

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

Direktor: Univ. Prof. Dr. Rainer Haas

Azacitidin und Decitabin zur Behandlung der myelodysplastischen Syndrome: Eine retrospektive Analyse der Therapie anhand des klinischen Verlaufs und der Komplikationen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Marie-Christine Götte

2018

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Dr. Rainer Haas

Korreferent/ Korreferentin: PD Dr. Ivo Quack

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Anna Schuck, Marie-Christine Goette, Judith Neukirchen, Andrea Kuendgen, Norbert Gattermann, Thomas Schroeder, Guido Kobbe, Ulrich Germing and Rainer Haas

A Retrospective Study Evaluating the Impact of Infectious Complications during Azacitidine Treatment *Ann Hematol*, (2017) 96 p. 1097-1104.

ZUSAMMENFASSUNG:

Einleitung: Zur Behandlung der myelodysplastischen Syndrome und der akuten myeloischen Leukämie werden die demethylierenden Substanzen Azacitidin (AZA) und Decitabin (DEC) als Standardtherapeutika verwendet. Mit diesen Substanzen konnte im Vergleich zur intensivierten Chemotherapie und zum best supportive care eine Verbesserung der Überlebenszeit erreicht werden. Es traten jedoch während der AZA- und DEC-Therapie gehäuft Infektionen auf. Das Ziel dieser Arbeit war daher, die Inzidenz, den Charakter und die klinische Bedeutung der Komplikationen zu evaluieren.

Methoden: Retrospektiv wurden die Daten von 123 Patienten mit MDS, die zwischen August 2004 bis Januar 2015 mit AZA und/ oder DEC behandelt wurden, statistisch ausgewertet. Sowohl die Patienten-bezogene Daten, wie Alter und Komorbidität, als auch Therapie-bezogene Daten, wie Anzahl der Zyklen, Art und Häufigkeit der Komplikationen, Überlebenszeit und Ansprechen auf die Therapie wurden gesammelt und ausgewertet.

Ergebnisse: Von den 123 Patienten waren 57% männlich, 43% weiblich und hatten ein medianes Alter von 68 Jahren bei Erstdiagnose. Der IPSS-R hoch oder sehr hoch in 56% der Fälle.

Die mit AZA therapierten Patienten sprachen 10% mit kompletter Remission (CR), 27% mit partieller Remission (PR), 8% mit Haematological Improvement (HI), 22% mit Stable Disease (SD), 30% mit Progress (PD) und 3% mit Failure (F) auf die AZA-Therapie an. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 16,5 Monate (0-103). In der Kaplan-Meier Analyse zeigte sich eine längere Überlebenszeit, je besser die Patienten auf die AZA-Therapie ansprachen. Damit korrelierte auch die Zeit, die ein Patient während der Therapie hospitalisiert war: Je besser dieser ansprach, desto kürzer war seine stationäre Behandlungszeit. Ausnahme waren Patienten mit SD, die sich trotz besseren hämatologischen Ansprechens in Bezug auf die Länge der stationären Behandlung nicht von den Patienten mit PD unterschieden (SD=3,5 d im Krankenhaus/ Zyklus; PD=4 d im Krankenhaus/ Zyklus). Je besser die Patienten auf AZA ansprachen, desto mehr Zyklen konnten ambulant verabreicht werden und desto seltener wurden antiinfektive Therapien benötigt. Das Alter und die Komorbidität sowie der IPSS-R bei Erstdiagnose hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Infektionen und die Überlebenszeit. Die Patienten der SZT-AZA-Gruppe, überlebten im Median signifikant länger. Patienten der DEC- Gruppe überlebten im Median signifikant kürzer als die AZA-Vergleichsgruppe. In Bezug auf die jeweils auftretenden Komplikationen zeichneten sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede ab.

Schlussfolgerung: Der klinische Verlauf, die Inzidenz von Infektionen und das Therapieergebnis der mit AZA behandelten Patienten korreliert stark mit dem hämatologischen Ansprechen auf die Therapie.

Introduction: Treatment with epigenetic therapy such as Azacitidine (AZA) and Decitabine (DEC) for myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia has become a common treatment option. Compared to intensive chemotherapy and best supportive care these agents have been found to improve overall survival rates. During therapy, many adverse events occurred. The aim of this study was to analyse and evaluate the incidence, the character and the clinical impact of these adverse events.

Methods: Data of 123 Patients with MDS, treated with AZA or DEC between August 2004 to January 2015 were evaluated retrospectively. Therefore, data of the patient himself, such as age and comorbidity, as well as data of therapy related factors, such as the number of cycles, number and type of adverse events, overall survival and response to therapy were collected and evaluated.

Results: There were 57% male and 43% female patients. The median age was 68 years at initial diagnosis. The IPSS- R was high and very high in 56% of the patients.

10 % of the AZA treated patients received complete remission (CR), 27% partial remission (PR), 8% haematological improvement (HI), 22% stable disease (SD), 30% progressive disease (PD) and 3% failure (F). Median overall survival was 16.5 months (range 0-103 months). In Kaplan-Meier-curve analysis overall survival was longer, the more patients haematologically responded to AZA. Nevertheless, stable disease made no significant improvement in the days in hospital (a median of 3.5 days per cycle) and the occurrence of infectious complications to patients with progressive disease (a median of 4 days per cycle). The more patients responded, the more AZA could be given on an outpatient basis and fewer days with intravenous antimicrobial treatment were needed. Comorbidities and initial IPSS-R had no influence on infectious complications. Patients receiving allogeneic stem cell transplantation before AZA therapy survived significantly longer than the patients without stem cell transplantation. Patients with DEC treatment had a shorter survival than AZA-patients. There was no significant difference regarding the adverse events between these groups.

Discussion: The clinical performance, the incidence and severity of infections during AZA and DEC treatment correlates with the hematologic response to therapy.

Abkürzungen

AML	Akute myeloische Leukämie	KOF	Körperoberfläche
AZA	Azacitidin	M	Männlich/ Male
CMML	Chronisch myelomonozytäre Leukämie	MDS	Myelodysplastische Syndrome
CR	Komplette Remission	mÜLZ	Mediane Überlebenszeit
CT	Computertomographie	OS	Overall survival
DEC	Decitabin	p53	Protein 53
DLI	Donorlymphozyteninfusionen	PD	Progress (Disease)
DNA	Desoxyribonukleinsäure	PR	Partielle Remission
DNMT	DNA-Methyltransferase	RA	Refraktäre Anämie
ED	Erstdiagnose	RAEB	refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung
F	Weiblich/ Female	RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
FuO	Fieber unklarer Genese	RCMD	refraktäre Anämie mit multilineärer Dysplasie
GC	Guanin-Cytosin-Basenpaare	RN	refraktäre Neutropenie
HI	Blutbildverbesserung	RT	refraktäre Thrombopenie
HLA	Human leukocyte antigen	RNA	Ribonukleinsäure
IuO	Infektion unklarer Genese	SD	Stable Disease
IPSS	International Prognostic Scoring System	SZT	Stammzelltransplantation
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System	u-MDS	unklassifiziertes MDS
I.v.	Intravenös	WHO	Weltgesundheitsorganisation
IWG	International Working Group		

Gender-Erklärung

In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit werden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen, generell nur in der im Deutschen üblichen männlichen Form angeführt (z.B. „Patienten“ statt „Patientinnen und Patienten“). Dies dient alleinig der besseren Lesbarkeit und soll keinesfalls eine Geschlechtsdiskriminierung zum Ausdruck bringen.

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung	6
1.1	Myelodysplastische Syndrome	6
1.1.1	Epidemiologie der myelodysplastischen Syndrome	6
1.1.2	Ätiologie der myelodysplastischen Syndrome.....	7
1.1.3	Symptome der myelodysplastischen Syndrome	7
1.1.4	Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome	7
1.1.5	Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome	8
1.1.6	Therapie der myelodysplastischen Syndrome	11
1.2	Epigenetische Therapie	16
1.2.1	DNA-Methylierung.....	16
1.2.2	Tumorsuppressorproteine	16
1.2.3	Azacitidin (Handelsname: Vidaza).....	17
1.2.4	Decitabin (Handelsname: Dacogen).....	19
2	Ziele der Arbeit	20
3	Patienten und Methoden	21
3.1	Patienten.....	21
3.2	Quellen.....	22
3.3	Dokumentation.....	22
3.4	Statistische Methoden	24
4	Ergebnisse	25
4.1	Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs	25
4.2	AZA-Gruppe	28
4.2.1	Gruppenaufteilung nach Ansprechen auf AZA-Therapie.....	28
4.2.2	Gruppenaufteilung nach IPSS-R.....	36
4.2.3	Gruppenaufteilung nach Alter.....	40
4.2.4	Gruppenaufteilung nach Komorbidität	44
4.2.5	Gruppenaufteilung nach Tage im Krankenhaus pro Zyklus	47
4.2.6	Vergleich der Blutwerte	51
4.2.7	Antiinfektive Prophylaxe	54
4.3	Weitere Patientengruppen.....	55
4.4	DEC-Gruppe	56
4.5	SZT-AZA-Gruppe.....	58
5	Diskussion	64

Literaturverzeichnis	69
Abbildungsverzeichnis.....	73
Tabellenverzeichnis.....	74
Danksagung	75

1 Einleitung

Maligne Neoplasien sind eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Ein Viertel der Todesfälle in Deutschland im Jahr 2016 war die Folge einer Tumorerkrankung [1]. Diese Zahl zu verringern, die Lebenszeit der betroffenen Patienten zu verlängern und die Lebensqualität zu erhöhen ist eine der großen Aufgaben der modernen Medizin. Die hier vorliegende Arbeit soll im Bereich der myelodysplastischen Syndrome dazu beitragen.

Der Begriff myelodysplastisch ist altgriechisch und setzt sich aus drei Wortteilen zusammen. „Myelo“ bezeichnet das Mark, in diesem Fall ist das rote Knochenmark gemeint. „Dys“ steht für fehl-, miss- und „plásis“ für formen, bilden. Als Dysplasie wird eine reversible Formveränderung von Zellen bezeichnet, die durch atypische Wachstumsvorgänge und einen Verlust der Differenzierung gekennzeichnet sind. In dem Bereich der Tumoren wird der Begriff Dysplasie häufig als Bezeichnung der Vorstufe einer malignen Neoplasie verwendet.

1.1 Myelodysplastische Syndrome

Die myelodysplastischen Syndrome sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Knochenmarks, welche durch Dysplasien der Knochenmarksstammzellen hervorgerufen werden. Diese Dysplasien führen zu Reifungs- und Differenzierungsstörung der hämatopoetischen Vorläuferzellen, welche eine Insuffizienz und Fehlfunktion des Knochenmarks hervorrufen. Als Folge davon zeigen sich im peripheren Blut eine Anämie, Thrombopenie und Leukopenie.

Bei Diagnosefindung sollte differentialdiagnostisch an verschiedene Erkrankungen des Knochenmarks gedacht werden. Die Leukämien müssen ebenso wie die chronisch myelodysplastischen-myeloproliferativen Erkrankungen, aplastische Anämie, megaloblastäre Anämie und toxischer Knochenmark-Schaden differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden [2].

Allen MDS gemeinsam ist ein erhöhtes Risiko zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) [3]. Die einzig potenziell kurative Therapieoption ist die allogene Stammzelltransplantation. Andere Therapien dienen vor allem der Verlängerung der Überlebenszeit und/ oder der Verbesserung der Lebensqualität. Die Prognose der MDS-Patienten ist sehr variabel und reicht von wenigen Monaten bis zu Jahren oder Jahrzehnten.

1.1.1 Epidemiologie der myelodysplastischen Syndrome

Mit einer Inzidenz von zur Zeit 4-5/100.000/Jahr in Düsseldorf und Umgebung, gehören die MDS zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [4]. Bei über 60-jährigen Patienten steigt die Inzidenz auf bis zu 30/100.000/Jahr an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65-70

Jahren, allerdings ist ein Auftreten in jedem Lebensalter möglich [5]. Männer sind im Vergleich zu Frauen häufiger betroffen.

1.1.2 Ätiologie der myelodysplastischen Syndrome

Die MDS treten in 90% der Fälle idiopathisch auf und werden dann als primäres MDS bezeichnet. Treten die MDS nach Applikation einer Chemotherapie (v.a. Alkylanzien, Topoisomerase-2-Hemmer, Azathioprin), nach Bestrahlung, Radioiodtherapie oder nach verstärktem Kontakt zu organischen Lösungsmitteln (z.B. Benzol) auf, so werden die Erkrankungen als sekundäre MDS bezeichnet [6, 7]. Diskutiert werden weitere auslösende Faktoren, wie Haarfärbemittel, Pestiziden und Rauchen. Auch genetische Mutationen scheinen einen Einfluss auf das Auftreten der MDS zu haben. So sind zum Beispiel die Fanconi-Anämie, die nächtliche paroxysmale Hämoglobinurie und die Dyskeratosis congenita mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit assoziiert [8-10].

1.1.3 Symptome der myelodysplastischen Syndrome

Symptome werden meist durch die Veränderung des Blutbildes wie Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie hervorgerufen. Am häufigsten entsteht eine Anämie, welche dann entweder durch einen Leistungsknick, vermehrte Müdigkeit und Schwäche symptomatisch wird oder durch eine zufällige Blutbilduntersuchung beim Hausarzt auffällig werden kann. Eine Thrombozytopenie kann durch Petechien, Zahnfleischbluten und durch Hämatome nach Bagatelltraumen symptomatisch werden. Ein Mangel an funktionsfähigen Leukozyten führt zu einer erhöhten Infektneigung. Besonders häufig treten Infekte des Bronchialsystems oder der Haut auf. Weitere mögliche Symptome sind die Spleno- und Hepatomegalie, auch vergrößerte Lymphknoten können gefunden werden.

1.1.4 Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome

Zur Diagnostik der MDS ist ein vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild erforderlich. Häufig sind hier Zytopenien zu finden. Zusätzlich zur Anämie findet man, als Ausdruck der Insuffizienz des Knochenmarks, sowohl erniedrigte Retikulozytenzahlen also auch einen erniedrigten Retikulozyten-Reproduktions-Index. Besteht der Verdacht auf die MDS, so ist die Knochenmarkspunktion unabdingbar. Zudem werden oft dysplastische Vorläuferzellen gefunden. Die Knochenmarkspunktion dient der Erhebung des Ausmaßes der Dysplasiezeichen und der Höhe des Blastenanteils. Ist der Blastenanteil kleiner als 20%, so ist eine MDS-Erkrankung wahrscheinlich. Im Knochenmark wird darüber hinaus die Anzahl der dysplastischen Zellreihen bestimmt. Es werden uniliniäre Dysplasien, die nur eine Zellreihe betreffen, von multiliniären Dysplasien, die mehrere Zellreihen betreffen unterschieden. Diese Bestimmung ist wichtig, um die MDS in die Klassifikation der WHO einzuordnen.

Anzeichen für eine Dysplasie können in der Mikroskopie in den unterschiedlichen Zellreihen zu finden sein. In der roten Reihe finden sich beispielsweise kernentrundete oxyphile Normoblasten, Kernausstülpungen und Mehrkernigkeit. Vorstufen in der Reihe der Megakaryozyten können Dysplasien durch mononukleäre Mikromegakaryozyten oder durch einzeln liegende Kernsegmente nachgewiesen werden. In der weißen Reihe werden hypo- und degranulierte Promyelozyten sowie die Pseudo-Pelger-Huet-Anomalie als Dysplasiezeichen gewertet. Neben den myelodysplastischen Syndromen können auch andere Erkrankungen des Knochenmarks dysplastische Zellreihen aufweisen. Somit bleiben die MDS eine Ausschlussdiagnose.

Im Gegensatz zum zytologischen Ausstrich des Knochenmarks wird bei einem histologischen Präparat des Knochenmarks die Struktur der Zellanordnungen zueinander dargestellt. Dadurch kann die Zellularität und der Fibrosierungsstatus des Knochenmarks beurteilt werden.

Mittels Zytogenetik wird das Knochenmark auf chromosomale Aberration untersucht. Diese chromosomalen Aberrationen sind in etwa 50-60% der Krankheitsfälle zu finden und sind prognostisch von großer Bedeutung. Dies ist daran zu erkennen, dass die chromosomalen Aberrationen mit einem der höchsten Score-Punkte in das Prognosesystem der MDS, den sogenannten IPSS-R mit einfließen [11]. Ein komplexer Karyotyp hat mindestens 3 Aberrationen und geht mit einer schlechten Prognose einher. Es gibt jedoch auch prognostisch günstige Aberrationen, wie die 5q-Deletion. Diese ist unter anderem prognostisch günstig, da hier eine zielgerichtete Therapie durch den Thalidomidabkömmling Lenalidomid möglich ist [12].

1.1.5 Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

Die Klassifikation der MDS wird durch die Einteilung der WHO vorgenommen [13]. Im folgenden Schaubild (Abbildung 1) ist die WHO-Einteilung dargestellt. Unterteilt werden die Myelodysplastischen Syndrome anhand des Blastenanteils, sowie anhand des Karyotyps des Anteils an Ringsideroblasten und der Anzahl an dysplastischen Zellreihen. Dabei wird eine Dysplasie einer Zellreihe nur als solche gewertet, wenn mehr als 10% der Zellen dieser Zellreihe die zuvor beschriebenen Dysplasien aufweisen. Kann eine MDS-Erkrankung nicht in das Schema eingeordnet werden so liegt ein unklassifizierbares MDS (MDS-U) vor.

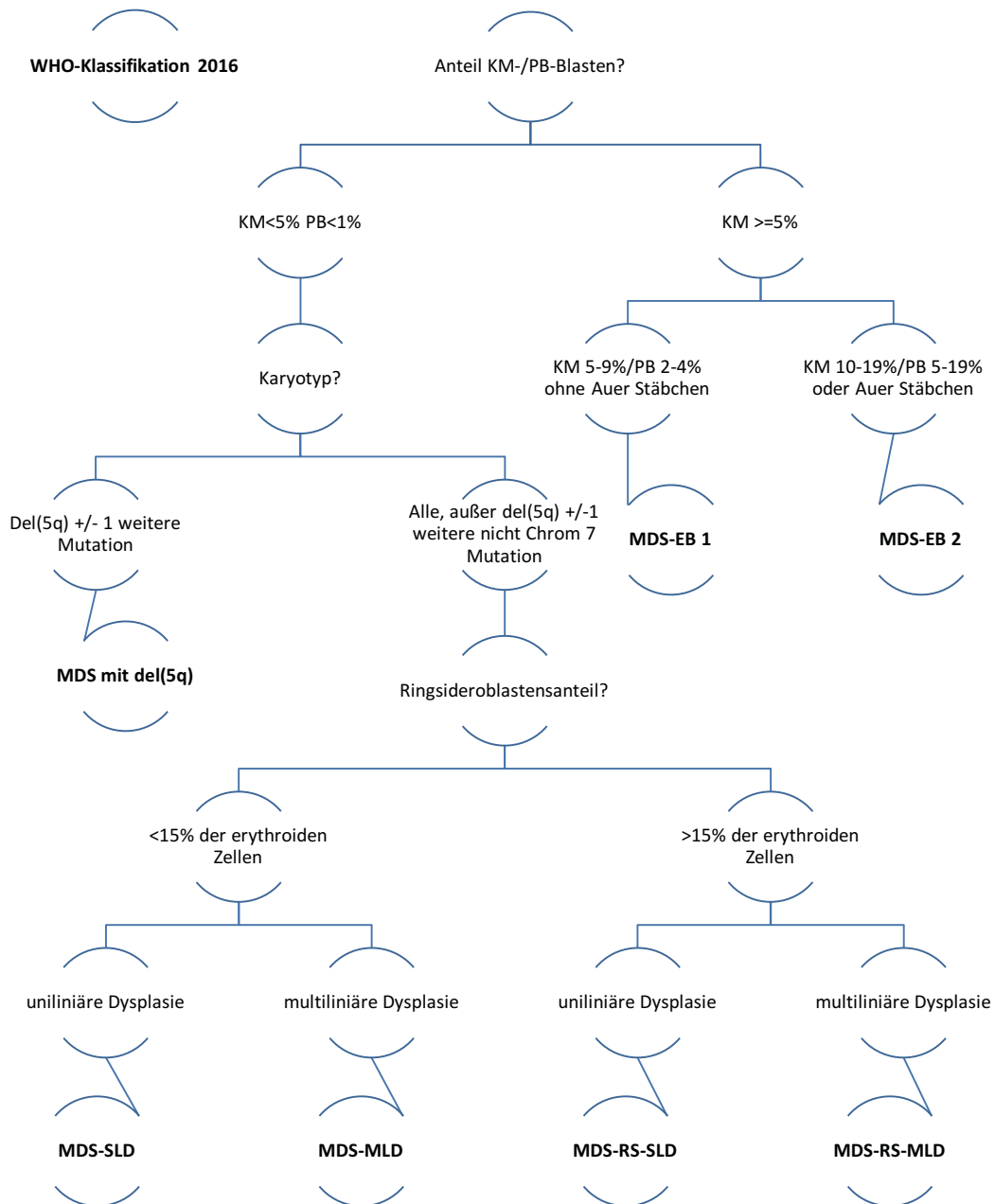


Abbildung 1: MDS-Klassifikation der WHO 2016

Legende:

RS= Ringsideroblasten
 EB= Excess Blasts
 Del= Deletion
 PB= Peripheres Blut
 SLD= Single lineage dysplasia
 MLD= Multi lineage dysplasia

Prognostische Aussagen können wie folgt über diese Gruppen getroffen werden. Patienten mit Blastenexzess haben eine mediane Überlebenszeit (mÜLZ) von 1-2 Jahren, Patienten mit MDS-MLD im Median 3 Jahre. Patienten mit MDS-SLD überleben im Median 6 Jahre.

