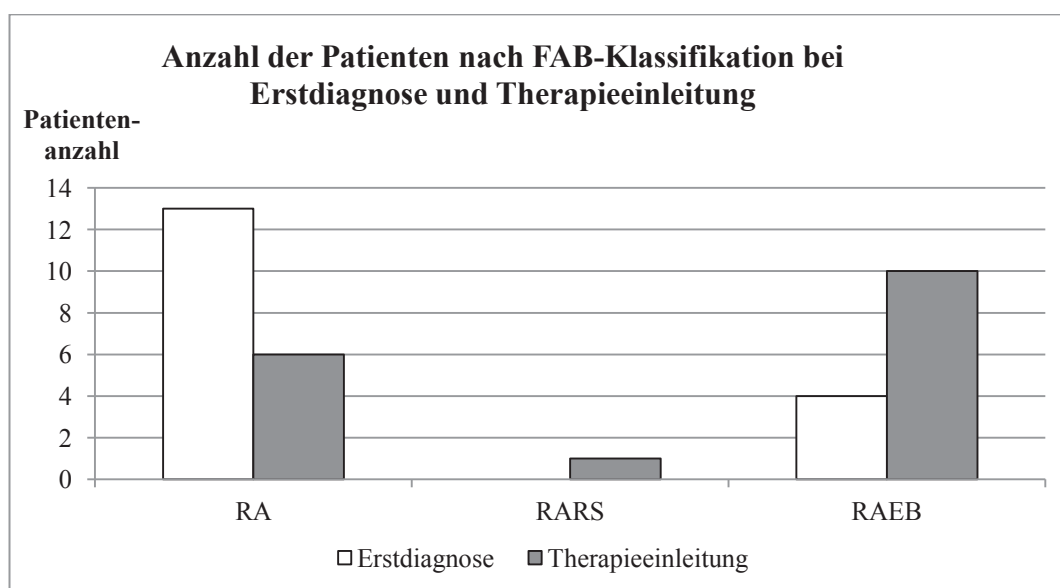


Abb. 5: Diagnoseverteilung nach FAB-Klassifikation

Es befanden sich zum Zeitpunkt der Einleitung des 1. Kurses LD Ara-C 6 Patienten (35,3%) im Stadium RA, 1 Patient (5,9%) im Stadium RARS und 10 Patienten (58,8%) im Stadium RAEB nach FAB-Klassifikation. Dagegen waren bei ED 13 Patienten (76,5%) im Stadium RA und lediglich 4 Patienten (23,5%) im Stadium RAEB.

Die Verteilung nach Diagnoseeinteilung der WHO (2008) wird in folgendem Blockdiagramm wiedergegeben (Abb.7):

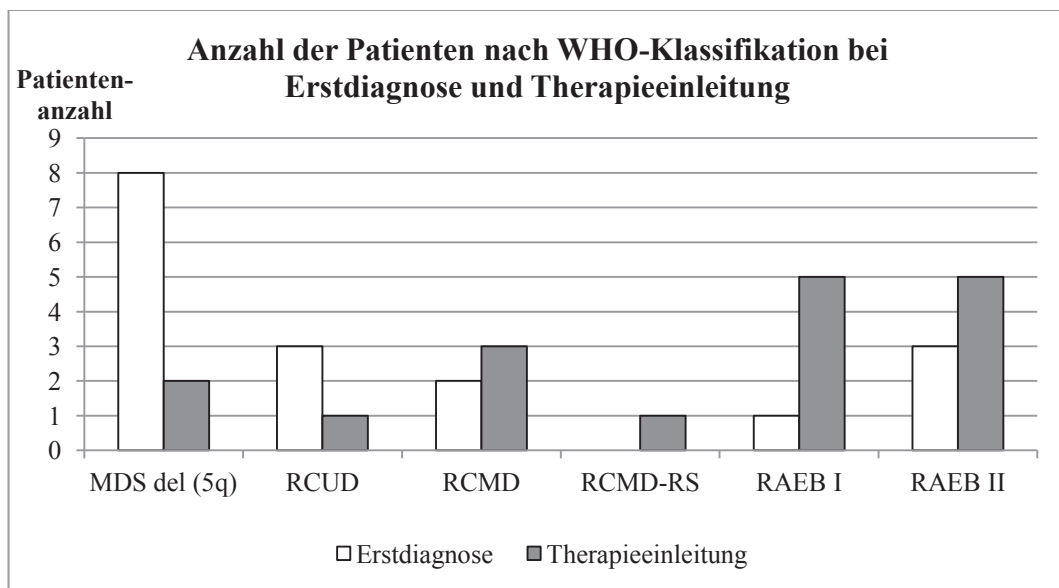


Abb. 6: Diagnoseverteilung nach WHO-Klassifikation

Prätherapeutisch befanden sich 2 Patienten (11,8%) im Stadium eines MDS mit isolierter del(5q), 1 Patient (5,9%) im Stadium einer RCUD, 3 Patienten (17,6%) im Stadium RCMD, 1 Patient (5,9%) im Stadium RCMD-RS, 5 Patienten (29,4%) im Stadium RAEB I und weitere 5 Patienten (29,4%) im Stadium RAEB II.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 8 Patienten (47,1%) im Stadium MDS mit del(5q), 3 Patienten (17,6%) im Stadium RCUD, 2 Patienten (11,8%) im Stadium RCMD, 1 Patient (5,9%) im Stadium RAEB I und 3 Patienten (17,6%) im RAEB II-Stadium.

Nach dem IPSS ergibt sich folgende prozentuale Verteilung bei den untersuchten Patienten (Abb.8):

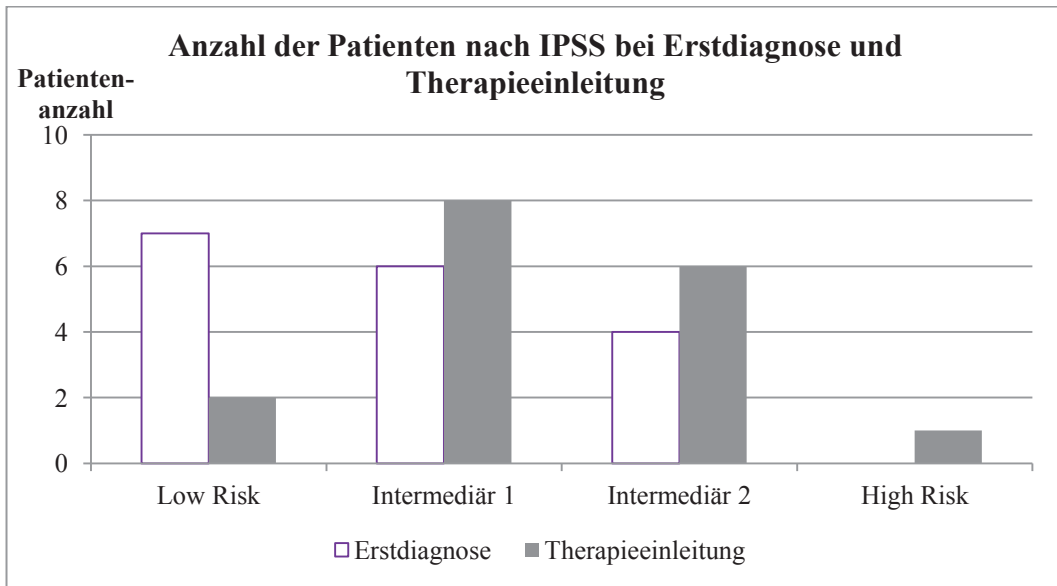


Abb. 7: Prognoseverteilung nach IPSS

Prätherapeutisch befanden sich lediglich 2 Patienten (11,8%) im Stadium *Low Risk*, 8 Patienten (47,1%) befanden sich im Stadium *Intermediate-I*, 6 Patienten (35,3%) im Stadium *Intermediate-II* und ein Patient (5,9%) im Stadium *High Risk*.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 7 Patienten (41,2%) im Stadium *Low Risk*. Die anderen 10 Patienten verteilten sich auf die Intermediär-Stadien, und zwar 6 (35,3%) auf das Stadium *Intermediate-I* und 4 Patienten (23,5%) auf das Stadium *Intermediate-II*. Im Prognosestadium *High Risk* befand sich bei Erstdiagnose keiner der Patienten.

Schlussendlich wurde auch die Einteilung nach dem IPSS-R vorgenommen (Abb.9):

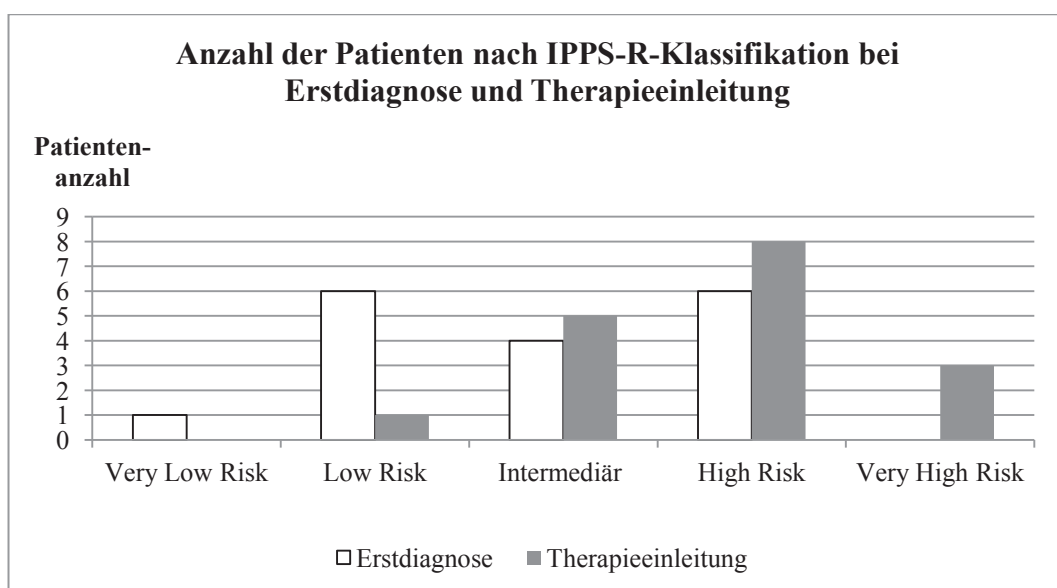


Abb. 8: Prognoseverteilung nach IPSS-R

Nach den Einteilungskriterien des IPSS-R befanden sich vor der Therapie 1 Patient (5,9%) im Stadium *Low Risk*, 5 Patienten (29,4%) im Stadium *Intermediate Risk*, 8 Patienten (47,2%) im *High Risk*-Stadium und 3 der 17 Patienten (17,7%) im Stadium *Very High Risk*. Auch hier konnte retrospektiv die Einteilung in das Stadium des IPSS-R zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MDS vorgenommen werden.

Analog zu den vorherigen Grafiken veränderte sich auch hier das Bild in der Weise, dass die Stadien der besseren Prognosen überwiegen. Im Einzelnen waren 1 Patient (5,9%) im Stadium *Very low Risk*, 6 Patienten (35,4%) im Stadium *Low Risk*, 4 Patienten (23,6%) im *Intermediate Risk*-Stadium und 6 der 17 Patienten (35,4%) bereits im Stadium *High Risk*.

Folgende Darstellung fasst die Befunde der Patienten vor Einleitung der Therapie mit LD Ara-C zusammen:

Miterfasst sind Alter des Patienten, Geschlecht, Erstdiagnose, FAB-, WHO-, IPSS- und IPSS-R- Stadium.

Pat.	a.	f/m	ED	FAB	WHO	IPSS	IPSS-R
1	64	f	12/1998	RAEB	RAEB I	<i>Intermediate Risk 1 (Score 1)</i>	<i>High Risk (Score 5,5)</i>
2	71	f	12/2006	RAEB	RAEB II	<i>High Risk (Score 3)</i>	<i>Very High Risk (Score 7)</i>
3	61	f	10/2002	RAEB	RAEB I	<i>Intermediate Risk 1 (Score 0,5)</i>	<i>Intermediate Risk (Score 4,5)</i>
4	75	m	08/2004	RAEB	RAEB II	<i>Intermediate Risk 2 (Score 2)</i>	<i>Very High Risk (Score 7,5)</i>
5	61	f	05/1999	RA	RCUD	<i>Intermediate Risk 1 (Score 0,5)</i>	<i>Intermediate Risk (Score 3,5)</i>
6	63	f	10/1998	RA	RCMD	<i>Intermediate Risk 1 (Score 0,5)</i>	<i>Intermediate Risk (Score 3,5)</i>
7	59	m	02/2003	RAEB	RAEB II	<i>Intermediate Risk 2 (Score 1,5)</i>	<i>High Risk (Score 5,5)</i>
8	65	f	09/2007	RAEB	RAEB II	<i>Intermediate Risk 2 (Score 1,5)</i>	<i>High Risk (Score 5,5)</i>
9	71	f	08/2006	RAEB	RAEB II	<i>Intermediate Risk 2 (Score 1,5)</i>	<i>High Risk (Score 5,5)</i>
10	75	m	04/2002	RAEB	RAEB I	<i>Intermediate Risk 2 (Score 1,5)</i>	<i>High Risk (Score 6)</i>
11	44	f	02/2000	RA	MDS mit del (5q)	<i>Low Risk (Score 1)</i>	<i>Low Risk (Score 2,5)</i>
12	49	f	03/1996	RA	MDS mit del (5q)	<i>Low Risk (Score 1)</i>	<i>Intermediate Risk (Score 3,5)</i>
13	81	m	03/2009	RA	RCMD	<i>Intermediate Risk 1 (Score 1)</i>	<i>Intermediate Risk (Score 4)</i>
14	54	f	11/2010	RAEB	RAEB I	<i>Intermediate Risk 1 (Score 1)</i>	<i>High Risk (Score 5,5)</i>
15	67	f	12/2009	RAEB	RAEB I	<i>Intermediate Risk 1 (Score 0,5)</i>	<i>High Risk (Score 4,5)</i>
16	66	f	08/2002	RARS	RCMD-RS	<i>Intermediate Risk 2 (Score 1,5)</i>	<i>Very High Risk (Score 7)</i>
17	76	f	11/2008	RA	RCMD	<i>Intermediate Risk 1 (Score 0,5)</i>	<i>High Risk (Score 4,5)</i>
Pat.	Patient (Kennziffer)						
a.	Alter bei Therapieeinleitung						
f/m	Geschlecht (f = feminin, m = maskulin)						
ED	Erstdiagnose (Monat/Jahr)						
FAB	Klassifikation gem. FAB (<i>French-American-British Classification</i>)						
WHO	Klassifikation gem. Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)						
IPSS	Klassifikation gem. <i>International Prognostic Scoring System</i>						
IPSS-R	Klassifikation gem. <i>International Prognostic Scoring System - Revised</i>						

Tabelle 9: Prätherapeutische Charakteristika aller Patienten

3.2 Vortherapien

Im Falle des zugrundeliegenden Patientenkollektivs handelte es sich häufig um bereits vortherapierte Patienten. Lediglich 9 Patienten wurden vorher ausschließlich supportiv behandelt. Zu den Vortherapien der 8 weiteren Patienten gehörten in 3 Fällen ATRA, in 2 Fällen Lenalidomid, in einem Fall Thalidomid, Panobinostat, Amifostin und rekombinantes Erythropoetin (EPO), in einem weiteren Fall Valproinsäure und im letzten Fall Dexamethason und Immunglobuline.

Die Gründe für die Beendigung der Vortherapien lagen bei der Therapie mit ATRA in 2 Fällen bei aufgetretenen Nebenwirkungen in Form von Thrombozytopenien. In einem Fall wurde die Therapie mit ATRA wegen fehlendem Ansprechen bei zunehmender Transfusionsfrequenz nach einer 6 ½ monatiger Therapie abgesetzt.

Im Fall der vorherigen Lenalidomid-Therapie kam es in einem Fall zu erheblichen Nebenwirkungen in Form von Diarrhoen, Hauteffloreszenzen, Hashimoto-Thyreoiditis mit Ausbildung einer Hypothyreose und einem toxischen Knochenmarkschaden bei fehlender Reduktion der Transfusionsfrequenz. Im anderen Fall mit Lenalidomid kam es nach 3 Unterbrechungen wegen rezidivierender Neutropenien zum Übergang in eine RAEB I und damit zu einem Progress der Erkrankung. Die anderen Vortherapien wurden allesamt wegen fehlendem hämatologischen Ansprechen aufgegeben.

3.3 Knochenmarkbefunde

Bei allen Patienten konnten für Verlaufsbeurteilungen mehrere Knochenmarkpunktionen angeführt werden. Lediglich in einem Fall ist nach Therapieeinleitung keine weitere Knochenmarkpunktion erfolgt. Der Abstand zwischen Erstpunktion und letzter eruiertbarer Punktion lag zwischen einer Woche und 163 Monaten. Es wurde zwischen einer und 18 Repunktionen pro Patient durchgeführt. Im Anschluss an die Punktion wurde in jedem Fall eine zytologische Begutachtung des Knochenmarksaspirates im zytologischen Labor der St. Johannes Hospitals durchgeführt. In unregelmäßigen Abständen wurden zudem histologische und zytogenetische sowie molekularzytogenetische Befunde erhoben.

3.3.1 Zytologie

Die zytologische Begutachtung der Knochenmarkaspirate wurde in zeitlich unterschiedlichem Abstand vor der Therapieeinleitung und danach vorgenommen und dokumentiert.

Gründe für eine Punktion nach Therapieeinleitung waren:

- Verdacht auf PR/CR/Hi
- Verdacht auf Progression
- Zytogenetische Kontrolle

Zellgehalt: Von den 17 untersuchten Patienten hatten in der letzten Knochenmarkdiagnostik vor Therapieeinleitung mit LD Ara-C 6 Patienten (35,3%) ein hyperzelluläres Knochenmark, 8 Patienten (47,1%) ein normozelluläres Knochenmark und 3 Patienten (17,6%) ein hypozelluläres Knochenmark vorzuweisen.

Verhältnis Granulopoese zu Erythropoese (G/E-Index): Bei den untersuchten Patienten war das Verhältnis von roter zu weißer Blutzellbildung prätherapeutisch nur in 2 Fällen (11,8%) regelrecht. In 10 Fällen (58,8%) war die Blutzellbildung zur Granulopoese verschoben, in 3 Fällen (17,6%) war die rote Blutzellbildung dominierend und in 2 Fällen (11,8%) ließen sich zytologisch aus methodischen Gründen keine Aussagen über den G/E-Index machen.

Ausreifung der drei Zellreihen: Die zytologisch typischen Hinweise auf ein MDS mit del(5q) in Form von charakteristischen Dysplasien der Megakaryopoese waren bei 16 der 17 Patienten (94,1%) in den jeweiligen Knochenmarkaspiraten vor der Therapie mit Ara-C nachweisbar. In einem Fall konnte, aufgrund der Ausbildung einer Knochenmarkfibrose, zytologisch keine intakte Hämatopoese nachgewiesen werden. Die histologische Aufarbeitung der Beckenkammstanze ergab jedoch keine für eine 5q-Deletion typischen Dysplasien der unreifen Megakaryozyten. Dysplasien der Erythro- und Granulopoese waren seltener nachweisbar, in 7 Fällen (41,2%) war die Granulopoese mit deutlichen Dysplasien versehen und in 4 Fällen (23,5%) die Erythropoese.

Anteil Myeloblasten: Der medulläre Blastenanteil ist ein entscheidender Marker in allen Einteilungskriterien der myelodysplastischen Syndrome. In 7 Fällen (41,2%) betrug der Anteil der Blasten an 500 ausgezählten Knochenmarkzellen unter 5%, in 5 Fällen (29,4%) zwischen 5 und 10% und in weiteren 5 Fällen (29,5%) zwischen 10 und 20%.

3.3.2 Zytogenetik:

Alle Patienten wiesen eine Deletion der Bande q31 auf Chromosom 5 auf. Bei 8 der 17 untersuchten Patienten (47,1%) lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine isolierte Deletion (5q)

vor. Die restlichen 9 Patienten (52,9%) hatten mindestens zwei chromosomale Aberrationen, wobei in 7 Fällen (41,2%) prätherapeutisch zwei Aberrationen nachweisbar waren. Bei diesen 7 Patienten stellte die Trisomie des Chromosoms 21 als numerische Aberration mit 3 Fällen die häufigste zusätzliche Aberration dar. Dies entspricht auch der Häufigkeitsverteilung in der Literatur. Bei den anderen 4 Patienten mit insgesamt 2 chromosomalen Aberrationen waren es neben der Deletion des Chromosoms 5 in jeweils einem Fall eine zusätzliche Translokation t(3;10) und eine Deletion des langen Arms von Chromosom 9, in einem weiteren Fall eine zusätzliche Deletion 11 (q23) sowie bei der letzten Patientin eine zusätzliche Trisomie des Chromosoms 8.

In 2 Fällen (11,8%) waren zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung mehr als 2 chromosomale Aberrationen vorhanden. In einem Fall waren es neben der Deletion am Chromosom 5 eine Deletion am Chromosom 1 und eine Insertion (11;X). Im letzten Fall herrschte ein Karyotyp mit multiplen Chromosomenbeteiligungen vor. Hierzu zählten Veränderungen von Chromosom 3, 5, 7, 8, 11, 17, 20 und der Nachweis dreier Markerchromosomen (abnorme, nicht-identifizierbare Chromosomen).

3.3.3 FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung):

Bei 11 der 17 Patienten (64,7%) wurden in unterschiedlichem Abstand vor dem 1. Kurs Ara-C FISH-Analysen durchgeführt.

Im schwersten Fall waren 80 der 100 untersuchten Interphasekerne von einer del(5q) Aberration betroffen, im leichtesten Fall lediglich 5 von 100. Der *cut-off*-Wert des Labors liegt bei 5/100 Zellen. In 5 Fällen (29,4%) konnten retrospektiv keine Informationen über eventuelle FISH-Analysen vor Therapieeinleitung eingeholt werden. Im Verlauf wurden nach Therapie-durchführung bei 11 der 17 Patienten FISH-Untersuchungen ausgewertet.

Bei 10 der 17 Patienten gab es sowohl prä- als auch posttherapeutische Ergebnisse. Von diesen 10 Patienten gab es in 9 Fällen den Nachweis einer Reduktion des mit einer del(5q) Aberration versehenen Zellklons durch die Therapie. Bei 1 Patientin wurde trotz LD Ara-C Behandlung nach der Therapie eine höhere Prozentzahl entarteter Zellklone nachgewiesen als zuvor. Interessanterweise fand bei dieser Patientin weder ein laborchemisches, noch ein zytologisches oder zytogenetisches Ansprechen statt.

Bei den 9 Patienten mit Verminderung der Prozentzahl in der FISH hatten 5 Patienten mindestens ein hämatologisches Ansprechen (HI-E) gezeigt.

Im Folgenden werden die Knochenmarkbefunde vor Therapieeinleitung zusammenfassend dargestellt:

Pat.	Zell- gehalt	G/E- Index	Dysplasien	Karyotyp	FISH	Blasten
1	↑↑↑	NA	1 (Th)	46, XX, del (5)(q13q31) [25]	80/100	9%
2	↑↑↑	E	3	46, XX, del (1) (p13p35), del (5) (q15q33), ins (11;X) (q23p21p22) [15]	79/100	15-20%
3	↓↓↓	G	1 (Th)	46, XX, del (5)(q14q34) [14] 46, XX [11]	5/100	5-10%
4	→→→	G	1 (Th)	46, XY, del (5) (q13q33) [13] / 46, XY, del (5) (q13q33), t (3;10) (q26q11) [3]	62/100	11%
5	↓↓↓	NA	NA	47, XX, del (5)(q15q33)+ 21 [15]	60/100	<5%
6	↑↑↑	G	2 (Th, Gr)	47, XX, del (5)(q13q33)+ 21 [9] 46, XX [2]	64/100	<5%
7	→→→	Norm	1 (Th)	46, XY, del (5)(q14q34) [19] 46, XY [5]	49/100	11%
8	↑↑↑	G	3	46, XX, del (5)(q12q34) [20]	NA	19%
9	↓↓↓	G	3	46, XX, del (5)(q14q34) [21]	NA	11%
10	→→→	G	1 (Th)	46, XY, del (5)(q14q34)del (9)(q21q33) [22]	25/100	8%
11	↑↑↑	G	1 (Th)	46, XX, del (5)(q13q31) [20]	55/100	2%
12	→→→	G	1 (Th)	46, XX, del (5)(q14q34)	NA	<5%
13	→→→	G	2 (Th, Gr)	46, XY, del (5) (q13q33) / 47, XY, del (5) (q13q33) + 21 [4] / 46, XY [4]	NA	4%
14	↑↑↑	E	1 (Th)	46, XX, del (5) (q15q33), del (11) (q23) [20] / 46, XX, del (11) (q23) [2] / 46, XX [3]	NA	5-10%
15	→→→	Norm	1 (Th)	46, XX, del (5)(q14q34) [20] 46, XX [5]	NA	7%
16	→→→	E	3	46, XX, add (3) (q26), del (5) (q14q34), - 7, + 8, add 11 (p15), - 17, - 20, + mar 1 - 3 [cp12] / 46, XX [3]	19/100	4%
17	→→→	G	2 (Th, Gr)	46, XX, del (5) (q14q34) [17] / 47, XX, del (5) (q14q34), + 8 [5] / 46, XX [6]	54/100	4,5%
↑↑↑ = Hyperzellulär →→→ = Normozellulär ↓↓↓ = Hypozellulär G/E - Index = Verhältnis Granulopoese zu Erythropoese G = zu Granulopoese verschoben E = zu Erythropoese verschoben Th = Thrombozyten Gr = Granulozyten NA = Nicht angegeben						

Tabelle 10: Prätherapeutische Knochenmarkbefunde

3.4 Laborbefunde

Das Leitsymptom der myelodysplastischen Syndrome ist in den meisten Fällen eine isolierte Anämie. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn es sich um eine niedrigmaligne Form handelt, beispielsweise die Refraktäre Anämie oder das MDS mit isolierter del(5q). Seltener sind Formen mit isolierter Neutropenie, isolierter Thrombozytopenie, Bi- oder Panzytopenie, wobei die Beteiligung mehrerer Zellreihen für eine schlechtere Gesamtprognose spricht [4, 17].

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv trat zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 13 der 17 Patienten (76,5%) eine isolierte Anämie auf. In 2 Fällen (11,8%) war eine isolierte Thrombozytopenie das einzige Merkmal und in 2 Fällen (11,8%) ließ sich bei Diagnosestellung bereits eine Bizytopenie (1 Fall Erythrozyten und Leukozyten, 1 Fall Erythrozyten und Thrombozyten) nachweisen. Entsprechend dazu waren bei Erstdiagnose meist niedrigmaligne MDS-Formen nachweisbar.

Wie bereits zuvor erörtert betrug der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapieeinleitung zwischen 2 Wochen und 58 Monaten (Median: 19 Monate). Dementsprechend ergaben sich zu Beginn der Therapie mit LD Ara-C häufig fortgeschrittenere MDS-Typen und desweiteren, analog dazu, häufiger Beteiligungen weiterer Blutzellreihen im peripheren Blutbild.

Zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung zeigte sich bei 16 der 17 (94,1%) Patienten eine transfusionspflichtige Anämie. In einem Fall bestand eine substitutionspflichtige Thrombozytopenie mit moderater Anämie ohne seinerzeitigen Bedarf an EK. In 8 Fällen (47,1%) waren lediglich eine Zellreihe, und hierbei lediglich die Erythropoese im Sinne einer isolierten Anämie, betroffen. In 7 Fällen (41,2%) waren bereits 2 Zellreihen inbegriffen (4 Fälle Erythrozyten und Leukozyten, 3 Fälle Erythrozyten und Thrombozyten) und in 2 Fällen (11,8%) bestand eine Panzytopenie. In 2 der 6 Fälle mit nachweisbarer Thrombozytopenie war diese substitutionspflichtig und in keinem Fall musste die in 7 Fällen nachgewiesene Leukozytopenie behandelt werden, da sie meist moderat war und zu keiner erhöhten Infektanfälligkeit geführt hat.