Die Chronisch Myelomonozytären Leukämien (CMML) werden nur anhand des Blastenteils im peripheren Blut sowie im Knochenmark in drei Gruppen eingeteilt. Dabei sind die Grenzwerte mit <2%/ <5% und <20% im peripheren Blut geringer als die Grenzwerte des Blastenteils im Knochenmark mit <5%/ <10% und <20%.

Die individuelle Prognosebestimmung wird durch das *revised international prognostic scoring system* (IPSS-R) erreicht (Tabelle1) [14]. Dieses wurde im Jahr 1997 von Greenberg et al. als IPSS eingeführt und im Jahr 2012 zum IPSS-R überarbeitet. Es bezieht die Zytogenetik sowie den Blastenteil als die am stärksten prognoseverschlechternden Kriterien mit ein.

Tabelle 1: IPSS-R Score-Punkte [14]

	Score-Punkte						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp*	A	-	B	-	C	D	E
Blasten (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	-	>10
Hb-Wert (g/dl)	≥10	-	<10-8	<8	-	-	-
Thrombozyten (/nl)	≥100	<100-50	<50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥800	<800	-	-	-	-	-

Legende:

A: Sehr gut (del(11q), -Y)

B: Gut (normaler Karyotyp, del(20q), del(5q), del(12p), Doppel-Klon del(5q))

C: Intermediär (+8, del(7q), i(17q), +19, andere Einzel- oder Doppel-Klone)

D: Schlecht (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon -7/del(7q), Komplex: 3 Aberrationen)

E : Sehr schlecht (Komplex >3 Aberrationen)

Durch die IPSS-R-Einteilung in die verschiedenen Prognosegruppen in very low, low intermediate, high und very high, ergeben sich Erfahrungswerte des medianen Überlebens, welche von 0,8 Jahren very high risk bis 8,8 Jahren mit low risk schwanken. Der IPSS-R Risikotyp entscheidet zudem über den Beginn und das Ausmaß der Therapie. Tabelle 2 zeigt die Zuordnung der Score-Punkte zur Risikogruppe.

Tabelle 2: IPSS-R Risikoscore

Risikogruppe	Summe der Score-Punkte
Very low risk	$\leq 1,5$
Low risk	2-3
Intermediate risk	3,5-4,5
High risk	5-6
Very high risk	>6

1.1.6 Therapie der myelodysplastischen Syndrome

Da die myelodysplastischen Syndrome meist eine Erkrankung des älteren Menschen sind, müssen das Alter, die Komorbidität und der Patientenwunsch in die Therapieplanung mit einbezogen werden. Somit ist die allogene Stammzelltransplantation (SZT) nur selten eine Therapieoption, obwohl sie die einzige potentiell kurative Therapie darstellt. Alle anderen Maßnahmen dienen vor allem der Symptomkontrolle beziehungsweise dem Erreichen einer Remission mit Steigerung der Lebensqualität und Verbesserung der Prognose.

1.1.6.1 Patienten mit Niedrigrisiko-MDS

Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (entspricht IPSS-R very low und low) werden mit Hilfe von Erythrozyten- und gegebenenfalls mit Thrombozytenkonzentraten supportiv behandelt (vgl. Abbildung 2). Hier richtet man sich nicht nur nach den Hb-Werten und Thrombozyten-Werten, sondern vor allem nach der Symptomatik und dem subjektiven Empfinden der Patienten. Um die Patienten so selten wie möglich transfundieren zu müssen, kann zudem eine Erythropoetin- bzw. Darbopoeitin alfa-Gabe bei EPO-Spiegeln $< 500\text{U/l}$ in Betracht gezogen werden, um die Erythrozytenproduktion zu unterstützen [15, 16]. Patienten mit hypozellulärem Knochenmark, sowie einem niedrigen IPSS-Risikoprofil können einer Immunsuppressiven Therapie mit Antithymozytenglobulin und Ciclosporin A unterzogen werden. Ausnahme bei der Therapie der Patienten mit Niedrigrisiko-MDS ist die 5q-Deletion. Hier kann bei einer symptomatischen Anämie zudem der Immunmodulator Lenalidomid eingesetzt werden. Dieser erzielt die gewünschte Transfusionsfreiheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 66% [17].

Kann bei einem Patienten keine Transfusionsfreiheit erreicht werden, so sollte eine Eisenentleerung mittels Eisenchelatoren (z.B. Deferoxamin) in Betracht gezogen werden. Ab einem Serum Ferritin Wert über 1000 ng/ml wird diese Therapie zum Verhindern einer sekundären Hämochromatose, die vor allem Kardiomyopathien verursachen kann, begonnen [18].

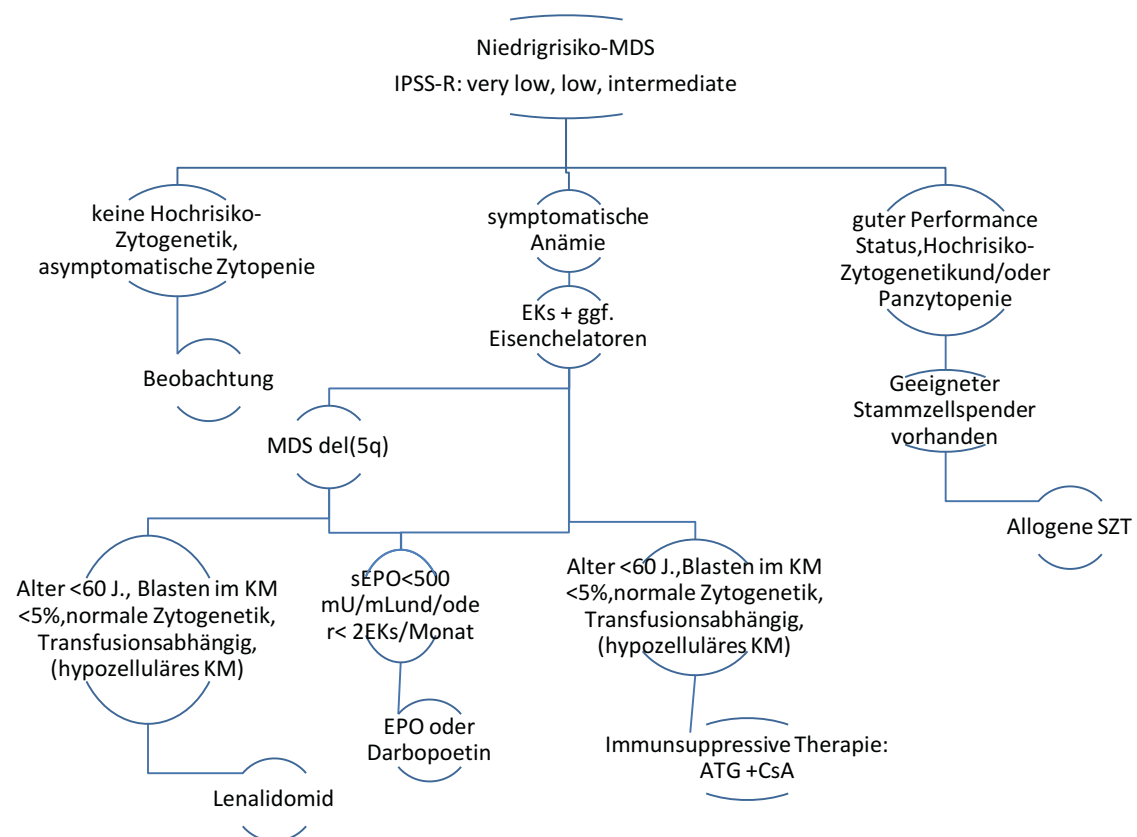


Abbildung 2: Therapie Patienten mit Niedrigrisiko-MDS [19]

1.1.6.2 Patienten mit Hochrisiko-MDS

Im Therapiealgorithmus der Hochrisiko-Gruppen der MDS ist der klinische Zustand des Patienten entscheidend über den Therapieverlauf (vgl. Abbildung 3). Bei einem Patienten in gutem Allgemeinzustand muss eine allogene Stammzelltransplantation als einzige kurative Therapieoption in Betracht gezogen werden. Ist die Stammzellspendersuche erfolgreich wird der Patient, je nach Blastenanteil im Knochenmark entweder direkt oder nach vorangegangener Chemo- beziehungsweise AZA-Therapie transplantiert. Wird kein Stammzellspender gefunden, so erhält der Patient entweder ähnlich eines AML-Therapieprogrammes eine Chemotherapie oder eine Therapie mittels Azacitidin. Letztere wird bevorzugt verabreicht, wenn eine Hochrisiko-Zytogenetik nachgewiesen werden konnte.

Die meisten Patienten eignen sich jedoch aufgrund des Alters oder des Gesundheitszustandes nicht für eine allogene Stammzelltransplantation. Auch hier besteht ergänzend zur supportiven Therapie die Möglichkeit Azacitidin zu verabreichen. Dombret et al. konnten eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit älterer Patienten mit AML durch die Gabe von Azacitidin nachweisen [20].

1.1.6.3 Die Stammzelltransplantation

Sobald ein Human Leukocyte Antigen (HLA)-identischer Spender für die Stammzelltransplantation gefunden wurde, wird - bei Patienten mit Hochrisiko-MDS - möglichst schnell die Transplantation eingeleitet. Dadurch konnte ein Überlebensvorteil gezeigt werden [21]. Dabei richtet sich die Stärke der bei der Konditionierung eingesetzten Therapeutika nach der Verfassung des Patienten. Die Wahrscheinlichkeit auf langfristige Krankheitsfreiheit liegt bei 30-50%. Die transplantationsassoziierte Mortalität ist mit 15-30% hoch, weshalb die zuvor erwähnten strengen Indikationen gestellt werden. Nach der Transplantation ist zudem mit 30-50% Risiko ein Rezidiv zu erleiden [22]. Im Falle eines Rezidivs kann eine Kombinationstherapie mit Azacitidin und Donorlymphozyteninfusionen (DLI) verabreicht werden.

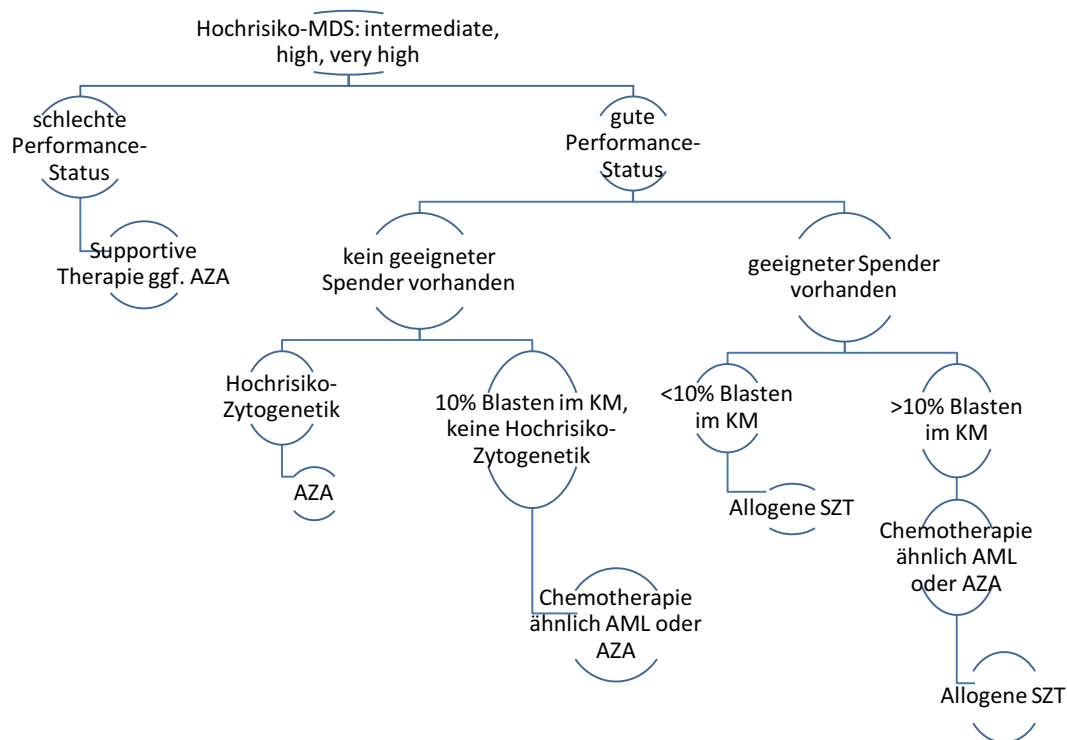


Abbildung 3: Therapie Patienten mit Hochrisiko-MDS [19]

1.1.6.4 Evaluation des Therapieerfolgs bei MDS

Um das Ansprechen der Patienten auf die Therapien auszuwerten, hat die International Working Group (IWG) 2006 Kriterien erarbeitet [23]. Man unterscheidet fünf bis sechs verschiedene Grup-

pen voneinander. Von kompletter Remission als bestmögliches Ansprechen bis hin zu Failure als Versagen der Therapie.

1.1.6.4.1 Komplette Remission

Voraussetzung zum Erreichen der kompletten Remission (CR) ist ein normwertiger Blastenanteil (<5% Blasten im Knochenmark) ohne Nachweis von Dysplasien. Weiterführend ist es erforderlich, dass die Zellzahlen im peripheren Blut über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen normwertig sind (Hb ≥ 11 g/dl, Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$, 0% Blasten).

1.1.6.4.2 Partielle Remission

Zum Erreichen einer partiellen Remission ist die Reduzierung des Blastenanteils um 50% notwendig. Die absolute Höhe des Blastenanteils, die Zellularität und Morphologie ist hierbei irrelevant. Für die peripheren Blutparameter gelten weiterhin die Kriterien der kompletten Remission.

1.1.6.4.3 Marrow CR (Komplette Remission des Knochenmarks)

Hat sich der Blastenanteil des Knochenmarks unter der Therapie um mehr als 50% verringert und liegt somit dann unter 5% so spricht man unabhängig von peripheren Blutwerten von einer Marrow CR.

1.1.6.4.4 Hämatologische Verbesserung

Hier steht die Blutbildverbesserung (Hematologic improvement, HI) im Vordergrund. Diese Verbesserung kann nur im Vergleich zu einer zuvor dagewesenen Zytopenien evaluiert werden. Betroffene zytopenen Zellreihen sollten mindestens eine Woche vor Therapie ohne den Einfluss von Transfusionen, das heißt (keine Erythrozytenkonzentrate für eine Woche, keine Thrombozytenkonzentrate in den letzten drei Tagen) diagnostiziert werden. Die nach der Therapie erfasste Blutbildverbesserung muss mindestens 8 Wochen anhalten.

1.1.6.4.5 Stable disease (Stabiler Erkrankungsverlauf)

Stable disease Patienten erreichen die Kriterien der partiellen Remission nicht, trotzdem ist innerhalb eines Zeitraums von acht Wochen kein Krankheitsprogress festzustellen ist.

1.1.6.4.6 Progress

Progress ist durch eine steigende Anzahl an Blasten, beziehungsweise durch eine Transformation in eine AML und/ oder durch Verschlechterung der Blutwerte gekennzeichnet. Bezüglich des Blastenanteils gilt eine Steigerung um 50% Blasten im KM oder eine Überschreitung festgelegter Grenzwerte als Progress (Grenzwerte: 5%, 10%, 20% oder 30% Anteil Blasten im Knochenmark). Auch im Blutbild kann ein Progress durch eine Verringerung des HB um >2 g/dl oder um eine Re-

duzierung der Thrombo- beziehungsweise Leukozyten um >50% diagnostiziert werden. Wegweisend ist zudem eine steigende Transfusionsbedürftigkeit.

1.1.6.4.7 Failure (Therapieversagen)

In dieser Arbeit wurden zudem Patienten der Failure-Gruppe zugeordnet. Dies waren Patienten, die so kurz therapiert wurden, sodass die Evaluation des Ansprechens nicht möglich war. Meist sind diese Patienten innerhalb des ersten Zyklus verstorben. In der Literatur werden Progress und Failure häufig unter einer Failure-Gruppe zusammengefasst.

1.2 Epigenetische Therapie

Als epigenetische Therapie bezeichnet man Medikamente, welche die Genfunktion einer Zelle nachhaltig verändern, ohne eine Mutation in dieser Zelle hervorzurufen. Dabei wird diese veränderte Genfunktion an die Tochterzelle weitergegeben. Es gibt verschiedene Ansatzpunkte für die epigenetische Therapie, eine Regulierung der DNA-Methylierung, der Histon-Modifikation oder der microRNA-Konzentration [24].

1.2.1 DNA-Methylierung

Die DNA-Methylierung findet an Guanin-Cytosin gepaarten Basen statt. Durch Methylierung wird an diesen Genabschnitten eine Bindung von Proteinen ermöglicht. An diesen Proteinen können daraufhin weitere Proteine binden, welche zur Bildung von Nukleosomen führen. Diese Nukleosomen „blockieren“ die DNA und verhindern somit das Ablesen dieser Genabschnitte durch die RNA-Polymerase. Methylierte DNA-Abschnitte werden häufig in Promotorregionen gefunden. Sie dienen auch hier der Beeinflussung der Ablesehäufigkeit der nachfolgenden Genabschnitte. Je stärker eine Promotorregion methyliert ist, desto seltener wird diese abgelesen.

Wie zuvor erwähnt wird der Methylierungsstatus auf die Tochterzellen weitergegeben. Dies geschieht während der DNA-Replikation. Sie läuft beim Menschen nach dem semikonservativen Prinzip ab. Der konservative methylierte DNA-Einzelstrang wird beibehalten und dann mit Hilfe der DNA-Polymerase zu einem Doppelstrang vervollständigt. Dadurch entstehen halbmethylierter GC-Basenpaare. Die DNA-Methyltransferase 3 (DNMT3) methyliert anschließend jedes halbmethylierte Basenpaar. So kann der Methylierungsstatus der Ursprungszelle an die Tochterzellen weitervererbt werden [25].

1.2.2 Tumorsuppressorproteine

Eines der bekanntesten Tumorsuppressoren ist p53 und wird auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet. Es hat die Aufgabe bei einem Genomschaden die weitere Proliferation der Zelle zu stoppen und DNA-Reparaturmechanismen einzuleiten. Ist die Reparatur nicht möglich wird der programmierte Zelltod (Apoptose) von p53 eingeleitet. Dadurch kann die Tumorentstehung häufig verhindert werden. Dieser Effekt der Tumorsuppressorproteine zeigt sich besonders deutlich dadurch, dass bei Mutation des betreffenden Genabschnitts sehr viel häufiger Tumoren auftreten [26].

Dieser Sachverhalt wurde als Therapieansatz verwendet, da man im zugehörigen Genabschnitt der Tumorsuppressorproteine unter anderem bei Patienten mit MDS gehäuft Methylierungen vorfand. Diese Methylierungen verhindern die Proteinbiosynthese der Tumorsuppressoren wie bspw. p53. Der Gedanke entstand, dass wenn man diese stark methylierten Promotorregionen von Tumorsupp-

ressorproteine demethyliert, die Tumorsuppressoraktivität der Zelle gesteigert werden kann und man somit dem Körper hilft sich selbst zu helfen.

1.2.3 Azacitidin (Handelsname: Vidaza)

Azacitidin ist das erste zugelassene Medikament, welches durch DNA-Methylierung, epigenetisch wirkt. Die Strukturformel unterscheidet sich nur gering von Cytidin. Ist Azacitidin während der DNA Replikation in einer Zelle vorhanden, wird es aufgrund dieser Ähnlichkeit anstelle von Cytidin in die DNA und RNA eingebaut.

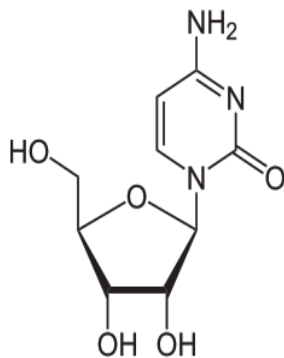


Abbildung 5: Strukturformel Cytidin

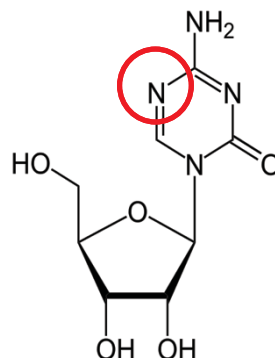


Abbildung 4: Strukturformel Azacitidin

Die DNA-Methyltransferase kann Azacitidin nicht methylieren, aufgrund dessen weist die DNA nach Therapie auf den GC-Basenpaaren geringere Methylierungsraten auf. So sollen die Promotorregionen der Genabschnitte von Tumorsuppressoren wie p53 gehäuft abgelesen werden. Diese können so gezielt den Zelltod der Tumorzellen einleiten.

Sofern die Möglichkeit einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation als Therapieoption ausgeschlossen wurde, ist AZA für die Therapie folgender hämatologischen Erkrankungen zugelassen:

- Myelodysplastische Syndrome mit intermediärem Risiko II oder hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System,
- Chronische myelomonozytäre Leukämie mit 10-29% Knochenmarkblasten mit Leukozyten <13000/ μ l
- Akute myeloische Leukämie mit 20-30% Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der WHO [27]

Die Nebenwirkungen dieser Therapie sind zahlreich, dennoch deutlich geringer als bei der klassischen Chemotherapie [28]. Jedoch sind Patienten unter der Therapie anfälliger für Infektionen, da unter der Therapie auch prolongierte Leukopenien mit erhöhter Infektanfälligkeit hervorgerufen werden. Nachfolgend eine Auswahl an den häufigsten Nebenwirkungen. Zu sehen ist hier neben

der gehäuften Infektionsrate, dass es aufgrund der zugrundeliegenden Zytopenie auch zu gehäuften Blutungen kommt.