Die von Van den Berghe aufgezeigten typischen Merkmale des 5q-Syndroms waren überwiegend nachweisbar.

Vor allem zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, wo sich die MDS-Erkrankung meist noch in einem früheren Stadium befand war in 10 der 17 Patienten (58,8%) eine hyperchrom, makrozytäre Anämie diagnostizierbar, in 6 Fällen (35,3%) war sie normochrom, normozytär und lediglich in einem Fall (5,9%) hypochrom, mikrozytär. Desweiteren zeigte sich in 6 Fällen (35,3%) initial eine Thrombozytose, in 8 Fällen (47,1%) lagen die Thrombozytenzahlen im Normbereich und in 3 Fällen (17,6%) ließ sich eine Thrombozytopenie nachweisen. Mit Fortschreiten der Erkrankung verloren sich durch Progression der Erkrankung die typischen Stigmata der MDS mit del(5q).

Denn unmittelbar prätherapeutisch hatten von den vormals 6 Patienten mit Thrombozytose nur noch lediglich 3 Patienten (17,6%) eine über den Normbereich erhöhte Anzahl von

Thrombozyten im Blutbild. Dagegen ließ sich bei 5 Patienten (29,4%) eine Thrombozytopenie nachweisen und bei 9 Patienten (53%) lagen die Thrombozytenkonzentrationen im Normbereich.

Parallel dazu konnten zu Beginn der Therapie lediglich noch bei 6 Patienten (35,3%) von vormals 10 Fällen erhöhte Erythrozytenindices nachgewiesen werden. Dagegen hatten 10 Patienten (58,8%) normale Indices, wobei es zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lediglich 6 Patienten waren. In einem Fall (5,9%) war die Anämie weiterhin hypochrom, mikrozytär.

Patient	Erythrozyten-Indices (MCH, MCV)		Leukozyten- Werte ($1 \times 10^9/l$)		Thrombozyten- Werte ($1 \times 10^9/l$)	
	bei Erst- Diagnose	bei Therapie- beginn	bei Erst- Diagnose	bei Therapie- beginn	bei Erst- Diagnose	bei Therapie- beginn
1	→	→	→	→	→	↓
2	→	→	→	→	↓	↓
3	↑	→	→	→	↑	→
4	→	→	→	↓	→	→
5	↑	→	→	→	→	→
6	↑	↑	→	↓	↑	→
7	↑	→	→	↓	↑	↑
8	↑	↑	→	→	→	→
9	↑	↑	→	→	↓	→
10	↑	→	↓	↓	→	↓
11	↑	↑	→	→	↑	↑
12	↓	↓	→	→	↑	↑
13	→	→	→	→	→	↓
14	↑	↑	→	↓	→	→
15	↑	↑	→	→	↑	→
16	→	→	→	↓	↓	↓
17	→	→	→	→	→	→

↑ = erhöht; → = Normbereich; ↓ = erniedrigt

MCH = Mittlere korpuskuläre Konzentration

MCV = Mittleres korpuskuläres Volumen

Tabelle 11: Blutzellparameter bei Erstdiagnose und bei Therapiebeginn

3.5 Therapiedurchführung

Die Durchführung der *Low dose* Ara-C Therapie verlief teilweise ambulant, teilweise teilstationär und stationär. Die Anzahl der Therapiezyklen variierte zwischen minimal 1 und maximal 19 Zyklen (Median: 4 Kurse). Dabei war die Ara-C Dosis, die Dauer und Art der Applikation unterschiedlich. Die mit 11 Fällen (64,7%) am häufigsten durchgeführte Verabreichung war die der subcutanen Injektion von 20 mg Cytarabin pro m² KOF. Hierbei gab es das Regime der 1 x täglichen Injektion in 6 Fällen und der 2 x täglichen Verabreichung von 20 mg/m² in 5 Fällen. Bei einer Patientin wurden 10 mg Ara-C pro m² KOF 2 x täglich subcutan appliziert. Die Dauer betrug in 8 Fällen 14 Tage, daneben wurde in 2 Fällen 10 Tage verabreicht und in einem Fall 17 Tage. Die zweite Applikationsform war die der intravenösen Verabreichung von 20 mg/m² KOF über 24 Stunden bei 6 Patienten (35,3%). Die Dauer der Gabe variierte zwischen 7 Tagen minimal und 19 Tagen maximal. Am häufigsten wurde in 3 Fällen über 14 Tage i.v. verabreicht, danach 1 x 7 d, 1 x 10 d, 1 x 12 d (abhängig von peripheren Blutzellwerten).

Die Dauer der Behandlung musste in 4 Fällen nach dem ersten oder zweiten Kurs verkürzt werden, da es bei diesen Patienten zu ausgeprägten Hämatoxizitäten gekommen war.

In einem Fall wurde die 14-tägige Infusionstherapie nach 2 Zyklen mit ausgeprägter Hämatoxizität auf eine 10-tägige intravenöse Therapie mit selbiger Dosierung umgestellt, in deren Folge diese nur noch in geringem Maße auftrat und keiner weiteren Verabreichung von Blutprodukten bedurfte.

Aus selbigem Grund wurde bei einem Patienten die Dosis und Dauer der Therapie reduziert. Die bei diesem Patienten durchgeführte 2 mal tägliche Injektion von 20 mg/m² KOF s.c. über 14 Tage wurde aufgrund der hierbei aufgetretenen Nebenwirkungen ab dem 3. Zyklus auf eine einmalige Verabreichung reduziert und über lediglich 7 Tage beibehalten. Dadurch wurde die Therapie deutlich besser vertragen.

In einem weiteren Fall variierte die Dauer der subcutanen Applikation von 20 mg/m² KOF zwischen 8 und 10 Tagen, abhängig vom Rückgang der Thrombozytenzahlen unter der Therapie.

3.6 Therapieinduzierte Nebenwirkungen

Die therapieinduzierten Nebenwirkungen stellen neben den einzelnen Parametern des Therapieansprechens einen wichtigen Endpunkt der Therapie dar und können ihrerseits erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Prognose des Patienten haben. Daher spielen die therapieinduzierten Nebenwirkungen eine zentrale Rolle in onkologischen Therapiekonzepten. In Deutschland gelten mehrheitlich die überarbeiteten CTC-Kriterien (*Common Toxicity Criteria*) als systematische Dokumentation von Akutnebenwirkungen. Prinzipiell sind akute von chronischen Nebenwirkungen zu unterscheiden. Als akute Nebenwirkung wird jede therapieinduzierte Nebenwirkung bezeichnet, die bis zum 90. Tag nach Therapie aufgetreten ist. Die chronischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen treten entsprechend später auf [73].

In den verschiedenen Klassifikationen werden organspezifische Merkmale der Nebenwirkungen in Schweregrade abgestuft. Die Abstufung bei den Laborwerten geht von Grad 0 (fehlende NW) bis Grad 4 (lebensbedrohliche NW).

Bei der Therapie mit Cytosinarabinosid treten fast ausschließlich Akuttoxizitäten auf. Die mit Abstand häufigsten sind Konsequenzen aus der teils erheblichen Myelodepression mit den Folgen von Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie (Neutropenie). Die toxische Wirkung auf das Knochenmark fällt umso schwerer aus, je höher die Dosis ist und je schlechter die „Knochenmarkreserven“ des Patienten sind. Zu den selteneren Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen, diffuse interstitielle Pneumonie, Thrombophlebitiden, Konjunktivitiden, Leberschäden, Hautausschlag, Haarausfall und allergische Reaktionen.

Im Falle der vorliegenden Auswertungen war die einzige mit Ara-C in Verbindung zu bringende Nebenwirkung die der Knochenmarktoxizität, mit zum Teil weitreichenden Komplikationen für den Patienten. Das Ausmaß der Myelosuppression war interindividuell sehr unterschiedlich. Es reichte von einer geringen Beeinträchtigung der Blutzellparameter mit lediglich engmaschiger Blutbildkontrolle bis zu erheblichem Transfusionsbedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten mit mehr als 10 Transfusionen sowie der Verabreichung von G-CSF bei septischen Krankheitsverläufen mit Aplasie.

Bei 11 der 17 Patienten (64,7%) wurde während des 1. Kurses und im direkten Anschluss Ara-C das bisherige Maß an Erythrozytenbedarf überschritten. Hervorzuheben sind hierbei 2 Patienten, die im Anschluss an die Therapie in einem Monat 16 bzw. 12 Erythrozytenkonzentrate benötigten. Der Bedarf an EK lag zuvor bei 5 bzw. 4 pro Monat. Erstaunlicher-

weise sprach einer der beiden Patienten derart gut auf die Therapie an, dass er im 2. Kurs lediglich 2 EK benötigte und danach transfusionsfrei war. Die Kurse 3 – 5 hatte der Patient ohne jeglichen Transfusionsbedarf und ohne Komplikationen in gutem Zustand überstanden. Im Gegensatz dazu kam es bei 6 Patienten (35,3%) im Zeitraum der Behandlungszyklen zu keinem vermehrten Bedarf an EK und in 4 Fällen wurde dieser auch nur um 2 EK im Zeitraum der Therapie überboten.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8*	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
LD Ara-C Kurse	1	4	1	6	1	7	1	19	6	5	4	1	1	4	6	1	4	
Ø EK vor Therapie (pro Monat)	4	1	4	4	4	4	5	2	4	4	2	1-2	4	1	1	0	4	
Anzahl EK unter Therapie	Kurs 1	6	4	4	4	4	12	16	4	4	12	6	n.a.	4	4	4	2	6
	Kurs 2		2		0		4		0	2	2	8			1	0		2
	Kurs 3		2		0		2		0	2	0	0			1	0		0
	Kurs 4		4		0		0		0	4	0				1	0		0
	Kurs 5				0		0		0	2	0					0		
	Kurs 6				0		0		0	2						0		
	Kurs 7						0		0									

* = Low dose Ara-C Kurse 8 - 19: weiterhin 0 Erythrozytenkonzentrate / n. a. = nicht angegeben

Tabelle 12: Therapieeffekt: Erythropoese

Der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten war vor der Behandlung mit LD Ara-C lediglich bei 2 Patienten (11,8%) gegeben. In einem Fall bestand bereits 7 Jahre zuvor eine isolierte Thrombozytopenie, die im Laufe des letzten Jahres vor der Behandlung sowohl für TK, als auch für EK, substitutionsbedürftig wurde. Im anderen Fall handelte es sich um eine fortgeschrittene MDS-Erkrankung im Stadium RAEB I mit bereits ausgeprägter Panzytopenie mit hohem Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

Während oder in unmittelbarem Anschluss an die Verabreichung von LD Ara-C benötigten während des 1. Kurses kurzweilig 9 der 15 (60%) zuvor nicht substitutionspflichtigen Patienten Thrombozytenkonzentrate. Trotz des Nachweises hochgradiger Thrombozytopenien kam es jedoch in keinem Fall zum Auftreten von komplikationsträchtigen Blutungen. Zu symptomatischen Thrombozytopenien kam es in 4 Fällen (23,5%). Hierzu zählten in 2 Fällen Petechien der Unterschenkel, in einem Fall Blutungen der Mundschleimhaut und in einem weiteren Fall das Auslösen einer Hypermenorrhoe.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8*	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
LD Ara-C Kurse	1	4	1	6	1	7	1	19	6	5	4	1	1	4	6	1	4	
Min Thrombozyten-Werte $1 \times 10^9/l$	Kurs 1	4	3	14	12	9	26	9	10	9	9	7	n.a.	21	80	8	7	1
	Kurs 2		8		92		8		12	12	15	14			89	26		11
	Kurs 3		8		85		30		85	16	7	332			96	40		15
	Kurs 4		7		56		152		100	21	8	707			68	53		29
	Kurs 5				164		66		106	10	5					26		
	Kurs 6				77		93		93	12						33		
	Kurs 7						158		108									
Anzahl TK unter Therapie	Kurs 1	5	4	0	0	3	0	5	2	2	7	2	n.a.	2	0	0	3	3
	Kurs 2		4		0		0		3	1	1	2			0	0		3
	Kurs 3		4		0		0		0	1	0	0			0	0		3
	Kurs 4		4		0		0		0	1	0	0			0	0		2
	Kurs 5				0		0		0	1	0					0		
	Kurs 6				0		0		0	2						0		
	Kurs 7						0		0									

* = Kurse 8 – 19 Min Thrombozyten-Konzentration > 50, Anzahl TK (CTX) = 0 / n. a. = nicht angegeben

Tabelle 13: Therapieinduzierte Nebenwirkungen: Megakaryopoese

Eine weitere Komplikation stellt die Supprimierung der weißen Blutbildung dar. In der Folge können sich lebensbedrohliche Infektionen entwickeln, die eine breite antibiotische und antimykotische Behandlung sowie, bei ausgeprägter Neutropenie, eine Verabreichung des Granulozyten-stimulierenden Faktors (G-CSF) notwendig machen.

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv war die Verabreichung von G-CSF in 6 Fällen (35,3%) nötig und wurde täglich subcutan verabreicht. Die Dauer der Anwendung war im Allgemeinen 2 - 5 Tage. In einem ausgeprägten Fall wurden insgesamt 16 Tage G-CSF verabreicht. Zu Infektionen im Rahmen der Neutropenie kam es bei 11 der 17 Patienten (64,7%), wobei die Infektionen meist einen unkomplizierten Verlauf nahmen. In 3 Fällen (17,6%) nahmen Infektionen ein schweres bis lebensbedrohliches Ausmaß an.

Insgesamt wurde bei 2 Patienten Fieber in der Aplasie nachgewiesen, ohne dass eine Quelle ausfindig gemacht werden konnte. In 4 Fällen war ein fiebrhafter Harnwegsinfekt Ausgangspunkt für das neutropene Fieber. Dabei waren in zwei Fällen E. coli-, in einem Fall Enterococcus faecium-Stämme in der Urinkultur nachweisbar und in einem weiteren Fall bereits E. coli Bakterien in der Blutkultur nachzuweisen. In den anderen Fällen waren es zweimalig eitrig Tonsillitiden, einmalig eine infektiöse Arthritis, einmalig eine Pneumonie und einmalig ein infiziertes Hämatom nach ZVK-Thrombose.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8*	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
LD Ara-C Kurse	1	4	1	6	1	7	1	19	6	5	4	1	1	4	6	1	4	
Min Leukozyten-Werte $1 \times 10^9/l$	Kurs 1	1,4	0,5	2,5	0,4	0,4	1,7	0,8	2,2	1,9	0,3	1,5	n.a.	2,5	0,7	1,8	1,2	0,4
	Kurs 2		0,6		2,1		1,2		0,8	2,1	0,6	2,2			1,8	3,0		1,1
	Kurs 3		0,5		1,5		1,7		3,6	2,8	1,9	5,2			1,2	3,5		0,9
	Kurs 4		0,5		1,7		1,6		2,3	1,7	1,9	6,6			1,3	4,5		3,6
	Kurs 5				2,3		2,7		2,5	2,3	1,5					3,7		
	Kurs 6				2,1		2,9		3,7	2,9						4,5		
	Kurs 7						1,8		3,7									
G-CSF	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	

* = Kurse 8 – 19 Min Leukozyten-Konzentration > 1 / n. a. = nicht angegeben / *G-CSF* = *Granulocyte Colony Stimulating Factor*

Tabelle 14: Therapieinduzierte Nebenwirkungen: Granulopoese

3.7 Therapieansprechen

Zur Evaluierung des Ansprechens auf die durchgeführte Therapie mit LD Ara-C wurden, wie in Kapitel 2.5 ausführlich erörtert, die Kriterien der IWG 2006 angeführt.

Als primärer Endpunkt der Therapie wurde das Erreichen einer erythrozytären Transfusionsfreiheit von mindestens 8 aufeinander folgenden Wochen definiert.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Kriterien nach IWG herangezogen. Hierbei wurden neben den Kriterien des *Altering Disease Natural History*, auch die Bereiche *Hematologic Improvement* und *Cytogenetic Response* in die Beurteilung aufgenommen.

3.7.1 Primärer Endpunkt

Von den 17 behandelten Patienten waren 10 Patienten (58,8%) durch die Therapie mit LD Ara-C über mindestens 8 Wochen transfusionsfrei.

3.7.2 Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufes

Von den 10 Patienten mit einem hämatologischen Ansprechen konnten in 4 Fällen (23,5%) die Kriterien einer kompletten Remission (CR) und in 2 Fällen die Kriterien der partiellen Remission (11,8%) erfüllt werden. In einem Fall wurde trotz 12-monatiger Transfusionsfreiheit, zytologischer und kompletter zytogenetischer Remission nach vorheriger Panzytopenie weiterhin eine periphere Thrombozytopenie nachgewiesen, wodurch es zu keiner völligen Anpassung der drei Zellreihen an den geforderten Normwertbereich gekommen ist und daher lediglich ein HI-E erzielt wurde. In zwei Fällen waren nach der Therapie weiterhin typi-

sche Dysplasien der Megakaryopoese im Knochenmark nachweisbar, weshalb die Patientinnen keine komplette Remission im Sinne der IWG-Kriterien vorwiesen. In den modifizierten IWG-Kriterien von 2006 werden zwar Dysplasien in geringem Maße toleriert, allerdings waren die nachgewiesenen Dysplasien MDS-typisch, weshalb auch hier keine komplette Remission angenommen werden konnte.

Bei 6 der 17 Patienten (35,3%) zeigte sich nach den IWG-Kriterien lediglich ein *Stable Disease* und 1 Patient (5,9%) erlitt innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn einen Progress der Erkrankung in eine AML, daher nach IWG der Nachweis eines *Disease Progress*.

3.7.3 Hämatologisches Ansprechen (HI)

Ein hämatologisches Ansprechen im Sinne einer Transfusionsfreiheit über 8 Wochen konnte bei 10 der 17 Patienten (58,8%) erreicht werden. Abzüglich der Patienten mit CR und PR verblieben also noch 4 Patienten (23,5%) mit HI-E.

3.7.4 Zytogenetisches Ansprechen

Ein zytogenetisches Ansprechen fand sich in 3 Fällen (17,6%), davon bei zwei Patienten (11,8%) eine *Complete Cytogenetic Response* mit vollständig normalisiertem Karyotyp und bei einer Patientin (5,9%) eine *Partial Cytogenetic Response* im Sinne von um mehr als die Hälfte reduzierten Metaphasen mit del(5q). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Bestimmung des Karyotyps nicht regelmäßig und bei allen Patienten posttherapeutisch durchgeführt wurde. In mehreren Fällen ist keine erneute zytogenetische Begutachtung erfolgt, weshalb gegebenenfalls zytogenetische Remissionen nicht diagnostiziert werden konnten. Als Beispiel sei auf eine Patientin verwiesen, die nach 4 Kursen LD Ara-C 15 Monate transfusionsfrei war, eine zytogenetische Untersuchung der entarteten Stammzellen jedoch erst 2 Monate nach Wiedereinsetzen der Transfusionspflicht erfolgte.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Zytogenetik	-	-	-	-	-	P	-	-	-	C	-	-	C	-	-	-	-
P = <i>Partial Cytogenetic Response</i> C = <i>Complete Cytogenetic Response</i> - = <i>No Cytogenetic Response</i>																	

Tabelle 15: Zytogenetisches Ansprechen

3.7.5 Marrow CR

Als *Marrow CR* wird die Angleichung des medullären Blastenanteils von erhöhten Werten auf einen Prozentsatz unter 5% bezeichnet, wobei es zu einem Rückgang von mindestens 50% der Blasten kommen muss. Dabei ist es gleichgültig, ob es damit verbunden zu einem hämatologischen Ansprechen gekommen ist oder nicht. Laut der Publikation von Cheson et al. zur Modifikation der IWG Kriterien mag es in diesen Fällen zu einem Benefit in der Langzeitbeurteilung kommen [72]. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv kam es in 7 von 10 Fällen (70%) mit prätherapeutisch erhöhtem Blastenanteil im Knochenmark zu einer *Marrow CR*. In 7 weiteren Fällen lag der Blastenanteil vor Therapieeinleitung unter 5%, so dass keine Erfüllung der Kriterien für ein *Marrow CR* gegeben war. In zwei Fällen kam es zu einem knochenmarkzytologischen Rückgang des Blastenanteils von 11% bzw. 15 – 20% zu einem Normalbefund von < 5% unmittelbar nach der Therapie, ohne dass weitere Kriterien für ein Ansprechen der Behandlung vorhanden waren. Bei einem Patienten kam es nach 4 Monaten zum Übergang in eine AML und nach weiteren 5 Monaten zum Ableben, bei der zweiten Patientin ist es nach genau einem Jahr zu einem Progress in eine AML gekommen. Diese Patientin verstarb 9 Monate später.

Patient	1	2	3	4	5*	6*	7	8	9	10	11*	12*	13*	14	15	16*	17*
Blastenanteil	-	X	-	X			X	X	X	X				-	X		
* = Pat. zur Therapieeinleitung bereits < 5% Blasten im Knochenmark - = Kein Ansprechen nach <i>Marrow CR</i> X = Ansprechen nach <i>Marrow CR</i>																	

Tabelle 16: Ansprechen der Myeloblasten

3.7.6 Zeitraum bis zur Transfusionsfreiheit

Der Zeitpunkt, an dem die Transfusionsfreiheit einsetzte, war interindividuell sehr unterschiedlich. Eine Patientin erhielt bereits 2 Wochen nach Beginn der Therapie ihre letzte Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten und war ab dann transfusionsfrei. In einem anderen Fall dagegen dauerte es 8 Monate von der Einleitung der Therapie bis zur Transfusionsfreiheit. Der Median aller 10 *Responder* lag bei 7 Wochen.

3.7.7 Medianer Hb-Anstieg der Responder

Der Verlust der Transfusionspflicht muss nicht zwangsläufig zu einem suffizienten Anstieg der Hämoglobinkonzentration im peripheren Blutbild führen. In 8 der 17 Fälle (47%) konnte ein Anstieg des Hb auf über 11 g/dl festgestellt werden.

Der mediane Anstieg des Hämoglobins der *Responder* belief sich auf 3,3 g/dl bei einem minimalen Anstieg von 2,8 g/dl und einem maximalen Anstieg von 6,4 g/dl.

3.7.8 Dauer der Transfusionsfreiheit

Eine Transfusionsfreiheit von über 8 Wochen Dauer konnte bei 10 der 17 Patienten (58,8%) erreicht werden. Die Dauer der Transfusionsfreiheit betrug zwischen 3,4 und 60,4 Monaten (Median: 12,5 Monate). 3 Patienten waren bis zum Datum des Beobachtungsendes am 15.11.2012 transfusionsfrei. Die Patientin mit dem längsten transfusionsfreien Intervall (60,4 Monate) erhielt bereits 19 Kurse *Low dose Ara-C*.

Transfusionsfreiheit

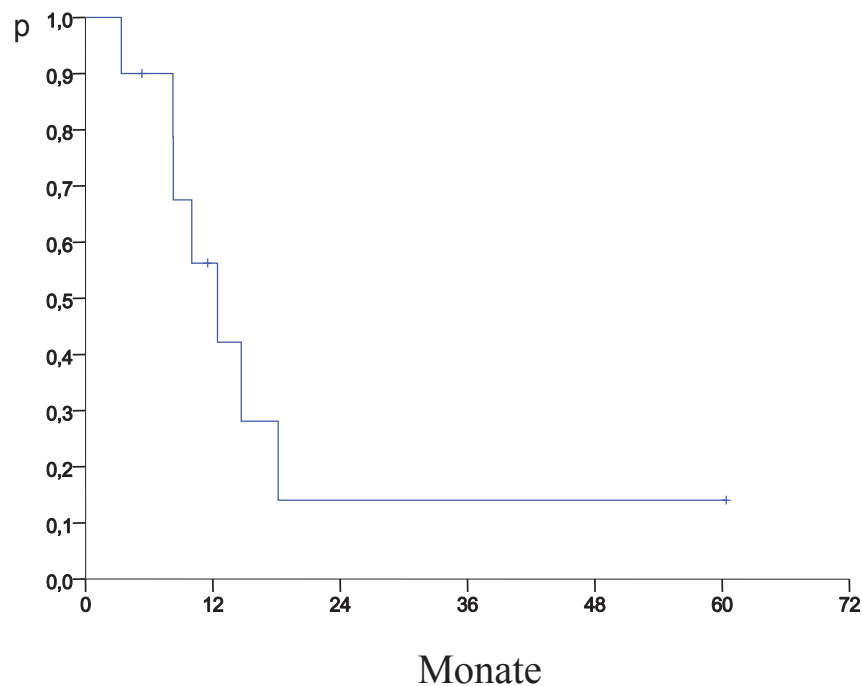


Abb. 17: Dauer der Transfusionsfreiheit von Patienten mit HI-E, n = 10; Median = 12,5 Monate

Lebensqualität (*Quality of Life*): Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von Patienten dar, die im klinischen Routinealltag mit einer speziellen Therapie behandelt wurden. Die Lebensqualität wurde im Routinebetrieb der Abteilung nicht anhand von standardisierten Frageprotokollen evaluiert.

3.8 Folgetherapien

Nach der Therapie mit niedrigdosiertem Cytarabin mussten sich 14 Patienten weiterer Therapiemaßnahmen unterziehen. In 6 Fällen wurde eine Therapie mit Lenalidomid durchgeführt, die danach in einem Fall erneut auf eine Therapie mit niedrigdosiertem Ara-C umgestellt wurde, in zwei Fällen von intensiven Chemotherapien und in drei Fällen von einer allogenen Stammzelltransplantation als definitive kurative Therapie gefolgt war.

In 5 Fällen wurde die Behandlung mit niedrigdosiertem Cytarabin direkt von einer intensiven Chemotherapie abgelöst, bei der in einem Fall eine allogene SCT angeschlossen wurde.

Es kam weiterhin in einem Fall zu einer Therapie mit Thalidomid und ATRA, einmalig zu einer Therapie mit Azacytidine und bei einem Patienten zu einer Behandlung mit Danazol.

Bei den letzten 3 Patienten wurde die Therapie mit Cytarabin in niedrigdosierter Form bis zum Ende des Betrachtungszeitraums weiterhin in 3-monatigen Abständen fortgeführt.

3.9 Progressionsfreiheit

Der Begriff eines Krankheitsprogresses wurde dann gebraucht, wenn es im Laufe der MDS-Erkrankung zu einer Erhöhung des Myeloblastenanteils im KM von mindestens 50% zum Vorbefund gekommen war. Des Weiteren wurde ein Krankheitsprogress dann angenommen, wenn es nach einer zytologischen Vollremission erneut zu dem Nachweis eines MDS kam. Folglich kam es dann zu einer Krankheitsprogression, wenn beispielsweise ein Patient im Stadium einer Refraktären Anämie einen Progress in eine RAEB I zu verzeichnen hatte, wenn aus einer RAEB I eine RAEB II hervorging oder wenn eine RAEB II in eine AML überging. Der letztere Fall wurde dann auch Krankheitstransformation genannt, da die AML nicht mehr der Gruppe der myelodysplastischen Syndrome angehört.

Als progressionsfreie Zeit wurde als Zeitraum zwischen Beginn der Therapie und Datum des Progressnachweises definiert. Bis zum Ende der Dokumentation hatten 13 der 17 Patienten (76,5%) einen Progress erlitten. Der erste Krankheitsprogress stellte sich nach 1,7 Monaten ein und der letzte nach 156,3 Monaten (Median: 13,7 Monate). In 5 Fällen (29,4%) kam es zu einer direkten Krankheitstransformation, also zum Nachweis einer AML in unbestimmter Zeit nach Abschluss der Therapie.