Tabelle 3: beispielhafte Nebenwirkungen der Azacitidin-Therapie [27]

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie* (einschließlich bakteriell, viral und fungal), Nasopharyngitis	Sepsis* (einschließlich bakteriell, viral und fungal), neutropenische Sepsis*, Infektion der Atemwege (einschließlich der oberen Atemwege und Bronchitis), Harnwegsinfektion, Zellulitis, Divertikulitis, orale Pilzinfektion, Sinusitis, Pharyngitis, Rhinitis, Herpes simplex, Hautinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie*, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie	Panzytopenie*, Knochenmarkversagen
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Intrakranielle Blutung*, Synkope, Somnolenz, Lethargie
Augenerkrankungen		Blutung im Auge, Bindehautblutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Epistaxis	Pleuraerguss, Belastungsdyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, abdominale Schmerzen (einschließlich Oberbauch und Bauchbeschwerden)	Gastrointestinale Blutung* (einschließlich Blutungen der Mundschleimhaut), hämorrhoidale Blutung, Stomatitis, Zahnfleischbluten, Dyspepsie
Untersuchungen	Gewichtsverlust	

*= selten wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet

Azacitidin wird meist subkutan verabreicht. Die Standarddosis beträgt $75\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (KOF) pro Tag über sieben Tage mit anschließenden 21 Tagen Injektionspause. Ein solcher Ablauf wird als Zyklus bezeichnet, der somit 28 Tage lang ist. Um ein Ansprechen des Patienten auf diese Therapie auszuwerten, sollten mindestens 6 Zyklen AZA verabreicht werden [29]. Werden Patienten nach einer vorangegangenen Stammzelltransplantation mit AZA behandelt so wird wenn ein Spender verfügbar ist Kombinationstherapie von AZA und DLI verabreicht [30]. Phase 3 Studien evaluieren bereits die Wirkung oraler Azacitidintherapie [31, 32].

1.2.4 Decitabin (Handelsname: Dacogen)

Decitabin (DEC) wird auch 5-aza-desoxy-Cytidin genannt. Diese Bezeichnung verdeutlicht genauso wie die Strukturformel die strukturellen Ähnlichkeiten von AZA und DEC. Der entscheidende Unterschied ist, dass Decitabin im Vergleich zu Azacitidin nur in die DNA und nicht in die RNA eingebaut werden kann, wodurch sich wiederum eine unterschiedliche Wirkungsweise ergibt [33].

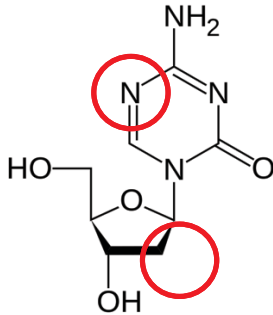


Abbildung 6: Strukturformel Decitabin

Auch Decitabin wurde im Vergleich zum best supportive care eine Verlängerung der Zeit bis hin zum Progress der AML und der mÜLZ um durchschnittlich 2-4 Monate nachgewiesen [34, 35]. Auch eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes wurden gezeigt [34]. Im Vergleich zu Azacitidin scheint die Wirkung von Decitabin bezogen auf das Gesamtüberleben jedoch geringer zu sein [36, 37].

Für die Behandlung einer neu aufgetretenen oder einer sekundären AML, ist Decitabin für Patienten nach dem 65 Lebensjahr indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommen [38].

Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem der Azacitidintherapie. Studien konnten bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zeigen, dass schwere Komplikationen wie Thrombozytopenien, Anämien und Pneumonien im Verlauf der Therapie prozentual gesehen häufiger auftreten als bei Patienten, die mit konventioneller Chemotherapie (hier Cytarabin) behandelt wurden [39].

Auch DEC wird in 28 tägigen Zyklen verabreicht. Hier folgt auf eine 5 tägige Therapiedauer mit einer Gabe von 20mg/m² KOF/d eine 23 tägige Pause [38].

2 Ziele der Arbeit

Im klinischen Alltag fiel bei der Anwendung der demethylierenden Therapie mittels Azacitidin und Decitabin eine große Diversität in Bezug auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten auf. Zum einen gab es viele Patienten, die trotz Eingabe der AZA- bzw. DEC-Therapie ohne schwere Komplikationen ein hohes Maß an Lebensqualität genießen konnten. Zum anderen gab es Patienten, die nach Eingabe der Therapie schwere Komplikationen erlitten und lange Hospitalisierungszeiten aufwiesen.

Ziel dieser Studie war es, das Ausmaß der Komplikationen durch eine retrospektive statistische Datenerhebung an einem repräsentativen Patientenkollektiv zu objektivieren. Zusätzlich sollte diese Arbeit dazu dienen, Hintergrundwissen über den Ursprung, die Häufigkeit und Art der Infektionen zu sammeln, um im klinischen Alltag zielgerichteter auf auftretende Infektionen reagieren zu können. Im Einzelnen stellten sich folgende Fragen zum Bereich der Komplikationen während der Therapie:

1. Wie häufig sind Patienten während der demethylierenden Therapie von Komplikationen (CTCAE \geq 3 Grades) betroffen?
2. Sind Faktoren auszumachen, welche einen Einfluss auf die Häufigkeit und Schwere der Komplikationen haben?
3. Welche Art der Komplikation ist die häufigste?
4. Wann treten Komplikationen am häufigsten auf?
5. Wie lange sind Patienten aufgrund einer Komplikation hospitalisiert?
6. Haben die Hospitalisierungen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben?
7. Hat die antiinfektive Prophylaxe im Hinblick auf infektiöse Komplikationen einen Nutzen?
8. Gibt es Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit und Schwere der Komplikationen zwischen Azacitidin-Therapie, Decitabin-Therapie und Patienten die vor AZA-Therapie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In Düsseldorf und Umgebung wurden 182 Patienten erfasst, die an einem myelodysplastischen Syndrom erkrankten, mit AZA bzw. DEC behandelt und der Datenerfassung zugestimmt haben. Von diesen 182 Patienten wurden 59 Patienten aufgrund von mangelnden Informationen zum Ansprechen auf die Therapie, zur Anzahl und Länge der Krankenhausaufenthalte etc. ausgeschlossen. Danach wurden die restlichen 123 Patienten in Gruppen aufgeteilt. Getrennt betrachtet wurden Patienten, die AZA erhalten haben (n=97) von Patienten, die Decitabin bekommen haben (n=41). Fünfzehn Patienten wurden in beiden Gruppen aufgeführt, da sie sowohl mit AZA als auch mit DEC behandelt wurden, jedoch fanden beide Therapien zeitlich getrennt voneinander statt. In 14 von diesen 15 Fällen wurde zunächst mit AZA, danach meist aufgrund eines Progress mit DEC behandelt. Darüber hinaus wurden Patienten, die vor AZA-Therapiebeginn einer Stammzelltransplantation unterzogen wurden, in einer eigenen Gruppe ausgewertet, der SZT-AZA-Gruppe. Dies geschah unter der Annahme, dass Patienten, die einer allogenen SZT unterzogen wurden und unter dem Einfluss von immunsuppressiver Therapie AZA verabreicht bekommen haben, andere Infektionsanfälligkeit zeigten. Daraus ergaben sich aus der heterogenen Gruppe von 123 Patienten drei getrennte Untergruppen, die AZA-Gruppe, die SZT-AZA-Gruppe und die DEC-Gruppe.

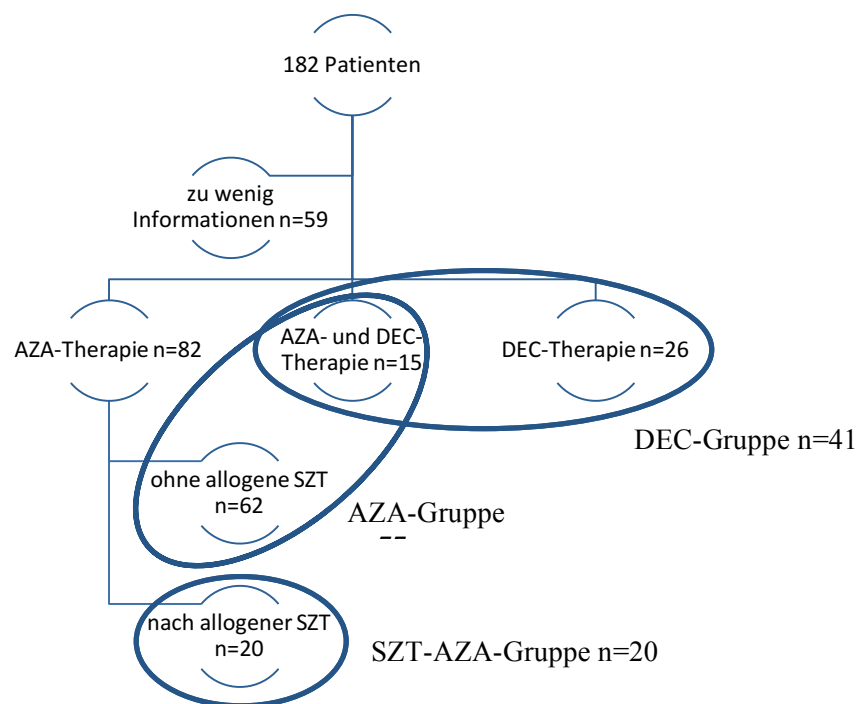


Abbildung 7: Gruppeneinteilung des Patientenkollektives

3.2 Quellen

Datengrundlage der Studie war das Düsseldorfer MDS-Register mit allen Patienten, die bis zum 16.06.2014 registriert waren und im Verlauf ihrer Erkrankung mit Azacitidin behandelt wurden. Datenschluss war der 30.06.2015. Patienten, die über diesen Tag hinaus lebten, wurden auch in der Statistik als lebend aufgeführt.

Das MDS-Register ist eine deutschlandweite Datenbank, welche in den 80er Jahren von Prof. Dr. C. Aul in Düsseldorf eingerichtet wurde. Es dient dazu, die myelodysplastischen Syndrome statistisch im Hinblick auf Epidemiologie, Prognose und Therapie auszuwerten. Es werden nach Einverständnis des Patienten personenbezogene Daten, wie z.B. Alter, Geschlecht, Therapieablauf und Ansprechen auf die jeweilige Therapie, gesammelt. Mit Hilfe dieser Datenbasis können statistische Auswertungen vorgenommen werden (Ethikvotum Nr.3008/3973).

Dieser Grunddatensatz wurde in der vorliegenden Arbeit durch weitere Quellen erheblich ausgeweitet. Zum einen wurde Einsicht in die jeweiligen Patientenakten aus dem Archiv der Universitätsklinik Düsseldorf genommen, zum anderen wurde auf das in der Universitätsklinik Düsseldorf verwendete Patienten-Verwaltungssystem Medico zurückgegriffen, sowie durch Daten der jeweilig betreuenden niedergelassenen Hämatologen, Krankenhäuser, Hausärzte und Hospize.

3.3 Dokumentation

Im Folgenden sind die tabellarisch erfassten Daten pro Patient aufgelistet.

Patienten bezogene Daten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Vorerkrankungen
 - MDS Comorbidity Score [40]

Daten im Zusammenhang zur Erstdiagnose der Erkrankung:

- Datum
- Blutbild
- Blastenanteil im Knochenmark
- WHO-Klassifikation
- Einteilung in Scoringssystem: IPSS-R
- Hinweise auf sekundäres MDS

Daten zum Krankheitsverlauf:

- Chemotherapie vor Beginn der Azacitidintherapie
- Allogene Stammzelltransplantation
- Transformation in AML und Datum
- Sterbedatum

Daten zur Epigenetischen Therapie:

- Zeit von Erstdiagnose bis zur Gabe des Medikaments
- Anzahl der Therapiezyklen
- Ansprechen

Daten pro Therapiezyklus mit epigenetischer Therapie:

- Datum Beginn der Therapie
- Blutwerte zu Beginn der Therapie
- Anzahl der Leukozyten und Datum am Nadir
- Antiinfektive Prophylaxe verabreicht?
- Komplikation aufgetreten
 - Wenn ja, welcher Art?
- Antiinfektive Therapie i.v. erhalten?
 - Antibiotika-, Antimykotika-, Virusstatikagabe
- Länge der Hospitalisierung pro Therapiezyklus

Eine Komplikation wurde nur dann als solche aufgelistet, sofern sie der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0) Stufe ≥ 3 entsprachen. Dies entspricht einer schweren, medizinisch relevanten Komplikation, die zu einer Hospitalisierung bzw. zu einer Verlängerung einer Hospitalisierung führt und Aktivitäten des täglichen Lebens bis hin zu selbstversorgenden Tätigkeiten, wie z.B. Duschen, Medikamenteneinnahme, etc., beeinflusst.

Vorerkrankungen wurden mit Hilfe der MDS Comorbidity Score eingeteilt [40].

Ein wichtiger Parameter für die Objektivierung der hospitalisierten Zeit waren die Tage im Krankenhaus. Diese können jedoch nicht in Bezug auf die gesamte Therapie evaluiert werden, da sich die Therapiedauer zwischen den einzelnen Patienten maßgeblich unterscheidet (Bereich zwischen 1 und 43 Monaten). Daher wurde sich bei der Erhebung der Daten der fiktiven Einheit an hospitalisierter Zeit pro Zyklus bedient. Die Zeit, die ein Patient während der Gesamten Therapie im Krankenhaus verbracht hat wurde durch die Anzahl an Zyklen, die dem Patienten verabreicht wurden geteilt. Somit hat ein Patient, der 10 Tage innerhalb von zwei Zyklen im Krankenhaus verbracht hat einen Wert von 5 Tagen im Krankenhaus/ Zyklus, ein Patient, der 10 Tage innerhalb von 20

Zyklen im Krankenhaus verbracht hat, hat somit einen Wert von 0,5 Tagen im Krankenhaus/ Zyklus.

3.4 Statistische Methoden

Zur Datenerhebung und Verarbeitung diente Excel 2013. Anschließend erfolgte die Übertragung und statistische Auswertung in IBM SPSS Statistics 23. Mit Hilfe des Programms wurden Median, Mittelwert, Range sowie absolute und relative Häufigkeiten erstellt. Der Median bot im Vergleich zum Mittelwert häufig einen Vorteil, da dieser bei der vorliegenden kleineren Patientengruppe stark normabweichende Werte einzelner Patienten weniger berücksichtigt. Zur Überlebenszeitanalyse wurden Kaplan-Meier-Kurven genutzt. Dazugehörige Signifikanztestung mittels Log Rang-Test und Breslow wurden ebenfalls verwendet. Der Chi-Quadrat-test sowie der Mann-Whitney-U-Test wurden zur Darstellung und zur Auswertung von Korrelationen genutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs

Zunächst erfolgt die Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs. Es bietet einen zusätzlichen Vergleichswert zur späteren Aufteilung der Patienten in Gruppen nach verschiedenen Parametern.

Bei 123 Patienten wurden genügend Daten zur Auswertung gefunden, ausschlaggebend war vor allem die Information über das hämatologische Ansprechen der Patienten. In Tabelle 4 wurde diese 123 Patienten charakterisiert. Diese wurden in Düsseldorf und Umgebung behandelt. 20 Patienten bekamen vor der AZA-Therapie eine Stammzelltransplantation, 41 Patienten erhielten Decitabin und wurden daher im Folgenden getrennt betrachtet. Das Kollektiv enthält mit 57% mehr Männer als Frauen. Ein Drittel der Patienten wurden mit dem IPSS-R bei Erstdiagnose als high risk eingestuft. Der MDS Comorbidity Score war bei über der Hälfte der Patienten niedrig (54%). Ein Großteil der Patienten wurde vor Therapie nur mit Transfusionen symptomatisch behandelt. Vereinzelt wurden jedoch auch Chemotherapie (wie Melphalan und Cytarabin), Wachstumsfaktoren (am häufigsten EPO), Epigenetische Therapie (wie Valproat) und Immunmodulatoren eingesetzt. Etwa 30% der Patienten haben vor der Erkrankung der MDS eine Chemotherapie bzw. Strahlentherapie erhalten bzw. waren anderen Einflussfaktoren ausgesetzt, die im Rahmen der MDS-Erkrankung an eine sekundäre Form denken lassen. Das mediane Überleben ab Start der ersten Therapiegabe von AZA bzw. DEC betrug bei diesem Patientenkollektivs 16,5 Monaten (Spannweite 0-103).

29% der 97 Patienten erhielten Azacitidin mit einer Standarddosis von 75mg/m² Körperoberfläche über 7 Tage alle 28 Tage lang. Bei 38% der Patienten wurde 100mg/m² KOF/d 5 Tage lang vorgezogen. Die restlichen 33% der Patienten erhielten Azacitidin in individuell angepasster Dosierung.

36,6% der 41 mit Decitabin behandelten Patienten erhielten DEC in Standarddosis (20mg/m² KOF/d), 41,4% der Patienten wurde eine geringere Dosierung mit 15mg/m² KOF/d verabreicht, die Therapieschemata der restlichen 9 Patienten wurden individuell angepasst.

Tabelle 4: Übersicht über Patientenkollektiv

Patienten Charakteristik	
Anzahl an Patienten n	123
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	68 (35-84)
Geschlecht in n (%)	
Männlich	73 (57)
Weiblich	53 (43)

IPSS-R (ED) in n (%)	
Very high	40 (33)
High	28 (23)
Intermediate	28 (13)
Low	12 (10)
Very low	2 (2)
Fehlend	13 (11)
MDS Comorbidity Score (ED) n (%)	
Low	54 (44)
Intermediate	46 (37)
High	23 (19)
Medikament	
nur Azacitidin	82 (67)
nur Decitabin	26 (21)
erst AZA dann DEC	15 (12)
Behandlung vor epigenetischer Therapie n (%)	
Best supportive care	63 (51)
Allogene Stammzelltransplantation	20 (16)
Chemotherapie	12 (10)
Wachstumsfaktoren	11 (9)
Hydroxyurea	3 (2)
Epigenetik	3 (2)
Immunomodulatoren	1 (1)
Fehlend	10 (8)
Ätiologie der MDS n (%)	
Primäres MDS	88 (71.5)
Sekundäres MDS	35 (28.5)

In Abbildung 8 wurde die Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs mittels eines Kaplan-Meier Kurve verbildlicht. Als Therapiestart ist der Zeitpunkt der ersten Gabe der ersten epigenetischen Therapie (AZA bzw. DEC) gewählt worden. Zensiert wurden zum einen Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschlusses noch lebten, zum anderen Patienten, bei denen der weitere Verlauf ihrer Krankheit und das genaue Sterbedatum nicht zu evaluieren war. Patienten, die zensiert wurden, wurden mit Hilfe senkrechter kleiner Striche in das Diagramm mit aufgenommen.

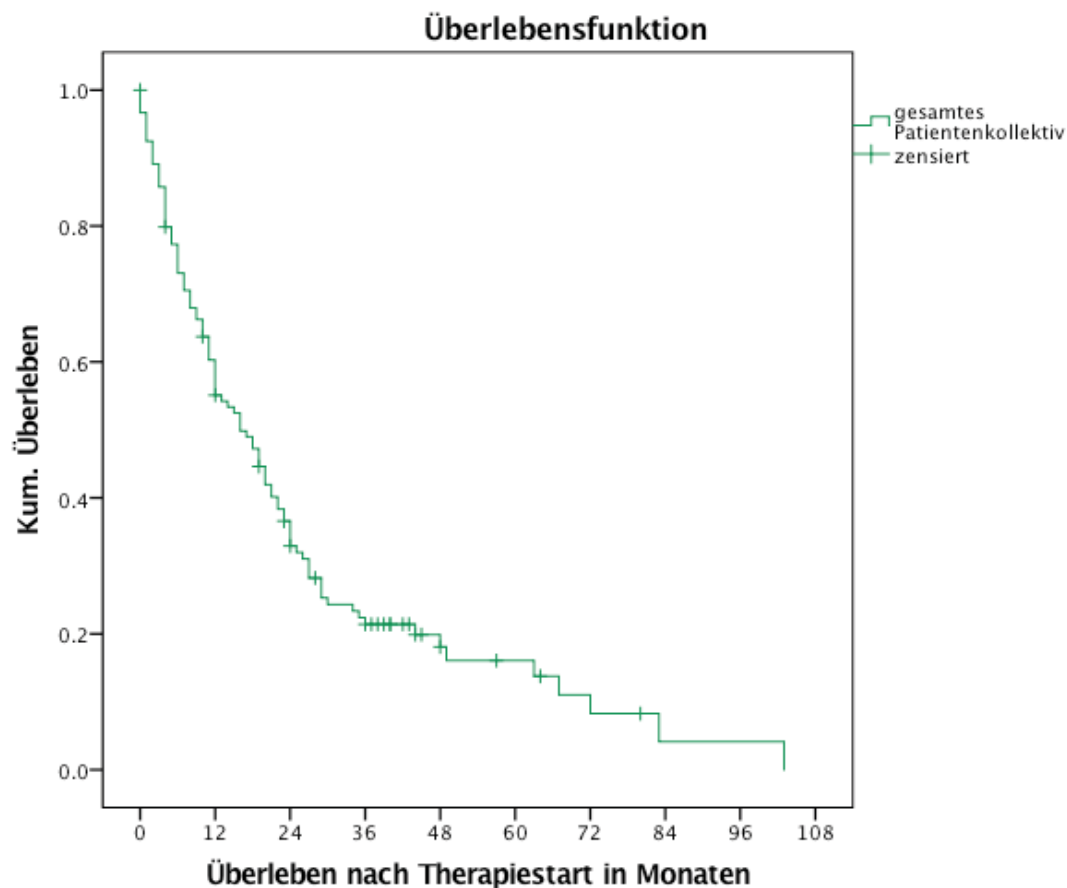


Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse des gesamten Patientenkollektivs

Die 123 Patienten dieser Arbeit wurden in drei Gruppen eingeteilt. Zum einen gibt es eine Patientengruppe, die die AZA-Therapie ohne vorangegangene Stammzelltransplantation erhalten hat. Diese wird im Folgenden als AZA-Gruppe bezeichnet. Zum anderen gibt es eine Patientengruppe, die vor AZA-Therapie einer Stammzelltransplantation unterzogen wurde. Diese wird im Folgenden als SZT-AZA-Gruppe bezeichnet. Des Weiteren gibt es Patienten, die mit Decitabin therapiert wurden. Alle mit Decitabin behandelten Patienten werden in der DEC-Gruppe zusammengefasst. Diese Einteilung ist in Abbildung 7 auf Seite 16 veranschaulicht worden.