Progressionsfreie Zeit

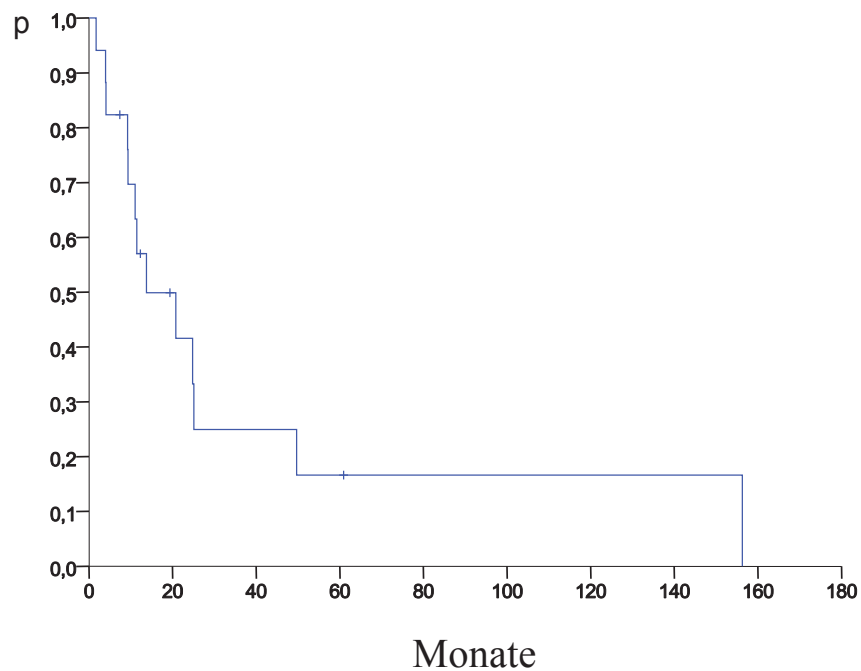


Abb. 18: Progressionsfreiheit aller behandelten Patienten, n = 17; Median = 13,7 Monate

3.10 AML-Evolution

Die Wahrscheinlichkeit einer Transformation eines MDS in eine AML ist abhängig vom Stadium der Erkrankung und schwankt von 5 - 15% in der *Low Risk*-Gruppe (RA/RARS nach FAB) bis zu 40 - 50% bei den fortgeschrittenen Formen (RAEB/RAEB-T nach FAB) [32]. Eine im Jahre 2000 erschienene Publikation untersuchte die Zeit bis zum Krankheitsprogress in eine Leukämie. Darin zeigte sich bei 25% der Patienten mit RAEB (nach FAB) und 55% derer mit RAEB-T in einem Jahr ein Progress in eine AML. Nach zwei Jahren waren es bereits 35% der Patienten mit RAEB und 65% der Patienten mit RAEB-T, die eine Transformation in eine akute Leukämie zu verzeichnen hatten. Im starken Gegensatz dazu war die Inzidenz einer AML bei Patienten mit RA (nach FAB) nach einem Jahr lediglich 5% und nach zwei Jahren 10%. Bei den Patienten mit RARS kam es in 0% zur Transformation nach 2 Jahren [32].

Im vorliegenden Patientenkollektiv erlitten 10 der 17 behandelten Patienten (58,8%) im Laufe der Erkrankung eine akute Leukämie. Der Zeitraum von der Erstdiagnose der Erkrankung bis

zum AML-Übergang betrug zwischen 11,8 und 171 Monaten (Median: 78 Monate). In einem Fall wurde ein nach zytologischen Gesichtspunkten benanntes Transitstadium zur Erythroleukämie mit einem Blastenanteil von 10% im KM als bestehende Leukämie angenommen, da sie den klinischen Verlauf einer Leukämie nahm.

AML-Progression nach ED

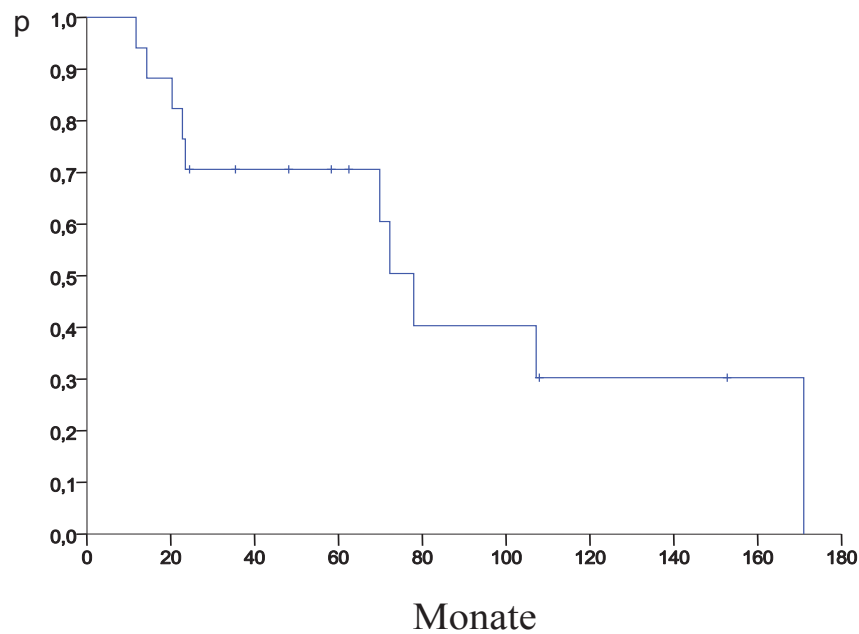


Abb. 19: AML-Progress (ED): Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und AML, n = 17
Median = 78,0 Monate

Des Weiteren wurde die AML-Progression vom Zeitpunkt der Therapieeinleitung bestimmt und grafisch dargestellt.

Hierbei zeigte sich bei einem Patienten bereits eine AML-Progression 1,7 Monate nach Therapiebeginn mit LD Ara-C. Die letzte Patientin hatte 162 Monate nach Therapiebeginn einen Progress in eine akute Leukämie zu verzeichnen. Der Median lag hier bei 35,2 Monaten.

AML-Progression nach Therapie-Start

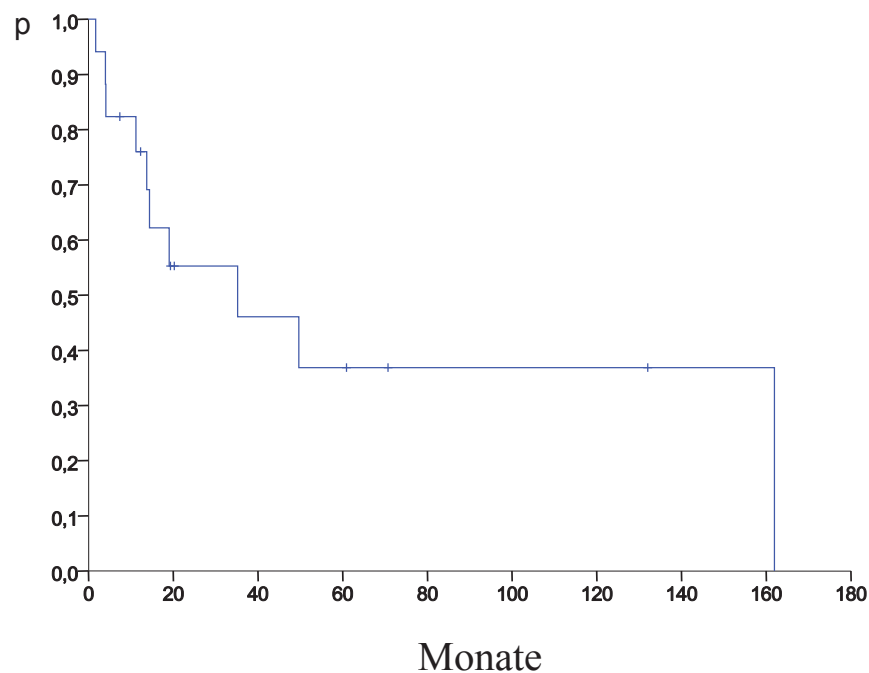


Abb. 20: AML-Progress (Th): Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und AML, n = 17
Median = 35,3 Monate

3.11 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben von Patienten mit MDS kann erheblich variieren und ist, wie auch der Progress in eine akute Leukämie, ganz maßgeblich vom Stadium der Erkrankung abhängig. Das in der FAB-Klassifikation errechnete mediane Überleben eines an MDS Erkrankten liegt zwischen 5 (RAEB-T) und 50 Monaten (RARS) [11]. Die WHO-Klassifikation erfasste ein medianes Überleben von 10 (RAEB II) bis 116 Monate (MDS mit isolierter del(5q)) [4].

In Bezug auf das untersuchte Patientenkollektiv bot sich ein Gesamtüberleben von 12,8 bis 177,1 Monaten (Median: 77,4 Monate), wobei fünf Patientinnen weiterhin leben.

Wie bereits erwähnt werden drei Patientinnen nach wie vor in 3-monatigen Abständen mit LD Ara-C behandelt. Eine dieser Patientinnen erhielt im Stadium einer RAEB II erstmals *Low dose* Ara-C. Mittlerweile ist sie nach 19 Zyklen mit niedrigdosiertem Cytarabin seit dem 04.11.2007 transfusionsfrei, erhielt zwischenzeitlich eine 6 Zyklen umfassende Chemotherapie bei einem fortgeschrittenen Mammacarcinomrezidiv, und wird seitdem weiterhin alle

3 Monate für 10 Tage mit LD Ara-C behandelt. Trotz der Durchführung dieser intensiven Chemotherapie und Radiatio ist die Patientin weiterhin transfusionsfrei und auch knochenmarkzytologisch weiterhin in einer Vollremission.

Die beiden anderen Patientinnen erhielten bereits eine allogene Stammzelltransplantation. Eine davon wurde nach dem Progress in eine RAEB II im Februar 2012 transplantiert.

Die andere Patientin befindet sich nach insgesamt 152 Monaten Erkrankungszeit, 70 Monate nach allogener SCT, weiterhin in anhaltender molekularer Remission des MDS.

Gesamtüberleben nach ED

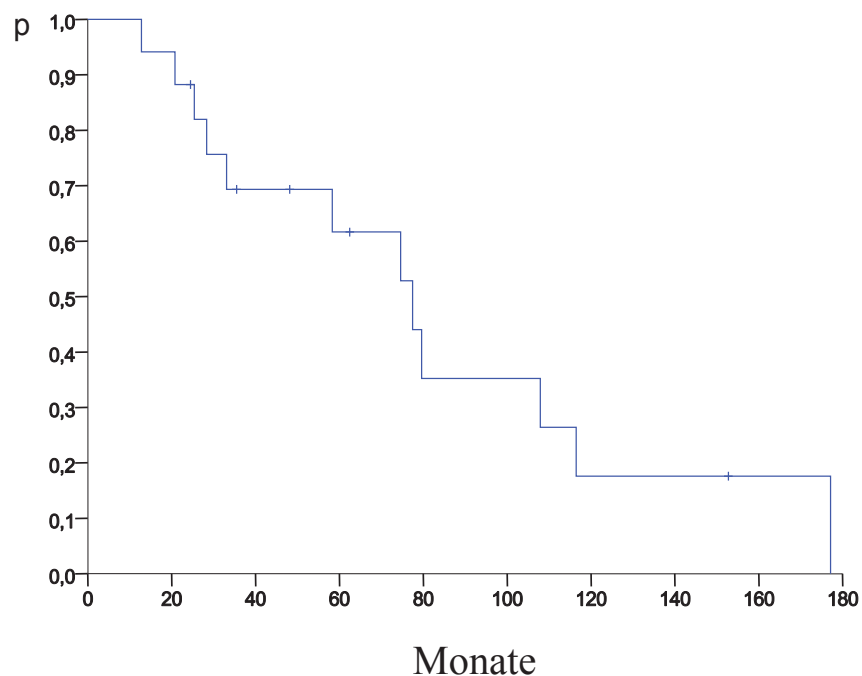


Abb. 21: Gesamtüberleben (ED): Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Tod, n = 17

Median = 77,4 Monate

Auch hier wurde das Gesamtüberleben zusätzlich ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns betrachtet. Das Überleben nach Therapieanfang betrug zwischen 2,1 und 168,1 Monaten (Median: 32,5 Monate)

Gesamtüberleben nach Therapie-Start

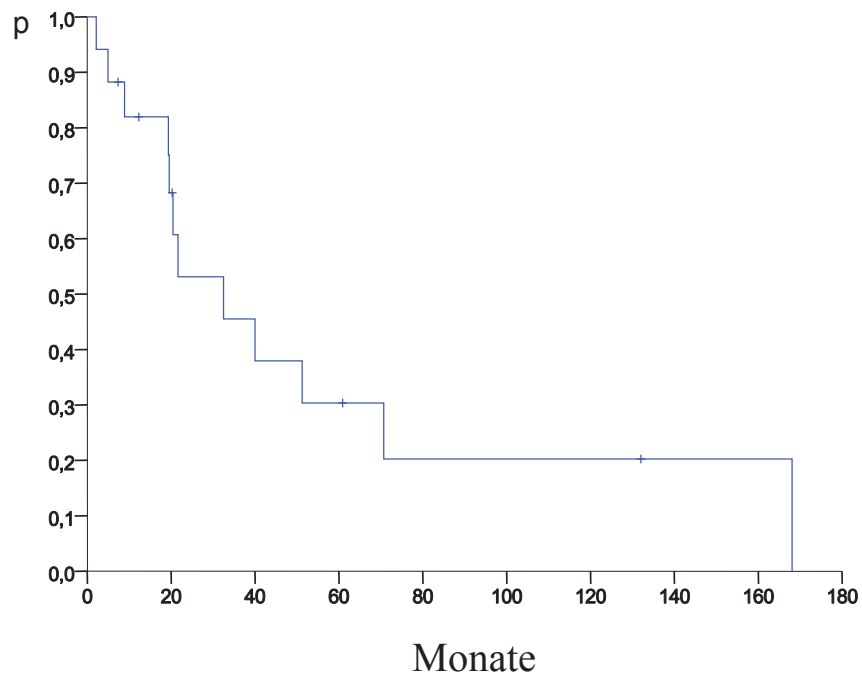


Abb. 22: Gesamtüberleben (Th): Zeitspanne von Therapiebeginn bis Tod, n = 17
Median = 32,5 Monate

3.12 Todesursachen

Bei Pat. Nr. 1 kam es im Stadium einer RAEB I mit früher Myelofibrose und frustranen Therapieversuchen mit ATRA und LD Ara-C zu einer erheblichen Splenomegalie. In der Folge stellte sich ein reduzierter Allgemeinzustand mit starker Gewichtsabnahme und Thrombozytopenie ein. 4 Tage nach Splenektomie verstarb die Patientin an postoperativen Komplikationen.

Pat. Nr. 6 verstarb 5 Monate nach allogener Stammzelltransplantation. Ursache dafür war eine Toxoplasmose mit begleitender EBV- und CMV-Infektion, die durch eine Eskalation der Immunsuppression bei viszeraler *Graft versus Host Disease* (GvHD), ausgelöst wurde. Bei Pat. Nr. 12 kam es nach allogener SCT im Rahmen einer GvHD zu einer therapierefraktären Pneumonie mit letalem Ausgang.

5 der 9 Patienten, welche einen AML-Progress hatten, starben während oder in unmittelbarem Anschluss an die hochdosierte Chemotherapie. Hierunter fielen in 4 Fällen letale Infektionen

und in einem Fall transfusionsrefraktäre Blutungen im gastrointestinalen Bereich. In zwei Fällen konnte eine bakterielle Pneumonie diagnostiziert werden, die in einem Fall mit eitriger Pleuritis und fortgeleiteter Myelitis vergesellschaftet war. In den zwei anderen Fällen war die Eintrittspforte für die therapierefraktäre Sepsis während der Aplasiephase unklar.

Pat. Nr. 9 war im Rahmen der AML mit zwei Induktionschemotherapien und einer Erhaltungstherapie behandelt worden und verstarb über 1 Jahr später im Rahmen einer dekompensierten Herzinsuffizienz. In den letzten 3 Fällen konnte die genaue Todesursache retrospektiv nicht mehr eruiert werden.

Pat.	ED	Therapiebeginn	Kurse	IWG	AML	Tod	Todesursache
1	12/1998	02/2002	1	SD	nein	10/2003	Multiorganversagen
2	12/2006	03/2007	4	SD	ja	11/2008	Unbekannt
3	10/2002	02/2005	1	SD	ja	05/2009	GI-Blutung
4	08/2004	11/2004	6	CR	ja	09/2006	Sepsis
5	05/1999	03/2002	1	SD	ja	07/2005	Unbekannt
6	10/1998	11/2001	7	CR	nein	09/2007	GvHD
7	02/2003	09/2004	1	SD	ja	06/2005	Sepsis
8	09/2007	10/2007	19	CR	nein		
9	08/2006	09/2006	6	CR	ja	06/2009	Herzinsuffizienz
10	04/2002	01/2007	5	HI-E	ja	09/2008	Unbekannt
11	02/2000	11/2001	4	PR	nein		
12	03/1996	12/1996	1	HI-E	ja	12/2010	GvHD
13	03/2009	09/2010	1	DP	ja	11/2010	Sepsis
14	11/2010	03/2011	4	HI-E	nein		
15	12/2009	11/2011	6	PR	nein		
16	08/2002	03/2003	1	SD	ja	08/2003	Sepsis
17	11/2008	04/2012	4	HI-E	nein		
Pat.	Patient (Kennziffer)						
ED	Erstdiagnose (Monat/Jahr)						
IWG	Therapieansprechen nach <i>International Working Group</i>						
AML	Progress in akute myeloische Leukämie						
GvHD	<i>Graft versus Host Disease</i>						
CR	<i>Complete Remission (IWG)</i>						
PR	<i>Partial Remission (IWG)</i>						
SD	<i>Stable Disease (IWG)</i>						
HI-E	<i>Hematologic Improvement Erythropoese (IWG)</i>						
DP	<i>Disease Progression (IWG)</i>						

Tabelle 23: Therapiedaten, Therapieansprechen und Todesursachen aller Patienten

4 Diskussion

Myelodysplastische Syndrome sind klonale Stammzellerkrankungen des Knochenmarks, die durch periphere Zytopenien und einen gehäuften Übergang in akute Leukämien charakterisiert sind. Die Heterogenität dieser Erkrankung macht eine standardisierte Therapie schwierig. Algorithmen zur Behandlung der verschiedenen MDS-Subgruppen sind von verschiedenen Arbeitsgruppen vorgelegt worden [74], [75].

Eine besondere Subgruppe stellen myelodysplastische Syndrome mit Deletion am langen Arm des Chromosoms 5 dar. Nach der ursprünglichen Beschreibung von van den Berghe et al. 1974, wurden Patienten mit einer 5q-Deletion mit makrozytärer Anämie, normalen bis erhöhten Thrombozytenwerten und leichter Neutropenie häufig als 5q-Syndrom klassifiziert. Auf der Suche nach der kleinsten genetischen Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 5, die den Phänotyp eines 5q-Syndroms ergibt, konnten Boulton et al. eine 1,6 Megabasenpaare lange Deletion definieren, die etwa 40 Gene umfasst und immer die Chromosomenbande 5q31 beinhaltet (*commonly deleted region*, CDR) [76]. Diese Subgruppe der MDS-Patienten schien eine günstige Prognose (medianes Überleben von 116 Monaten) und einen geringen Übergang in eine AML (8%) zu haben [77]. Zu der Bildung einer eigenen Subgruppe passte die für myelodysplastische Syndrome ungewöhnliche Präferenz des weiblichen Geschlechtes und die im Knochenmark häufig auffällige Unterrepräsentanz der Erythropoese [22]. Im Gegensatz zu anderen Frühformen der MDS weisen del(5q) MDS nämlich nicht regelhaft eine typische, erythroide Hyperplasie im Knochenmark auf. Diese hyperplastische Erythropoese steht bei den übrigen MDS im Regelfall ganz im Gegensatz zur peripheren Anämie. Die hyperplastischen, aber auch dysplastischen erythroiden Vorstufen unterlaufen einen intramedullären Prozess der Apoptose, der die peripher nachweisbare Anämie erklärt [78]. Bei 5q-Syndrom-Patienten fiel dagegen häufig eine erythroide Hypoplasie im Knochenmark auf. Gleichzeitig lag gehäuft eine Thrombozytose vor, die dieses Krankheitsbild so deutlich von anderen MDS unterschied [22]. Mittlerweile zeigen molekularbiologische Untersuchungen, dass die erythroide Hypoplasie der frühen MDS mit del(5q) Aberration gut erklärt werden kann. Auf dem 40 Gene umfassenden Abschnitt um 5q31 liegt ein Gen der Ribosomenbiogene, genannt RPS14. Offenbar führt die Haploinsuffizienz dieses Gens zu einer gestörten Herstellung ribosomaler Untereinheiten. Die Untereinheit RPL11 wird relativ überproduziert und bindet an den p53-Regulator MDM2. Die sich daraus ergebende Hemmung der MDM2-Regulatorfunktion führt zur p53 Überexpression und zum frühzeitigen Zell-

tod erythroider Vorstufen, da p53-Überexpression zur frühzeitigen Apoptose erythroider Vorstufen führt [79].

Obwohl die molekularen Grundlagen der Erkrankung zunehmend verstanden werden, besteht eine nachvollziehbare Definition des 5q-Syndroms in der Literatur weiterhin nicht.

Die WHO definierte 2008 eine Subgruppe von MDS, die sie myelodysplastische Syndrome mit isolierter Aberration des langen Arms von Chromosom 5 nannte. Außer der typischen 5q-Deletion unter Einbezug der Bande 5q31 müssen dafür weitere Kriterien erfüllt sein, nämlich eine isolierte del(5q) Aberration und ein Prozentsatz von Myeloblasten im Knochenmark von < 5%. Gehäuft lägen eine periphere Thrombozytose und charakteristische Dysplasien der Megakaryopoese im Knochenmark vor [80].

Patienten, deren Blastenanteil im Knochenmark 5% oder mehr beträgt ebenso wie Patienten, die zusätzliche chromosomale Aberrationen aufweisen, sind von dieser Definition nicht umfasst. Schließt man Patienten mit diesen Charakteristika in wissenschaftliche Untersuchungen ein, empfiehlt sich der Begriff der del(5q) MDS.

4.1. Heterogenität der del(5q) MDS Subgruppe

Die Heterogenität der del(5q) MDS spiegelt sich in ihrer unterschiedlichen Gesamtüberlebensrate (OS) und den unterschiedlichen Übergangshäufigkeiten zur AML wider. So konnten Holtan et al. die identischen negativ prädiktiven Parameter ausfindig machen, wie es bereits die Expertengruppe um Greenberg et al. bei dem IPSS beschrieb [81]. Mithin ergibt die Existenz der 5q-Deletion keine Verbesserung des klinischen Verlaufs bei fortgeschrittenen MDS-Erkrankungen [81].

Neben dem prognoseverschlechternden Faktor erhöhter Myeloblasten konnte weiterhin festgestellt werden, dass:

- Genau eine zusätzliche Chromosomenaberration die AML-Übergangshäufigkeit signifikant erhöht [26]
- Mehrere chromosomale Zusatzaberrationen die Gesamtüberlebensrate drastisch reduzieren (OS 6 Monate) und die AML-Übergangshäufigkeit sprunghaft ansteigen lassen (75% nach 2 Jahren) [20]
- Transfusionspflicht ein eigenständiger negativer prognostischer Parameter ist (Germing et al. stellten fest, dass eine Transfusionspflicht für EK bei ED das MS auf

44 Monate reduzierte, während Patienten ohne Transfusionspflicht ein MS von 97 Monaten aufwiesen [26])

- P53 Mutationen prognostisch negativ sind, auch in Bezug auf das Ansprechen auf Lenalidomid [82, 83]
- eine Thrombozytopenie ein negativer prognostischer Parameter ist [26]

In der vorliegenden Arbeit wurde eine sehr heterogene Gruppe von del(5q) MDS-Patienten untersucht, die viele der oben genannten Risikomerkmale vereinen. Ursache dafür war der klinische Behandlungsdruck. Die Niedrigrisiko-MDS-Patienten mit del(5q) wurden in der Vergangenheit üblicherweise über Jahre transfundiert und benötigten keine weitergehende Therapie. Das erhöhte Risikoprofil des vorgestellten Patientenkollektivs erkennt man anhand klinischer, laborchemischer und zytogenetischer Merkmale. Bei Erstdiagnose zeigte sich zwar eine überproportionale Häufung des weiblichen Geschlechts (13:4), allerdings wiesen nur 6 von 17 Fällen (35,3%) eine periphere Thrombozytose auf. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfüllten nur 8 der 17 Patienten (47,1%) die Definition eines MDS mit isolierter del(5q) nach den Kriterien der WHO von 2008.

Zu Beginn der Therapieeinleitung mit Ara-C wiesen lediglich 3 von 17 Patienten (17,6%) eine Erhöhung der Thrombozyten auf. Zu diesem Zeitpunkt erfüllten auch nur noch 2 Patienten (11,8%) die Vorgaben für das Stadium MDS mit isolierter del(5q) nach WHO. Ähnlich verhielt es sich mit der Anzahl chromosomaler Aberrationen und beteiligter Zellreihen. Während zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch 13 Patienten (76,5%) eine isolierte Anämie vorzuweisen hatten, waren es bei Therapieeinleitung nur noch 8 Patienten (47,1%). Eine isolierte 5q-Deletion fand sich in 10 Fällen (58,8%) bei ED und in 8 Fällen (47,1%) bei Therapieeinleitung. Diese Beobachtungen weisen bereits darauf hin, dass das untersuchte Patientenkollektiv nicht der über lange Zeit stabilen Patientensubgruppe der 5q-Syndrome entsprach.

Entsprechend fiel die Einteilung in LR- (IPSS *Low* und *Int-I*) und HR- (IPSS *Int-II* und *High*) MDS nach IPSS-Einteilung aus. 13 Patienten (76,5%) waren bei ED und 10 Patienten (58,8%) bei Therapieeinleitung in der Gruppe der *Low Risk* MDS (LR-MDS). Im IPSS-R erkennt man ebenfalls eine Verschiebung der Risikofaktoren von Erstdiagnose hin zum Zeitpunkt bei Therapiebeginn. Während zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch 11 Patienten (64,7%) im Stadium LR-MDS (IPSS-R *Very Low Risk*, *Low Risk* und *Intermediate*) lagen, waren es zum Zeitpunkt des Therapiebeginns noch 6 Patienten (35,3%).

4.2 Therapiealternativen und deren Ansprechraten

Zu den ersten Veröffentlichungen gehörte die im Jahre 1993 erschienene Publikation von Mathew et al., die retrospektiv die Therapien von 43 Patienten mit MDS und isolierter del(5q) Aberration auswerteten. Der Großteil der Patienten befand sich im Stadium einer RA (72%), es wurden jedoch auch Patienten mit erhöhtem Blastenanteil berücksichtigt. Therapien mit Pyridoxin, Prednison sowie Androgenen und Danazol erwiesen sich als überwiegend wirkungslos. Lediglich in 3 von 7 Fällen mit einer Chemotherapie (unter anderem durch LD Ara-C) kam es zu einem hämatologischen Ansprechen [28]. Die Therapie der MDS und del(5q) mit LD Ara-C geht unter anderem zurück auf eine 1994 erschienene Studie von Juneja und Mitarbeitern, die 5 Patienten mit einem klinisch typischen 5q-Syndrom, 4 davon bereits frustran vortherapiert, mit subkutanem LD Ara-C in einer Dosierung von 2 x 20 mg/m² täglich behandelten, und damit transfusionsfreie Intervalle zwischen 3 und 30 + Monaten erzielen konnten [69]. Für IPSS Niedrig- und Intermediär-1-Risiko Patienten sind mehrere Therapiestudien mit der Substanz Lenalidomid veröffentlicht worden [40-42]. Bei der MDS-003-Studie von List et al. wurden 148 del(5q) MDS Patienten mit Lenalidomid behandelt. Bei 76% dieser Patienten konnte ein hämatologisches Ansprechen diagnostiziert werden [41]. Im Einzelnen waren 99 dieser Patienten (67%) für mindestens 8 Wochen transfusionsfrei und weitere 13 Patienten hatten eine Reduktion der Transfusionsmenge auf unter 50% zu verzeichnen. Bei 73% der Patienten konnte ein zytogenetisches Ansprechen nachgewiesen werden, bei 45% der Patienten wurde eine komplette zytogenetische Remission erzielt [41].

In der nachfolgenden MDS-004-Studie aus dem Jahre 2011 werteten Fenaux et al. bei 205 transfusionspflichtigen Patienten mit MDS und del(5q) im Stadium *Low* und *Int-I* das hämatologische und zytogenetische Ansprechen aus [42].