Zunächst wird sich die Darstellung der Untersuchungsergebnisse auf die Patienten mit AZA-Therapie ohne vorherige Stammzelltransplantation (AZA-Gruppe) konzentrieren. Sie stellen mit 77 Betroffenen die größte Gruppe des Patientenkollektivs dar. Im weiteren Verlauf folgt die Ergebnisdarstellung der Patienten mit DEC-Therapie (DEC-Gruppe) und der Patienten, die vor AZA-Therapie eine allogene SZT erhalten haben (SZT-AZA-Gruppe).

4.2 AZA-Gruppe

Die 77 obengenannten Patienten wurden im folgenden Teil der Arbeit nochmals verschiedene Gruppen zugeordnet. Diese Einordnungen hatten gemeinsam, dass sie die Patienten, die von der Therapie profitieren, von den Patienten, die von der Therapie weniger profitieren, besser abgrenzen sollten. Als Therapieprofit spielte neben der Überlebensdauer auch die Qualität dieser Überlebenszeit eine Rolle. Da die Lebensqualität retrospektiv nicht als einzelner Parameter zu beurteilen wäre, wurde als ein Merkmal für Lebensqualität die Häufigkeit der Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen während des Therapieverlaufes gewählt.

Zunächst erfolgt die Einteilung der 77 Patienten aufgrund des Ansprechens auf die AZA-Therapie, danach folgt die Einteilung anhand des IPSS-R, dann anhand des Alters, der Komorbidität und der Länge der stationären Behandlung.

4.2.1 Gruppenaufteilung nach Ansprechen auf AZA-Therapie

Die Patienten wurden mittels der IWG-Response Kriterien von 2006 entsprechenden Gruppen zugeteilt. Diese Zuteilung erfolgte zunächst in zwei große Gruppen. Die Gruppe „Responder“ beinhaltet CR, PR und HI-Patienten, die Gruppe der „Non-Responder“ beinhaltet die SD, PD und F-Patienten. Die Gruppen boten den Vorteil der besseren Vergleichbarkeit aufgrund der Gruppengröße. Anschließend folgte die weitere Aufteilung dieser beiden Gruppen „Responder“ und „Non-Responder“ in die insgesamt sechs Untergruppen. Diese detaillierte Aufteilung diente dazu die Zusammenfassung zu den Gruppen „Responder“ und „Non-Responder“ anhand der Daten zu rechtefertigen und verdeutlicht darüber hinaus kleinere Abstufungen innerhalb der beiden großen Gruppe.

4.2.1.1 Gruppen „Responder“/ „Non-Responder“

Um signifikante Aussagen zu treffen wurden die sechs Einzelgruppen (CR, PR, HI, SD, PD und F) zwei übergeordneten Gruppen zugeordnet, nämlich einer „Responder“- und einer „Non-Responder“-Gruppe. Die „Responder“-Gruppe bestand aus Patienten mit Kompletter Remission, Partieller Remission und Hematologic improvement, die „Non-Responder“-Gruppe aus Patienten mit Stable Disease, Progress und Failure. Diese beiden Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die Gruppengröße, das Geschlecht, die Komorbiditäten, Zeit bis zum AZA-Therapiestart, den IPSS-R und das mediane Alter nicht signifikant und waren dadurch gut miteinander zu vergleichen. Den Patienten der „Responder“-Gruppe wurden im Median 4 Zyklen mehr verabreicht als der

„Non-Responder“-Gruppe ($p=0,021$). Patienten der „Responder“-Gruppe erhielten signifikant häufiger eine ambulante AZA-Gabe als die „Non-Responder“-Patienten ($p=0,001$). Wurde bei der „Non-Responder“-Gruppe noch jeder fünfte Zyklus (22%) stationär verabreicht so war es bei der „Responder“-Gruppe nur jeder zwölfte (7%). Trotz kürzerer Therapiedauer waren die Patienten der „Non-Responder“-Gruppe doppelt so lange im Krankenhaus wie die Patienten der „Responder“-Gruppe. Betrachtenswert in Hinsicht auf die Lebensqualität war nun vor allem die hospitalisierte Zeit während der Therapie. So ließen sich die Patientengruppen am besten mit der Einheit hospitalisierte Tage pro Behandlungszyklus miteinander vergleichen, da jeder Patient unterschiedlich viele Behandlungszyklen erhalten hat. Die Länge der stationären Behandlung war bei den Patienten der „Responder“-Gruppe signifikant niedriger ($p=0,025$) mit 0,4d/ Zyklus als bei der „Non-Responder“-Gruppe mit 4,5d/ Zyklus. Trotz etwa halb so vielen beobachteten Zyklen wurden bei den Patienten der „Non-Responder“-Gruppe absolut und relativ mehr Komplikationen mit $n=61$ beobachtet als in der „Responder“-Gruppe ($n= 39$; $p<0,001$).

Tabelle 5: „Responder“/ „Non-Responder“ [41]

	SD/ PD/ F	CR/ PR/ HI	p-Wert
Anzahl Patienten n=67	42	35	
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	70 (46-81)	68 (41-77)	0,368
Geschlecht in n (%)			0,770
Männlich	54.8 (23)	51.4 (18)	
Weiblich	45.2 (19)	48.6 (17)	
IPSS-R (ED) in n (%)			0,391
Very high	18 (43)	9 (26)	
High	9 (21)	8 (23)	
Intermediate	6 (14)	9 (26)	
Low	5 (12)	3 (9)	
Very low	0 (0)	0 (0)	
Fehlend	4 (10)	6 (17)	
MDS Comorbidity Score (ED)			0,787
High n (%)	12 (29)	8 (23)	
Intermediate n (%)	14 (33)	14 (40)	
Low n (%)	16 (38)	13 (37)	
Zeit ED bis AZA Start			
Median (Bereich) in Monaten	4 (0-27)	3 (0-46)	0,546
Gesamtanzahl Zyklen	193	421	
Median der Zyklusanzahl n (Bereich)	5 (1-8)	9 (1-43)	0,021
Gesamtüberleben nach AZA-start,			
Median (Bereich) in Monaten	11 (0-67)	25 (4-103)	0,001
Lebend	4	4	
Fehlend	1	2	
Anzahl an stationären Zyklen			
n (%)	39 (22)	30 (8)	0,001
von Zyklen	179	382	
Fehlend Zyklen/ Patient	14/ 3	39/ 4	
Tage im Krankenhaus/ Zyklus			
Durchschnitt	4.5	0.4	0,025
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten n (%)	31 (13)	34 (12)	0,322
Anzahl an Komplikationen (n)	61	39	

	SD/ PD/ F	CR/ PR/ HI	p-Wert
Anzahl an Zyklen mit			
Komplikationen n (%)	53 (37)	35 (19)	<0,001
von n Zyklen	144	196	
Fehlend	49	225	
Art der Komplikation			
			0,085
Infektion n (%)	52 (85)	29 (74)	
Blutung n (%)	2 (3)	3 (8)	
Anderes n (%)	5 (8)	7 (18)	
Fehlend n (%)	2 (3)	0 (0)	
Anzahl an Zyklen mit anschließender			
			0,002
Infektion n (%)	43 (30)	28 (16)	
von n Zyklen	144	196	
Fehlend	49	225	
Zeitpunkt des Auftretens der Infektion			
1-3 Zyklus n (%)	31 (67)	13 (46)	
4-6 Zyklus n (%)	7 (15)	7 (25)	
7-9 Zyklus n (%)	3 (7)	3 (11)	
10-Rest n (%)	5 (11)	5 (18)	
Art der Infektion n (%)			
			0,819
Infektion unklarer Genese	27 (52)	13 (48)	
Pneumonie	9 (17)	5 (17)	
Haut-/Weichteilinfektion	7 (14)	5 (17)	
Infektion des GI-Trakts	5 (10)	2 (7)	
Andere	4 (8)	3 (10)	
Länge der Gabe von...			
pro Zyklus in d			
i.v. Antibiose, Durchschnitt (s)	2.5 (6,6)	0.85 (2,9)	0,009
i.v. Antimykose, Durchschnitt (s)	1.26 (4,9)	0.14 (1,2)	0,014
i.v. Virostatika, Durchschnitt (s)	0.53 (4,2)	0 (0)	0,178
Mediane Länge der...			
pro Behandlung in d			
i.v. Antibiose, Median (Bereich)	9 (3-47)	7 (1-19)	0,377
i.v. Antimykose, Median (Bereich)	10 (3-28)	10.5 (10-11)	1,000
i.v. Virostatika, Median (Bereich)	6.5 (4-44)	0 (0)	

In der Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 9) bestätigte sich der Überlebensvorteil bei gutem Ansprechen. Die Kurve der „Responder“, in grüner Farbe dargestellt, unterschied sich signifikant von der roten Kurve der „Non-Responder“ ($p < 0,001$). Im unteren Quartil unterschieden sich beide Gruppen mit einem Überlebensunterschied von über 30 Monaten am stärksten voneinander.

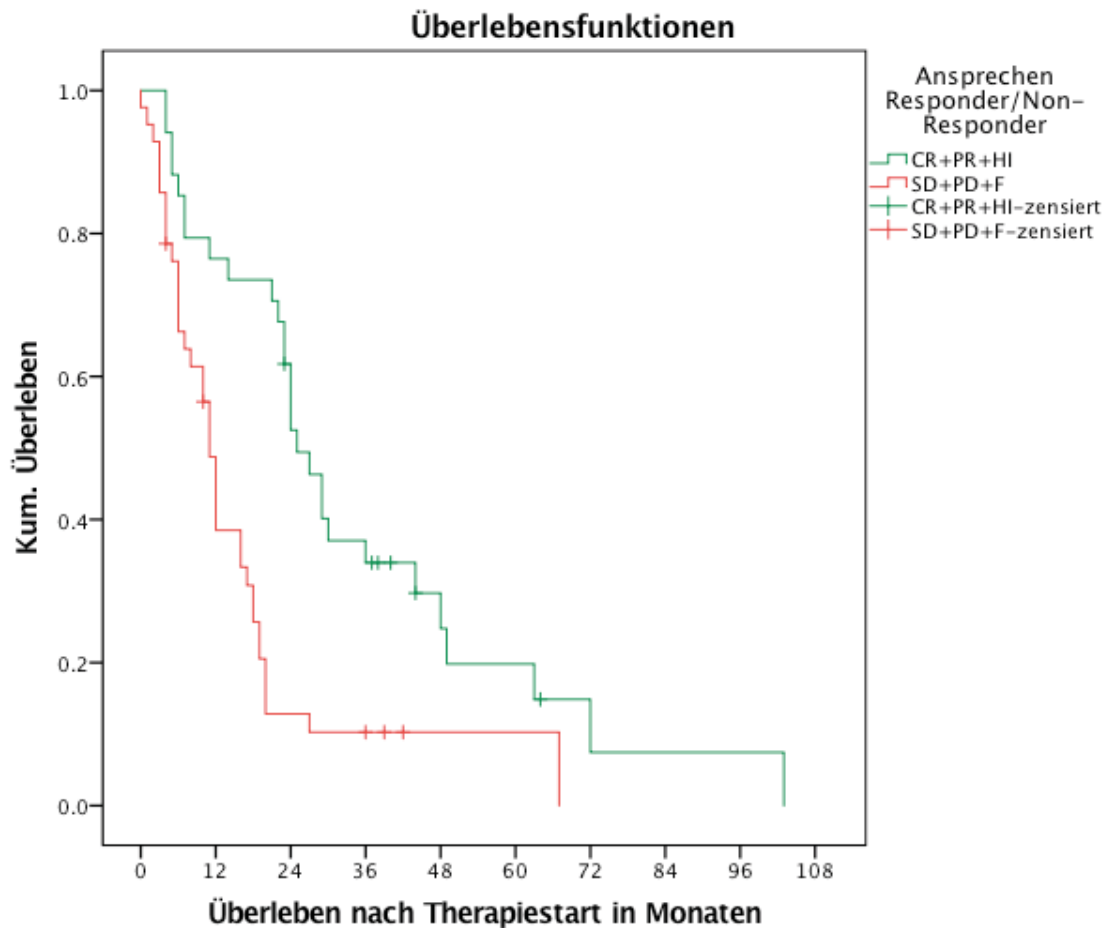


Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Ansprechen[41]

4.2.1.2 Einzelgruppen

Die Gruppengröße der Einteilung in Einzelgruppen nach den IWG-Kriterien variierte stark. Die Daten der Failure ($n=2$) als auch der Hematologic improvement Patienten ($n=6$) waren weniger aussagekräftig als die anderen Patientengruppen (bspw. partielle Remission $n=21$). Nichtsdestotrotz ließen sich durch diese Einteilung bereits Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Ansprechen herausarbeiten und in Tabelle 5 darstellen.

Die Patienten mit kompletter Remission überlebten mit im Median 42 Monaten am längsten. Patienten mit partieller Remission und Hematologic Improvement zeigten eine gleich lange mediane Überlebenszeit von 24 Monaten. Patienten, die mit Stable Disease, Progress oder Failure auf die

Therapie reagierten, fielen dahinter mit 12, 7 und 2 Monaten medianer Überlebenszeit weiter ab. Die Gruppen der Patienten mit kompletter und partielle Remission war mit etwa einem hospitalisierten Tag pro Zyklus deutlich weniger hospitalisiert als die anderen Patientengruppen mit etwa 4 Tagen medianer Hospitalisierungszeit pro Zyklus. Etwa 40% der Patienten der CR und PR Gruppen wurden während der Therapie nie hospitalisiert, bei der Progress-Gruppe waren es nur 26%. Diese Zahlen deckten sich mit der Häufigkeit des Auftretens von Infektionen während der Therapie. In 31% der Zyklen der AZA-Therapie sind in der Progress-Gruppe Infektionen aufgetreten. In der Patienten-Gruppe mit kompletter Remission folgte eine Infektion während eines AZA-Therapiezyklus nur in 6% der Fälle.

Die Infektionen traten am häufigsten während der ersten drei Zyklen auf. Dies hing sicherlich mit der Verabreichungsdauer von Azacitidin zusammen, da beispielsweise Failure-Patienten im Median nur 4,5 Zyklen erhielten. Werden die beiden zuvor genannten Informationen kombiniert, kann für diese Patientenkollektiv gesagt werden, dass ein Patient X, wenn er in den ersten drei Zyklen eine Komplikation erlitten hatte mit 70%iger Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der „Non-Responder“ (SD+PD+F) gehörte. Bezüglich des Fokus der Infektionen war in den unterschiedlichen Einzelgruppen keine Unterschiede feststellbar. Die Länge der Antibiotikagaben unterschied sich nicht signifikant. Eine Antibiotikatherapie bei einem Patienten in der Progress-Gruppe dauerte 8,5 Tage und in der CR-Gruppe nur 6 Tage. Aufgrund der häufigeren Infektionsrate der Progress-Patienten im Vergleich zu den CR-Patienten, erhielten Progress Patienten im Mittelwert 2,8 Tage intravenöse Antibiotika pro Zyklus im Vergleich zu 0,8 Tagen bei der CR-Gruppe. Antimykotische Therapie wurde Progress-Patienten im Mittelwert 1,5 Tage pro Zyklus verabreicht, wohingegen sie in der CR-Gruppe nicht nötig war.

Tabelle 6: Patienten eingeteilt nach Ansprechen

	F	PD	SD	HI	PR	CR
Anzahl an Patienten n=77	2	23	17	6	21	8
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	74 (67-81)	70 (49-77)	69 (46-81)	68 (62-74)	68 (41-77)	69 (66-75)
Geschlecht in n (%)						
Männlich	2 (100)	15 (65)	6 (35)	3 (50)	9 (42)	6 (75)
Weiblich	0 (0)	8 (35)	11 (65)	3 (50)	12 (58)	2 (25)
IPSS-R (ED) in n (%)						
Very high	1 (50)	10 (44)	7 (41)	2 (33)	6 (29)	1 (13)
High	0 (0)	7 (30)	2 (12)	2 (33)	6 (29)	0 (0)
Intermediate	0 (0)	3 (13)	3 (18)	0 (0)	4 (19)	5 (63)
Low	1 (50)	2 (9)	2 (12)	1 (17)	2 (10)	0 (0)
Very low	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fehlend	0 (0)	1 (4)	3 (18)	1 (17)	3 (14)	2 (25)
Zeit ED bis AZA Start						
Median (Bereich) in Monaten	8 (1-14)	5 (0-27)	2 (0-27)	6 (0-22)	3 (0-29)	3 (0-46)
Gesamtanzahl Zyklen	2	98	93	55	261	105
Median Zyklusanzahl n (Bereich)	1 (1-1)	5 (1-7)	5 (3-8)	8 (3-18)	9 (1-43)	13 (3-26)
Gesamtüberleben nach AZA-start,						
Median (Bereich) in Monaten	2 (1-3)	7 (0-67)	12 (4-27)	24 (4-63)	24 (4-103)	42 (7-72)
Lebend/ Fehlend	0/ 0	2/ 0	2/ 1	1/ 0	1/ 2	2/ 0
Anzahl an Zyklen als...						
Stationär n (%) von Zyklen/ Fehlend	1 (50) 2/ 0	27 (28) 96/ 1	11 (14) 81/ 2	14 (30) 46/ 1	11 (5) 236/ 2	5 (5) 100/ 1
Tage im Krankenhaus/ Zyklus						
Median	31	4.5	3	6.39	0.21	0.18
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten						
n (%)	0 (0)	6 (26)	7 (41)	1 (17)	8 (38)	3 (38)
Anzahl an Komplikationen (n)	3	35	23	16	17	6
Anzahl an Zyklen mit Komplikationen						
n (%) von n Zyklen/ Fehlend	2 (100) 2/ 0	29 (35) 83/ 15	22 (37) 59/ 34	15 (50) 30/ 25	16 (16) 101/ 160	4 (6) 65/ 40

	F	PD	SD	HI	PR	CR
Art der Komplikation						
Infektion n (%)	2 (67)	32 (91)	18 (86)	12 (75)	12 (71)	5 (83)
Blutung n (%)	1 (33)	0 (0)	1 (5)	1 (6)	2 (12)	0 (0)
Anderes n (%)	0 (0)	3 (9)	2 (10)	3 (19)	3 (18)	1 (17)
Fehlend n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anzahl an Zyklen mit Infektion						
% (n)	50 (1)	31 (26)	27 (16)	40 (12)	12 (12)	6 (4)
von n Zyklen/ Fehlend	2/ 0	83/ 15	59/ 34	30/ 25	101/ 160	65/ 40
Zeitpunkt des Auftretens der Infektion n (%)						
1-3 Zyklus	1 (100)	19 (73)	11 (69)	5 (42)	7 (58)	1 (25)
4-6 Zyklus	0 (0)	6 (23)	4 (25)	5 (42)	2 (17)	0 (0)
7-9 Zyklus	0 (0)	1 (4)	1 (6)	1 (8)	0 (0)	2 (50)
10-Rest	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	3 (25)	1 (25)
Art der Infektion % (n)						
Infektion unklarer Genese	50 (1)	63 (20)	33 (6)	42 (5)	42 (5)	80 (4)
Pneumonie	50 (1)	13 (4)	22 (4)	17 (2)	25 (3)	0 (0)
Haut-/Weichteilinfektion	0 (0)	6 (2)	28 (5)	17 (2)	17 (2)	20 (1)
Infektion des GI-Trakts	0 (0)	13 (4)	6 (1)	8 (1)	8 (2)	0 (0)
Andere	0 (0)	6 (2)	6 (1)	17 (2)	8 (1)	0 (0)
Länge der Gabe von...pro Zyklus in d						
i.v. Antibiose, Durchschnitt (s)	2 (2,8)	3 (7,4)	2 (5,4)	2 (3,8)	1 (3,1)	1 (2,0)
i.v. Antimykose, Durchschnitt (s)	0 (0)	1 (5,6)	1 (3,7)	0 (0)	0 (1,6)	0 (0)
i.v. Virostatika, Durchschnitt (s)	0 (0)	1 (5,4)	0 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mediane Länge der... pro Behandlung in d						
i.v. Antibiose, Median (Bereich)	4 (4)	9 (3-47)	10 (4-28)	8 (5-15)	10 (1-19)	6 (2-9)
i.v. Antimykose, Median (Bereich)	0 (0)	18 (6-28)	5 (3-20)	0 (0)	10 (10-11)	0 (0)
i.v. Virostatika, Median (Bereich)	0 (0)	26 (8-44)	5 (4-5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Die Kaplan-Meier Kurven (vgl. Abbildung 8) veranschaulichten die unterschiedlichen Überlebensspannen der nach dem Ansprechen auf die Therapie aufgeteilten Patientengruppen. Es zeigte sich,

dass die Patienten mit Kompletter Remission (grün) einen Überlebenszeitverlängerung gegenüber den Patienten mit Progress (rot) erreichten. Die mediane Überlebenszeit unterscheidet sich zwischen diesen Gruppen um fast drei Jahre. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,007$).