Der primäre Endpunkt der MDS-004-Studie wurde als mindestens 26-wöchige Transfusionsfreiheit festgesetzt. Er konnte bei 56,1% (10 mg Lenalidomid) bzw. 42,6% (5 mg Lenalidomid) der Patienten erreicht werden [42].

Bezogen auf das in dieser Arbeit beschriebene Patientenkollektiv mit 17 Patienten konnte bei 52,9% der Patienten eine 26-wöchige Transfusionsfreiheit nachgewiesen werden. Da der statistische Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien nicht zulässig ist und die vorliegende Arbeit rein retrospektiver Natur ist, verbietet sich ein direkter Vergleich mit Patienten der MDS-004-Studie. Allerdings überrascht die durch die Therapie mit LD Ara-C fast identische 26-wöchige Transfusionsfreiheit im Vergleich zur MDS-004-Studie [42].

Auch der grob informative Vergleich mit den sekundären Endpunkten der MDS-004-Studie weist überraschende Ähnlichkeiten auf: Einer TI von mindestens 8 Wochen bei 61% (10 mg Lenalidomid) bzw. 51,1% (5 mg Lenalidomid) der Patienten standen 58,8% mit LD Ara-C gegenüber [42]. Die zytogenetischen Ansprechraten von 50% (29,4% komplett) bzw. 25% (15,6% komplett) in der MDS-004-Studie konnten im untersuchten Patientenkollektiv nicht erreicht werden. Hier ließ sich nur in 17,6% (11,8% komplett) ein zytogenetisches Ansprechen nachweisen [42]. Dabei dürfte die unterschiedliche Risikokonstellation der Patientenkollektive einen erheblichen Einfluss auf die zytogenetische Remission und die Gesamtüberlebenszeiten haben. Die Gesamtüberlebensraten des untersuchten Patientenkollektivs ab Therapiebeginn beliefen sich nach 1 Jahr auf 81,9%, nach 3 Jahren auf 45,5% und nach 5 Jahren auf 30,3%. Im Vergleich dazu präsentierten die Autoren der MDS-004-Studie eine 3 Jahres-Überlebensrate von 56,5% bei den mit Lenalidomid behandelten Patienten [42]. Adès et al. publizierten 47 Hochrisiko-Patienten mit MDS und AML mit del(5q), die mit Lenalidomid behandelt wurden [84]. 29 Patienten erfüllten die WHO-Kriterien für MDS. Die Lenalidomiddosis betrug 10 mg pro Tag. 19% der Patienten hatten eine isolierte del(5q) Aberration (n = 9 Patienten), die übrigen Patienten wiesen eine (23%) (n = 11) oder mehrere zusätzliche chromosomale Aberrationen auf (58%) (n = 27). 44 Patienten hatten einen Blastenanteil von > 5%, darunter alle Patienten mit isolierter del(5q) (n = 9). In der Gruppe der Patienten mit isolierter del(5q) Aberration erreichten 6 von 9 Patienten (67%) eine komplette hämatologische Remission (CR), 3 davon auch eine zytogenetische Remission (7%). Im Gegensatz dazu lag die hämatologische CR-Rate für die Patienten mit 1 Zusatzaberration bei 9% (n = 11) und bei den 27 Patienten (58%) mit mindestens 2 Zusatzaberrationen bei 0%. Als weiteren prognostischen Parameter stellten die Verfasser den prätherapeutischen Thrombozytenwert heraus, denn lediglich Patienten mit einem Ausgangswert > 100.000/ μ L erreichten eine komplette Remission. Das mediane Überleben dieser Lenalidomid-behandelten Patientenpopulation lag bei 272 Tagen (etwa 9 Monate), die mediane Ansprechzeit betrug 6,5 Monate. Erstaunlich ist auch, dass die mediane Zeit von Diagnose zu Therapie nur 5,4 bis 6,9 Monate betrug, so dass das mediane Gesamtüberleben 15 Monate nicht überstieg. Patienten, die eine komplette hämatologische Remission erreichten (6 mit isolierter del(5q) und einer mit einer zusätzlichen Trisomie 8), lagen nach einer medianen Beobachtungszeit von 11 Monaten für das Gesamtüberleben über dem Beobachtungsmedian (*median not reached*). Für die Patienten mit isolierter del(5q) und erhöhtem Blastenanteil ist ein nicht auf den Median abgefallenes Gesamtüberleben nach 11 Monaten medianer Beobachtungsdauer zwar ein Erfolg, allerdings hielten nur 3 der 13 Therapieerfolge zum Zeitpunkt der Publika-

tion mit maximal 18 Monaten Dauer an. Zusammengefasst zeigt diese Studie die begrenzte Wirksamkeit von Lenalidomid bei Patienten mit Hoch-Risiko-MDS und del(5q) Aberration, und hierbei vor allem bei Patienten mit mindestens einer Zusatzaberration. Neben einem hämatologischen Gesamtansprechen von lediglich 27% waren Dauer des Ansprechens und mediane Überlebenszeit im Gegensatz zu den mit LD Ara-C behandelten Patienten um mehr als die Hälfte reduziert. Mit der Einschränkung des Vergleichs verschiedener Patientenkollektive, konnte ein Unterschied im Therapieansprechen zwischen Patienten mit isolierter del(5q) Aberration und Patienten mit 1 chromosomalen Zusatzaberration zum vorliegenden Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu der Publikation von Adès et al., die fast ausnahmslos kein Ansprechen von Lenalidomid bei Patienten mit del(5q) und 1 Zusatzaberration wiedergibt [84], hatten 71,4% (5 von 7 Patienten) der mit LD Ara-C behandelten del(5q) MDS Patienten mit 1 Zusatzaberration ein hämatologisches Ansprechen zu verzeichnen (2 x CR, 3 x HI-E). Bei den Patienten mit isolierter del(5q) Deletion sprachen 62,5% (5 von 8 Patienten) auf die Behandlung mit LD Ara-C an (2 x CR, 2 x PR, 1 x HI-E).

Die Bewertung der allogenen Blutstammzellentransplantation bei Patienten mit del(5q) beruht auf Daten des größten amerikanischen Transplantationszentrums aus Seattle, die 2003 im *British Journal of Haematology* veröffentlicht wurden [56]. In dieser Veröffentlichung wurden 20 Patienten mit isolierter del(5q), sowie 37 Patienten mit del(5q) und mindestens einer Zusatzaberration vorgestellt. Bei den Patienten mit isolierter del(5q) befand sich die große Mehrheit (17 von 20 Patienten) im Stadium RA (Blastenanteil < 5%), während 2 Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation an einer RAEB und 1 Patient an einer AML aus MDS litt. Innerhalb eines Jahres waren 35% dieser Patienten verstorben. 1 Patient (5%) erlitt einen Rückfall der Erkrankung und verstarb in der Folge, 6 Patienten verstarben aus anderen Ursachen (Bakterielle Infektionen: 2, Candida Sepsis: 1, Organversagen: 3, Suizid: 1). Erschreckenderweise litten 63% der Überlebenden an chronischer *Graft versus Host* Erkrankung, die zu wesentlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen kann. Von den 37 Patienten mit chromosomalen Zusatzaberrationen litten zum Zeitpunkt der Transplantation 5 Patienten an einer RAEB oder RAEB-T (insgesamt 14%), während 11 Patienten (30%) bereits in eine AML aus MDS übergegangen waren. 3 von 37 Patienten litten an einem MDS mit < 5% Blasten. In dieser Gruppe verstarben 29 von 37 Patienten innerhalb eines Jahres, eine Todesrate von 79%. Für diese Patientengruppe ist die allogene Transplantation somit keine empfehlenswerte Therapieoption. Dies bringt das Dilemma der Patientenselektion bei del(5q) auf den Punkt. Die Patienten mit besserem Ausgangsrisiko verlaufen auch nach Transplantation besser, allerdings bleibt ein für die Erkrankung inakzeptables GvHD- und Todesrisiko. Bei Pati-

enten mit fortgeschrittener Erkrankung sind die Ergebnisse so katastrophal, dass sie nur in ausgewählten Fällen nach eingehender Diskussion mit den Patienten empfohlen werden kann. Trotzdem erlaubt dieses überraschend lange Gesamtüberleben einen optimistischen Ausblick. Immerhin scheint teilweise eine Änderung des natürlichen Krankheitsverlaufes durch therapeutische Interventionen möglich.

Neben den zuvor genannten Therapieoptionen wurden weitere Wirkstoffe auf das Ansprechen bei der Gruppe der MDS mit del(5q) untersucht. Beispielsweise wurde 2008 in Frankreich ein Patientenkollektiv von 345 Patienten, von denen 48 eine 5q-Deletion aufwiesen, mit EPO oder DAR +/- G-CSF oder Thalidomid behandelt und die Ergebnisse publiziert [85].

Interessanterweise war das hämatologische Ansprechen von Patienten mit MDS und del(5q) Aberration auf EPO oder DAR +/- G-CSF mit 46% (31% *Major* HI-E, 15% *Minor* HI-E) sogar schlechter als das von Patienten mit MDS und fehlender 5q-Deletion (64%). Des Weiteren war die Dauer der Remissionsraten mit 14 Monaten bei den Patienten mit MDS und del(5q) kürzer als die der Patienten ohne del(5q) Aberration (25 Monate). Bei der Therapie mit Thalidomid waren die Ansprechraten der Patienten mit MDS mit und ohne del(5q) ähnlich, jedoch mit 37% bzw. 32% hämatologischem Ansprechen nach IWG 2000 deutlich unter den Ansprechraten der Lenalidomid-Studien und der hier vorliegenden Ergebnisse [40-42].

Obwohl Strupp et al. über die Normalisierung aberranter Karyotypen nach Therapie mit Thalidomid bei 2 Patienten mit MDS und del(5q) berichteten, ist der Einsatz dieses Wirkstoffes allein durch die hohe Anzahl teils irreversibler Nebenwirkungen stark limitiert [86].

Bereits im Jahre 2005 wurde über die Ineffektivität einer Therapie mit ATRA in Kombination mit α -Tocopherol bei 29 Patienten mit niedrigmalignem MDS (*Low*- und *Intermediate-I*- Risiko) und isolierter del(5q) berichtet. Neben erheblichen Nebenwirkungen, die in 30% zum Therapieabbruch führten, konnte lediglich bei 1 Patient (3%) eine Transfusionsfreiheit (*Major* HI-E) dokumentiert werden. Es kam bei 4 Patienten (14%) zu einer Reduktion der Transfusionsmenge auf die Hälfte (*Minor* HI-E), ohne dass ein zytogenetisches Ansprechen oder eine Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert werden konnte [87]. Zuvor hatten Aul et al. über einen Patienten mit MDS und isolierter del(5q) im Stadium RARS berichtet, der unter ATRA einer transfusionsfreien Zeit von 14 Monaten aufzuweisen hatte und nach Absetzen des Wirkstoffes erneut transfusionspflichtig wurde [88].

Das vor allem aus der Therapie der Hoch-Risiko-MDS bekannte Azacytidine wird neuerdings auch als Therapieoption bei Patienten mit MDS und del(5q) angesehen. Grund der Annahme, dass demethylierende Substanzen auch bei den MDS mit del(5q) gute Ansprechraten zeigen könnten, waren die von Lübbert et al. veröffentlichten Daten zu zytogenetischen Remissionen

unter Decitabine. In der Studie konnten bei 4 von 6 Patienten mit MDS und del(5q) komplette zytogenetische Remissionen gesehen werden [48]. Im Gegensatz dazu beschrieben Kantarjian et al. lediglich 2 von 16 del(5q) MDS Patienten, die ein Ansprechen auf Decitabine zeigten [49].

Im Jahre 2012 erschien eine Publikation, in der Patienten mit MDS und del(5q) nach frustranem Therapieversuch mit Lenalidomid, in der Folge mit Azacytidine behandelt wurden. Bei den 36 Patienten handelte es sich vorwiegend um fortgeschrittene MDS-Formen. Wie bei dem vorliegenden Patientenkollektiv waren es in der dominierenden Zahl der Fälle Patienten mit erhöhtem medullären Blastenanteil und mehrfach verändertem Karyotyp (44% mit isolierter del(5q) Aberration). Deshalb befanden sich lediglich 47,2% der Patienten in den IPSS-Stadien *Int-I* und *-II*. Die Ansprechraten waren in allen Krankheitsstadien ungefähr gleich gut und beliefen sich im Mittel auf 50%, wobei nach IWG (2006) 46% ein HI-E zu verzeichnen hatten. Eine komplette und partielle Remission erzielten lediglich jeweils 2 Patienten (6% CR, 6% PR). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 12 Monate, das mediane Überleben ab Therapiestart 22 Monate und die AML-Übergangswahrscheinlichkeit 33% [46]. Im Falle des hier ausgewerteten Patientenkollektivs befanden sich 58,9% der Patienten in den IPSS-Stadien *Int-I* oder *-II* und eine isolierte del(5q) Aberration war bei 47,1% der Patienten nachweisbar, weshalb die letztgenannten Studien durchaus vergleichbar sind. Mit einem erythrozytären Ansprechen (HI-E) von insgesamt 58,8% und, vor allem durch komplette und partielle Remissionszahlen von 35,3%, sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen mit LD Ara-C vergleichsweise besser ausgefallen. Dies wird dadurch bestärkt, dass es sich hier entsprechend der Richtlinien der IWG in allen Fällen um ein *Major* HI-E handelte, also komplette Transfusionsfreiheiten (TI). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug in den vorliegenden Auswertungen 12,5 Monate, das mediane Überleben ab Therapiestart 32,5 Monate und die AML-Übergangswahrscheinlichkeit lag bei 58,8%. Der Grund für das lange mediane Überleben und die hohe Anzahl an AML-Übergängen könnte an dem großen Betrachtungszeitraum liegen, der bei 14 der 17 Patienten über den Tod hinausging.

4.3 Therapiealternativen und deren Sicherheit

Die Therapiesicherheit spielt eine zentrale Rolle in onkologischen Behandlungskonzepten. Die Nebenwirkungen von Lenalidomid bei Patienten mit Niedrig-Risiko- oder Hoch-Risiko-MDS umfassen Neutro- und Thrombozytopenien, Hypothyreose, Diarrhoen, Pruritus, Mus-

kelkrämpfen, Exantheme und Hauttrockenheit. Im Vergleich dazu zeigen sich mit Cytarabin in niedrigdosierter Form vor allem Auswirkungen der Myelosuppression in Form von Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie.

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden in 76,5% höhergradige Leukopenien (L3-L4) und in 88,2% höhergradige Thrombozytopenien (T3-T4) dokumentiert, die in 35,3% G-CSF-Gaben und in 60% die Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten nötig machten. Insgesamt kam es in 64,7% zu Infektionen, die in 17,6% schwer verliefen. Trotzdem ist es, anders als zuvor publiziert, zu keinem therapiebedingten Todesfall gekommen [66, 67].

Außerdem ist auch bei der Standardtherapie von Patienten mit Hoch-Risiko-MDS und fortgeschrittenem Alter mit demethylierenden Substanzen von einer höhergradigen Myelosuppression auszugehen [49]. Selbst die Therapie mit Lenalidomid führte bei del(5q) MDS Patienten mit Niedrig-Risiko in 55% zu Neutropenien und 44% zu Thrombozytopenien und hat in der MDS-003 Studie 3 Todesfälle durch Neutropenien Grad IV hervorgebracht [41]. In der MDS-004 Studie mit Lenalidomid waren in über der Hälfte (56,5%) der behandelten Patienten Verabreichungen von G-CSF oder GM-CSF notwendig, während sie bei dem hier präsentierten Patientenkollektiv deutlich darunter lagen [42]. In der Therapiestudie von Adès et al. hatten wie im vorliegenden Patientenkollektiv 76% der Patienten höhergradige (Grad 3 und 4) Thrombo- und Neutropenien [84]. Des Weiteren wurden in 10 Fällen eine Sepsis und in jeweils 2 Fällen Thrombosen und kardiale Dekompensationen diagnostiziert. Insgesamt wurden 30 Hospitalisationen bei 47 behandelten Patienten aufgrund von Nebenwirkungen durch Lenalidomid dokumentiert. Letztendlich scheint also kein höheres Risiko bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Therapie mit LD Ara-C im Gegensatz zu Lenalidomid oder demethylierender Substanzen bei ähnlichem Risikoprofil der del(5q) MDS Patienten vorzuliegen.

Neben dem Therapieansprechen und der Therapiesicherheit weisen die hier präsentierten, annähernd identischen Ansprechraten bei der Therapie von del(5q) MDS-Patienten mit LD Ara-C ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis im Vergleich mit Lenalidomid auf. Während sich die Kosten einer Therapie mit Lenalidomid in der Dosierung von 10 mg auf 326,50 € täglich belaufen (ca. 8.000 €/Monat), liegen die Kosten einer Therapie mit LD Ara-C mit etwa 10 € täglich (320 €/Monat) deutlich niedriger.

4.4 Stadienabhängige Empfehlung zur LD Ara-C Therapie

Therapieempfehlungen werden im Allgemeinen immer auf ein bestimmtes Stadium einer Erkrankung ausgesprochen. Für del(5q) MDS Patienten bedeutet dies typischerweise, dass eine Behandlung mit Lenalidomid für Patienten im IPSS-Risiko Niedrig und Intermediär 1 erfolgen sollte und Azacytidine für Hoch-Risiko-Patienten angewendet werden sollte. Im Gegensatz dazu weist die vorliegende Analyse an del(5q) MDS Patienten mit LD Ara-C Therapie sowohl bei den 10 Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, als auch bei den 7 Patienten mit Hochrisiko-MDS ein hämatologisches oder zytogenetisches Ansprechen auf.

Bei den NR-MDS-Patienten haben 6 von 10 (60%) mindestens ein hämatologisches Ansprechen gezeigt. Im Einzelnen trat einmal eine komplette Remission (CR) auf, zweimal eine partielle Remission (PR) und dreimal ein hämatologisches Ansprechen (HI-E). Bei drei Patienten wurde ein *Stable disease* (SD) und einmal eine Krankheitsprogression (DP) festgestellt.

Bei den HR-MDS-Patienten haben 4 von 7 (57%) mindestens ein hämatologisches Ansprechen erreicht (3 komplette Remission (CR), 1 hämatologisches Ansprechen (HI-E), 3 *Stable disease* (SD)).

Erstaunlich war die Tatsache, dass drei der vier kompletten Remissionen bei den del(5q) MDS-Patienten im Stadium einer RAEB II nachzuweisen waren. Die einzige Krankheitsprogression (DP) unter Therapie trat bei einem NR-MDS auf. Für den Zeitpunkt der Therapieeinleitung mit LD Ara-C scheint daher das Krankheitsstadium bei Therapieeinleitung eher zweit-rangig zu sein. Besonders erwähnenswert ist die effektive Senkung des Myeloblastenanteils bei 70% der hier behandelten Patienten mit initial erhöhten Blasten im KM. Hierbei sei speziell auf eine Patientin verwiesen, die im Stadium RAEB II mit del(5q) erstmals LD Ara-C erhielt und nach 19 Zyklen mit niedrigdosiertem Cytarabin über 60 Monate transfusionsfrei blieb und sich bis zum Verfassen dieser Arbeit in einer kompletten Remission (CR) befand. Dieser Fall könnte auf einen lebensverlängernden Effekt durch LD Ara-C hinweisen.

4.5 LD Ara-C Therapie in Bezug auf die Gesamtprognose der Patienten

Mehrere Arbeitsgruppen haben die verschiedenen Subentitäten der MDS mit del(5q) anhand einzelner Prognosemarker auf den Endpunkt des Gesamtüberlebens hin untersucht [26, 28, 81]:

Patienten mit isolierter del(5q) und limitiertem Blastenanteil (< 5%) haben die beste Prognose (OS > 70 Monate). Germing et al. konnten bei 381 unbehandelten Patienten mit MDS und del(5q) im Stadium *Low* und *Int-I* nach IPSS ein medianes Gesamtüberleben von 74 Monaten errechnen [26].

Mathew et al. errechneten bei 43 Patienten mit MDS und isolierter del(5q) ein medianes Gesamtüberleben von 63 Monaten [28]. Dabei hatten 21% der Patienten einen erhöhten Blastenanteil im Knochenmark (RAEB oder RAEB-T). Holtan et al. konnten bei 130 Patienten mit MDS und del(5q) lediglich ein medianes Überleben von 9,5 Monaten dokumentieren [81]. Hierbei waren jedoch alle del(5q) MDS Patienten ohne Selektion nach Myeloblastenzahl oder Anzahl chromosomaler Aberrationen integriert. Beachtenswert ist daher das günstige mediane Gesamtüberleben des hier vorgestellten Patientenkollektivs, das mit 77,4 Monaten fast an die publizierten Daten für die niedrig-Risiko 5q-Syndrome (nach WHO) heranreicht. Selbstverständlich sind die in der Literatur angegebenen medianen Überlebensraten an Patientenkollektiven ohne therapeutische Interventionen berechnet worden [26]. Dennoch scheint die Therapie mit LD Ara-C eine Prognoseverbesserung erzielen zu können, wenn man bedenkt, dass das präsentierte Patientenkollektiv insgesamt sehr heterogen war und teilweise deutliche negative prognostische Charakteristika aufwies. So hatten beispielsweise 23,5% (4 von 17) der hier präsentierten Patienten bereits bei Erstdiagnose erhöhte Blasten (>5%) im Knochenmark, in 4 Fällen 1 Zusatzaberration und in weiteren 2 Fällen einen komplexen Karyotyp. Die Analyse von Mathew et al. enthielt bei 21% der Patienten vermehrte Blasten im KM und alle Patienten wiesen eine isolierte del(5q) Aberration auf [28]. Holtan et al. stellten vor allem den Karyotyp als prognostisch bedeutenden Parameter heraus [81]. Ein komplexer Karyotyp bei MDS mit del(5q) führte zu einer medianen Überlebensrate von nur 6,6 Monaten [81]. Ähnliche Ergebnisse beobachteten Haase und Mitarbeiter: Bei del(5q) mit einer Zusatzaberration reduzierte sich die Überlebenszeit auf knapp 48 Monate, und betrug lediglich 7 Monate bei mindestens 2 zusätzlichen Anomalien [20]. Germing et al. wiesen auf die Transfusionspflicht als eigenständigen negativ prädiktiven Parameter bei Patienten mit del(5q) MDS hin. Das mediane Überleben der von dieser Gruppe publizierten del(5q) MDS-Patienten im IPSS *Low* und *Int-I* sank von 74 Monaten auf 44 Monate bei initial bereits transfusionspflichtigen Patienten [26]. In der hier untersuchten Patientenpopulation waren 10 der 17 Patienten (58,8%) bereits bei Erstdiagnose für EK transfusionspflichtig, was auf einen krankheitsmodulierenden Effekt der Cytarabintherapie hinweisen könnte.

Ab Therapieeinleitung konnte im hier untersuchten Kollektiv ein medianes Überleben von 32,5 Monaten berechnet werden. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die untersuchten Patien-

ten aber bereits in weitaus fortgeschritteneren Stadien als bei Erstdiagnose. 10 der 17 Patienten hatten mittlerweile erhöhte Blastenzahlen im KM (RAEB I oder -II), 9 der 17 Patienten mindestens 1 Zusatzaberration, 16 von 17 Patienten waren transfusionspflichtig und 5 von 17 Patienten hatten bereits eine Thrombozytopenie vorzuweisen, die *per se* ein eigenständiger negativer prognostischer Parameter für die del(5q)-Subgruppe darstellt [26].

4.6 Einschränkungen der Auswertbarkeit der vorliegenden Untersuchungen

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv eine heterogene Gruppe von Patienten mit del(5q) MDS, die aus unterschiedlichen Gründen als therapiepflichtig eingestuft wurden. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den teilweise kontrollierten und randomisierten Therapiestudien wie der MDS 003- und der MDS 004- Studie um prospektive Beobachtungen, die eine unvergleichbar höhere Aussagekraft generieren. Zusätzlich schränken methodische Unterschiede die Vergleichbarkeit ein:

Bei der Evaluierung des zytogenetischen Ansprechens wurden die Zeitpunkte der Knochenmarkpunktionen bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten willkürlich gewählt und hatten keinen regelmäßigen Bezug zur Therapie mit LD Ara-C.

Hierfür beispielgebend ist der Fall einer Patientin, die unter Therapie mit LD Ara-C ein hämatologisches Ansprechen in Form des Verlustes der Transfusionspflicht und eine bis in den Normbereich ansteigende Hämoglobinkonzentration zeigte und bei der dann erst eine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde, als sie wieder eine Transfusionspflicht ausbildete. So konnte ein eventuelles zytologisches sowie zytogenetisches Ansprechen nicht dokumentiert werden.

Im Gegensatz dazu wurden bei den Patienten der MDS-004-Studie in Abständen von 12, 24 und allen darauffolgenden 24 Wochen Knochenmarkpunktionen mit anschließenden zytogenetischen Begutachtungen durchgeführt [42].

Außerdem können Vergleiche des medianen Überlebens und der Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs nur eingeschränkt bewertet werden, da die Lenalidomid-Studien im Unterschied zu der vorliegenden Auswertung lediglich Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS untersuchten.

Der Vergleich verschiedener Therapiestudien ist auch deshalb unzulässig, da vor allem bei älteren Veröffentlichungen keine einheitlichen Ansprechkriterien verwendet wurden. Erst die

IWG-Kriterien von 2000 und 2006 ermöglichen eine vergleichende Betrachtung von Untersuchungsergebnissen. Trotz dieser einheitlichen Ansprechkriterien ist es außerdem fraglich, ob diese die Klinik der Patienten wirklich widerspiegeln und ob die Wertigkeit der Remission tatsächlich die für den Patienten entscheidenden Endpunkte beeinflussen. So konnte beispielsweise eine 2008 erschienene Studie herausstellen, dass der Grad der Remission nach IWG 2000 nicht zwangsläufig mit der Dauer des Überlebens übereinstimmt. So hatten Patienten mit hämatologischem Ansprechen eine identische Überlebensrate wie die mit einer kompletten Remission (CR) und eine bessere als Patienten mit einer partiellen Remission (PR) [89].

Ähnliches gilt auch für die Vergleichbarkeit weiterer Endpunkte. Die Tatsache, dass es sich speziell bei den MDS mit del(5q) um eine sehr kleine Krankheitsgruppe handelt führt dazu, dass bei strengen Einschlusskriterien nur auf eine geringe Anzahl von Patienten zurückgegriffen werden kann. Zur Erlangung größerer Patientenkollektive müssen schließlich diverse Krankheitscharakteristika zusammengefasst werden, wodurch eine vergleichende Betrachtung statistisch nicht mehr korrekt ist. Die Differenzierung von NR-MDS und HR-MDS durch die IPSS-Untergruppen kann zwar eine grobe Einteilung schaffen, trotzdem sind lediglich 3 wichtige Einteilungskriterien involviert, die die Heterogenität der Erkrankung nur in Ansätzen widerspiegeln können.