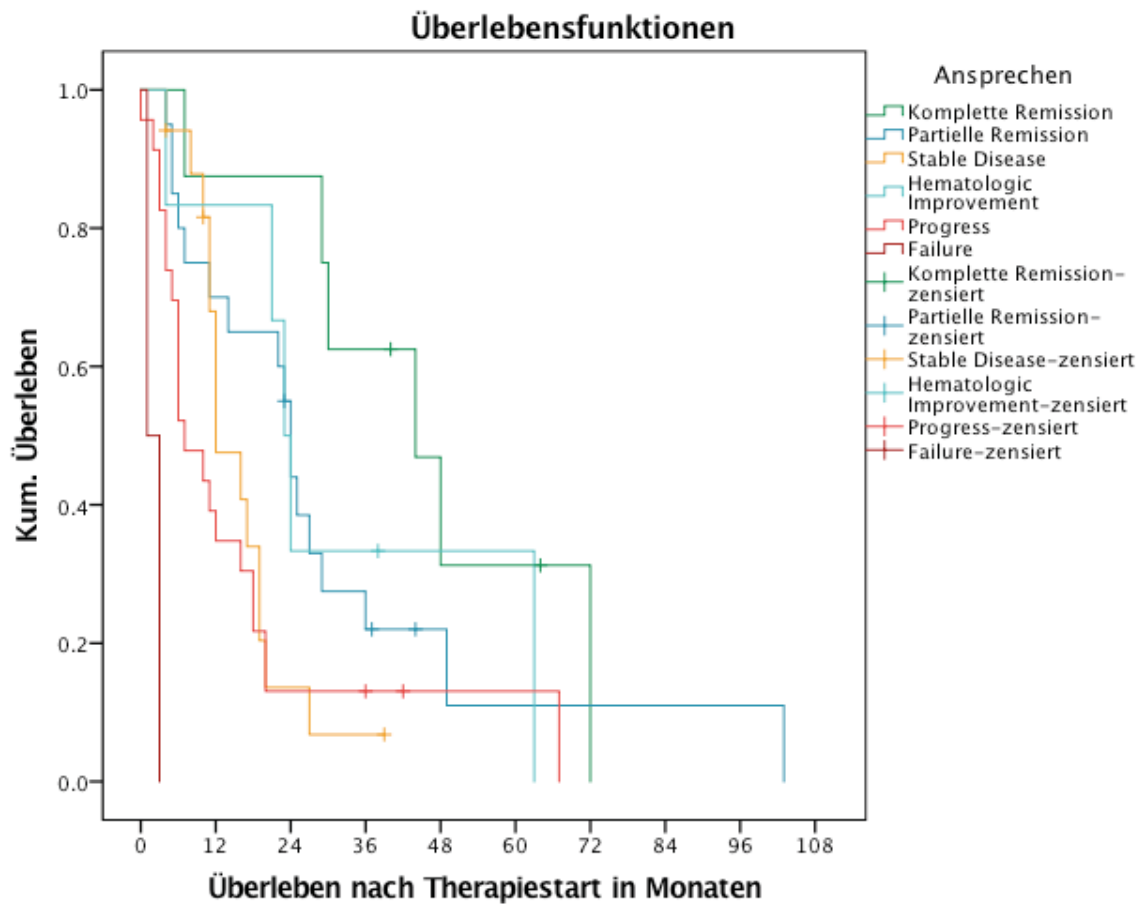


Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Ansprechen 2

4.2.2 Gruppeneinteilung nach IPSS-R

Im Folgenden wurde die AZA-Gruppe nach der Kategorisierung des IPSS-R bei Erstdiagnose (vgl. Tabelle 7) in Gruppen aufgeteilt. Da der IPSS-R die Patienten nach zu erwartender Überlebensspanne aufteilt und somit eine prognostische Funktion hat, stellte sich die Frage, ob der IPSS-R auch das Patientenkollektiv der AZA-Gruppe sinnvoll unterteilen kann.

Die größte Gruppe bildeten die IPSS-R very high risk Patienten. Kein Patient dieses Kollektivs wurde bei Erstdiagnose innerhalb des IPSS-R als very low eingestuft. Die IPSS-R low risk Patienten hatten eine signifikant längere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn ($p=0,001$). Sie erhielten im Median zwei Therapiezyklen mehr was jedoch nicht signifikant war. Im medianen Gesamtüberleben unterschieden sich die low risk Patienten mit Median 11 Monaten ab AZA-Therapiestart nicht von den very high risk Patienten. Patienten der very high risk Gruppe

hatten häufiger einen Progress erlitten als Patienten der intermediate oder low risk Gruppe, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,124$). Die Patienten der low risk Gruppe hatten prozentual häufiger Komplikationen als die Patienten der high risk Gruppe. Es zeigten sich bei der low risk Gruppe in 40% der Therapiezyklen Komplikationen bei der very high risk Gruppe dagegen nur bei 29% der Zyklen Komplikationen. Die low risk Patienten erlitten jedoch im Median weniger Komplikationen und erhielten auch folglich weniger Antibiose und Virusstatika. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Tabelle 7: Einteilung des Patientenkollektivs nach IPSS-R

IPSS-R Gruppe	very high	high	intermediate	low	p-Wert
Anzahl Patienten n=67	27	17	15	8	
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	70 (46-81)	65 (41-73)	68 (60-77)	68 (58-79)	0,412
Geschlecht in n (%)					0,326
Männlich	19 (70)	8 (47)	7 (47)	4 (50)	
Weiblich	8 (30)	9 (53)	8 (53)	4 (50)	
IPSS-R (ED) in n (%)					
Very high	27 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
High	0 (0)	17 (100)	0 (0)	0 (0)	
Intermediate	0 (0)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	
Low	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (100)	
Very low	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
MDS Comorbidity Score (ED)					0,442
Low n (%)	9 (33)	8 (47)	4 (26)	5 (63)	
Intermediate n (%)	9 (33)	7 (41)	6 (40)	1 (13)	
High n (%)	9 (33)	2 (12)	5 (33)	2 (25)	
Zeit ED bis AZA Start					
Median (Bereich) in Monaten	1 (0-20)	4 (0-22)	4 (0-46)	18,5 (4-27)	0,001
Gesamtanzahl Zyklen	203	129	120	44	
Median der Zyklusanzahl					
n (Bereich)	5 (1-43)	4 (0-22)	5 (3-33)	7 (1-14)	0,884

IPSS-R Gruppe	very high	high	intermediate	low	p-Wert
Gesamtüberleben nach					
AZA-start,					
Median	11	20	20	12	0,173
(Bereich) in Monaten	(3-103)	(0-63)	(1-72)	(1-23)	
Lebend/ Fehlend	3/ 1	1/ 1	3/ 0	0/ 1	
Ansprechen n (%)					0,124
CR	1 (4)	0 (0)	5 (33)	0 (0)	
PR	6 (22)	6 (35)	4 (27)	2 (25)	
HI	2 (7)	2 (12)	0 (0)	1 (12,5)	
SD	7 (26)	2 (12)	3 (20)	2 (25)	
PD	10 (37)	7 (41)	3 (20)	2 (25)	
F	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	
Anzahl an Zyklen...					
ambulant Median, (Bereich)	5 (0-43)	3 (0-25)	5 (0-33)	4,5 (0-13)	0,587
stationär Median (Bereich)	0 (0-4)	0 (0-7)	0 (0-6)	0,5 (0-5)	0,918
Fehlende Patienten	2	2	1	0	
Tage im Krankenhaus/ Zyklus					
Median (Bereich)	18 (0-115)	9 (0-59)	3,5 (0-94)	43 (0-103)	0,313
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten n (%)					
	6 (22)	7 (41)	6 (40)	1 (13)	0,185
Anzahl an Komplikationen (n)					
	41	19	17	16	
Anzahl an Zyklen mit Komplikationen n (%)					
	36 (29)	26 (17)	22 (14)	14 (40)	0,296
von n Zyklen	124	65	63	35	
Fehlend	79	64	57	9	
Art der Komplikation					0,164
Infektion n (%)	37 (90)	17 (89)	13 (76)	9 (56)	
Blutung n (%)	1 (2)	1 (5)	1 (6)	2 (13)	
Anderes n (%)	3 (7)	1 (5)	3 (18)	5 (31)	
Fehlend n (%)	0	0	0	0	
Anzahl an Zyklen mit Infektion n (%)					0,756
	32 (26)	22 (14)	19 (12)	8 (23)	
von n Zyklen	124	65	63	35	
Fehlend	79	64	57	9	

IPSS-R Gruppe	very high	high	intermediate	low	p-Wert
Art der Infektion n (%)					0,204
Infektion unklarer Genese	20 (54)	7 (41)	11 (85)	1 (11)	
Pneumonie	6 (16)	3 (18)	1 (8)	3 (33)	
Haut-/Weichteilinfektion	5 (14)	3 (18)	1 (8)	2 (22)	
Infektion des GI-Trakts	3 (8)	3 (18)	0	1 (11)	
Andere	3 (8)	1 (6)	0	2 (22)	
Länge der Gabe von...					
pro Zyklus in d					
i.v. Antibiose Durchschnitt (s)	1,77 (6)	1,74 (5,1)	1,65 (3,6)	1,40 (5,3)	0,092
i.v. Antimykose Durchschnitt	0,83 (3,8)	1,09 (5,2)	0,37 (2)	0,10 (0,5)	0,061
i.v. Virostatika Durchschnitt (s)	0,51 (4,5)	0,23 (1,2)	0 (0)	0 (0)	
Mediane Länge der...					
pro Behandlung in d					
i.v. Antibiose, Median (Bereich)	10 (3-47)	8 (4-30)	6,5 (2-19)	6,5 (1-28)	0,234
i.v. Antimykose, Median (Bereich)	12,5 (5-26)	28 (6-28)	10,5 (10-11)	3 (3)	0,721
i.v. Virostatika, Median (Bereich)	24,5 (5-44)	6 (4-8)	0	0	1,000

Im folgenden Kaplan-Meier Diagramm (vgl. Abb. 10) zeigten die low risk Patienten (grün) eine kürzere Überlebenszeit als die very high (dunkelrot), high (orange) und die intermediate (grau) risk Patienten. Patienten mit dem IPSS-R intermediate risk zeigten durchschnittlich die längste Überlebenszeit. Diese unterschiedlichen Überlebenszeiten grenzten sich weder nach dem Log-rank Test ($p=0.453$) noch nach Breslow oder Tarone-Ware signifikant voneinander ab.

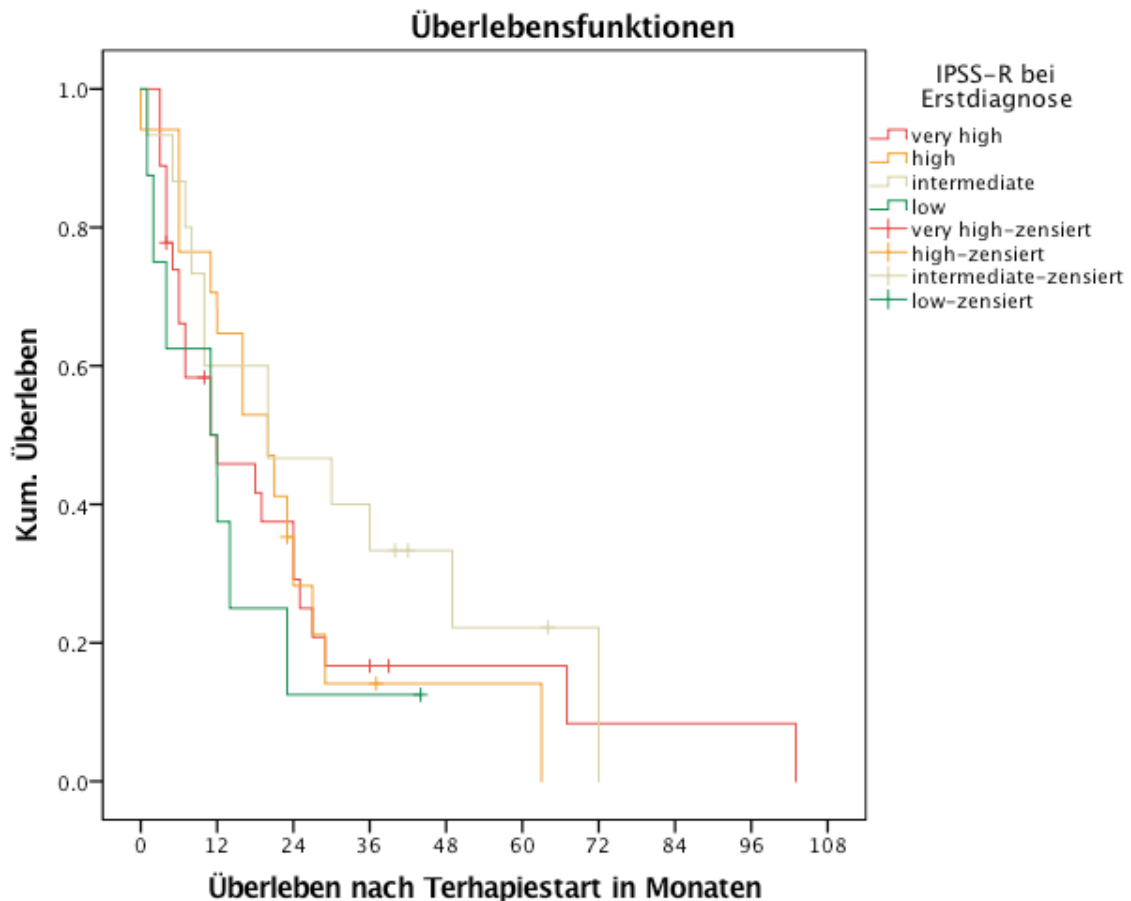


Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach IPSS-R bei Erstdiagnose

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier Kurve (vgl. Abb. 11) fiel auf, dass die Patienten mit einem IPSS-R Niedrigrisiko nach Therapiebeginn am kürzesten überlebten. Dies wurde dadurch, dass die Patienten der IPSS-R Niedrigrisiko-Gruppe durch diese Studie einem starken Bias unterlegen sind, erklärt. In dieser Studie wurden nur Patienten, die mit AZA-/DEC therapiert wurden, eingeschlossen. Da diese Medikamente bei Patienten mit IPSS-R Niedrigrisiko nur in Folge eines Progresses zum Hochrisikotyp verabreicht wurden, wurde die Mehrzahl der IPSS-R Niedrigrisiko Patienten nicht in dieser Studie erfasst. Der Faktor IPSS-R ist also innerhalb dieser Studie wenig aussagekräftig.

4.2.3 Gruppenaufteilung nach Alter

Aufgrund der Vermutung, dass das Alter der Patienten eine Rolle bei der Häufigkeit der Hospitalisierungen und der Anfälligkeit für Infektionen spielen könnte, wurde im Folgenden die Patientengruppe in Bezug zum individuellen Alter ausgewertet (vgl. dazu Tabelle 8). Um zwei vergleichbar große Gruppen zu erhalten, wurde das Patientenkollektiv der 77 Patienten anhand des medianen Alters (69 Jahre) in zwei Gruppen eingeteilt. Weder bezüglich der Zeit zwischen Diagnose und AZA-Therapiestart, noch bezüglich der ambulant oder stationär verabreichten Therapiezyklen,

bezüglich der medianen Tage im Krankenhaus pro Zyklus, oder bezüglich der Komplikationen zeigten sich signifikante Unterschiede. Zwar schienen die älteren Patienten im Median mehr Tage im Krankenhaus zu sein, allerdings hatten sie prozentual eher weniger Komplikationen. Die älteren Patienten verbrachten etwa viermal so viel Zeit im Krankenhaus pro Zyklus wie die Patienten der jüngeren Gruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (p=1,000).

Tabelle 8: Einteilung des Patientenkollektivs nach Alter

	< 69 Jahre alt	≥ 69 Jahre alt	p-Wert
Anzahl Patienten n=77	37	40	
Alter (ED),			
Median, (Bereich) in Jahren	64 (41-68)	73 (69-81)	<0,001
Geschlecht in n (%)			0,749
Männlich	19 (51)	22 (55)	
Weiblich	18 (49)	18 (45)	
IPSS-R (ED) in n (%)			0,412
Very high	11 (30)	16 (40)	
High	11 (30)	6 (15)	
Intermediate	9 (24)	6 (15)	
Low	4 (11)	4 (10)	
Very low	0 (0)	0 (0)	
Fehlend	2 (5)	8 (20)	
MDS Comorbidity Score			0,566
(ED)			
Low n (%)	16 (43)	13 (33)	
Intermediate n (%)	13 (35)	15 (38)	
High n (%)	8 (22)	12 (30)	
Zeit ED bis AZA Start			
Median (Bereich) in Monaten	3 (0-27)	4,5 (0-46)	0,559
Gesamtanzahl Zyklen	277	337	
Median der Zyklusanzahl			
n (Bereich)	5 (1-43)	6 (1-33)	0,169
Gesamtüberleben nach			
AZA-start in Monaten,			
Median (Bereich)	20 (1-103)	14 (0-72)	1,000
Lebend/ Fehlend	7/ 2	1/ 2	

	< 69 Jahre alt	≥ 69 Jahre alt	p-Wert
Ansprechen n (%)			0,939
CR	3 (8)	5 (13)	
PR	12 (32)	9 (23)	
HI	3 (8)	3 (8)	
SD	8 (22)	9 (23)	
PD	10 (27)	13 (33)	
F	1 (3)	1 (3)	
Anzahl an Zyklen...			
ambulant Median (Bereich)	4 (0-43)	5 (0-33)	0,811
stationär Median (Bereich)	0 (0-7)	0 (0-6)	0,850
Fehlende Patienten	3	4	
Tage im Krankenhaus/			
AZA-Therapie Median	9 (0-103)	13 (0-115)	0,662
Tage im Krankenhaus/			
Zyklus Median (Bereich)	0,41	1,71	1,000
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten n (%)	15 (41)	10 (25)	0.205
Anzahl an Komplikationen n	51	49	
Anzahl an Zyklen mit			
Komplikationen n (%)	42 (30)	46 (25)	0,271
von n Zyklen	139	186	
Fehlend	138	151	
Art der Komplikation			
			0,807
Infektion n (%)	43 (84)	38 (81)	
Blutung n (%)	2 (4)	3 (6)	
Anderes n (%)	6 (12)	6 (13)	
Fehlend n (%)	0 (0)	0 (0)	
Anzahl an Zyklen mit			
Infektion			
n (%)	36 (26)	35 (19)	0,126
von n Zyklen	139	186	
Fehlend	138	151	

	< 69 Jahre alt	≥ 69 Jahre alt	p-Wert
Art der Infektion n (%)			0,421
Infektion unklarer Genese	17 (44)	22 (58)	
Pneumonie	7 (16)	7 (18)	
Haut-/Weichteilinfektion	9 (21)	3 (8)	
Infektion des GI-Trakts	4 (9)	3 (8)	
Andere	4 (9)	2 (5)	
Länge der Gabe von...			
pro Zyklus in d			
i.v. Antibiose Durchschnitt (s)	2,03 (5,9)	1,23 (4)	0,026
i.v. Antimykose Durchschnitt (s)	0,57 (3)	0,67 (3,7)	0,626
i.v. Virostatika Durchschnitt (s)	0,55 (4,3)	0 (0)	0,002
Mediane Länge der...			
pro Behandlung in d			
i.v. Antibiose, Median	8	7,5	0,920
(Bereich)	(2-47)	(1-30)	
i.v. Antimykose, Median	10	15	0,592
(Bereich)	(3-26)	(5-28)	
i.v. Virostatika, Median	6,5	0	
(Bereich)	(4-44)	(0)	

Die Betrachtung der Kaplan-Meier Kurve (vgl. Abb.11) deckte hier jedoch einen Überlebensunterschied vor allem im unteren Quartil der Kurve auf. Trotzdem ergab sich auf 5% Signifikanzniveau mit $p=0,063$ im Log Rank-Test kein signifikanter Unterschied in der Länge des Überlebens der jüngeren Patienten gegenüber den älteren Patienten, so z.B. überlebten 34% der jüngeren Patienten und vergleichsweise nur 10% der älteren Patienten länger als 40 Monate.

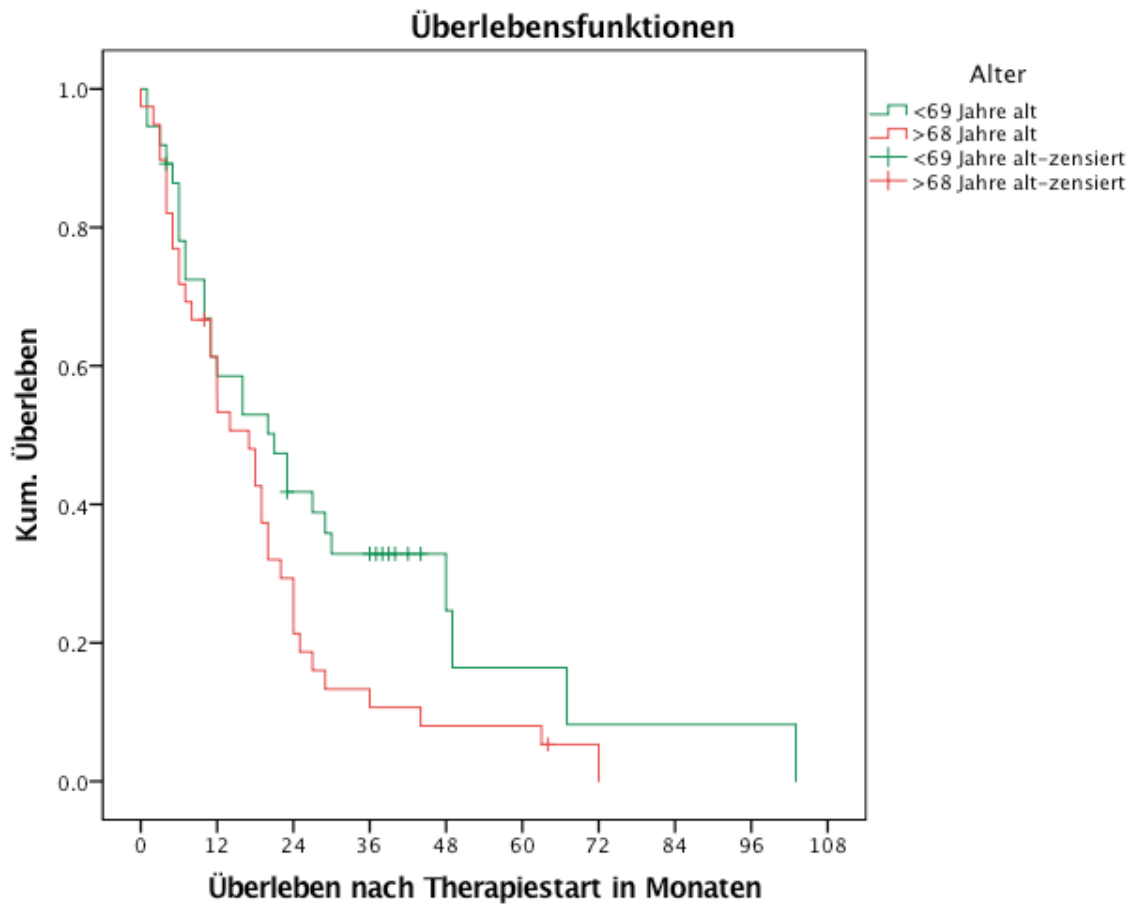


Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Alter

4.2.4 Gruppeneinteilung nach Komorbidität

Neben dem Alter wurde vermutet, dass Patienten mit vielen Komorbiditäten einen schlechteren Therapieverlauf hätten (d.h.: eine kürzere mediane Überlebenszeit und eine längere Zeit in stationärer Behandlung), als Patienten mit weniger Komorbiditäten. Diese Aufteilung wurde mittels MDS Comorbidity Score durchgeführt [40]. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede dieser beider Gruppen zueinander, wie Tabelle 9 zeigt.

Tabelle 9: Einteilung des Patientenkollektivs nach Komorbidität

	Low Risk	Intermedia- te Risk	High Risk	p-Wert
Anzahl Patienten n=77	29	28	20	
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	67 (41-81)	69 (49-77)	70 (52-81)	0,348
Geschlecht in n (%)				0,478
Männlich	13 (45)	17 (61)	11 (55)	
Weiblich	16 (55)	11 (39)	9 (45)	

	Low Risk	Intermedia- te Risk	High Risk	p-Wert
IPSS-R (ED) in n (%)				0,442
Very high	9 (31)	9 (32)	9 (45)	
High	8 (28)	7 (25)	2 (10)	
Intermediate	4 (14)	6 (21)	5 (25)	
Low	5 (17)	1 (4)	2 (10)	
Very low	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Fehlend	3 (10)	5 (18)	2 (10)	
MDS Comorbidity Score (ED)				
Low n (%)	29 (100)	0 (0)	0 (0)	
Intermediate n (%)	0 (0)	28 (100)	0 (0)	
High n (%)	0 (0)	0 (0)	20 (100)	
Zeit ED bis AZA Start				
Median (Bereich) in Monaten	3 (0-27)	6,5 (0-29)	2 (0-46)	0,058
Gesamtanzahl Zyklen	164	322	128	
Median der Zyklusanzahl				
n (Bereich)	5 (1-22)	6 (3-43)	5 (1-21)	0,355
Gesamtüberleben nach AZA-start in Monaten,				
Median (Bereich)	16 (0-63)	20 (3-103)	11 (2-72)	0,141
Lebend/ Fehlend	2/ 3	0/ 4	2/ 1	
Ansprechen n (%)				
CR	2 (7)	4 (14)	2 (10)	0,534
PR	9 (31)	8 (29)	4 (20)	
HI	10 (35)	2 (7)	2 (10)	
SD	2 (7)	3 (11)	4 (20)	
PD	5 (17)	11 (40)	7 (35)	
F	1 (3)	0 (0)	1 (5)	
Anzahl an Zyklen...				
ambulant Median (Bereich)	3 (0-22)	6 (0-43)	4 (0-15)	0,125
stationär Median (Bereich)	0 (0-7)	0 (0-6)	0 (0-4)	0,573
Fehlende Patienten	5	2	0	
Tage im Krankenhaus/ Zyklus Median (Bereich)				
	9,5 (0-94)	13 (0-115)	12 (0-103)	0,876
Tage im Krankenhaus/ AZA-Therapie Median				
	2,21	0,52	2,9	0,428

	Low Risk	Intermedia- te Risk	High Risk	p-Wert
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten n (%)	9 (38)	10 (40)	6 (35)	0,952
Anzahl an Komplikationen n	35	34	31	
Anzahl an Zyklen mit Komplikationen n (%)	30 (31)	31 (22)	27 (31)	0,152
von n Zyklen	96	143	86	
Fehlend	68	179	42	
Art der Komplikation				0,653
Infektion n (%)	27 (82)	30 (88)	24 (77)	
Blutung n (%)	2 (6)	1 (3)	2 (7)	
Anderes n (%)	4 (12)	3 (9)	5 (16)	
Fehlend n (%)	2	0	0 (0)	
Anzahl an Zyklen mit Infektion n (%)	23 (24)	27 (19)	21 (24)	0,517
von n Zyklen	96	143	86	
Fehlend	68	179	42	
Art der Infektion n (%)				0,631
Infektion unklarer Genese	9 (33)	18 (60)	14 (58)	
Pneumonie	5 (19)	5 (17)	44 (17)	
Haut-/Weichteilinfektion	6 (22)	3 (10)	3 (13)	
Infektion des GI-Trakts	3 (11)	3 (10)	1 (4)	
Andere	4 (15)	1 (3)	2 (8)	
Länge der Gabe von... pro Zyklus in d				
i.v. Antibiose, Durchschnitt (s)	1,87 (5)	1,50 (5,6)	1,42 (3,7)	0,267
i.v. Antimykose, Durchschnitt (s)	0,49 (1,9)	0,80 (4,3)	0,48 (2,9)	0,960
i.v. Virostatika, Durchschnitt (s)	0,22 (1,2)	0,38 (4,1)	0 (0)	
Mediane Länge der... pro Behandlung in d				
i.v. Antibiose, Median (Bereich)	7,5 (1-28)	8 (3-47)	8 (2-17)	0,947
i.v. Antimykose, Median (Bereich)	5,5 (3-11)	26 (10-28)	17,5 (15-20)	0,090
i.v. Virostatika, Median (Bereich)	5 (4-8)	44 (44)	0 (0)	1,000

Die Kaplan-Meier Analyse (vgl. Abb.12) zeigte bei diesem Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich der Überlebensspanne (Log Rank $p=0,718$).

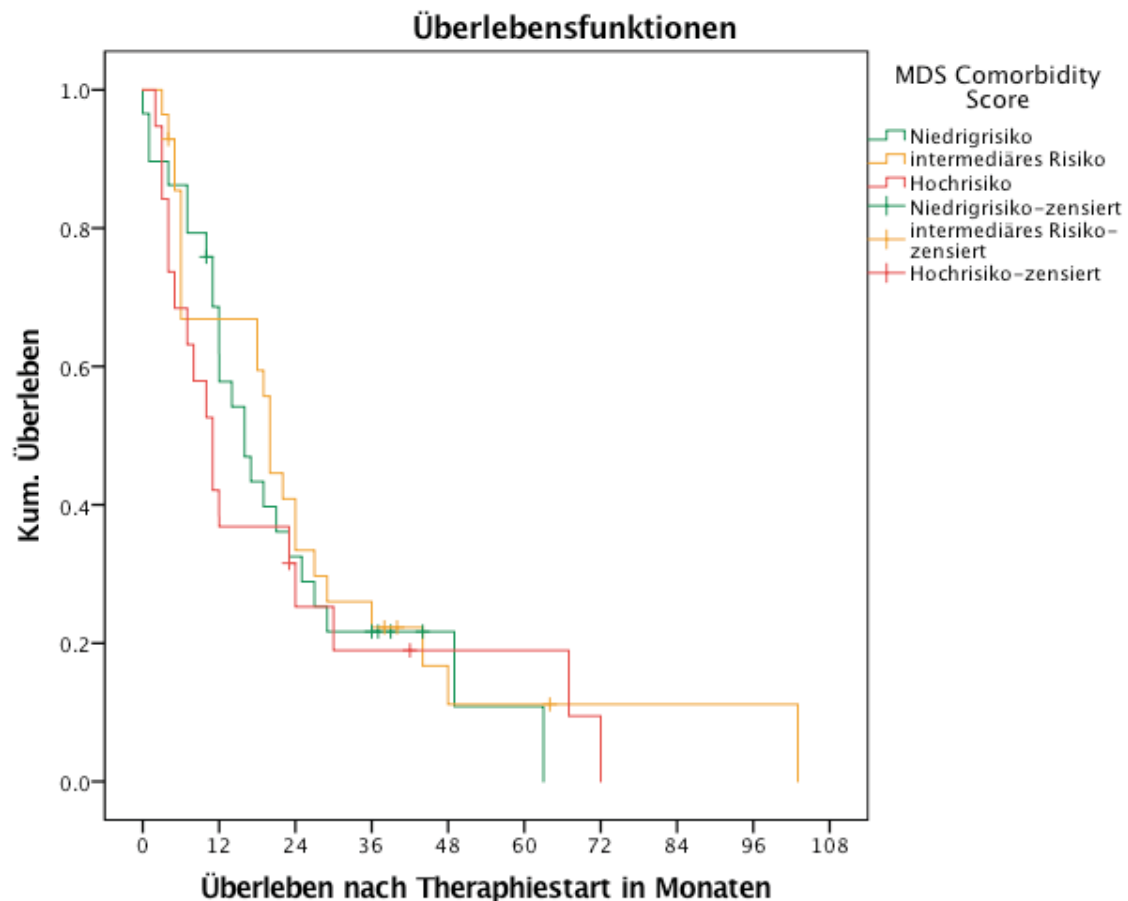


Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach MDS Comorbidity Score

4.2.5 Gruppenaufteilung nach Tage im Krankenhaus pro Zyklus

Der Frage, ob sich Patienten mit langer hospitalisierter Zeit sich von den Patienten, die sich während der AZA-Therapie nur kurz im Krankenhaus befanden, in weiteren bisher nicht bedachten Aspekten unterschieden, wurde ebenfalls nachgegangen. Die Untersuchungsergebnisse wurden dazu in Tabelle 10 zusammengestellt. Ähnlich wie bei der Untersuchung zum Einfluss des Alters wurde der Median der hospitalisierten Tage pro Therapiezyklus genutzt, um Gruppen zu bilden. Die Gruppen, die sich daraus ergaben, waren gut miteinander zu vergleichen, da sie sich in Bezug auf die Gruppengröße, das Geschlecht und den IPSS-R sowie die Komorbidität nur wenig voneinander unterschieden. Die seltener hospitalisierten Patienten wurden im Median 3 Zyklen länger mit AZA behandelt („selten hospitalisiert“-Gruppe 6 Zyklen, „häufig hospitalisiert“-Gruppe 9 Zyklen $p=0,075$). Beim Ansprechen auf die Therapie zeigte sich deutlich, dass die Gruppe der „seltener hospitalisierten“-Patienten mehr Patienten mit kompletter und partieller Remission beinhaltete als

die Gruppe der „häufig hospitalisierten“-Patienten ($p=0,042$). Darüber hinaus wurde der „seltener hospitalisierten“-Gruppe signifikant mehr Zyklen ambulant verabreicht und dementsprechend signifikant weniger stationär gegeben ($p=0,001$). Es unterschieden sich die Anzahl an Komplikationen ($p<0,001$), sowie die Länge der iv Antibiose ($p<0,001$) signifikant voneinander. Hier genauso wie in den vorherigen Analysen traten die Infektionen als häufigste Komplikation auf. Als zweit häufigste Komplikation traten Blutungen auf. Die Infektionen selbst ließen sich noch mal nach der Genese unterscheiden. Hier war die Infektion mit unklarem Fokus am häufigsten. Wurde ein Fokus gefunden, so trat am häufigsten eine Pneumonie auf, Haut- und Weichteilinfektionen lagen mit der Häufigkeit meist an zweiter Stelle.

Tabelle 10: Einteilung des Patientenkollektivs nach Tagen im Krankenhaus

	<2 Tage stationär/ Zyklus	≥ 2 Tage stationär/ Zyklus	p-Wert
Anzahl Patienten n=66	35	31	
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	68 (41-77)	69 (46-81)	1,000
Geschlecht in n (%)			0,828
Männlich	19 (54)	16 (52)	
Weiblich	16 (46)	15 (52)	
IPSS-R (ED) in n (%)			0,387
Very high	11 (31)	14 (45)	
High	8 (23)	7 (23)	
Intermediate	8 (23)	4 (13)	
Low	2 (6)	5 (16)	
Fehlend	6 (17)	1 (3)	
MDS Comorbidity Score (ED)			0,856
Low n (%)	12 (34)	12 (39)	
Intermediate n (%)	15 (43)	10 (32)	
High n (%)	8 (23)	9 (29)	
Zeit ED bis AZA Start			
Median (Bereich) in Monaten	3 (0-29)	3 (0-29)	0,817
Gesamtanzahl Zyklen	350	165	
Median der Zyklusanzahl			
n (Bereich)	9 (4-21)	6 (1-43)	0,075

	<2 Tage stationär/ Zyklus	≥ 2 Tage stationär/ Zyklus	p-Wert
Gesamtüberleben nach AZA-start in Monaten,			
Median (Bereich)	23 (4-103)	10 (0-39)	0,006
Lebend/ Fehlend	6/ 2	1/ 1	
Ansprechen n (%)			
CR	5 (14)	1 (3)	0,042
PR	13 (37)	4 (13)	
HI	1 (3)	4 (13)	
SD	7 (20)	8 (26)	
PD	9 (26)	12 (39)	
F	0 (0)	2 (7)	
Anzahl an Zyklen...			
ambulant Median (Bereich)	6 (1-43)	2 (0-14)	0,001
stationär Median (Bereich)	0 (0-1)	1 (0-7)	<0,001
Fehlende Patienten	0	0	
Tage im Krankenhaus/ Zyklus			
Median (Bereich)	0 (0-1,71)	8 (2,9-48)	<0,001
Tage im Krankenhaus/ AZA-Therapie			
Median	0 (0-24)	36 (9-115)	<0,001
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten n (%)	25 (71)	0 (0)	<0,001
Anzahl an Komplikationen n	13	84	
Anzahl an Zyklen mit Komplikationen n (%)			
	12 (7)	73 (53)	<0,001
von n Zyklen	172	139	
Fehlend	178	26	
Art der Komplikation			
			0,770
Infektion n (%)	9 (82)	71 (84)	
Blutung n (%)	1 (9)	3 (4)	
Anderes n (%)	1 (9)	11 (13)	
Fehlend n	2	0	
Anzahl an Zyklen mit Infektion			
n (%)	8 (5)	62 (45)	<0,001
von n Zyklen	172	139	
Fehlend	178	26	

	<2 Tage stationär/ Zyklus	≥ 2 Tage stationär/ Zyklus	p-Wert
Art der Infektion n (%)			0,031
Infektion unklarer Genese	4 (44)	37 (52)	
Pneumonie	1 (11)	13 (18)	
Haut-/Weichteilinfektion	1 (11)	10 (14)	
Infektion des GI-Trakts	0 (0)	7 (10)	
Andere	3 (33)	4 (6)	
Länge der Gabe von...			
pro Zyklus in d			
i.v. Antibiose Durchschnitt (s)	0,2 (1,4)	3,6 (7,1)	<0,001
i.v. Antimykose Durchschnitt (s)	0 (0)	1,4 (5)	<0,001
i.v. Virostatika Durchschnitt (s)	0,0 (0,3)	0,5 (4,3)	0,009
Mediane Länge der...			
pro Behandlung in d			
i.v. Antibiose, Median	4	8,5	0,428
(Bereich)	(1-15)	(2-47)	
i.v. Antimykose, Median	0	10	
(Bereich)	(0)	(3-28)	
i.v. Virostatika, Median	4	8	1,000
(Bereich)	(4)	(5-44)	

Die Kaplan-Meier Analyse (vgl. dazu Abb. 13) zeigte insgesamt in allen Phasen einen deutlichen Überlebenszeit-Unterschied auf. Wurde ein Patient im Median länger als 2 Tage pro Zyklus stationär behandelt so war seine mediane Überlebenszeit signifikant kürzer, als bei Patienten, die während der Therapie weniger als 2 Tage pro Zyklus hospitalisiert waren (sowohl bei Log Rank als auch bei Breslow und Tarone Signifikanztestung war $p \leq 0,001$). Somit lebten nach 25 Monaten in der „seltener hospitalisierten“-Gruppe, welche in der Abbildung in grün dargestellt ist noch etwa 50%, dagegen in der „häufiger hospitalisierten“-Gruppe, welche in rot dargestellt wurde, weniger als 10% der Patienten.

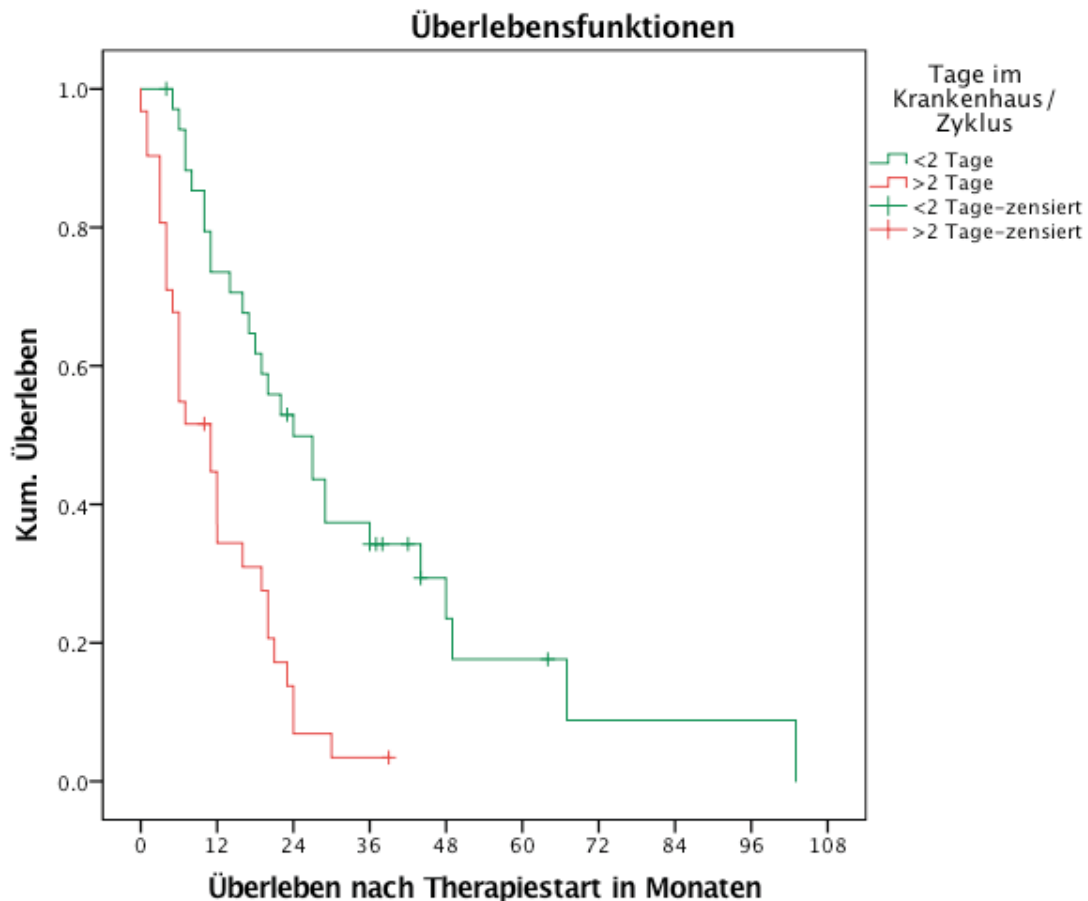


Abbildung 14: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Tagen im Krankenhaus pro Zyklus

4.2.6 Vergleich der Blutwerte

Die vorangegangenen Ergebnisse zeigen, dass die Komplikationsanfälligkeit und die Länge des stationären Aufenthaltes stark mit dem Ansprechen auf die Therapie korreliert. Das Ansprechen auszuwerten ist bislang allerdings erst 3-6 Monate nach Therapiebeginn möglich. Für die korrekte Auswertung der IWG Kriterien wird eine Knochenmarkspunktion benötigt. Die Knochenmarkpunktion ist jedoch ein invasives Verfahren, welches vor allem bei älteren, immunsupprimierten Patienten nicht immer konsequent durchgeführt wird. Um diese Patienten ohne Knochenmarkpunktion in die Response Kriterien grob einordnen zu können und den Erfolg der Therapie somit zu klassifizieren, würde sich eine Evaluation des Ansprechens nur anhand des Blutbildes anbieten. Diese Methode zur Evaluation des Behandlungserfolges könnte die Knochenmarkpunktion nicht ersetzen, aber Sie würde ermöglichen, dass Patienten anhand der individuellen Blutwerte im Vergleich zu verschiedenen statistischen Daten mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit einer Response-Gruppe zugeordnet werden könnten. Damit ließen sich möglicherweise Entscheidungen über den weiteren Therapieverlauf vereinfachen.