5 Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind hämatopoetische Stammzellerkrankungen, die zu einer ineffektiven Blutbildung mit erhöhtem Risiko eines Übergangs in akute myeloische Leukämien führen. In 10 - 15% der Patienten mit zytogenetischen Aberrationen lässt sich in den malignen Zellen eine Deletion am langen Arm des Chromosoms 5 unter Einbezug der Chromosomenbanden q31-q33 nachweisen. Auf diesem Chromosomenabschnitt sind auf etwa 1,6 Megabasen Länge 40 Gene kodiert, von denen vor allem die Haploinsuffizienz des Gens zur Ribosomenherstellung RPS14 für die klinischen Charakteristika der del(5q) MDS verantwortlich gemacht wird. Typischerweise kommt es zu transfusionspflichtiger makrozytärer Anämie mit Thrombozytose, leichter Neutropenie und einer erhöhten Übergangswahrscheinlichkeit in eine akute Leukämie. Allerdings besteht abhängig von zytogenetischen und molekularen Zusatzaberrationen eine ausgesprochene Heterogenität des Krankheitsbildes, was sich in einer stark variierenden Lebenserwartung ausdrückt. Patienten mit komplexen Karyotypen und del(5q) haben eine sehr schlechte mediane Überlebenszeit von unter 9 Monaten und benötigen frühzeitig kurative Behandlungskonzepte. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit isolierter del(5q) MDS eine akzeptable Langzeitprognose mit einem medianen Überleben von bis zu 9 Jahren. Allerdings benötigen fast alle Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung regelmäßige Bluttransfusionen. Um die Transfusionspflicht der Patienten zu verringern wurde in Europa die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid für die Therapie der MDS mit del(5q) ohne weitere chromosomale Aberrationen in den Niedrig-Risiko-Stadien (IPSS *Low* und *Int-1*) im Jahre 2013 zugelassen. In verschiedenen Studien konnte unter Einsatz der Substanz eine Transfusionsfreiheit in ca. 60% der behandelten Patienten für im Median etwa 24 Monate erreicht werden. Diese ermutigenden Ergebnisse der Lenalidomid-Studien beschränkten sich allerdings auf Patienten in den IPSS-Gruppen *Low* und *Intermediate-1* (Niedrig-Risiko-MDS) [40-42]. Bei Hoch-Risiko-MDS mit del(5q) sind die Ansprechraten und die Ansprechdauer deutlich geringer [84]. Die Anwendung von niedrigdosiertem Cytarabin hat in der Vergangenheit bei Patienten mit del(5q) MDS in unkontrollierten Einzelbeobachtungen relevante Ansprechraten gezeigt, wurde jedoch nicht an größeren Patientengruppen systematisch untersucht. Die hier vorgestellte retrospektive Analyse von 17 Patienten mit MDS und del(5q), die mit niedrigdosiertem Cytarabin behandelt worden sind, umfasst die größte jemals beschriebene Patientengruppe mit diesem Behandlungsansatz und bestätigen die hohen Remissionsraten auch bei Patienten mit höheren Risikoformen wie Blastenvermehrung oder ei-

ner zusätzlichen Chromosomenaberration. In einem Fall konnte eine komplette hämatologische und zytogenetische Remission über mehr als 5 Jahre erreicht werden. Die Substanz ist ebenso wie Lenalidomid in der Lage, komplette zytogenetische Remissionen zu induzieren. Weiterhin zeigt sich, dass niedrig dosiertes Cytarabin bei Patienten wirksam ist, bei denen bereits mehrere Vorbehandlungen erfolgten. Auch die wiederholte Verabreichung nach einem zwischenzeitlichen Krankheitsprogress induzierte erneute hämatologische Remissionen und teilweise komplette zytogenetische Remissionen. Das Nebenwirkungsspektrum der Therapie und insbesondere die regelhaft auftretende Neutropenie sind beherrschbar. Das Therapieansprechen für Niedrigrisiko-MDS mit del(5q) wie für Hochrisiko-MDS mit del(5q) war vergleichbar, so dass die Therapie mit LD Ara-C in jedem Stadium der Erkrankung angewendet werden kann. Die Langzeitverläufe der Patienten weisen auf eine Verbesserung der Gesamtprognose der Patienten durch die Therapie hin. Die subkutane Applikation erlaubt eine ambulante Therapie, die den Patienten eine hohe Lebensqualität garantiert. Gleichzeitig liegt ein erheblicher Kostenunterschied zwischen monatlich 8.000 € für Lenalidomid und 320 € für niedrigdosiertes Cytarabin vor. Weitere klinische Studien, insbesondere ein direkter Vergleich zwischen niedrigdosiertem Cytarabin und Lenalidomid sind sinnvoll, um den Stellenwert der Substanzen in einer kontrollierten Studie für alle Unterformen der del(5q) MDS einzuordnen.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Hofmann, W.K., et al., *Myelodysplastic syndromes*. Hematol J, 2004. 5(1): p. 1-8.
2. Greenberg, P.L., N.S. Young, and N. Gattermann, *Myelodysplastic syndromes*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2002: p. 136-61.
3. Bernell, P., et al., *Clonal cell lineage involvement in myelodysplastic syndromes studied by fluorescence in situ hybridization and morphology*. Leukemia, 1996. 10(4): p. 662-8.
4. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood, 2009. 114(5): p. 937-51.
5. Goasguen, J.E., et al., *Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival*. Leukemia, 1992. 6(6): p. 520-5.
6. Aul, C., N. Gattermann, and W. Schneider, *Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1992. 82(2): p. 358-67.
7. Gattermann, N., *Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload*. Int J Hematol, 2008. 88(1): p. 24-9.
8. Van den Berghe, H., et al., *The 5q-anomaly*. Cancer Genet Cytogenet, 1985. 17(3): p. 189-255.
9. Tricot, G.J., *Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes*. Leuk Res, 1992. 16(1): p. 109-15.
10. Germing, Ulrich; Haas, Rainer. Myelodysplastische Syndrome. Düsseldorf University Press ISBN 978-3-940671-21-9. 2009
11. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1982. 51(2): p. 189-99.
12. Harris, N.L., et al., *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997*. J Clin Oncol, 1999. 17(12): p. 3835-49.
13. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2007. 25(23): p. 3503-10.
14. Wells, D.A., et al., *Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation*. Blood, 2003. 102(1): p. 394-403.
15. Christiansen, D.H., M.K. Andersen, and J. Pedersen-Bjergaard, *Mutations of AML1 are common in therapy-related myelodysplasia following therapy with alkylating agents and are significantly associated with deletion or loss of chromosome arm 7q and with subsequent leukemic transformation*. Blood, 2004. 104(5): p. 1474-81.
16. Bacher, U., et al., *A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia*. Haematologica, 2007. 92(6): p. 744-52.
17. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. 89(6): p. 2079-88.

18. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. 120(12): p. 2454-65.
19. Sole, F., et al., *Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes*. Grupo Cooperativo Espanol de Citogenetica Hematologica. Br J Haematol, 2000. 108(2): p. 346-56.
20. Haase, D., et al., *New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients*. Blood, 2007. 110(13): p. 4385-95.
21. Le Beau, M.M., et al., *Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7*. J Clin Oncol, 1986. 4(3): p. 325-45.
22. Giagounidis, A.A., U. Germing, and C. Aul, *Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies*. Clin Cancer Res, 2006. 12(1): p. 5-10.
23. Armand, P., et al., *Multicenter validation study of a transplantation-specific cytogenetics grouping scheme for patients with myelodysplastic syndromes*. Bone Marrow Transplant, 2010. 45(5): p. 877-85.
24. Heim, S. and F. Mitelman, *Chromosome abnormalities in the myelodysplastic syndromes*. Clin Haematol, 1986. 15(4): p. 1003-21.
25. Van den Berghe, H., et al., *Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome*. Nature, 1974. 251(5474): p. 437-8.
26. Germing, U., et al., *Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): A multicenter study*. Leukemia, 2012.
27. Sokal, G., et al., *A new hematologic syndrome with a distinct karyotype: the 5 q-- chromosome*. Blood, 1975. 46(4): p. 519-33.
28. Mathew, P., et al., *The 5q- syndrome: a single-institution study of 43 consecutive patients*. Blood, 1993. 81(4): p. 1040-5.
29. Aul, C., et al., *[Myelodysplastic syndromes. Diagnosis and therapeutic strategies]*. Med Klin (Munich), 2002. 97(11): p. 666-76.
30. Cutler, C.S., et al., *A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome*. Blood, 2004. 104(2): p. 579-85.
31. Gattermann, N., *Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload*. Leuk Res, 2007. 31 Suppl 3: p. S10-5.
32. Greenberg, P.L., et al., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes*. J Natl Compr Canc Netw, 2011. 9(1): p. 30-56.
33. Alessandrino, E.P., et al., *Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology*. Haematologica, 2002. 87(12): p. 1286-306.
34. Hellstrom-Lindberg, E., *Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies*. Br J Haematol, 1995. 89(1): p. 67-71.
35. Balleari, E., et al., *Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study*. Ann Hematol, 2006. 85(3): p. 174-80.
36. Hellstrom-Lindberg, E., et al., *Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model*. Br J Haematol, 1997. 99(2): p. 344-51.

37. Park, S., et al., *Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience*. Blood, 2008. 111(2): p. 574-82.
38. Corral, L.G. and G. Kaplan, *Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues*. Ann Rheum Dis, 1999. 58 Suppl 1: p. I107-13.
39. Bartlett, J.B., K. Dredge, and A.G. Dalgleish, *The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents*. Nat Rev Cancer, 2004. 4(4): p. 314-22.
40. List, A., et al., *Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes*. N Engl J Med, 2005. 352(6): p. 549-57.
41. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion*. N Engl J Med, 2006. 355(14): p. 1456-65.
42. Fenaux, P., et al., *A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q*. Blood, 2011. 118(14): p. 3765-76.
43. Silverman, L.R., et al., *Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 1993. 7 Suppl 1: p. 21-9.
44. Silverman, L.R., et al., *Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B*. J Clin Oncol, 2002. 20(10): p. 2429-40.
45. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. Lancet Oncol, 2009. 10(3): p. 223-32.
46. Komrokji, R.S., et al., *Azacitidine Treatment for Lenalidomide (LEN)-Resistant Myelodysplastic Syndrome (MDS) with Del 5q*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2012. 120(21): p. 3833-.
47. Lubbert, M., et al., *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(15): p. 1987-96.
48. Lubbert, M., et al., *Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine*. Br J Haematol, 2001. 114(2): p. 349-57.
49. Kantarjian, H., et al., *Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study*. Cancer, 2006. 106(8): p. 1794-803.
50. Kantarjian, H., et al., *Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome*. Cancer, 2006. 106(5): p. 1090-8.
51. de Witte, T., et al., *Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Br J Haematol, 2000. 110(3): p. 620-30.
52. Sierra, J., et al., *Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia*. Blood, 2002. 100(6): p. 1997-2004.
53. Deeg, H.J. and P. Guardiola, *Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or myelofibrosis*. Int J Hematol, 2002. 76 Suppl 2: p. 29-34.
54. Martino, R., et al., *Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell*

- transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes.* Blood, 2006. 108(3): p. 836-46.
55. Kroger, N., et al., *Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia.* Ann Hematol, 2003. 82(6): p. 336-42.
 56. Stewart, B., et al., *Outcome following haematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplasia and del (5q) karyotypes.* Br J Haematol, 2003. 123(5): p. 879-85.
 57. Abdel-Aziz, W., et al., *Ara-C affects formation of cancer cell DNA synthesosome replication intermediates.* Cancer Chemother Pharmacol, 2000. 45(4): p. 312-9.
 58. Harris, A.L. and D.G. Grahame-Smith, *Variation in sensitivity of DNA synthesis to ara-C in acute myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 1980. 45(3): p. 371-9.
 59. Breithaupt, H., et al., *Clinical results and pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside (HD ARA-C).* Cancer, 1982. 50(7): p. 1248-57.
 60. Freireich, E.J., *Effect of schedule and combinations on clinical effectiveness of Ara-C in adult acute leukemia.* Med Pediatr Oncol, 1982. 10 Suppl 1: p. 169-72.
 61. Harris, A.L. and D.G. Grahame-Smith, *The relationship of Ara-C metabolism in vitro to therapeutic response in acute myeloid leukaemia.* Cancer Chemother Pharmacol, 1982. 9(1): p. 30-5.
 62. Dan, K., et al., *[Small-dose cytarabine (Ara-C) in the treatment of myelodysplastic syndrome].* Rinsho Ketsueki, 1984. 25(10): p. 1600-5.
 63. Tricot, G., et al., *Low dose cytosine arabinoside (Ara C) in myelodysplastic syndromes.* Br J Haematol, 1984. 58(2): p. 231-40.
 64. Winter, J.N., et al., *Low-dose cytosine arabinoside (Ara-C) therapy in the myelodysplastic syndromes and acute leukemia.* Cancer, 1985. 56(3): p. 443-9.
 65. Tsubaki, K., et al., *[Effect of low-dose Ara-C in the treatment of refractory, atypical leukemia and myelodysplastic syndrome].* Gan To Kagaku Ryoho, 1986. 13(4 Pt 1): p. 996-1003.
 66. Aul, C. and W. Schneider, *The role of low-dose cytosine arabinoside and aggressive chemotherapy in advanced myelodysplastic syndromes.* Cancer, 1989. 64(9): p. 1812-8.
 67. Aul, C. and N. Gattermann, *The role of low-dose chemotherapy in myelodysplastic syndromes.* Leuk Res, 1992. 16(3): p. 207-15.
 68. Fenaux, P., et al., *Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C.* Br J Haematol, 2010. 149(2): p. 244-9.
 69. Juneja, H.S., et al., *Low-dose ARA-C consistently induces hematologic responses in the clinical 5q- syndrome.* Am J Hematol, 1994. 46(4): p. 338-42.
 70. Miller, K.B., et al., *The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study.* Ann Hematol, 1992. 65(4): p. 162-8.
 71. Van den Berghe, H., *The 5q- syndrome.* Scand J Haematol Suppl, 1986. 45: p. 78-81.
 72. Cheson, B.D., et al., *Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.* Blood, 2006. 108(2): p. 419-25.
 73. Seegenschmiedt, M.H., *Interdisciplinary documentation of treatment side effects in oncology. Present status and perspectives.* Strahlenther Onkol, 1998. 174 Suppl 3: p. 25-9.
 74. *NCCN practice guidelines for the myelodysplastic syndromes. National Comprehensive Cancer Network.* Oncology (Williston Park), 1998. 12(11A): p. 53-80.

75. Hofmann, W. K., Platzbecker, U., Götze, K., Stauder, R., Passweg, J., Germing, U.,: Myelodysplastische Syndrome (MDS) Leitlinie. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. Februar 2013
76. Boultonwood, J., et al., *Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome*. Blood, 2002. 99(12): p. 4638-41.
77. Germing, U., et al., *Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients*. Leuk Res, 2000. 24(12): p. 983-92.
78. Aul, C., D.T. Bowen, and Y. Yoshida, *Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 1998. 83(1): p. 71-86.
79. Ebert, B.L., et al., *Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen*. Nature, 2008. 451(7176): p. 335-9.
80. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (Eds.): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008
81. Holtan, S.G., et al., *Myelodysplastic syndromes associated with interstitial deletion of chromosome 5q: clinicopathologic correlations and new insights from the pre-lenalidomide era*. Am J Hematol, 2008. 83(9): p. 708-13.
82. Jadersten, M., et al., *Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression*. Haematologica, 2009. 94(12): p. 1762-6.
83. Jadersten, M., et al., *TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression*. J Clin Oncol, 2011. 29(15): p. 1971-9.
84. Ades, L., et al., *Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study*. Blood, 2009. 113(17): p. 3947-52.
85. Kelaidi, C., et al., *Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide*. Leuk Res, 2008. 32(7): p. 1049-53.
86. Strupp, C., et al., *Cytogenetic response to thalidomide treatment in three patients with myelodysplastic syndrome*. Leukemia, 2003. 17(6): p. 1200-2.
87. Giagounidis, A.A., et al., *Treatment of myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) including bands q31-q33 with a combination of all-trans-retinoic acid and tocopherol-alpha: a phase II study*. Ann Hematol, 2005. 84(6): p. 389-94.
88. Aul, C., V. Runde, and N. Gattermann, *All-trans retinoic acid in patients with myelodysplastic syndromes: results of a pilot study*. Blood, 1993. 82(10): p. 2967-74.
89. List, A.F., *Treatment strategies to optimize clinical benefit in the patient with myelodysplastic syndromes*. Cancer Control, 2008. 15 Suppl: p. 29-39.

7 Anhang (Patientenübersicht)

Im Folgenden werden kurze Epikrisen, Grafiken von Knochenmarkpunktionen in zeitlichem Zusammenhang zur LD Ara-C Therapie sowie der Verlauf der Blutzellparameter (soweit sinnvoll und aussagefähig) ab dem Zeitraum der Therapie dargestellt.

Patient 1:

Erstdiagnose eines MDS im Stadium MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 61 Jahren. Transfusionspflichtigkeit seit Erstdiagnose. 30 Monate später Einleitung einer Eisenchelationstherapie mit Desferal. 33 Monate nach ED Progress in eine RAEB I. Daraufhin Einleitung einer Behandlung mit ATRA, welches 3 Monate später wegen Auslösung einer Grad III-Thrombozytopenie trotz leichtgradiger Reduktion der Transfusionsfrequenz abgesetzt wurde. 39 Monate nach ED Einleitung der Therapie mit LD Ara-C. Vorzeitiger Therapieabbruch bei Leukozytopenie Grad III mit Verabreichung von G-CSF und Thrombozytopenie Grad IV. Kein Therapieansprechen nach IWG, weiterhin Transfusionsbedarf von 4 EK/Monat. Im Verlauf Reduktion des Allgemeinzustandes, Splenomegalie und zunehmende Thrombozytopenie. Nach einem Gesamtüberleben von 58 Monaten Tod unmittelbar postoperativ nach Splenektomie.

Pat. 1								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	MDS mit del(5q)				nein	
KM	34	RAEB	RAEB I	9%	46,XX, del(5)(q13q31)[25]	80%	nein	
KM	36	RA *)	MDS mit del(5q) *	< 5%		65%	nein	ja
KM	38	RA *)	MDS mit del(5q) *	< 5%	46, XX, del(5)(q13q33)		nein	ja
KM	38	RA *)	MDS mit del(5q) *	< 5%		80%	nein	
LD Ara-C	39/40							
KM	44					50%	nein	
KM	51	RA *)	MDS mit del(5q) *	< 5%	46, XX, del(5)(q14q34)	42%	nein	ja

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 24: Knochenmarkbeurteilung Patient 1

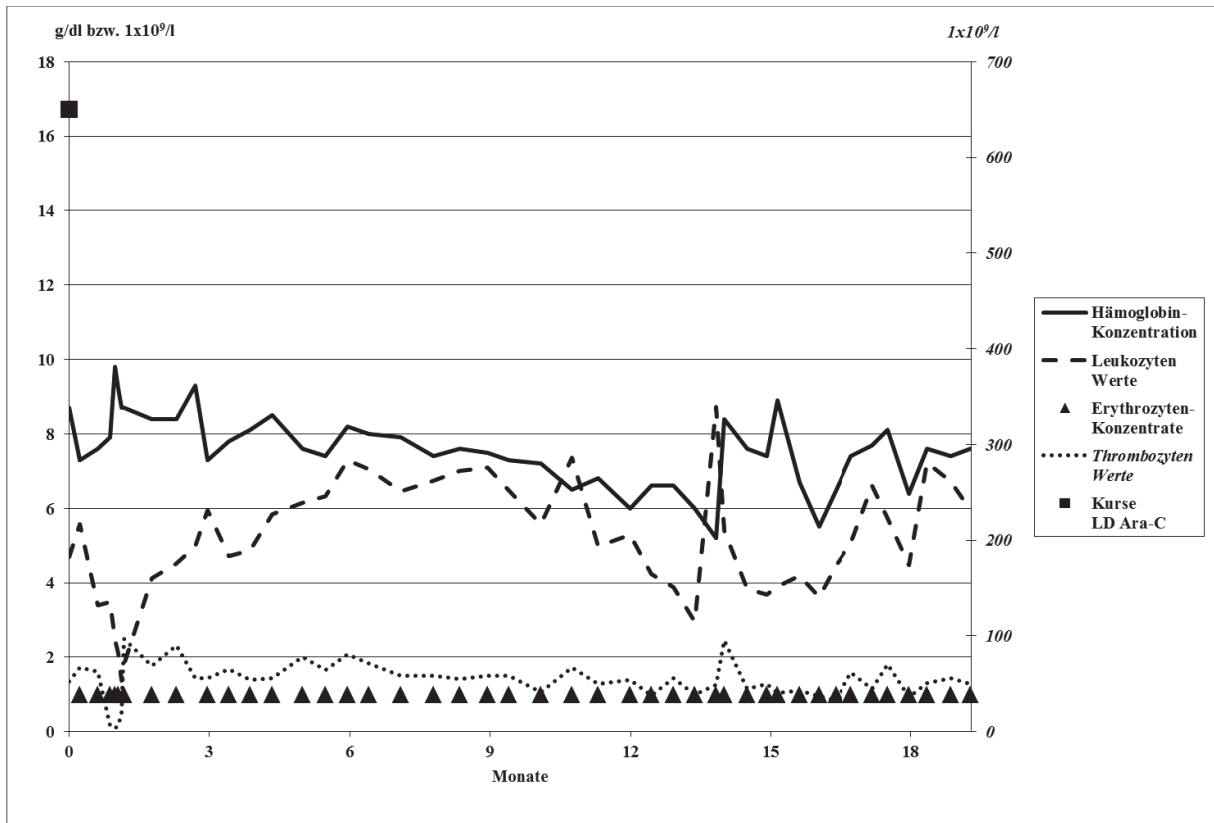


Abb. 25: Laborwerteverlauf Patient 1

Patient 2:

Erstdiagnose eines MDS mit 5q-Anomalie im Stadium RAEB II mit komplexen Karyotypveränderungen im Alter von 71 Jahren. Zuvor bereits knapp 8 Jahre nichttransfusionspflichtige Thrombozytopenie. Regelmäßiger thrombozytärer Transfusionsbedarf seit Erstdiagnose des MDS, erythrozytärer Transfusionsbedarf 2 Monate später. 3 Monate nach ED Therapieeinleitung mit LD Ara-C. Im Verlauf 4 Kurse LD Ara-C mit Komplikationen im Sinne von mehrfachen Fieberepisoden in Aplasie bei Leukozytopenie Grad IV. Zytologische Remission in eine RCMD-RS, jedoch weiterhin gleichbleibende Transfusionspflichtigkeit für Erythrozyten und Thrombozyten. Versuch der Konsolidierung mit Lenalidomid für 3 Monate. Darunter Neutropenien und Progress in RAEB I. Lediglich 2 Monate später Übergang in eine AML. Keine Intensivierung der Therapie sondern erneut LD Ara-C mit zytologischer Remission in eine RCMD-RS. Unmittelbar danach Behandlung mit Melphalan per os ohne Ansprechen. 8 Monate später und insgesamt 23 Monate nach Erstdiagnose verstarb die Patientin.

Pat. 2									
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo- fibrose	
KM	2	RAEB	RAEB II	15-20%	46, XX, del (1) (p13p35), del (5) (q15q33), ins (11; X) (q23; p21p22) [15]	79%	nein	nein	
LD Ara-C	3								
KM	4	*)	*)	*)	46, XX, del (X) (p23), del (1) (p13p32), del (5) (q14q34) [2]	76%			
LD Ara-C	4								
KM	5	RARS	RCMD- RS	4%			70%		
LD Ara-C	5								
LD Ara-C	7								
KM	9	RARS	RCMD- RS	3%			> 15%		
KM	12	RAEB	RAEB I	6%	46, X, add (X) (p11), del (1) (p13p32), del (5) (q14q34), add (1) (q23)	72%	40%	nein	
LD Ara-C	14								
KM	14	RAEB-T	AML	30%					

*) Punctio sicca

KM = Knochenmarkspunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 26: Knochenmarkbeurteilung Patient 2

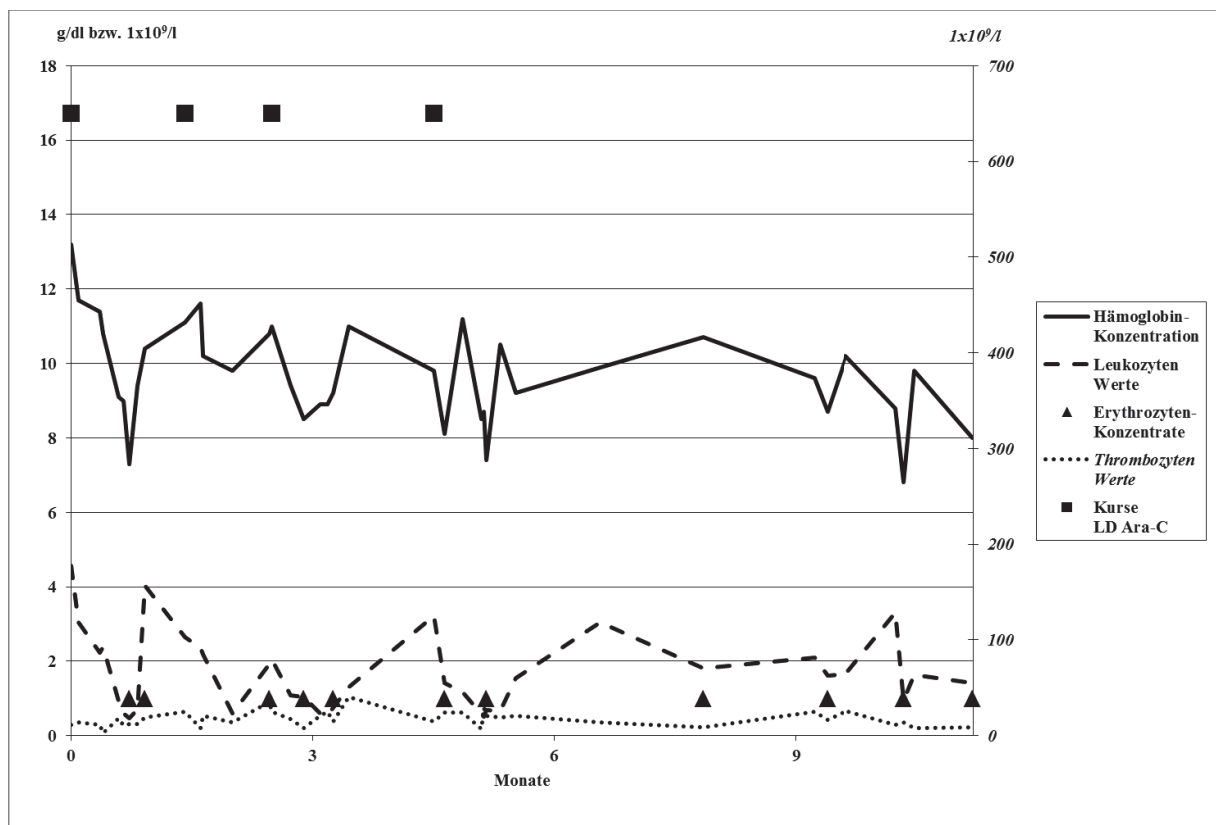


Abb. 27: Laborwerteverlauf Patient 2

Patient 3:

Erstdiagnose eines MDS vom Subtyp MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 59 Jahren. Erythrozytäre Transfusionspflichtigkeit ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Nach 15 Monaten supportiver Therapie Einleitung einer Behandlung mit Lenalidomid. Weitere 3 Monate später Beginn einer Eisenchelation mit Desferal. Abbruch der Therapie mit Lenalidomid nach 11 Monaten wegen medikamenteninduziertem Knochenmarkschaden mit hochgradiger Panzytopenie und fehlendem Ansprechen. 25 Monate nach ED Progress in das Stadium RAEB I. Daraufhin ambulante Verabreichung von LD Ara-C ohne klinischen Benefit, jedoch stationärer Aufenthalt bei Fieber in Aplasie. In der Folge supportive Behandlung bis zum Nachweis einer AML, 75 Monate nach Erstdiagnose der Erkrankung. Daraufhin Durchführung einer Chemotherapie nach dem TAD9-G-CSF-Schema. Fehlende Regeneration der Hämatopoese und Exitus letalis 77 Monate nach Erstdiagnose bei transfusionsrefraktären Blutungen im gastrointestinalen Bereich.