Diese Methode zur Evaluation des Behandlungserfolges setzt natürlich einerseits eine große Datengrundlage von Patienten voraus, bei denen sowohl Blutbild, Knochenmarkpunktionen als auch das Ansprechen auf die Therapie nach den IWG Kriterien gut evaluiert wurden. Zum anderen müssen signifikante Unterschiede im Verlauf des Blutbildes zwischen den verschiedenen Responsegruppen nachgewiesen worden sein. Ersteres konnte diese Studie nicht zeigen, da die Datengrundlage zu klein war. In Bezug auf das Blutbild bei diesem Patientenkollektiv ließen sich signifikante Unterschiede der Verbesserung der Blutwerte im Verlauf der Therapie feststellen (vgl. Tabelle 11). Als Indikator für das Ansprechen auf die Therapie konnte der Thrombozytenwert als besonders aussagekräftig angesehen werden, da sich bereits nach dem zweiten Zyklus ein signifikanter Unterschied zwischen den Response-Gruppen zeigte. In der „Responder“-Gruppe stieg die durchschnittliche Anzahl der Thrombozyten um etwa 35.000 Zellen/ μ l an. Im Gegensatz hierzu zeigte sich hierzu bei der „Non-Responder“-Gruppe um lediglich 8.500 Zellen/ μ l. Auch beim Hämoglobin zeigen sich Unterschiede in der Reaktion auf die Therapie. Signifikant werden diese jedoch erst nach dem dritten Zyklus. Der Leukozytenwert scheint nicht mit dem Ansprechen auf die Therapie zu korrelieren. Dies könnte unter anderem durch nicht berechenbare Schwankungen aufgrund von Infektionen hervorgerufen worden sein.

Tabelle 11: Blutbildveränderung während AZA-Therapie

Ansprechen	SD+PD+F	CR+PR+HI	p-Wert
Mittelwert			
Leukozyten /μl zu			
Beginn des jeweiligen			
Zyklus			
1. Zyklus	6 852	5 343	0,304
2. Zyklus	5 671	5 707	0,829
3. Zyklus	4 676	2 300	0,699
4. Zyklus	1 800	4 505	0,185
5. Zyklus	2 400	4 023	0,863
6. Zyklus	2 900	3 353	0,938
Mittelwert HB			
in g/dl zu Beginn			
des jeweiligen Zyklus			
1. Zyklus	9,8	9,8	0,617
2. Zyklus	9,7	9,6	0,986
3. Zyklus	9,8	9,9	0,543
4. Zyklus	9,8	10,8	0,046
5. Zyklus	9,7	10,9	0,123
6. Zyklus	9,3	10,9	0,033
Mittelwert			
Thrombozyten /μl			
zu Beginn des			
jeweiligen Zyklus			
1. Zyklus	65 161	74 726	0,477
2. Zyklus	73 607	111 230	0,039
3. Zyklus	59 413	134 417	0,020
4. Zyklus	42 545	132 285	<0,001
5. Zyklus	33 000	100 105	0,025
6. Zyklus	63 909	124 235	0,022

Vergleicht man die Differenzen der Mittelwerte der Thrombozytenzahl im Blutbild vor Beginn des ersten Zyklus, so zeichneten sich bei den Thrombozyten noch stärker signifikante Unterschiede ab. Diese waren während der ersten drei Zyklen besonders deutlich zu beobachten wie Tabelle 12 zeigt. Bis zu Beginn des vierten Zyklus steigen die Anzahl der Thrombozyten in der „Responder“-

Gruppe im Durchschnitt pro Patient um 53.500 Zellen/ μ l an, in der „Non-Responder“-Gruppe sinkt dieser Wert um durchschnittlich 14.000 Zellen/ μ l ab ($p < 0,001$).

Tabelle 12: Thrombozytenverlauf während AZA-Therapie

Ansprechen	SD+PD+F	CR+PR+HI	p-Wert
Differenz			
Thrombozyten /μl			
zum ersten Zyklus			
2. Zyklus	-3 000	11 000	0,030
3. Zyklus	1 000	23 000	0,005
4. Zyklus	-14 000	53 500	<0,001

4.2.7 Antiinfektive Prophylaxe

Um den Einfluss von präventiv verabreichter antiinfektiver Therapie zu evaluieren wurde auch dieser Parameter ausgewertet. Von 175 beobachteten Zyklen, die ohne den Gebrauch von antiinfektiver Prophylaxe verabreicht wurden, kam es in 26 Fällen zu einer Komplikation aufgrund einer Infektion (14,9%). 69 Zyklen wurden unter antiinfektiver Prophylaxe verabreicht. Es traten 16 Infektionen im Zusammenhang mit diesen Zyklen auf (23,2%). Prozentual gesehen ist eine Komplikation nach antibiotischer Prophylaxe häufiger aufgetreten als ohne.

4.3 Weitere Patientengruppen

Wie im Kapitel „Patienten und Methoden“ beschrieben wurden nicht nur die 77 Patienten mit AZA-Therapie genau erhoben, sondern auch Patienten, die Decitabin erhalten haben (DEC-Gruppe) oder vor AZA-Therapie einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen wurden (SZT-AZA-Gruppe). Zunächst wurden die Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Analyse miteinander verglichen. Hier wurde ein signifikanter Unterschied in der Länge des Überlebens festgestellt ($p=0,004$). Die Kurven zeigen ein signifikant längeres Überleben der Patientengruppe, die nach allogener Stammzelltransplantation Azacitidin erhalten haben. Decitabin Patienten zeigen hier eine kürzere Überlebenszeit ab Therapiebeginn.

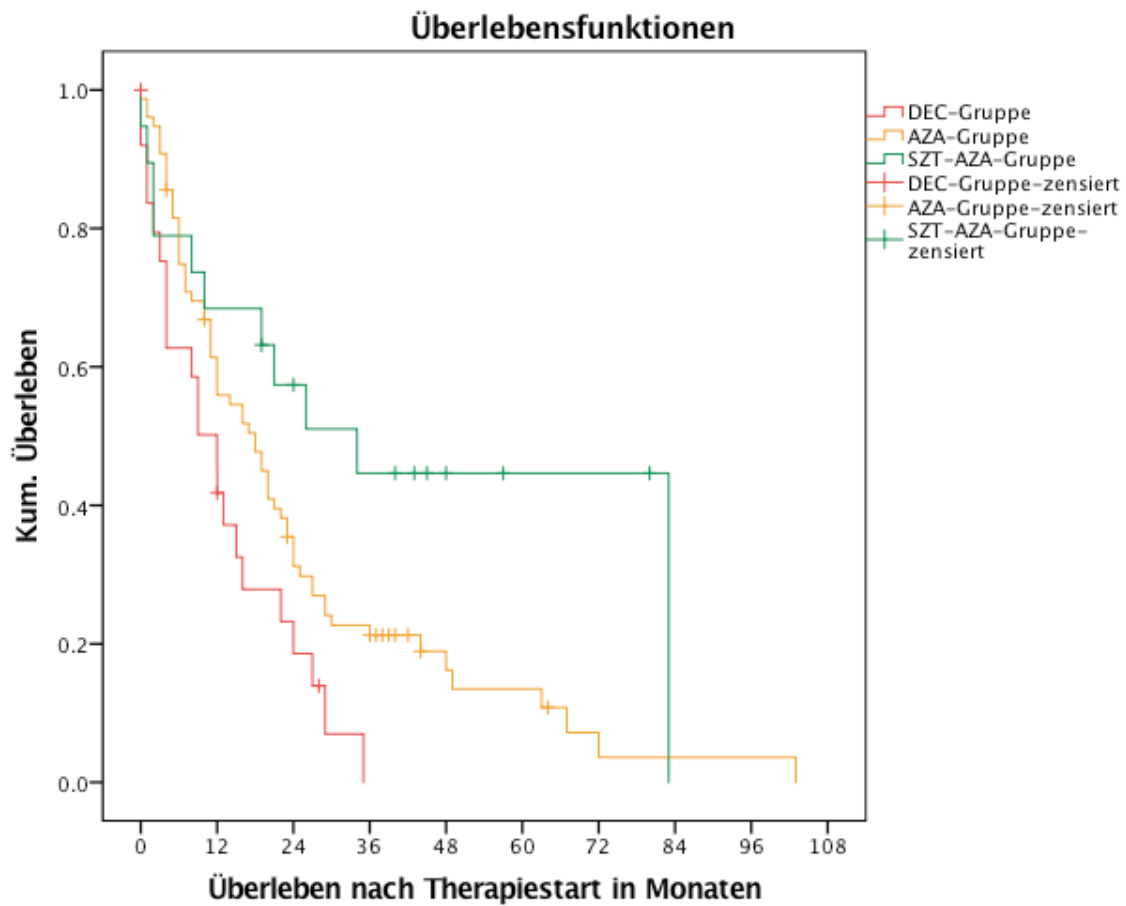


Abbildung 15: Kaplan-Meier Analyse aller Patienten aufgeteilt anhand der Art der Therapie

4.4 DEC-Gruppe

Zunächst erfolgte die Betrachtung der 41 Patienten, die mit Decitabin behandelt wurden. Dabei wurden 15 Patienten mit beiden demethylierenden Therapien also zunächst mit Azacitidin und dann mit Decitabin behandelt, wodurch sie in dieser Tabelle doppelt einmal in der AZA- und einmal in der DEC-Gruppe auftraten. Dementsprechend zeigten sich nur geringe Unterschiede in der Patienten Charakteristik. Die Patienten der AZA- und DEC-Gruppe befanden sich in einer ähnlichen Altersgruppe bei Erstdiagnose. Sie erhielten im Median einen Zyklus weniger als die AZA-Patienten. Wie schon in der vorhergehenden Kaplan-Meier Kurve (vgl. Abbildung 14) zu erkennen unterschieden sich die Patientengruppen signifikant im medianen Gesamtüberleben voneinander. So überlebten die AZA-Patienten im Median 7,5 Monate ab Therapiestart länger als die DEC-Patienten. Würde das mediane Überleben der Patienten, die mit DEC behandelt wurden, mit den Response-Gruppen der AZA-Patienten verglichen, so wäre die DEC-Therapie mit 9 Monaten medianer Überlebenszeit zwischen Stable Disease und Progress einzuordnen. Jedoch war dabei zu beachten, dass der Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und dem Start der DEC-Therapie mit zwölf Monaten signifikant länger war als ebendieser Zeitraum bis zum Start der AZA-Therapie mit drei Monaten ($p < 0,001$). Die Auswertung der Responseraten ergab, dass AZA und DEC-Therapie gut miteinander zu vergleichen waren. Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Art der Verabreichung der Therapie. So wurden bei Decitabin signifikant weniger Zyklen ambulant und signifikant mehr Zyklen stationär verabreicht. Die mediane Länge der hospitalisierten Zeit pro Zyklus war bei den Patienten, die mit Decitabin behandelt wurden, mehr als doppelt so lang im Vergleich zu den mit AZA-behandelten Patienten. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Auch die Prozentzahl an Patienten, die nie hospitalisiert waren, war bei den mit DEC behandelten Patienten mit 10% deutlich geringer, als bei den mit AZA behandelten Patienten (33%). Die Auswertung der Werte, die die Komplikationen betreffen, wie z.B. Art der Komplikation und Dauer der Antibiotikagabe ergab, dass zwischen beiden Behandlungsmethoden diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede auftraten.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der demethylierenden Therapien

	AZA Patienten	DEC Patienten	p-Wert
Anzahl Patienten n=99	77	41	
Anzahl Patienten , die mit beiden Medikamenten behandelt wurden	15		
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	69 (41-81)	69 (48-84)	0,899
Geschlecht in n (%)			0,261
Männlich	41 (53)	16 (39)	
Weiblich	36 (47)	25 (71)	

	AZA Patienten	DEC Patienten	p-Wert
IPSS-R (ED) in n (%)			0,329
Very high	27 (35)	15 (36)	
High	17 (22)	9 (21)	
Intermediate	15 (20)	12 (29)	
Low	8 (10)	2 (5)	
Very low	0 (0)	0 (0)	
Fehlend	10 (13)	3 (7)	
Zeit ED bis Therapiestart			
Median (Bereich) in Monaten	3 (0-46)	12 (0-92)	<0,001
Gesamtanzahl Zyklen	614	230	
Median der Zyklusanzahl			
n (Bereich)	5,5 (1-43)	4,5 (1-24)	0,716
Gesamtüberleben nach Therapiestart in Monaten,			
Median (Bereich)	16,5 (0-103)	9 (0-52)	0,034
Lebend/ Fehlend	8/ 3	0/ 5	
Ansprechen n (%)			0,806
CR	8 (10)	4 (10)	
PR	21 (27)	8 (20)	
HI	6 (8)	3 (7)	
SD	17 (22)	4 (10)	
PD	23 (30)	12 (29)	
F	2 (3)	2 (5)	
Fehlend	0 (0)	9 (22)	
Anzahl an Zyklen...			
ambulant Median (Bereich)	4,5 (0-43)	1 (0-22)	0,032
stationär Median (Bereich)	0 (0-7)	2 (0-11)	<0,001
Fehlende Patienten	0	10	
Tage im Krankenhaus/			
AZA/ DEC-Therapie Median	11,5 (0-115)	19 (0-79)	0,259
Tage im Krankenhaus/			
Zyklus Median (Bereich)	1,38	3,81	0,518
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten n (%)	25 (33)	4 (10)	0,024
Anzahl an Komplikationen n	100	41	

	AZA Patienten	DEC Patienten	p-Wert
Anzahl an Zyklen mit			
Komplikationen n (%)	88 (27)	37 (25)	
von n Zyklen	325	147	
Fehlend	289	83	
Art der Komplikation			
Infektion n (%)	81 (83)	30 (75)	
Blutung n (%)	5 (5)	5 (13)	
Anderes n (%)	12 (12)	5 (13)	
Fehlend n	2	2	
Art der Infektion n (%)			
Infektion unklarer Genese	41 (51)	7 (23)	
Pneumonie	14 (17)	9 (30)	
Haut-/Weichteilinfektion	12 (15)	7 (23)	
Infektion des GI-Trakts	7 (9)	2 (7)	
Andere	7 (8)	5 (17)	
Länge der Gabe von...			
pro Zyklus in d			
i.v. Antibiose, Durchschnitt (s)	1,59 (5)	0,93	
i.v. Antimykose, Durchschnitt (s)	0,63 (3,4)	0,71	
i.v. Virostatika, Durchschnitt (s)	0,24 (2,8)	0,05	
Mediane Länge der...			
pro Behandlung in d			
i.v. Antibiose, Median	8	8,5	
(Bereich)	(1-47)	(2-28)	
i.v. Antimykose, Median	10	11	
(Bereich)	(3-28)	(6-25)	
i.v. Virostatika, Median	6,5	5	
(Bereich)	(4-44)	(5)	

4.5 SZT-AZA-Gruppe

Patienten, die einer allogenen Stammzelltransplantation vor AZA-Therapie unterzogen wurden, waren signifikant jünger ($p < 0,001$) und litten an signifikant weniger Komorbiditäten ($p = 0,046$) als Patienten, die direkt eine AZA-Therapie erhielten (vgl. Tabelle 14). Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Start der AZA-Therapie war deutlich unterschiedlich, was sich natürlich durch die Dauer einer allogenen SZT erklären ließ ($p < 0,001$). Da Patienten nach vorheriger SZT nur eine AZA-

Therapie erhielten, wenn zuvor ein Rezidiv auftrat, wurde als besserer Vergleichswert die Zeitspanne zwischen Rezidiv und AZA-Therapiestart bestimmt. Diese Zeitspanne ist mit im Median 10,5 Tagen kürzer als die der AZA-Gruppe. Die Gesamtüberlebensdauer unterschied sich zwischen diesen beiden Patientengruppen mit 7,5 Monaten im Median stark voneinander. Patienten nach allogener SZT erreichten mit 45% häufiger eine komplette Remission als die Patientengruppe ohne SZT mit nur 9%. Weitere Daten, die sich auf die Komplikationen bezogen wie Häufigkeit des Auftretens der Komplikationen und Länge der Antibiotikagabe, unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 14: Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne SZT vor AZA-Therapie

	AZA Patienten	SZT + AZA Patienten	p-Wert
Anzahl Patienten n=97	77	20	
Alter (ED), Median, (Bereich) in Jahren	69 (41-81)	53 (35-71)	<0,001
Geschlecht in n (%)			
Männlich	41 (53)	13 (65)	0,889
Weiblich	36 (47)	7 (35)	
IPSS-R (ED) in n (%)			0,093
Very high	27 (35)	5 (25)	
High	17 (22)	6 (30)	
Intermediate	15 (20)	4 (20)	
Low	8 (10)	3 (15)	
Very low	0 (0)	2 (10)	
Fehlend	10 (13)	0 (0)	
MDS Comorbidity Score n (%)			0,046
Low	29 (38)	13 (65)	
Intermediate	28 (36)	6 (30)	
High	20 (26)	1 (5)	
Zeit ED bis AZA Start			
Median (Bereich) in Monaten	3 (0-46)	21 (6-61)	<0,001
Gesamtanzahl Zyklen	614	117	
Median der Zyklusanzahl			
n (Bereich)	5,5 (1-43)	6 (1-21)	0,958
Gesamtüberleben nach AZA-start in Monaten,			
Median (Bereich)	16,5 (0-103)	24 (0-83)	0,925
Lebend/ Fehlend	8/ 3	7/ 2	
DLI-Gabe n (%)	0 (0)	13 (65)	

	AZA Patienten	SZT + AZA Patienten	p-Wert
Ansprechen n (%)			0,003
CR	8 (10)	9 (45)	
PR	21 (27)	3 (15)	
HI	6 (8)	0 (0)	
SD	17 (22)	1 (5)	
PD	23 (30)	5 (25)	
F	2 (3)	2 (10)	
Anzahl an Zyklen...			
ambulant Median (Bereich)	4,5 (0-43)	6 (0-21)	0,180
stationär Median (Bereich)	0 (0-7)	0 (0-3)	0,308
Fehlende Patienten		2	
Tage im Krankenhaus/			
AZA-Therapie Median	11,5 (0-115)	15,5 (0-103)	0,790
Tage im Krankenhaus/			
Zyklus Median (Bereich)	1,38 (0-48)	1,9 (0-51)	0,074
Anzahl der nie hospitalisierten Patienten n (%)	25 (33)	5 (25)	0,428
Anzahl an Komplikationen n	100	27	
Anzahl an Zyklen mit			
Komplikationen n (%)	88 (27)	22 (25)	
von n Zyklen	325	87	
Fehlend	289	30	
Art der Komplikation			
Infektion n (%)	81 (83)	22 (92)	
Blutung n (%)	9 (9)	0 (0)	
Anderes n (%)	8 (8)	2 (8)	
Fehlend n	2	3	
Art der Infektion n (%)			
Infektion unklarer Genese	41 (51)	9 (41)	
Pneumonie	14 (17)	5 (23)	
Haut-/Weichteilinfektion	12 (15)	3 (14)	
Infektion des GI-Trakts	7 (9)	4 (18)	
Andere	7 (9)	1 (5)	

	AZA Patienten	SZT + AZA Patienten	p-Wert
Länge der Gabe von...			
pro Zyklus in d			
i.v. Antibiose, Durchschnitt	1,59 (5)	0,9 (4,1)	
i.v. Antimykose, Durchschnitt	0,63 (3,4)	0,3 (1,7)	
i.v. Virostatika, Durchschnitt	0,24 (2,8)	0,3 (2,1)	
Mediane Länge der...			
pro Behandlung in d			
i.v. Antibiose, Median	8	8	
(Bereich)	(1-47)	(3-30)	
i.v. Antimykose, Median	10	10	
(Bereich)	(3-28)	(8-12)	
i.v. Virostatika, Median	6,5	12	
(Bereich)	(4-44)	(8-16)	

Nach allogener SZT bot sich, wie in der Einleitung beschrieben, während der AZA-Therapie die Möglichkeit der begleitenden Donor-Lymphozyten-Infusion (DLI) an. Allerdings war diese Therapieoption von der Bereitschaft und Erreichbarkeit des Stammzellspenders abhängig, sodass nicht jedem Patienten diese Therapie zur Verfügung stand.