Pat. 3								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	MDS mit del (5q)	1%	46, XX, del (5) (q21q34) [20]	35%	nein	nein
KM	12	RA	MDS mit del (5q)	1%			nein	
KM	14	RA	MDS mit del (5q)	2%	46, XX, del (5) (q14q34) [25]	20%	nein	nein
KM	20	RA	MDS mit del (5q)	< 5%	46, XX, del (5) (q14q34 [15] / 46, XX [4]		nein	nein
KM	25	RAEB *)	RAEB I *)	5-10%	46, XX, del (5) (q14q34 [14] / 46, XX [11]	5%		nein
LD Ara-C	29							
KM	78	AML	AML					

*) histologische Diagnose, da zytologisch hochgradige KM-Hypoplasie

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 28: Knochenmarkbeurteilung Patient 3

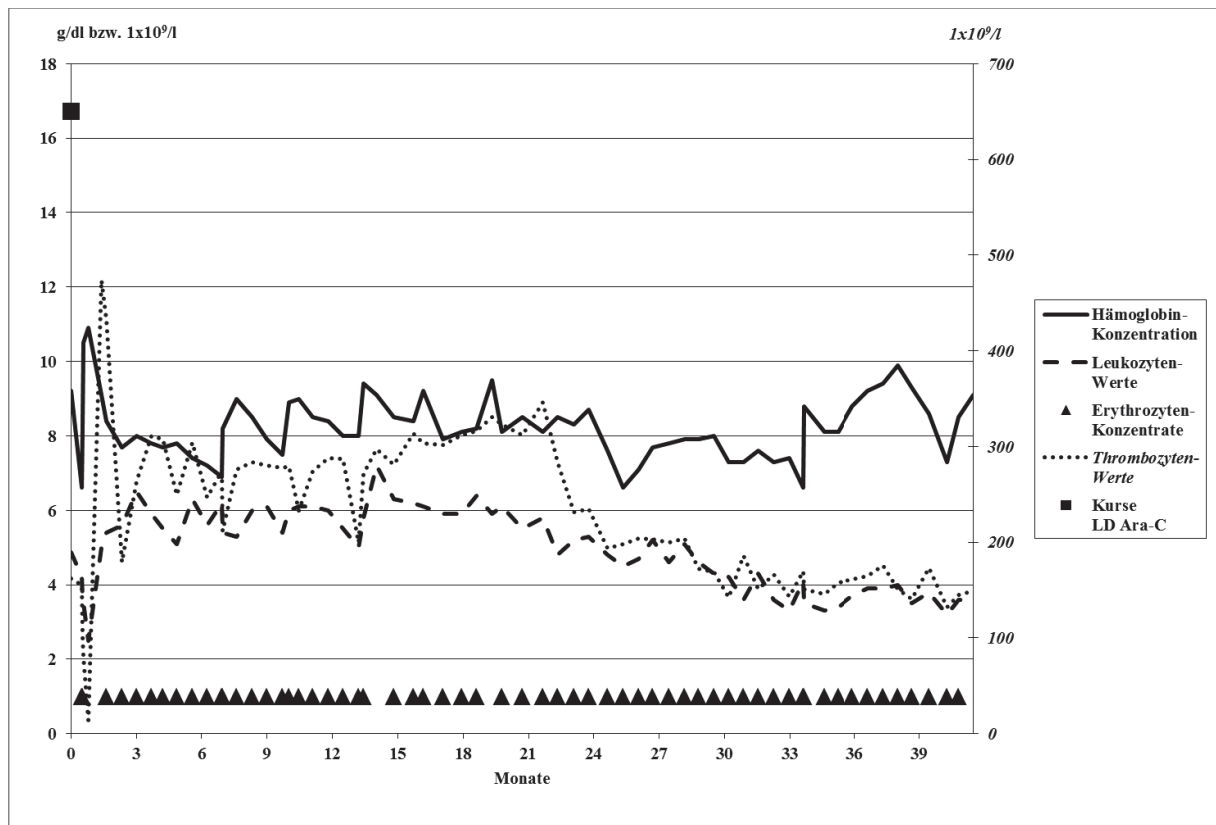


Abb. 29: Laborwerteverlauf Patient 3

Patient 4:

ED eines MDS im Stadium einer Refraktären Anämie und 2 zytogenetischen Aberrationen im Alter von 75 Jahren. Transfusionspflichtigkeit bei Diagnosestellung. Bereits 1 Monat später Progress in eine RAEB II und wiederum 2 Monate später Beginn der Therapie mit LD Ara-C. Insgesamt 6 Kurse Cytarabin mit erythrozytärer Transfusionsfreiheit im Anschluss an den 1. Kurs. Während des ersten Therapiezyklus Thrombozyto- und Leukozytopenien bis Grad IV mit hohem Bedarf an Thrombozytenkonzentraten und Verabreichung von G-CSF bei infektiöser Arthritis. Nach dem 3. Kurs Erreichen einer kompletten Remission (CR) nach IWG und Transfusionsfreiheit über 15 Monate. Danach erneuter Abfall der peripheren Blutzellen und Progress in eine RAEB I sowie klonale Evolution 18 Monate nach Erstdiagnose des MDS. Therapieversuch mit Lenalidomid als *compassionate use*. Darunter erneuter Transfusionsbedarf und Übergang in eine AML. Nach 2 frustrierten Therapieversuchen mit LD Ara-C Behandlung mit Cytarabin und Idarubicin. Im Verlauf therapierefraktäre Sepsis und Tod in septischen Schock 25 Monate nach Erstdiagnose der Erkrankung.

Pat. 4								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	RCUD	<5%	46, XY, del (5) (q13q33) [13] / 46, XY, del (5) (q13q33) + t (3; 10) (q26q11) [3] / 46, XY [4]	62%	nein	
KM	1	RAEB	RAEB II	16%	46, XY, del (5) (q13q33) [13] / 46, XY, del (5) (q13q33) + t (3; 10) (q26q11) [3]		19%	
KM	2	RAEB	RAEB II	11%				nein
LD Ara-C	3/4							
LD Ara-C	5/6							
LD Ara-C	7							
KM	8			2%			nein	
LD Ara-C	8/9							
LD Ara-C	9/10							
KM	11	Vollremission		< 5%			nein	
LD Ara-C	11							
KM	12	RA	RCMD	4%			nein	
KM	18	RAEB	RAEB I	6%	46, XY, del (5) (q13q34) [2] / 47 idem, + 21 [8] / 46, XY [5]			
KM	22	AML	AML	45%				

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 30: Knochenmarkbeurteilung Patient 4

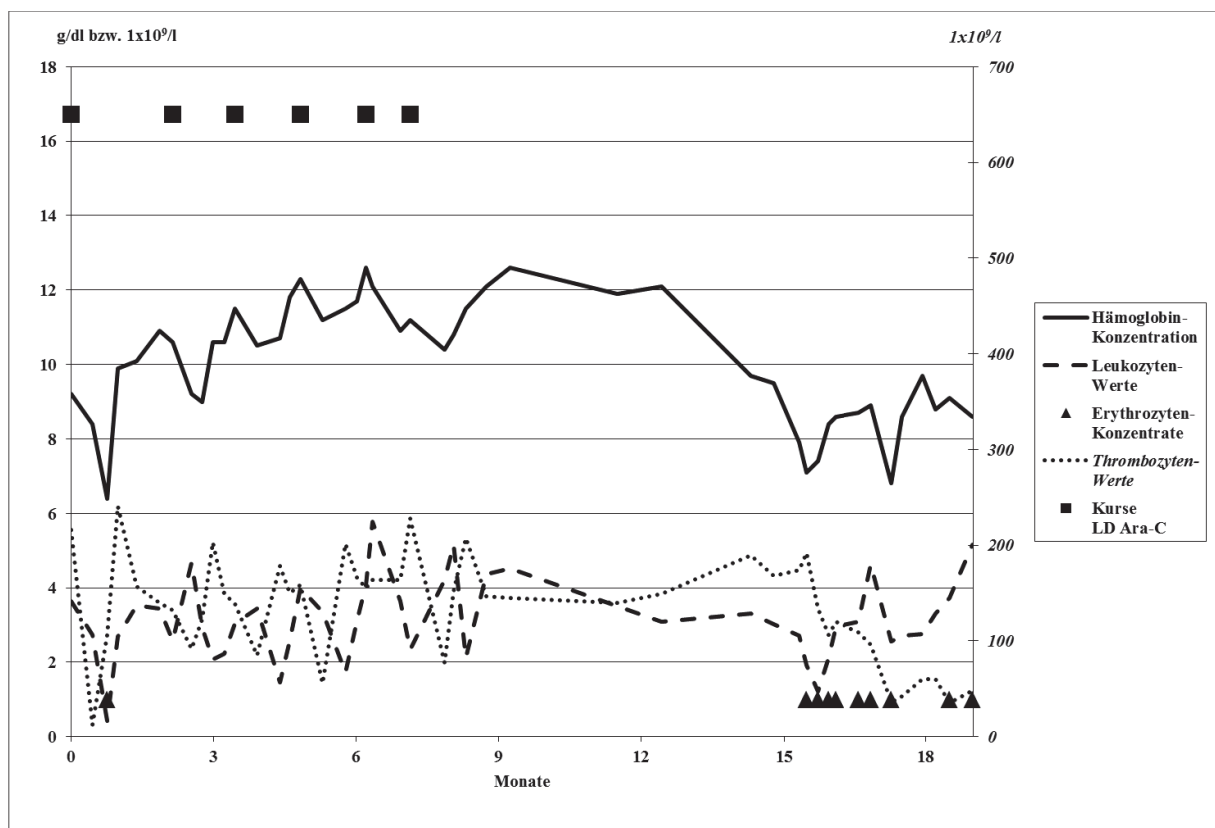


Abb. 31: Laborwerteverlauf Patient 4

Patient 5:

ED eines MDS im Stadium eines RCUD im Alter von 58 Jahren. Supportive Therapie mit Erythrozytenkonzentraten seit Diagnosestellung und Einleitung einer Eisenchelation mit Desferal nach 15 Monaten. Aufgrund steigender Transfusionsfrequenz 34 Monate nach ED Beginn einer Behandlung mit LD Ara-C. Im Verlauf Hämatoxizität Grad IV für Leukozyten und Thrombozyten mit neutropenem Fieber bei einem Harnwegsinfekt mit E. coli. Im Verlauf kein klinisches Ansprechen auf die verabreichte Therapie und damit *Stable Disease* nach IWG. 21 Monate später Beginn einer Behandlung mit Lenalidomid für 11 Monate. Therapieende wegen fehlender Reduktion der Transfusionsfrequenz. 3 Monate später Progress in eine AML und CTX nach dem TAD9-Protokoll. Wegen Blastenpersistenz anschließende Behandlung nach dem sHAM-Protokoll mit langanhaltender Aplasie und fehlendem Ansprechen. Danach Palliation mit Melphalan und Exitus letalis weitere 3 Monate nach CTX und insgesamt 74 Monate nach ED.

Pat. 5								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	RCUD		47, XX, del (5) (q15q33) + 21		nein	
KM	33	RA	RCUD		47, XX, del (5) (q15q33) + 21 [15]	60%	nein	
LD Ara-C	34/35							
KM	42	RA	RCUD		47, XX, del (5) (q15q33) + 21 [20]	87%	nein	
KM	43	RAEB	RAEB I	5%				
KM	48	RAEB	RAEB	>5%	47,XX, del (5) (q15q33) + 21 [20]	69%		
KM	53	RA	RCMD	4%	46, XX, del (5) (q15q33) [2] / 47, XX, del (5) (q15q33) + 21 [12] / 47, XX, del (5) (q15q33) i (17) (q10) + 21 [6]	80%	nein	nein
KM	57	RAEB-T	AML	29%	46,XX, del (5) (q15q33) [2] / 47, XX, del (5) (q15q33) + 21 [5] / 47, XX, del (5) (q15q33) i (17) (q10) + 21 [10] / 46, XX, del (5)	91%	nein	nein

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 32: Knochenmarkbeurteilung Patient 5

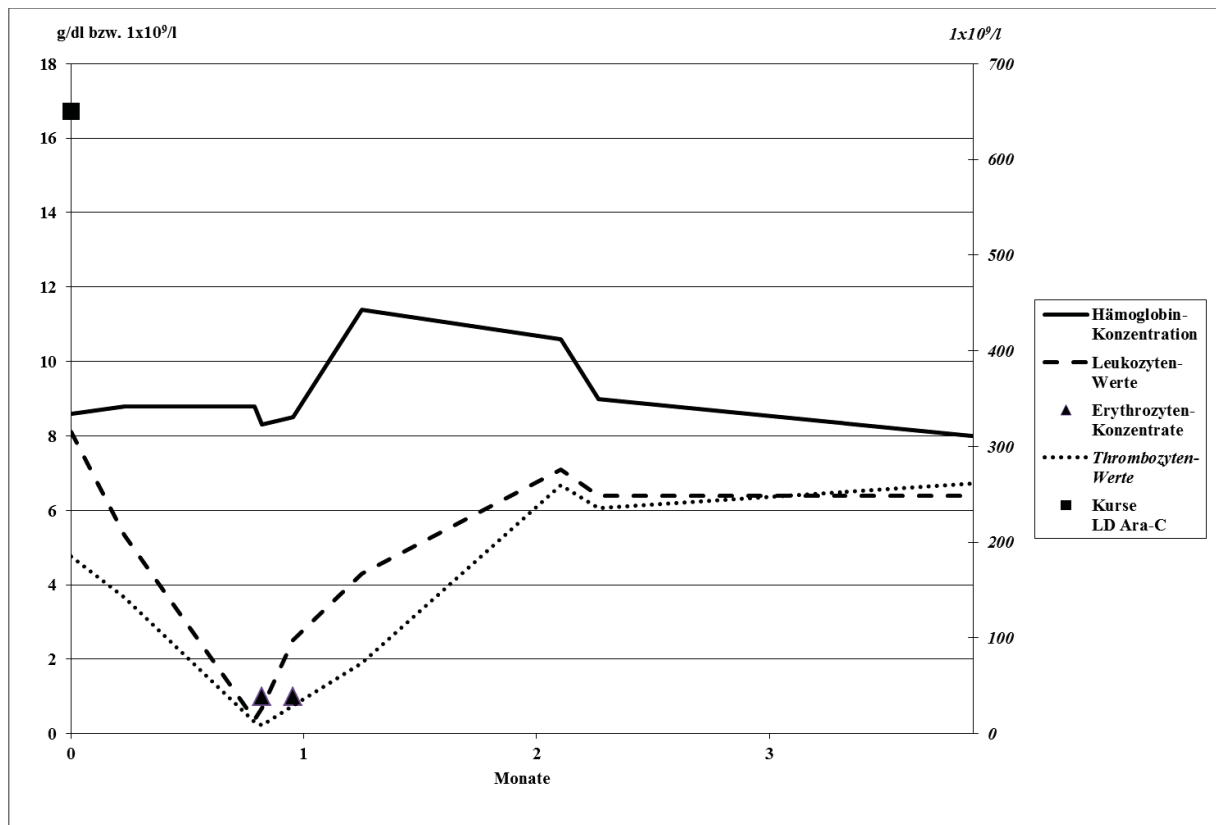


Abb. 33: Laborwerteverlauf Patient 5

Patient 6:

ED eines MDS im Stadium eines MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 60 Jahren. Therapieversuche mit Amifostin und Erythropoetin ohne Ansprechen. ATRA über 6 Monate mit Halbierung der Transfusionsfrequenz jedoch erheblichen Nebenwirkungen, die zum Absetzen des Medikamentes führten. 3 Jahre nach Erstdiagnose Beginn mit einer Eisenchelation mit Desferal. 2 Monate später Beginn der Behandlung mit LD Ara-C. Im Verlauf Thrombozytopenie Grad III und Leukozytopenie Grad III ohne wesentliche Komplikationen. Danach Transfusionsfreiheit von 17 Monaten ohne Normalisierung der peripheren Blutzellparameter im Sinne eines hämatologischen Ansprechens (Major HI-E). Nach Wiedereinsetzen der Transfusionspflichtigkeit Nachweis eines Progresses in eine RAEB I mit zytogenetischer Evolution. Daraufhin Therapie mit Lenalidomid und 28-monatige Transfusionsfreiheit bei kompletter Remission (CR) nach IWG. Danach Progress in eine RAEB II mit komplex aberrantem Karyotyp 80 Monate nach ED. Erneute Therapie mit LD Ara-C mit wiederum Erreichen einer kompletten Remission (CR) nach IWG und 12-monatiger Transfusionsfreiheit bis zur allogenen Stammzelltransplantation. 4 Monate nach HSCT und 107 Monate nach ED Exitus letalis im Rahmen eines Multiorganversagens bei Toxoplasmose sowie begleitend EBV- und CMV- Infektion in Folge eines aktiven viszeralen GvHD.

Pat. 6

KM	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo- fibrose
KM	1	RA	MDS mit del (5q)	< 5%				
KM	19	RA	RCMD	4%	46, XX, del(5) (q13q33) [4] / 47, XX, del (5) (q13q33), +21 [12] / 46, XX [4]	70%	nein	
KM	22	RA	RCMD	< 5%	46, XX, del (5) (q13q33) [3] / 47, XX, del (5) (q13q33) + 21 [9] / 46, XX [2]	65%		
KM	24				46, XX, del (5) (q13q33) [8] / 47, XX, del (5) (q13q33) + 21 [12]	22%		
KM	36					60%		
KM	37	RA	RCMD	< 5%	47, XX, del (5) (q13q33) + 21 [9] / 46, XX [2]	64%		
LD Ara-C	37							
KM	39					40%		
KM	62	RAEB	RAEB I	6%	47, XX, del (5) (q14q34) + 21 [18] / 46, XX, del (18; 21) (q10q10) [4] / 46, XX [3]		nein	nein
KM	63	RAEB	RAEB I	6%				
KM	68	Vollremission unter Lenalidomid		< 5%	47, XX, del (18; 21) (q10q10) + 21 [3] / 46, XX [2]		nein	nein
KM	74	RA	RCMD	1%	47, XX, del (18; 21) (q10q10) + 21 [21] / 46, XX [3]		nein	nein
KM	80	RAEB	RAEB I	9%	47, X, idic (X) (q11), del (5) (q14q34) + 21 [3]		nein	nein
KM	80	RAEB	RAEB II	18%				
LD Ara-C	81							
LD Ara-C	82							
KM	83	Vollremission		4%				
LD Ara-C	83							
LD Ara-C	84							
LD Ara-C	85							
LD Ara-C	86							
KM	87	Vollremission		2%				

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 34: Knochenmarkbeurteilung Patient 6

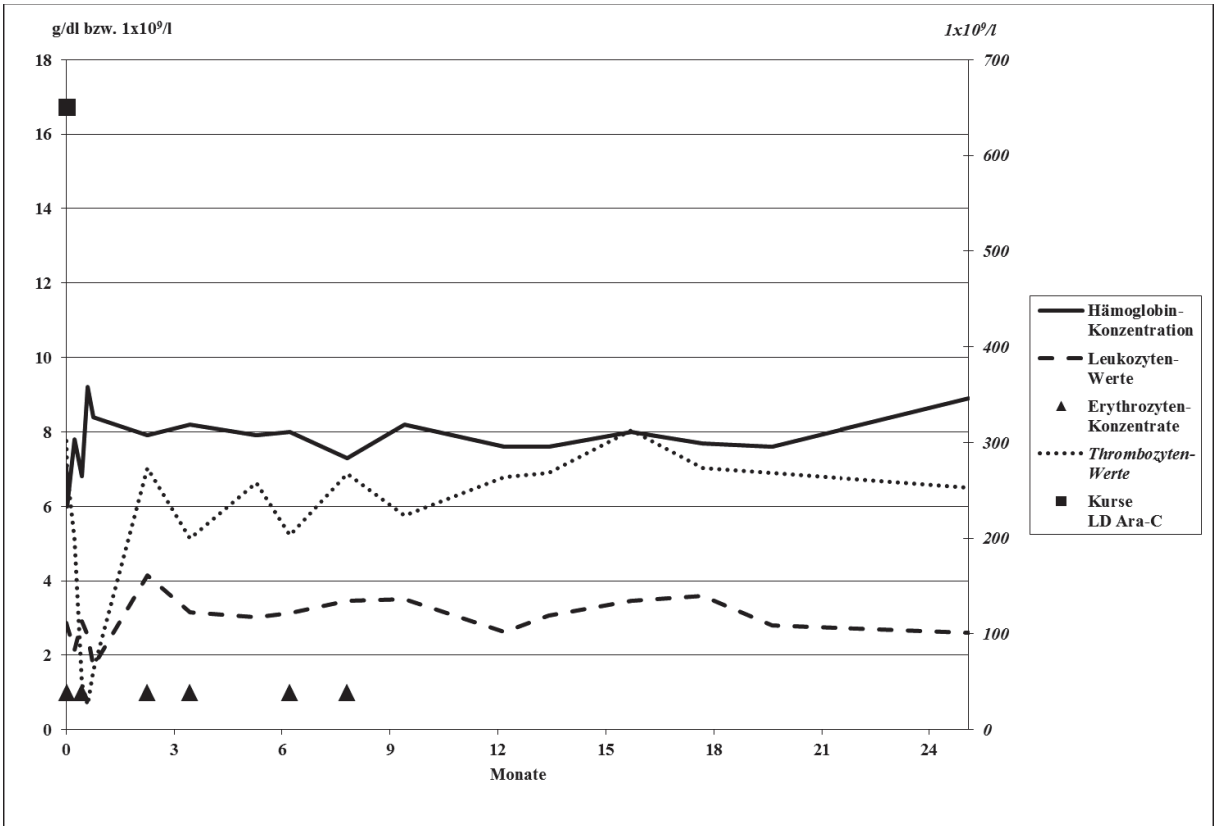


Abb. 35: Laborwerteverlauf Patient 6 (1)

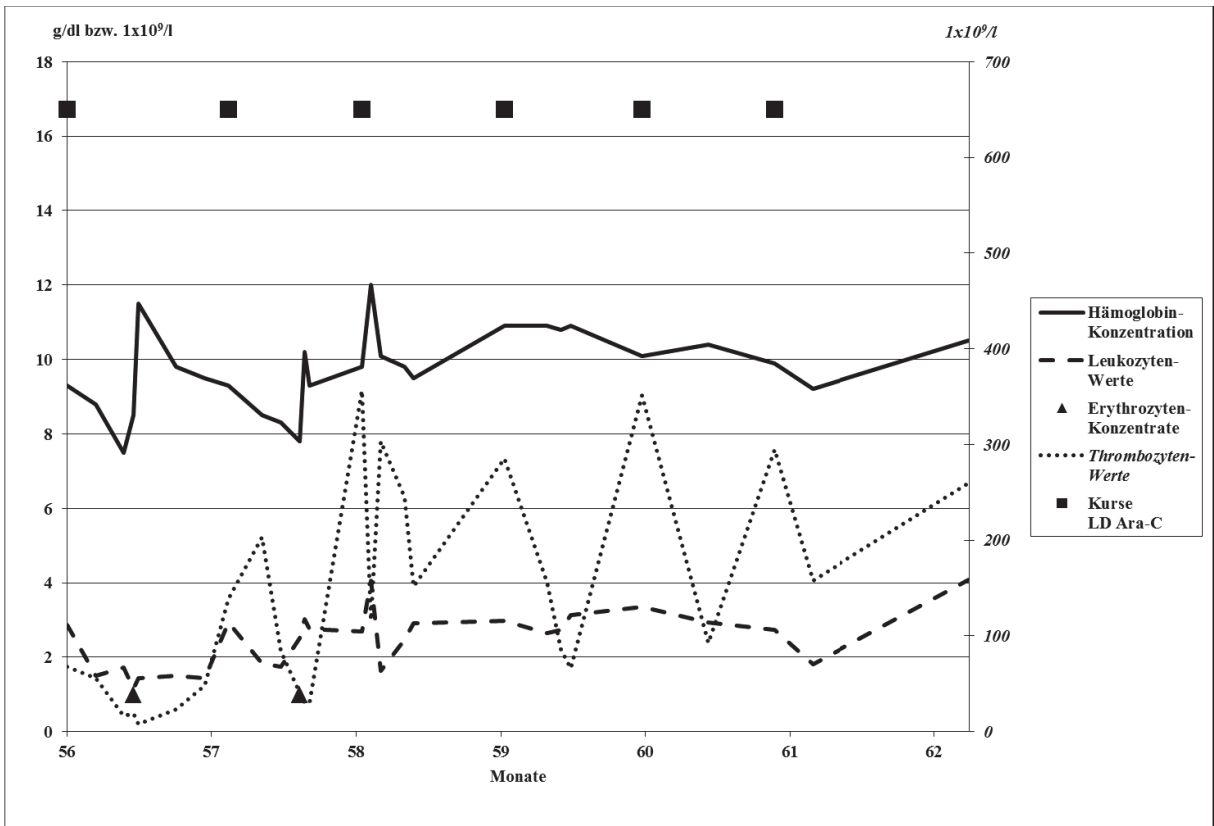


Abb. 36: Laborwerteverlauf Patient 6 (2)

Patient 7:

ED eines MDS im Stadium eines MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 57 Jahren. Supportive Therapie mit Erythrozytenkonzentraten für 7 Monate, danach Einleitung einer Therapie mit Lenalidomid. Darunter Neutropenien Grad IV und keine Reduktion des Transfusionsbedarfs. 5 Monate später steigende Frequenz der Transfusionen und Nachweis eines Krankheitsprogresses in eine RAEB II. Weitere 4 Monate später Beginn einer Behandlung mit LD Ara-C. In der Folge erhebliche Myelosuppression mit hohem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und G-CSF bei einem infizierten Hämatom im Bereich des Mediastinums nach vorheriger Thrombose der V. subclavia. Danach 7-wöchige Transfusionsfreiheit und knochenmarkzytologisch Rückgang der Myeloblasten auf Normwerte. Trotz kurzfristiger klinischer und knochenmarkzytologischer Verbesserung *Stable Disease* nach IWG. 2 Monate später Nachweis einer Transformation in eine AML bei Zeichen der progredienten KM-Insuffizienz. In der Folge Einleitung einer CTX mit Ara-C und Mitoxantron nach dem HAM-Protokoll und konsolidierende Therapie mit Ara-C und Idarubicin nach dem AIDA-Protokoll. Kurz darauf Fieber mit Nachweis progredienter pulmonaler Infiltrate sowie Ausbildung einer eitrigten Pleuritis und Myelitis und schließlich Tod durch respiratorische Insuffizienz 28 Monate nach ED eines MDS.

Pat. 7								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	MDS mit del(5q)	< 5%	46, XY, del(5)(q13q31) [14] / 47, XY, + 8 [1] / 46, XY [5]		nein	
KM	10	RA		3%	46, XY, del(5)(q14q34) [19] / 46, XY [5]	44%	13%	nein
KM	15	RAEB	RAEB II	13%			nein	
KM	18	RAEB	RAEB I	5%			90%	
KM	19	RAEB	RAEB II	11%		49%		ja
LD Ara-C	19							
KM	20	RAEB	RAEB II	11%			>15%	
KM	21	RA	MDS mit del(5q)	3%			nein	
KM	22					39%		
KM	23	RAEB-T	AML	26%	46, XY, del(5)(q13q33) [14] / 47, XY, + 8 [5] / 46, XY [1]	51%	>15%	ja

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 37: Knochenmarkbeurteilung Patient 7

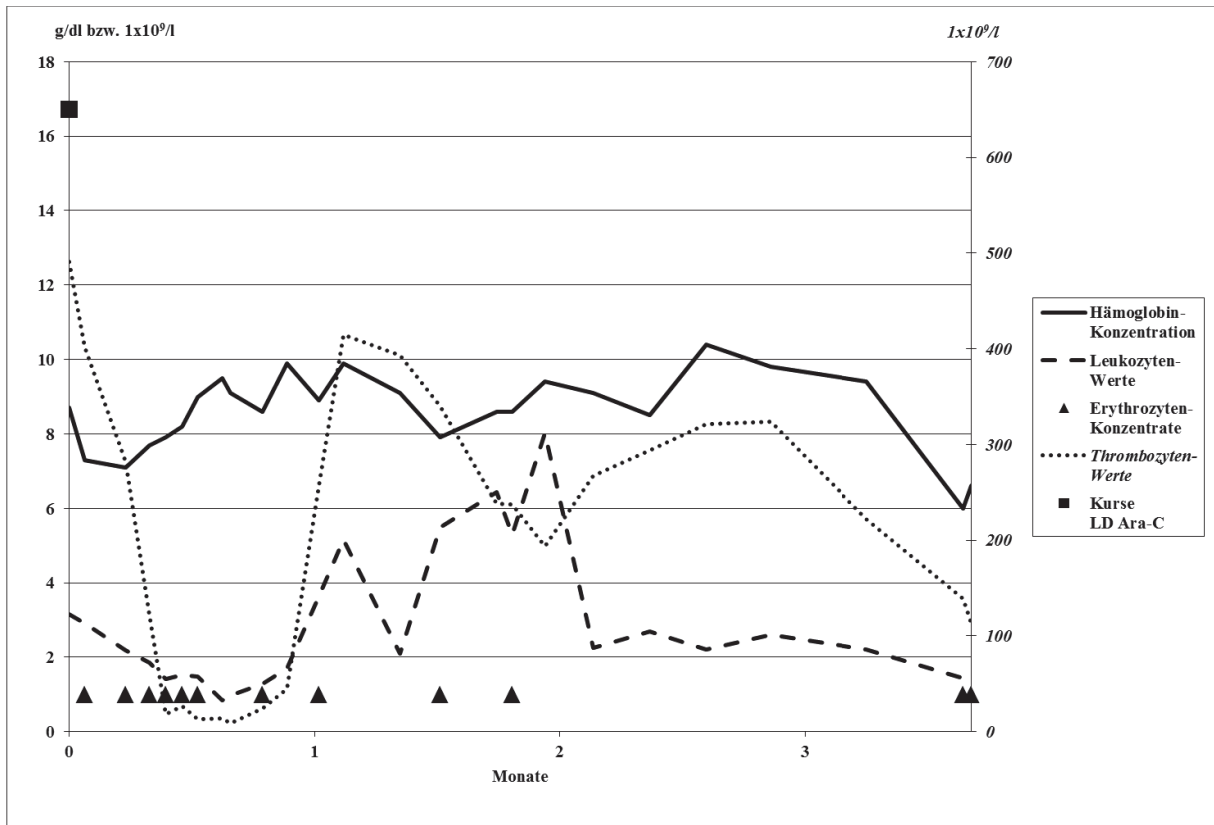


Abb. 38: Laborwerteverlauf Patient 7

Patient 8:

ED eines MDS im Stadium RAEB II mit 5q-Deletion und initialem Hb von 4,6 g/dl im Alter von 65 Jahren. 6 Wochen später Einleitung des 1. Kurses LD Ara-C mit Abbruch nach 13 Tagen wegen einer Thrombozytopenie Grad IV. Nach zweitem Kurs unkomplizierter Harnwegsinfekt mit E. coli + Klebsiellen bei Leukozytopenie Grad II. Ab dem 3. Kurs Reduktion der Therapiedauer mit der Konsequenz keiner weiteren Komplikationen.

Bereits nach einem Kurs Transfusionsfreiheit und vollständige Erholung der Hämatopoese. Seitdem weitere 18 Kurse LD Ara-C verabreicht und seit dem 2. Kurs nachweislich in kompletter Remission (CR) und kompletter zytogenetischer Remission nach IWG. Transfusionsfreiheit seit 60 Monaten (5 Jahren), weiterhin anhaltend. Fortführung der Therapie in 3-monatigen Abständen im Sinne einer Erhaltungstherapie.

Pat. 8								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo- fibrose
KM	1	RAEB	RAEB II	14%			27%	
KM	1	RAEB	RAEB II	19%	46, XX, del(5) (q12q34) [20]		nein	nein
LD Ara-C	1/2							
KM	3	RA	RCMD	3%			nein	nein
LD Ara-C	5/6							
KM	5	RA	RCMD	4%				nein
KM	6	Vollremission		1%	46, XX [20]	3%	nein	nein
LD Ara-C	8							
KM	8	Vollremission		1%				
KM	9	Vollremission		1%			nein	nein
LD Ara-C	10/11							
LD Ara-C	12/13							
KM	15	Vollremission		2%	46, XX [21]	0%	nein	nein
LD Ara-C	16							
KM	18	Vollremission		1%	46, XX [20]	0%	nein	nein
LD Ara-C	18							
LD Ara-C	21							
KM	24	Vollremission		1%	46, XX	0%	nein	nein
LD Ara-C	24/25							
LD Ara-C	28							
KM	28	Vollremission		1%	46, XX	1%	nein	nein
LD Ara-C	31							
KM	31	Vollremission		1%			nein	
LD Ara-C	34							
KM	34	Vollremission		1%			nein	
KM	35	Vollremission		1%			nein	
LD Ara-C	37/38							
KM	38	Vollremission		2%	46, XX		nein	nein
LD Ara-C	41							
KM	41	RA	RCMD	3%	46, XX		nein	
KM	52	Vollremission		1%			nein	nein

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 39: Knochenmarkbeurteilung Patient 8

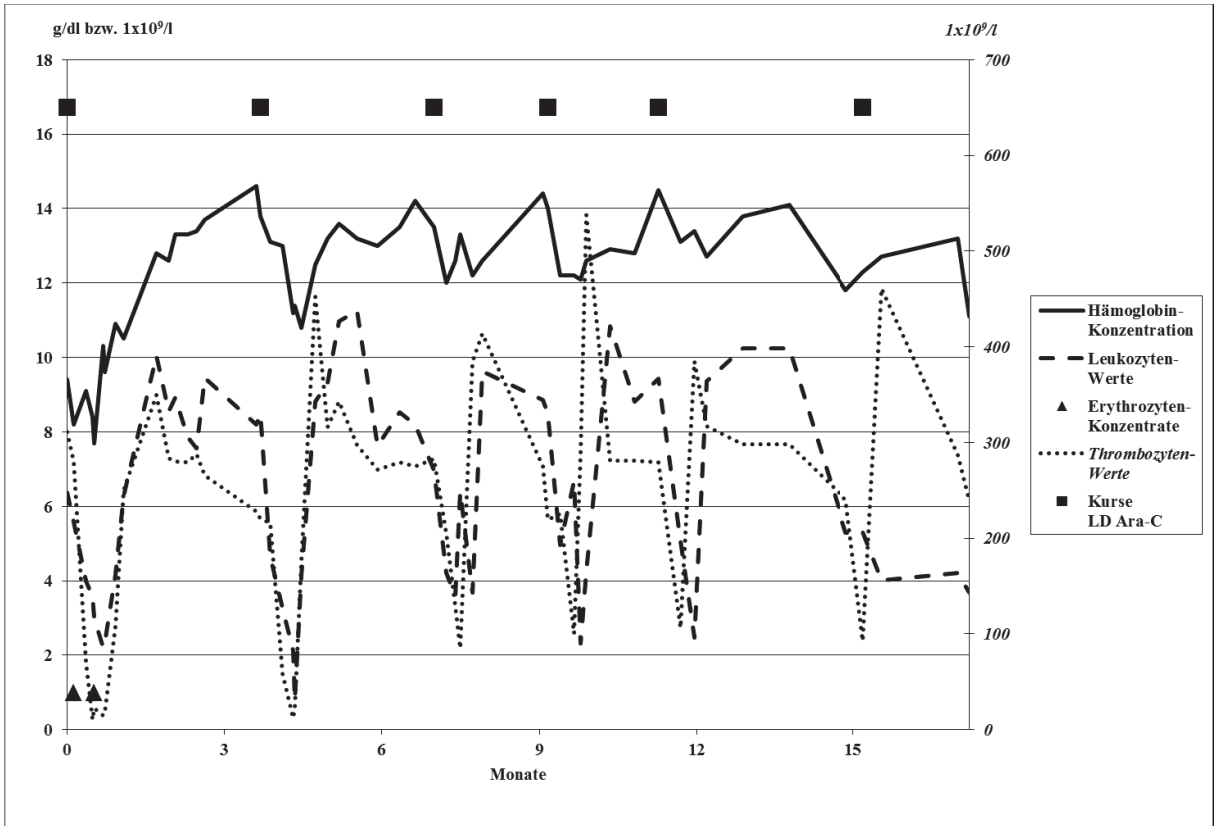


Abb. 40: Laborwerteverlauf Patient 8 (1)

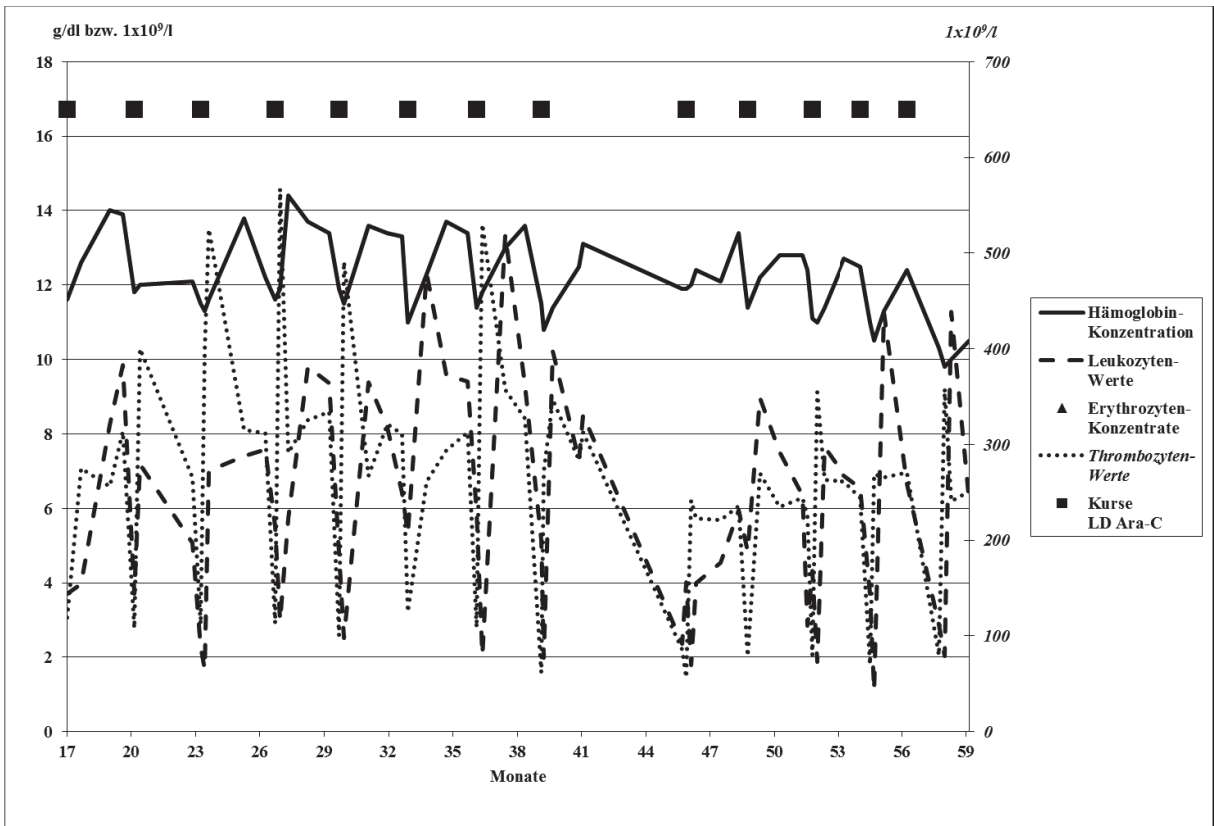


Abb. 41: Laborwerteverlauf Patient 8 (2)

Patient 9:

ED eines MDS im Stadium einer RAEB II mit 5q-Deletion und peripherer Panzytopenie im Alter von 71 Jahren. Transfusionspflichtigkeit bereits 4 Wochen vor Diagnosestellung. 2 Wochen nach ED Beginn mit dem 1. Kurs LD Ara-C. Im Verlauf insgesamt 6 Kurse mit regelmäßigen begleitenden Thrombozytopenien Grad IV und Leukozytopenien Grad III ohne klinische Komplikationen. Nach dem 6. Kurs LD Ara-C Transfusionsfreiheit von insgesamt 8 Monaten mit Normalisierung der peripheren Laborparameter und Nachweis einer kompletten Remission (CR) nach IWG. 14 Monate nach ED Wiederauftreten einer Panzytopenie mit Progress in eine akute myeloische Leukämie. 2 Kurse intensive CTX mit Cytarabin und Idarubicin mit Nachweis einer zytologischen Remission im Knochenmark. Danach lediglich supportive Maßnahmen bis zum Exitus letalis 34 Monate nach ED des MDS.

Pat. 9								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RAEB	RAEB II	11%	46, XX, del (5) (q14q34)			nein
LD Ara-C	1							
LD Ara-C	2							
LD Ara-C	3							
LD Ara-C	4							
LD Ara-C	5							
LD Ara-C	6/7							
KM	8	Vollremission		3%			nein	nein
KM	15	AML	AML	52%	46, XX, del (5) (q14q34)[20]	28%		

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 42: Knochenmarkbeurteilung Patient 9

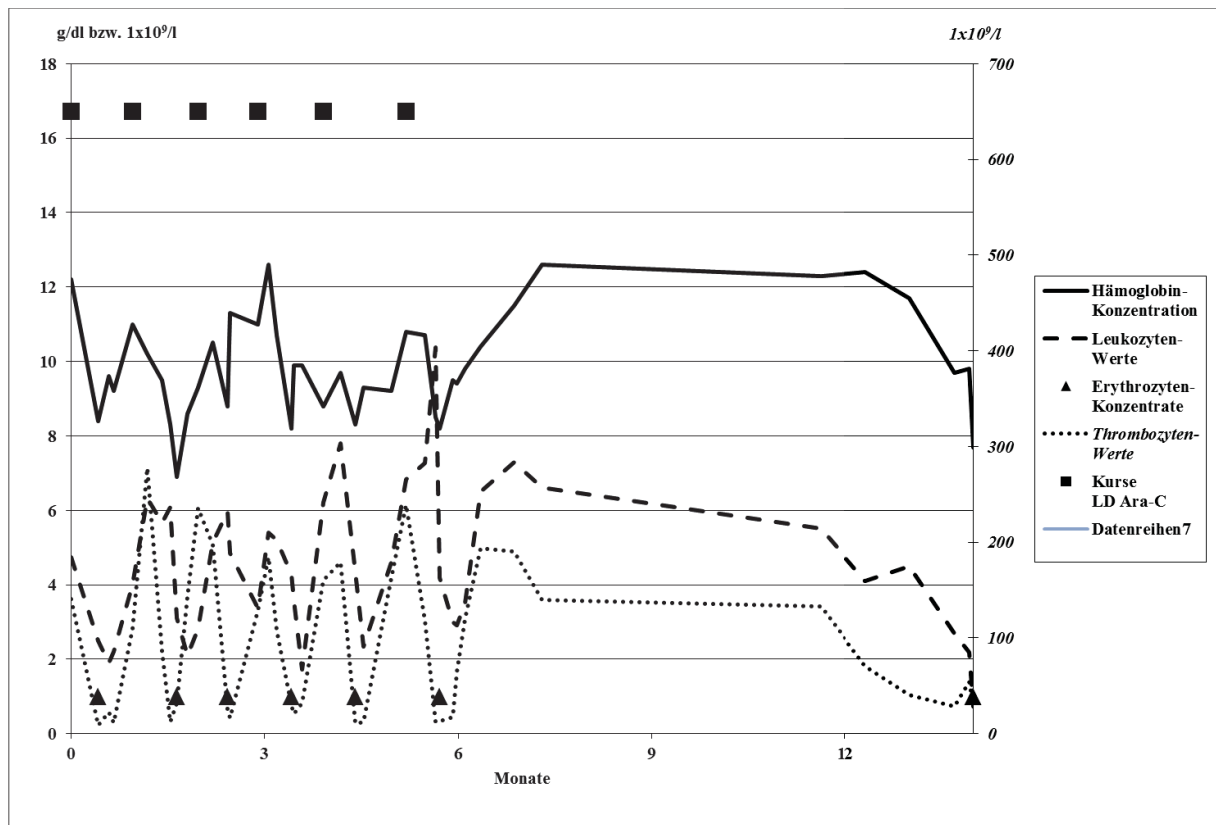


Abb. 43: Laborwerteverlauf Patient 9

Patient 10:

ED eines MDS im Stadium eines MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 70 Jahren. 15 Monate nach Erstdiagnose Ausbildung einer transfusionspflichtigen Anämie. Im Verlauf fortschreitende Leukozytopenie ohne vermehrte Infektneigung sowie steigender Transfusionsbedarf. 57 Monate nach ED Ausbildung einer Panzytopenie und Progress in eine RAEB I mit multilineärer Dysplasie. Daraufhin 5 Kurse LD Ara-C mit begleitender Leukozytopenie und Thrombozytopenie Grad IV mit Pneumonien und Verabreichung von G-CSF. Deshalb Dosisreduktion von Kurs 3 - 5 ohne weitere Komplikationen. Therapieansprechen im Sinne einer knochenmarkzytologischen Vollremission nach dem 1. Kurs und einer Transfusionsfreiheit nach dem 2. Kurs von insgesamt 12 Monaten. Verlust der del(5q) Aberration sowie Normalisierung des Hämoglobins sowie der weißen Blutzellreihe mit persistierender nichttransfusionspflichtiger Thrombozytopenie, daher Major HI-E nach IWG. 69 Monate nach ED Progress in eine RAEB II und weitere 3 Monate später Nachweis einer AML. In der Folge intensive CTX mit Idarubicin und Cytarabin nach dem AIDA-Protokoll. Aufgrund von Blastenpersistenz und erheblich reduziertem Allgemeinzustand palliative Therapie mit Melphalan per os. 3 Monate später und folglich 77 Monate nach Diagnose eines MDS verstarb der Patient.

Pat. 10								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	MDS mit del(5q)	< 5%	46, XY, del(5)(q22q33) [15] / 46, XY [2]		nein	
KM	41	RA	RCMD	< 5%	46, XY, del(5)(q22q33) [15] / 46, XY [2]		nein	
KM	54	RAEB	RAEB I	6%	46, XY, del(5)(q14q34), del(9)(q21q33) [22]	70%	nein	
KM	57	RAEB	RAEB I	8%		25%	nein	nein
LD Ara-C	57/58							
KM	59	Vollremission		< 5%				
LD Ara-C	59							
KM	61	Vollremission		2%	45, X, -Y [12] / 46, XY [8]		nein	
LD Ara-C	62							
KM	65	Vollremission		4%			nein	
LD Ara-C	65							
LD Ara-C	69							
KM	69	RAEB	RAEB II	12%	45, X, -Y [8] / 46, XY, del(5)(14q34) [1] / 46, XY [13]	5%		nein
KM	72	AML	AML	50-60%				nein

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 44: Knochenmarkbeurteilung Patient 10

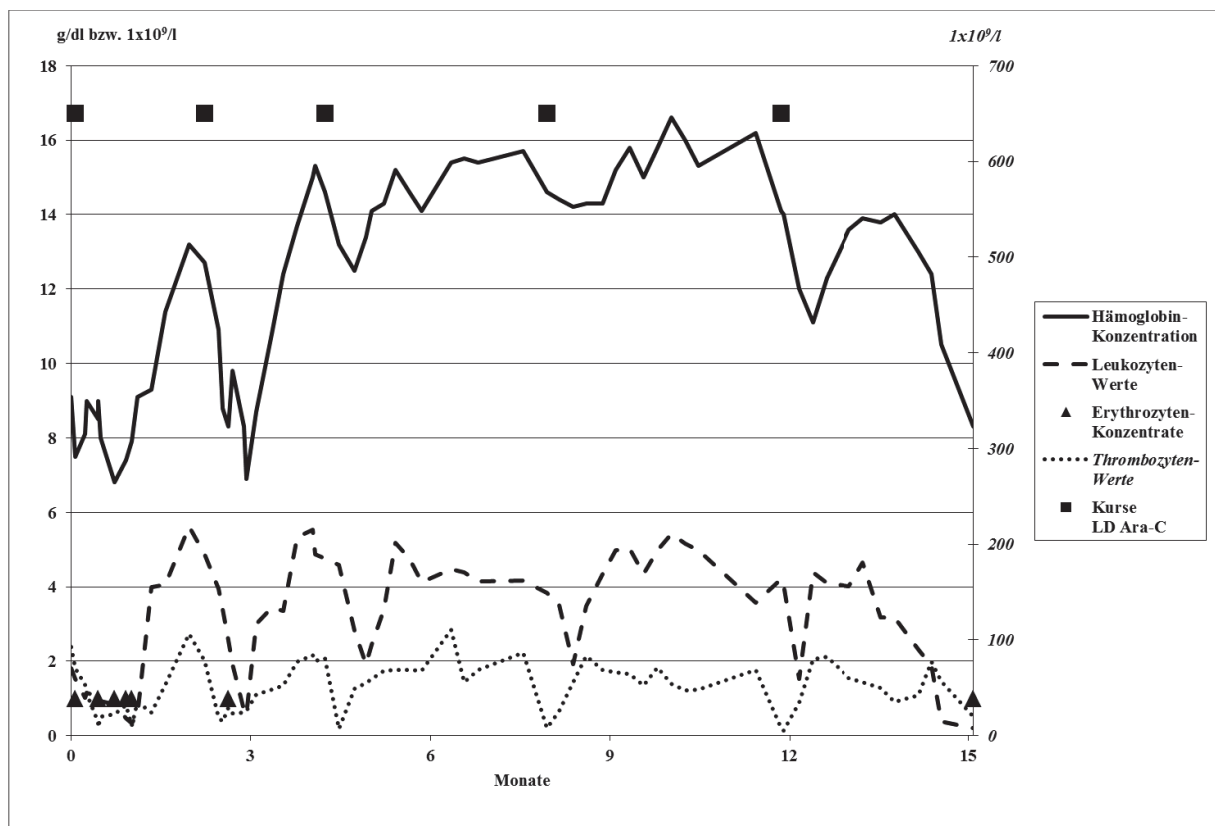


Abb. 45: Laborwerteverlauf Patient 10

Patient 11:

ED eines MDS im Stadium eines MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 42 Jahren. 14 Monate nach Erstdiagnose Therapie mit ATRA für 6 ½ Monate mit dabei auftretender Transfusionspflichtigkeit. 21 Monate nach ED Therapiebeginn mit LD Ara-C bei steigender Transfusionsfrequenz. Therapiebedingte Leukozytopenie Grad III und Thrombozytopenie Grad IV mit klinischen Komplikationen im Sinne einer eitrigen Tonsillitis und Hypermenorrhoe. Nach dem 1. Kurs partielle Remission (PR) nach IWG, Reduktion der Metaphasen mit del(5q) Aberration von über 50% und Transfusionsfreiheit von 8 Monaten. Nach erneutem Abfall des Hämoglobinwertes und Anstieg der Thrombozytenzahlen über den Normbereich 2. - 4. Kurs LD Ara-C mit erneuter 8-monatiger Transfusionsfreiheit und partieller Remission (PR) nach IWG. 46 Monate nach ED Progress in eine RAEB I mit Beginn einer Therapie mit Lenalidomid. Darunter zytologische Remission in ein MDS mit del(5q) und Transfusionsfreiheit von 11 Monaten. 77 Monate nach ED Progress in eine myelodysplastisch/myeloproliferative Erkrankung (MDS/MPDU) mit früher Myelofibrose. 6 Monate später allogene SCT und anhaltende molekulare Remission.

Pat. 11								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	MDS mit del(5q)	< 5%	46, XX, del(5)(q13q31) [18], 46, XX [7]	49%	nein	
KM	14	RA	MDS mit del(5q)	1%	46, XX, del(5)(q14q31)	60%	nein	
KM	17	RA	MDS mit del(5q)	2%	46, XX, del(5)(q13q31) [20]	70%	nein	
KM	18					67%	nein	
KM	21	RA	MDS mit del(5q)	2%	46, XX, del(5)(q13q31) [20]	55%	nein	
LD Ara-C	21/22							
KM	26	RA	MDS mit del(5q)	1%	46, XX, del(5)(q13q31) [9] / 46, XX [11]	13%	nein	
LD Ara-C	30/31							
LD Ara-C	37							
LD Ara-C	38/39							
KM	46	RAEB	RAEB I	7%	46, XX, del(5)(q14q34) [25]	21%		nein
KM	51 *)	RA	MDS mit del(5q)	3%	46, XX, del(5)(q14q34) [9] / 46, XX [11]		nein	ja
KM	57	RARS	RCMD-RS	4%	46, XX, del(5)(q14q34) [20]	28%	40%	nein
KM	77	RA	RCMD	2%	46, XX, del(5) [25]		nein	ja
KM	81	RA	RCMD	1%	46, XX, del(5)(q14q34) [15]	61%	nein	ja

*) Knochenmarkpunktion unter Therapie mit Lenalidomid

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 46: Knochenmarkbeurteilung Patient 11

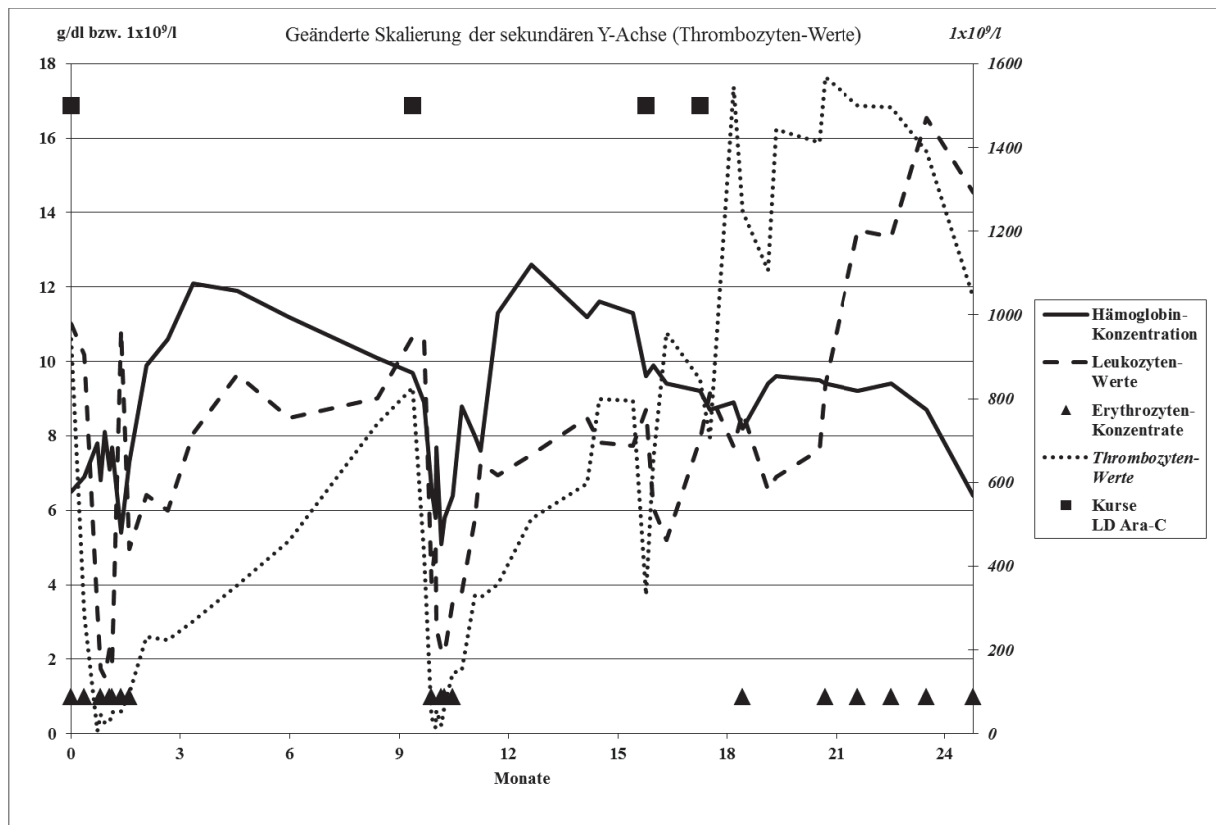


Abb. 47: Laborwerteverlauf Patient 11

Patient 12:

ED eines MDS im Stadium eines MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 48 Jahren. 2 Monate später Beginn der Transfusionsbedürftigkeit. 7 Monate darauf, nach zuvor lediglich supportiver Therapie, Beginn mit LD Ara-C. Im Verlauf protrahierte Myelosuppression mit E. coli-Bakteriämie. Nach Regeneration der Hämatopoese Transfusionsfreiheit von 10 Monaten (HI-E). 22 Monate nach ED erneutes Einsetzen einer Transfusionspflichtigkeit. 1 Jahr später Beginn mit einer Eisenchelationstherapie mit Deferoxamin. 75 Monate nach ED Nachweis einer RARS und Therapie mit ATRA für 6 Monate ohne Effekt bei ausgeprägten Nebenwirkungen. 11 Monate später Beginn einer Behandlung mit Lenalidomid mit im Verlauf mehrfacher Pausierung und Dosisreduktion bei ausgeprägter Neutropenie. 1 Jahr später Beendigung der Therapie wegen Ineffektivität. Im Verlauf Transfusionsfreiheit von über einem Jahr als möglicher Späteffekt auf die Therapie mit Lenalidomid. 165 Monate nach ED Progress in eine RAEB II mit zunehmender Leukozytose. Erneute Therapie mit LD Ara-C, diesmal ohne Ansprechen. 6 Monate später und insgesamt 171 Monate nach Erstdiagnose eines MDS Übergang in eine AML. 2 Monate später allogene SCT nach Konditionierungstherapie. Im Verlauf unkontrollierbares GvHD mit einem maximalen Gesamtschweregrad Grad IV und

therapierefraktärer Pneumonie im Rahmen der Immunsuppression mit Exitus letalis 177 Monate nach ED.

Pat. 12								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	MDS mit del (5q)	< 5%	46, XX, del (5) (q14q34)		nein	
LD Ara-C	10							
KM	76	RARS	RCMD-RS	4%	46, XX, del (5) (q13q33) [3] / 46, XX [2]	40%	>15 %	
KM	80		RCMD-RS	5%		25%	25%	
KM	94	RA	MDS mit del (5q)	2%	46, XX, del (5) (q14q34) [24] / 46, XX [1]		nein	
KM	100	RA	MDS mit del (5q)	2%	46, XX, del (5) (q14q34) [24] / 47, XX + 8 [1]		12%	nein
KM	105	RA	RCMD	2%	46, XX, del (5)(q14q34) [24]			
KM	125	RARS	RCMD-RS	4%	46, XX, del (5)(q14q34) [21], 46, XX [1]	78%	64%	
KM	131	RA	RCMD	1%			< 15%	
KM	157	RAEB	RAEB II	10 - 20%				
KM	163	AML	AML	>20%				

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 48: Knochenmarkbeurteilung Patient 12

Patient 13:

ED eines MDS vom Subtyp einer RCMD im Alter von 80 Jahren. Zum Zeitpunkt der ED bereits Transfusionsbedürftigkeit. 1 Jahr nach Diagnosestellung 4-monatige Therapie mit Panobinostat mit ausgeprägten Nebenwirkungen und ohne Ansprechen. 1 Monat später Beginn mit LD Ara-C mit in der Folge auftretender Thrombozytopenie Grad IV und Leukozytopenie Grad II. Bereits 7 Wochen später Progress in eine AML nach WHO und daher *Disease Progress* nach IWG-Kriterien. Daraufhin epigenetische Therapie mit Azacytidine für 6 Tage. Darunter progrediente Infektzeichen mit Nachweis einer Pleuropneumonie links. Wenige Tage später Tod in septischem Schock, 21 Monate nach Erstdiagnose eines MDS.

Pat. 13								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	RCMD	< 5%	46, XY, del (5) (q13q33)		nein	
KM	12	RA	RCUD	2%	46, XY, del (5) (q13q33) [18] / 47, XY, del (5) (q13q33) + 21 [4] / 46, XY [4]		nein	nein
KM	13	RA	RCMD				nein	
KM	16	RA	RCMD	4%	46, XY, del (5) (q13q33) [13] / 47, XY, del (5) (q13q33) + 21 [4] / 46, XY [4]		nein	
LD Ara-C	17							
KM	19	RAEB-T	AML	20%				

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 49: Knochenmarkbeurteilung Patient 13

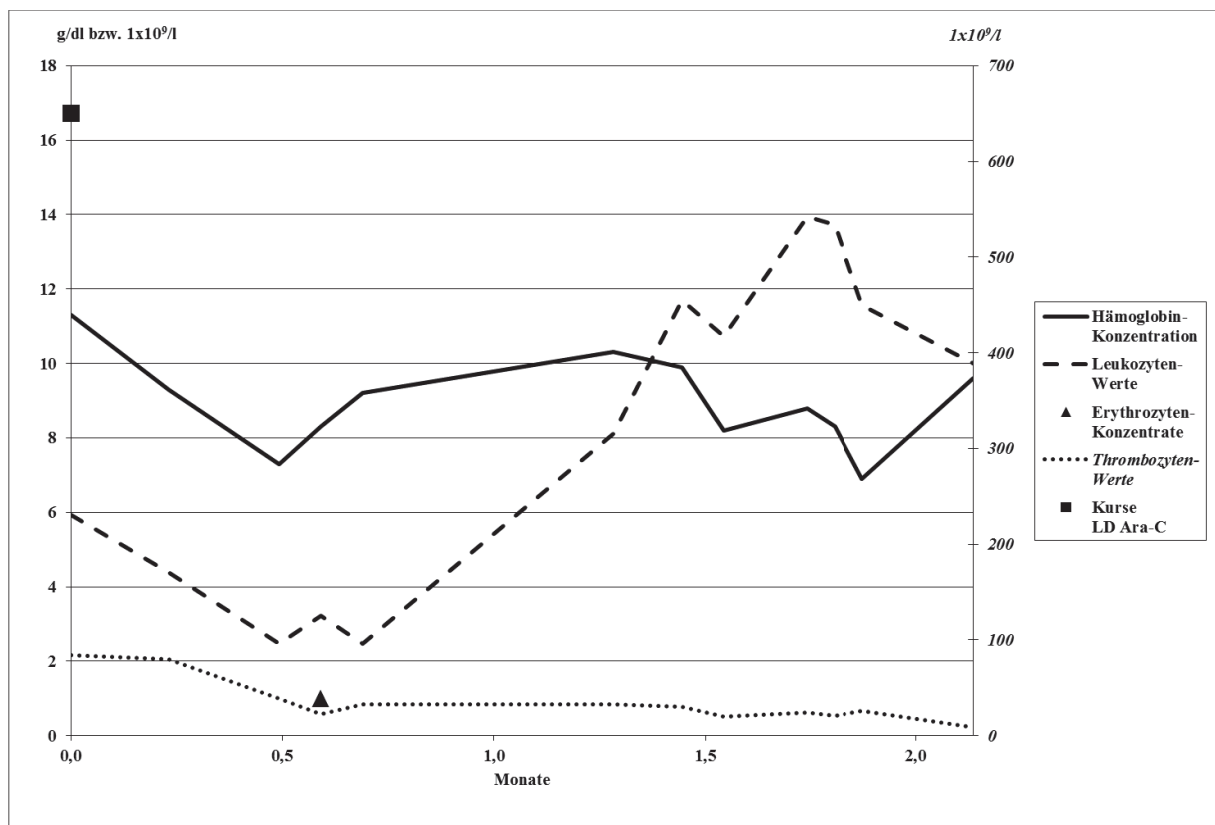


Abb. 50: Laborwerteverlauf Patient 13

Patient 14:

ED eines MDS vom Subtyp einer RAEB II mit 2 chromosomalen Aberrationen im Alter von 54 Jahren. Zuvor bereits 1 Jahr Anämie, Transfusionsbedürftigkeit seit Diagnosestellung. 3 Monate später Kontrollpunktion mit Nachweis einer RAEB I nach WHO. 4 Monate danach Beginn mit LD Ara-C. Im Verlauf 4 Kurse mit therapiebedingter Leukozytopenie Grad IV

und Thrombozytopenie Grad II und fieberhaftem Harnwegsinfekt mit *Enterococcus faecium* in Aplasie nach dem 1. Kurs LD Ara-C. 3-monatige Transfusionsfreiheit nach dem 4. Kurs ohne Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und ohne nachgewiesene KM-zytologische Remission. Nach IWG-Kriterien *Hematologic Improvement* (HI-E). Nach Wiedereinsetzen der Transfusionspflichtigkeit Kontrollpunkt mit erneutem Nachweis einer RAEB II und weiterhin bestehender ungünstiger Deletion im Chromosom 11. Daraufhin Spendersuche zur allogenen SCT. 1 Monat später und damit 16 Monate nach ED Durchführung einer Induktionschemotherapie nach dem HAM-Protokoll. In der Folge neutropene Sepsis bei ausgeprägtem Erysipel der unteren Extremität und Körperstamm. Im Februar 2012 erfolgreiche allogene Stammzelltransplantation.

Pat. 14								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RAEB	RAEB II	10 - 20%	46, XX, del (5) (q15q33), del 11(q23) [20] / 46, XX, del 11 (q23) [2] / 46, XX [3]		nein	nein
KM	3	RAEB	RAEB I	5 - 9%				
LD Ara-C	4							
LD Ara-C	6							
LD Ara-C	8							
LD Ara-C	9/10							
KM	15	RAEB	RAEB II	17%	46, XX, del (11) (q22q25) [3] / 46 XX, del (5) (q14q34), del (11) (q22q25) [9] / 46, XX [9]		nein	nein

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 51: Knochenmarkbeurteilung Patient 14

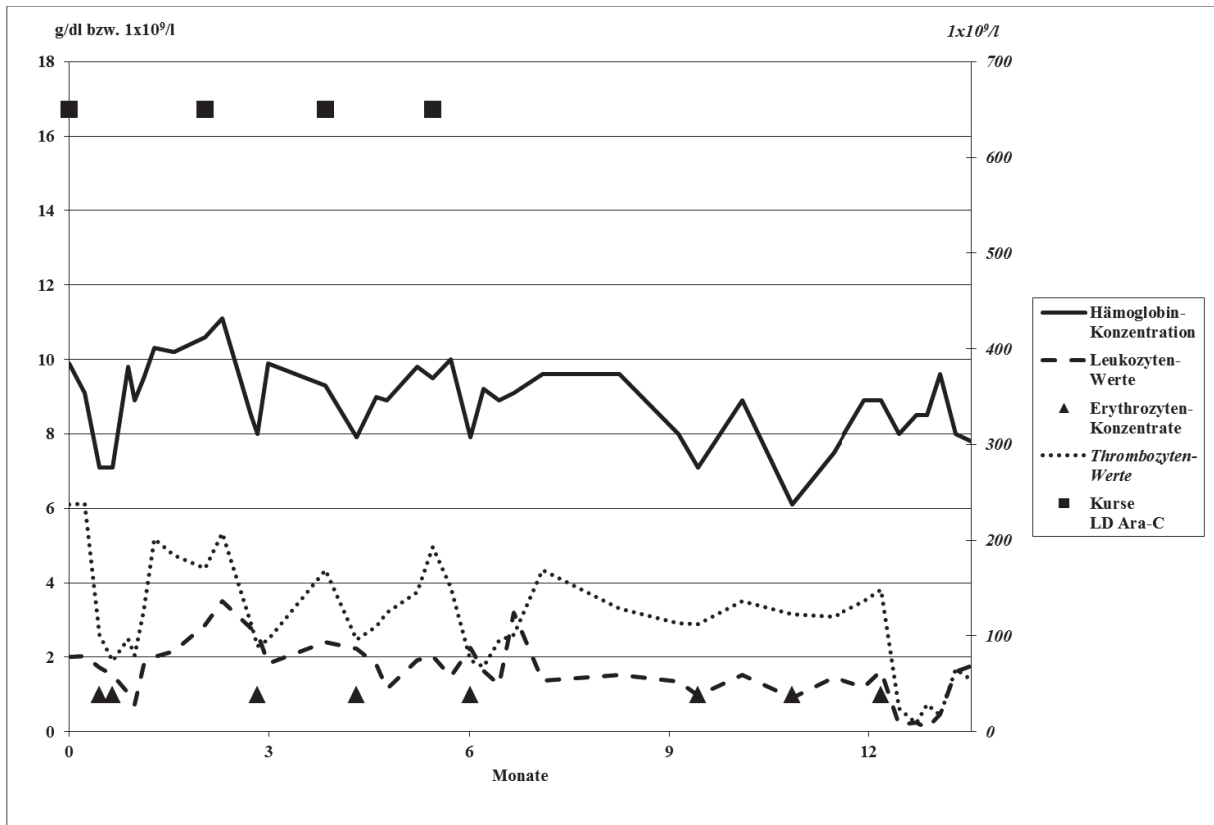


Abb. 52: Laborwerteverlauf Patient 14

Patient 15:

ED eines MDS im Stadium eines MDS mit del(5q) (WHO) im Alter von 65 Jahren. 21 Monate später Transfusionspflichtigkeit und Progress in eine RAEB I. Daraufhin 1 Monat später Beginn einer Therapie mit LD Ara-C. Nach dem 1. Kurs Leukozytopenie Grad III mit 3-tägiger Verabreichung von G-CSF sowie Thrombozytopenie Grad IV. Im Anschluss an Kurs 1 Transfusionsfreiheit und Normalisierung der peripheren Laborparameter. Ab 2. Kurs sehr gute Verträglichkeit der CTX ohne jeglichen Substitutionsbedarf. Nach 4. Kurs LD Ara-C Nachweis einer RA mit Rückgang der Myeloblasten < 5% (PR), jedoch neue zytogenetische Aberration im Sinne einer Deletion am Chromosom 17. Seitdem LD Ara-C in 3 monatigen Abständen, zum Ende des Betrachtungszeitraums insgesamt 6 Kurse erhalten und weiterhin transfusionsfrei.

Pat. 15								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	MDS mit del (5q)	< 5%				
KM	21	RAEB	RAEB I	7%	46, XX, del (5) (q14q34) [20] / 46, XX [5]			
LD Ara-C	23							
LD Ara-C	24/25							
LD Ara-C	25/26							
LD Ara-C	27							
KM	28	RA		3%	46, XX, del (5) (q14q34), del (7) (q11q36), del (17) [6] / 46, XX [5]			
LD Ara-C	30							
LD Ara-C	34							

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 53: Knochenmarkbeurteilung Patient 15

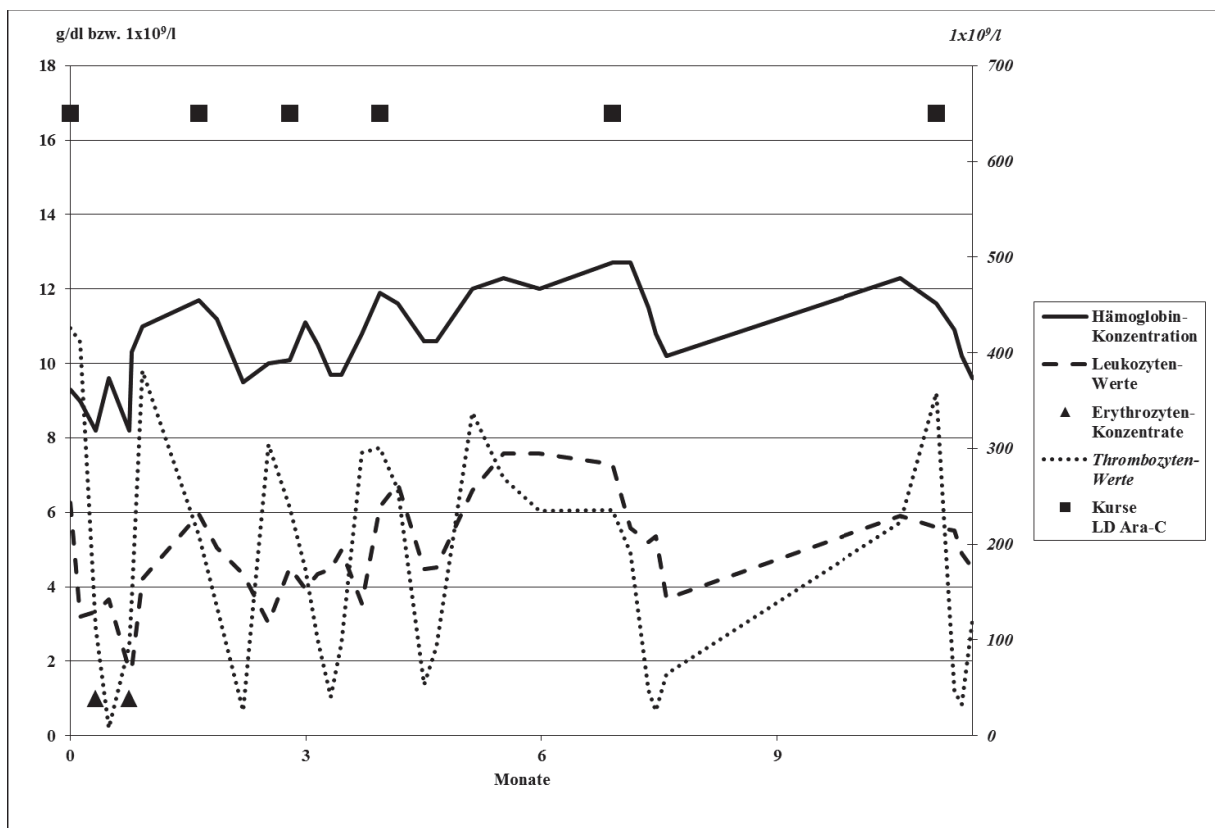


Abb. 54: Laborwerteverlauf Patient 15

Patient 16:

ED eines MDS vom Subtyp RAEB I mit komplex aberrantem Karyotyp im Alter von 66 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein Transfusionsbedarf, jedoch leichte Leuko- und Thrombozytopenie bei normwertiger Hämoglobinkonzentration. 7 Monate später zunehmende Panzytopenie und Repunktion mit Nachweis eines MDS vom Subtyp RCMD-RS mit mehr als 3 Chromosomendefekten. Trotz weiterhin fehlender Transfusionspflichtigkeit Behandlung mit LD Ara-C. Nebenwirkungen im Sinne einer Leukozytopenie Grad III, Thrombozytopenie Grad IV mit Ausbildung von Petechien und einer transfusionspflichtigen Anämie. Daraufhin kurzzeitige Stabilisierung der Thrombozytenkonzentration für wenige Wochen. 2 Monate später aufgrund eines erneuten Abfalls aller 3 Zellreihen Repunktion mit weiterhin Nachweis eines RCMD-RS. Beginn einer peroralen Behandlung mit Danazol für wenige Wochen. Darunter Beginn einer erythrozytären Transfusionspflichtigkeit und Progress in eine akute Erythroleukämie. 1 Monat später (12 Monate nach Erstdiagnose eines MDS) Exitus letalis im Rahmen einer koagulasenegativen Staphylokokkensepsis.

Pat. 16								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RAEB	RAEB I	5 - 9%	46, XX, del (5) (q15q31), t (11;17) (p15q11) [15] / 45, XX, t (3;5) (q27q13), del (5) (q15q31), der (11) t (11;17)(p15p11), -17 [3] / 46, XX [2]			nein
KM	7	RARS	RCMD-RS	4%	46, XX, add (3) (q26), del (5) (q14q34), -7, +8, add 11 (p15), -17, -20, +mar 1 - 3 [cp12] / 46, XX [3]	19%	23%	nein
LD Ara-C	7/8							
KM	9	RARS	RCMD-RS	2%	46, XX, del (5) (q13q31), t (11;17) (p15q11) [2] / 45, XX, t (3;5) (q26q13), del (5) (q13q31), der (11) t (11;17)(p15p11), -17 [10] / 45, XX, t (3;5) (q26q13), del (5) (q13q31), der (11) t (11;17) (p15p11), der (15) t (5;15) (?;p11), -17 [2] / 46, XX [1]	60%	18%	nein
KM	11	*)		10%	43-45, XX, t(3;5) (q26q13), del (5) (q13q31), der (6) t (6;13) (q27q22); der (11;17) (p11p11); der (13) t (6;13) (q11q22) t (6;17) (q27q21), der (15;19) dic (15;19) p11p13 t (5;19) (?q13), dup (19) (p11p13) [cp15]		nein	nein

*) Transitstadium zu Erythroleukämie

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 55: Knochenmarkbeurteilung Patient 16

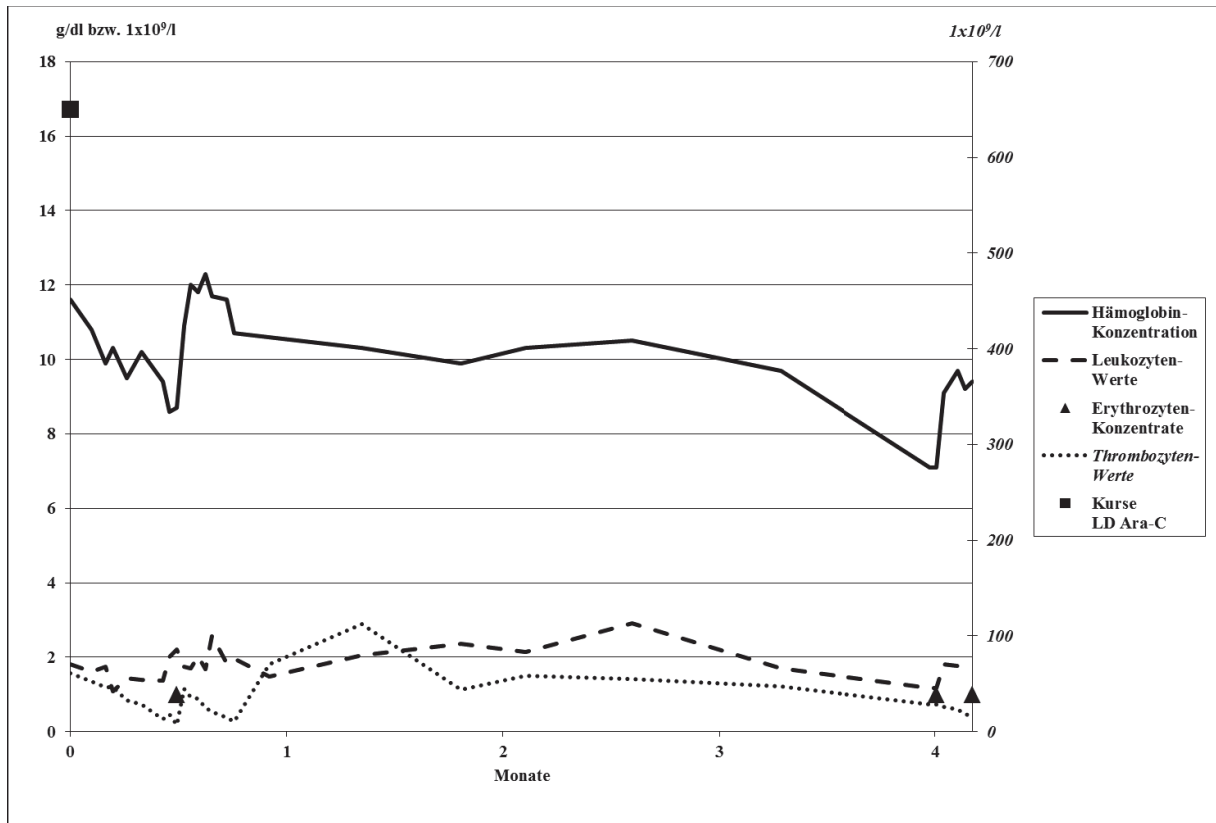


Abb. 56: Laborwerteverlauf Patient 16

Patient 17:

ED eines MDS im Stadium einer RCUD mit $del(5q)$ und Trisomie 8 im Alter von 73 Jahren. Unmittelbar danach Beginn einer Therapie mit Valproinsäure. Aufgrund einer progredienten Anämie mit Beginn der Transfusionspflichtigkeit, Absetzen des Medikamentes nach 6 Monaten. 40 Monate nach ED Nachweis einer RCMD im Übergang zu einer RAEB I bei 4,5% Myeloblastenanteil im KM. Daraufhin 1 Monat später 1. Kurs LD Ara-C mit ausgeprägten Nebenwirkungen im Sinne einer Leukozytopenie und Thrombozytopenie Grad IV mit fieberhafter Tonsillitis und Verabreichung von G-CSF und Ausbildung von Petechien und Hämatomen. Nach dem 2. Kurs LD Ara-C Transfusionsfreiheit und bessere Verträglichkeit der Therapie. Bis zum Ende des Betrachtungszeitraums 4 Kurse Cytarabin mit weiterhin bestehender Transfusionsfreiheit und Normalisierung der peripheren Blutzellparameter. Leider keine Kontrolle der Knochenmarkbefunde bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, daher lediglich HI-E nach IWG.

Pat 17								
	Monat	FAB	WHO	Blasten	Zytogenetik	FISH	RS	Myelo-fibrose
KM	1	RA	RCUD	< 5%				
KM	40	RA	RCMD	4,50%	46, XX, del (5) (q14q34) [17] / 47, XX, del (5) (q14q34), + 8 [5] / 46, XX [6]	54%		nein
LD-Ara-C	41							
LD-Ara-C	42							
LD-Ara-C	44							
LD-Ara-C	46							

KM = Knochenmarkpunktion / LD Ara-C = Chemotherapie mit Low dose Cytarabin

RS = Ringsideroblasten / FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung

Tabelle 57: Knochenmarkbeurteilung Patient 17

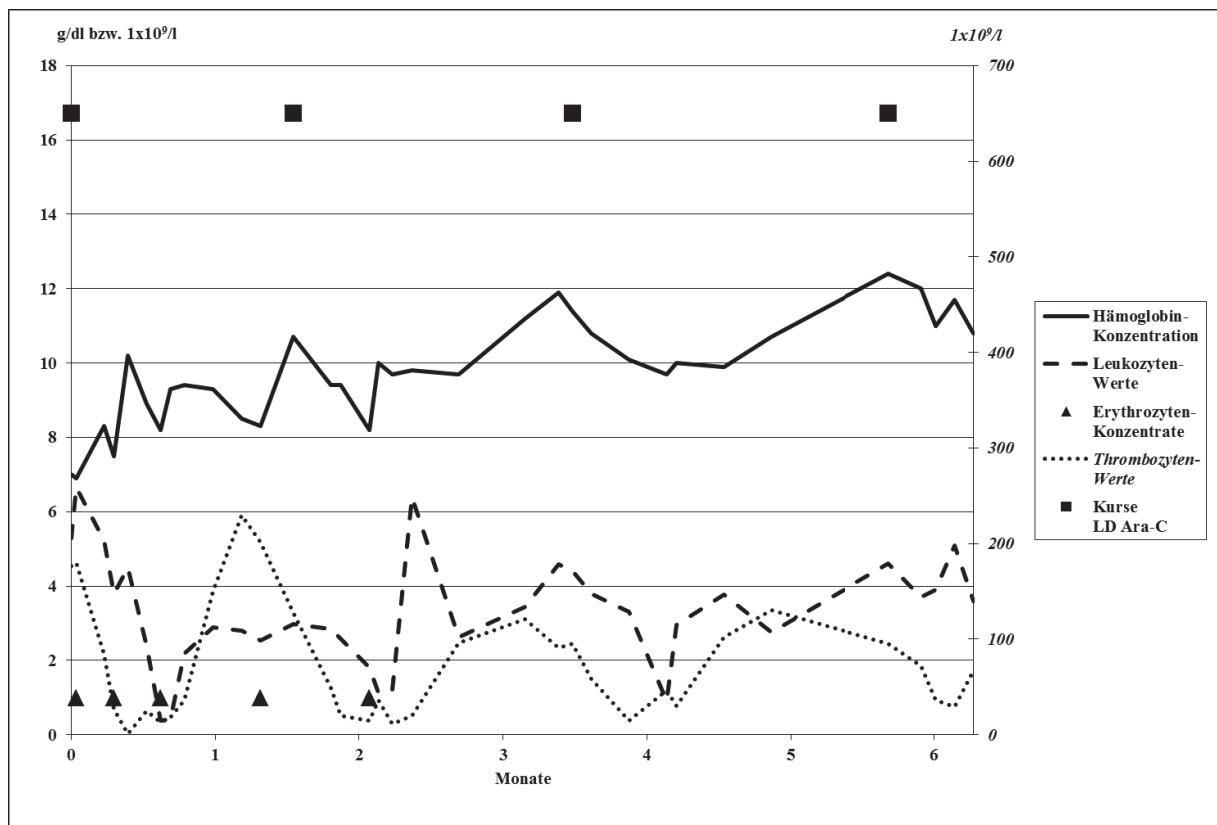


Abb. 58: Laborwerteverlauf Patient 17

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Aristoteles Giagounidis für die Motivation zu dieser Arbeit und die kontinuierliche Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich in besonderem Maße Herrn Helmut Kleinblotekamp danken, der durch seine Hilfe bei der graphischen und tabellarischen Umsetzung enormen Anteil an der Arbeit hatte.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Peter Petersen für die Unterstützung bei der Auswertung mit dem Programm SPSS.

Eidesstattliche Versicherung

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

12.07.2016, Nikolai Hellmich

Unterschrift