Im Folgenden wurde mittels Kaplan-Meier die Überlebenszeitanalyse der Patienten, die zusätzlich zur AZA-Therapie DLI erhielten im Vergleich zu den Patienten, die keine DLI erhielten aufgeführt (vgl. Abb. 15). Die Patienten mit DL-Infusion überlebten signifikant länger als die Patienten ohne DLI ($p=0,035$). So überlebten 60% der Patienten mit zusätzlichen DLI länger als 40 Monate nach Therapiestart, bei der Gruppe ohne zusätzliche DLI-Therapie wurde bei keinem Patienten eine Überlebenszeit über 40 Monaten nach Therapiestart dokumentiert. Die begleitende DLI-Gabe war somit vermutlich einer der Gründe für eine längere mediane Überlebenszeit der SZT-AZA-Gruppe im Vergleich zu der AZA-Gruppe (vgl. Abb.14).

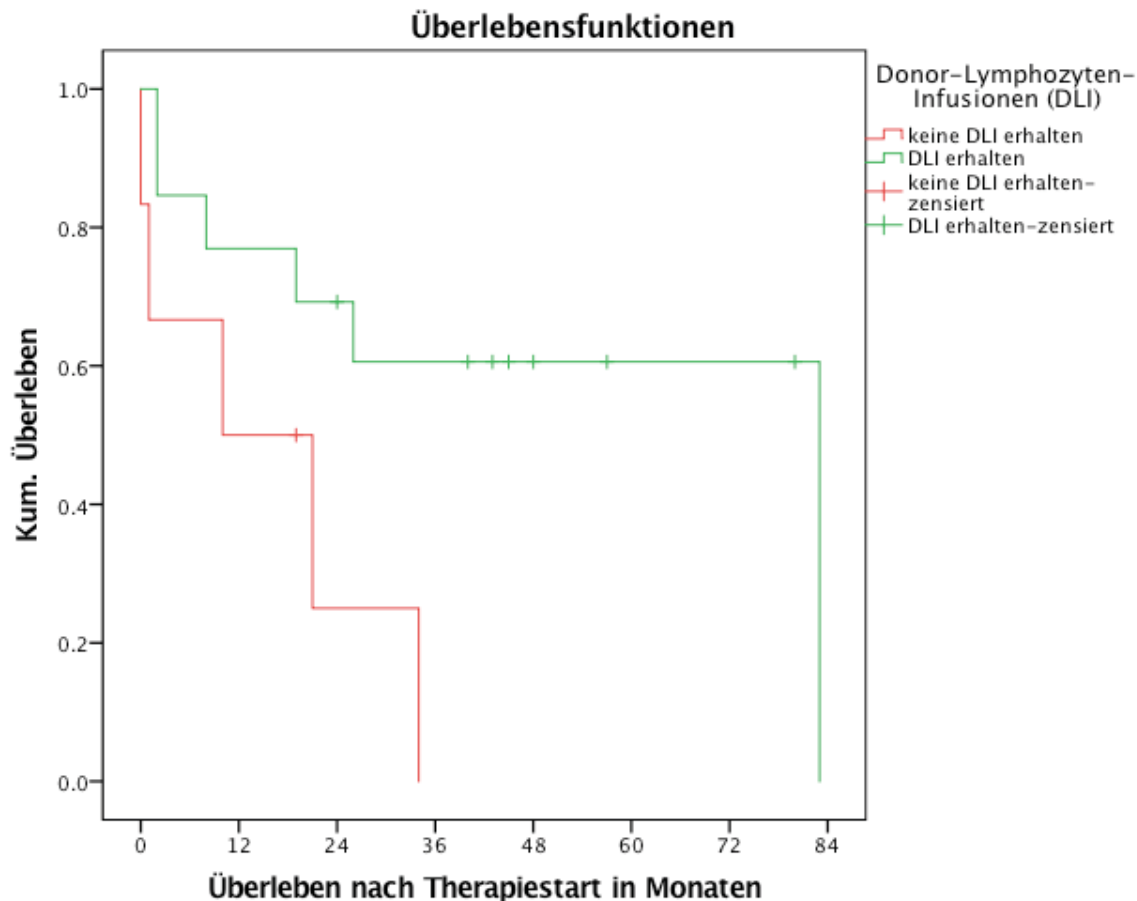


Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse der SZT-AZA-Gruppe anhand DLI-Gabe

Im Folgenden wurde die SZT-AZA-Gruppe nach hämatologischem Ansprechen laut IWG Kriterien auf die Therapie eingeteilt und untersucht. Die einzelnen Patientengruppen waren der Aufteilung nach IWG Response Kriterien folgend, sehr klein. Trotzdem zeigten sich signifikante Unterschiede der verschiedenen Gruppen. Um diesen Effekt jedoch zu verdeutlichen wurden die 20 Patienten nach „Respondern“ und „Non-Respondern“ eingeteilt. Auch hier entsprach die „Responder“-Gruppe der Zusammenfassung der CR, PR und HI-Gruppe. Die „Non-Responder“ setzten sich aus SD, PD und F zusammen. Signifikant unterschied sich vor allem die mÜLZ, welche in der „Responder“-Gruppe 41,5 Monate betrug und damit deutlich länger war als die mÜLZ der „Non-Responder“-Gruppe mit 2 Monaten ($p=0,003$) (vgl. Tabelle 15). Auch die Länge der medianen Tage im Krankenhaus pro AZA-Therapie unterschied sich signifikant, so waren die „Non-Responder“-Patienten im Median 20 Tage länger im Krankenhaus ($p=0,05$). Auch bei der Anzahl an Komplikationen pro Zyklus konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Patienten der „Responder“-Gruppe zeigten eine Komplikation auf zehn verabreichte Zyklen, Patienten der „Non-Responder“-Gruppe zeigten sieben Komplikationen auf zehn verabreichte Zyklen ($p=0,015$).

Tabelle 15: Einteilung der SZT-AZA-Gruppe nach Ansprechen

Ansprechen	CR+PR	SD+PD+F	p-Werte
Anzahl der Patienten n=20	8	12	
Zyklusanzahl			
Median (Bereich)	3 (1-8)	6.5 (3-21)	0.633
Mediane Überlebenszeit in			
Monaten Median (Bereich)	2 (0-19)	41.5 (10-83)	0.003
Tage im Krankenhaus/			
AZA-Therapie Median	23 (9-103)	3 (0-33)	0.050
Tage im Krankenhaus/			
Zyklus Median (Bereich)	17 (1-52)	1.6 (0-8)	0.050
Anzahl an Komplikatio-			
nen/ Zyklus			
Median (Bereich)	0.67 (0.1-3)	0.14 (0-0.7)	0.015

Zusätzlich zu den oben ausgewerteten Daten wurden in der Studie auch Daten erhoben, die sich auf den Gewichtsverlauf der Patienten während der Therapie bzw. auf die Art der Infektionskeime bezogen. Diese Werte würden allerdings insgesamt zu selten dokumentiert, sodass sie keine Grundlage für eine Auswertung darstellten.

5 Diskussion

Für die Behandlung von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen mit hohem Risiko der Entwicklung einer akuten Leukämie steht neben der allogenen Stammzelltransplantation nur die medikamentöse Therapie durch 5-Azacidin zur Verfügung. Grundlage der Zulassung dieser Substanz waren zwei Phase III Studien, die eine Verlängerung des medianen Überlebens der mit AZA behandelten Patienten im Vergleich zur intensiven Chemotherapie und nur unterstützender Therapie nachweisen konnten. Die Studienpatienten zeigten nur wenige therapieassoziierte Komplikationen.

Dieser komplikationsarme Therapieverlauf konnte im klinischen Alltag des MDS-Zentrums der Uniklinik Düsseldorf nicht uneingeschränkt nachvollzogen werden. Es zeigte sich eine Diskrepanz zwischen den Therapieverläufen der Patienten. Einige Patienten vertrugen die Therapie ohne schwere Komplikationen während andere Patienten nach AZA- beziehungsweise DEC-Therapie an schweren Infektionen litten und teilweise verstarben.

Es wurden im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Studie die Therapieverläufe von 123 Patienten ausgewertet, die mit AZA oder DEC behandelt worden waren. Auf der Basis dieser Daten konnten folgende Befunde erhoben werden:

1. Ein generell lebensverlängernder Effekt der AZA- beziehungsweise DEC-Therapie konnte im Vergleich zur unterstützenden Therapie nicht nachgewiesen werden. Die mit AZA therapierten Patienten überlebten im Median 16,5 Monate. Vergleichbare Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers, die nur unterstützende Therapie erhielten, überlebten 17 Monate lang [42]. Auch Daten des spanischen und dänischen MDS-Registers haben keinen lebensverlängernden Effekt zeigen können [43, 44]. Dies steht im krassen Gegensatz dazu, dass Zulassungsstudien der AZA-Therapie einen deutlich lebensverlängernden Effekt nachweisen konnten [28, 34, 45]. Interessanterweise konnte die Lebenszeitverlängerung durch AZA bislang also nur in den prospektiven klinischen Studien gezeigt werden, was darauf hindeuten könnte, dass die Patienten aus den klinischen Studien eine Auswahl darstellen, die per se eine bessere Prognose hatten.
2. Es konnte anhand der Daten jedoch gezeigt werden, dass das Ansprechen auf die Therapie einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben hatte. Je besser ein Patient nach IWG-Kriterien auf die Therapie ansprach, desto länger überlebte dieser. Dies konnte bereits in der Zulassungsstudie von Silverman et al. gezeigt werden. Somit ist klar, dass der Überlebensvorteil stark mit dem Ansprechen auf die Therapie verknüpft ist [45]. Patienten mit einer kompletten Remission überlebten im Median mit 42 Monaten sechsmal länger als Pa-

tienten, die unter Therapie progredient waren. Somit ist den AZA-therapierten Patienten mit einem Ansprechen im Sinne einer kompletten Remission ein deutlich lebensverlängernder Effekt auch im Vergleich zu 17 Monaten bei nur unterstützender Therapie nachzuweisen [42].

3. Des Weiteren konnte herausgearbeitet werden, dass weitere Faktoren wie Alter, IPSS-R und Komorbidität bei Erstdiagnose keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben hatten. Dieser Befund spricht dafür, dass die Prognose der Patienten mit Hochrisiko-MDS in erster Linie durch krankheitsassoziierte Parameter und nicht durch patientenassoziierte Parameter bestimmt wird. Auch Nachtkamp et al. konnte diese These herausarbeiten [46].

Ein zweiter Schwerpunkt der Analysen beschäftigte sich mit der Frage, ob die Therapie und die damit verbundene Möglichkeit der Lebenszeitverlängerung mit einer Häufung von Komplikation durch hämatopoetische Insuffizienz, vor allem durch Infektionen erkaufte wird.

1. Die Auswertung der Daten im Hinblick auf die Infektionen ergab, dass mit AZA behandelte Patienten im Median drei Infektionen pro Patientenjahr ($CTCAE \geq 3$) erlitten. Dies sind sechsmal mehr Infektionen als bei der Zulassungsstudie AZA-MDS-001 mit 0,51 Infektionen pro Patientenjahr [45]. Auch Fenaux et al. stellte nur 0,64 Infektionen pro Patientenjahr fest [47]. Diese Häufigkeitsverteilung könnte unter anderem durch unterschiedliche Auswahlkriterien der Patientenkollektive also zwischen pro- und retrospektive Studie erklärt werden. Infektionen im Therapieverlauf betrafen einen Teil der Patienten mehrmalig und andere gar nicht. Von den 77 mit AZA behandelten Patienten sind 22 Patienten ohne Komplikation therapiert worden, 26 Patienten hatten mehr als eine Komplikation.
2. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und dem Auftreten von Infektionen. Je besser ein Patient auf die AZA-Therapie ansprach, desto seltener erlitt dieser eine Komplikation ($p < 0,001$), und desto seltener musste dieser hospitalisiert werden ($p = 0,025$). Falantes et al. konnte keinen Zusammenhang zwischen Ansprechen und dem Auftreten von Infektionen feststellen. Er untersuchte allerdings ein kleineres Patientenkollektiv und verglich lediglich Patienten mit Erreichen einer kompletten Remission unter AZA-Therapie mit den restlichen Patienten. So könnte ihm möglicherweise ein signifikanter Unterschied, zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“ entgangen sein [48].

Da die Bewertung des Ansprechens nach IWG-Kriterien unter anderem von den Zellzahlen des Blutbildes abhängt, erscheint diese Erkenntnis plausibel. In dieser Kohorte waren im Durchschnitt die Zellzahlen der Leukozyten in Zyklen, in denen eine Infektion auftrat, um

1 000 Zellen/ μ l geringer als in Zyklen in denen keine Infektion auftrat. Auch Diamantopoulos et al. konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Neutropenie unter AZA-Therapie und dem Auftreten von Komplikationen feststellen [49]. Diese Annahme wird bestätigt durch die Daten der Patienten, die mit einer Stable Disease auf die AZA-Therapie ansprachen.

Diese Patienten überlebten signifikant länger als Patienten, die unter AZA-Therapie progredient waren, hatten jedoch gleiche Infektions- und Hospitalisierungsraten. Die IWG Kriterien für SD sehen vor, dass die Patienten innerhalb von mindestens acht Wochen keinen Krankheitsprogress allerdings auch keine Verbesserung in Bezug auf das Blutbild erfahren. Patienten mit SD unter Therapie überlebten mit zwölf Monaten signifikant länger als die Patienten, die unter Therapie progredient waren, mit nur sechs Monaten. Patienten mit SD unter Therapie grenzten sich jedoch in Bezug auf die Komplikationen während der Therapie nicht von den Patienten, die ein Progress erlitten ab. Auch auf diese Weise konnte bestätigt werden, dass Infektionen und Blutungen durch die Verbesserung der Blutwerte seltener auftreten. Daraus folgt: Je früher ein Patient auf die Therapie anspricht, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion.

3. Die Daten konnten zudem zeigen, dass weder Alter noch IPSS-R bei Erstdiagnose oder Komorbiditäten einen Einfluss auf die Häufigkeit und die Schwere von Komplikationen haben. Auch andere Studien konnten bestätigen, dass die Komorbiditäten beziehungsweise das Alter keinen Einfluss auf die Komplikationsrate haben [49, 50].
4. Es konnte kein Unterschied der Infektionsrate zwischen verschiedenen Therapieschemata nachgewiesen werden. Dabei wurde die 5-tägige Gabe mit der 7-tägigen Gabe von Azacitidin verglichen. In einer Studie von Ofran et al. zeigte sich hingegen ein deutlicher Anstieg der Komplikationen von 15% bei 5-tägiger Gabe auf 34% bei 7-tägiger Gabe [51]. Möglicherweise liegt der Grund für diese Verschiedenheit an einer etwas anderen Zusammensetzung der Patientengruppe.
5. Zur Häufigkeitsverteilung der Infektionen im Therapieverlauf kann festgehalten werden, dass zwei von drei Infektionen im Therapieverlauf innerhalb der ersten drei Zyklen stattfanden. Es wurden signifikant mehr Infektionen pro Zyklus in den ersten drei Zyklen als in den zweiten drei Zyklen dokumentiert ($p=0,021$). Neben Dombret et al. stellten auch Falantes und Ofran et al. diese Häufigkeitsverteilung an einer mit AZA behandelten AML-Kohorte beziehungsweise MDS-Kohorte fest [20, 48, 51]. Dies kann für „Responder“ dadurch erklärt werden, dass die „Responder“ erst nach frühestens drei Zyklen eine komplette Remission erreichen konnten. „Non-Responder“ erhielten im Median fünf Zyklen, und erlitten

somit allein durch die statistische Wahrscheinlichkeit mehr Komplikationen in den ersten drei Zyklen.

6. Die häufigsten Infektionen, an denen Patienten während der AZA-Therapie erkrankten, waren Fieber unklarer Genese, Pneumonien sowie Haut- und Weichteilinfektionen. Dabei waren 88% der Komplikationen am ehesten bakteriell bedingt. In den Daten von Merkel et al. konnte ebenfalls in 87% der Infektionen eine bakterielle Genese diagnostiziert werden [52]. Die Detektionsrate mikrobieller Erreger betrug 15%. Bei den bakteriellen Erregern wurden *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni* und *Staphylokokkus aureus* am häufigsten nachgewiesen. Pilzinfektionen waren in 7% der verzeichneten Infektionen ursächlich. Typische Pilzinfektionen waren die Pilzpneumonie, welche mittels Computertomographie gesichert wurde, und die Soorösophagitis. 5% der Infektionen waren viraler Genese. Es konnte das Varizella Zoster Virus, das Cytomegalievirus und das Herpes simplex Virus nachgewiesen werden.
7. Die Auswertung der Wirkung der antiinfektiven Prophylaxe brachte keine robust plausiblen Ergebnisse. Erstaunlicherweise zeigten sich in den Ergebnissen höhere Infektionsraten bei Patienten, die zuvor eine prophylaktische antiinfektive Therapie erhalten hatten im Vergleich zu den Patienten ohne Infektprophylaxe (vgl. dazu Kapitel 4.3). Die retrospektiv erhobenen Daten mussten vor dem Hintergrund der klinischen Arbeit interpretiert werden. Behandelnde Ärzte trafen eine individuelle Therapieentscheidung aufgrund der individuellen Situation des Patienten. War ein Patient schon häufiger aufgrund von Infektionen erkrankt und trug somit ein höheres Risiko erneut zu erkranken, so verabreichten die Ärzte eher eine antiinfektive Therapie, als einem Patienten, der bisher noch nicht erkrankt war. Daher waren die hier erhobenen Daten allgemein nicht für die Beantwortung dieser Frage ausreichend aussagekräftig. Hierzu bedarf es prospektiver randomisierter Studien.
8. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen der Länge der hospitalisierten Zeit pro Zyklus und der medianen Überlebenszeit feststellen: Patienten, die pro Therapiezyklus im Durchschnitt weniger als zwei Tage hospitalisiert waren, hatten ein um 13 Monate längere mediane Überlebenszeit ($p < 0,001$). Da schwere Infektionen mit langen Hospitalisierungszeiten grundsätzlich zu einem schlechteren Allgemeinzustand führen, scheint auch ein direkter Zusammenhang zwischen Infektion und medianem Überleben denkbar und plausibel zu sein.
9. Die Patienten, die eine Decitabin-Therapie erhielten, unterschieden sich vor allem in Bezug auf das Gesamtüberleben signifikant von der Vergleichsgruppe der mit AZA therapierten Patienten. Das deutlich verlängerte Überleben der AZA-therapierten Patienten im Vergleich

zu DEC-therapierten Patienten lässt sich unter anderem darauf zurückführen, dass Decitabin erst später als Azacitidin im Krankheitsverlauf verabreicht wurde. Auch Xie et al. konnte der DEC-Therapie eine geringere Wirksamkeit als der AZA-Therapie nachweisen [37]. Interessant war, dass trotz dieser unterschiedlich langen Überlebenszeiten sich die relative Häufigkeit von Komplikationen nicht unterschied. Absolut gesehen sind die Patienten mit DEC-Therapie pro Zyklus jedoch etwa doppelt so lange im Krankenhaus, wie die mit AZA therapierten Patienten.

10. Die Patienten, die vor Therapiebeginn mit einer allogenen SZT behandelt wurden, wiesen ein signifikant längeres Überleben auf (vgl. Abb.15). Dies war einerseits auf die guten Responsequoten andererseits auch auf die Therapie mit Donor-Lymphozyten-Infusionen zurückzuführen. Sowohl die Anfälligkeit für Infektionen als auch die hospitalisierte Zeit unterschied sich nicht. Dies war vor allem vor dem Hintergrund der immunsuppressiven Therapie, mit welcher die Patienten nach einer allogenen SZT behandelt wurden besonders interessant. Eine signifikant höhere Prozentzahl erreichte eine komplette Remission ($p=0,003$). Dies konnte bereits in Studien gezeigt werden [53, 54]. Die Einteilung der Patientengruppe der transplantierten Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zeigte auch hier genauso wie bei der AZA-Gruppe signifikante Unterschiede in Bezug auf die hospitalisierte Zeit pro AZA-Therapie ($p=0,004$). Auch hier galt je besser ein Patient auf die AZA-Therapie ansprach, desto seltener war er hospitalisiert. Darüber hinaus gab es auch signifikant weniger Komplikationen pro Therapiezyklus bei Patienten der „Responder“-Gruppe im Vergleich zu Patienten der „Non-Responder“-Gruppe.

Zusammengefasst überlebten Patienten mit deutlichem Ansprechen auf die Therapie länger und erlitten in dieser Überlebenszeit weniger Komplikationen. Weniger Komplikationen bedeuten wiederum, dass weniger Tagen im Krankenhaus und weniger intravenöser Antibiose nötig waren. Dies brachte dieser Patientengruppe ein deutlich höheres Maß an Lebensqualität ein.

Die hier dargestellten Ergebnisse sind für zukünftige Therapieentscheidungen wertvoll und ermöglichen die Therapie je nach Ansprechen individuell zu gestalten. Die Daten konnten zeigen, dass gerade Patienten, die auf AZA-Therapie nicht ansprechen, mit elf Monaten medianem Überleben keine lebensverlängernde Wirkung im Vergleich zur nur unterstützenden Therapie mit 17 Monaten haben. Dazu kommt ein komplikationsbelasteter Therapieverlauf, welcher die Lebensqualität dieser Patienten einschränkt. Durch diese Erkenntnis kommt der frühen Evaluation des Therapieerfolgs eine noch wichtigere Bedeutung zu. Daher wird als Konsequenz dieser Studie eine stringente hämatologische Auswertung des Therapieerfolgs nach vier bis sechs Zyklen empfohlen. Dadurch kann eine übermäßige Therapie durch AZA vermieden und Infektionen im Rahmen dieser vermindert werden.

Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S. *Todesursachen nach Krankheitsarten 2016*. 2017 [cited 24.04.2017 24.04.2017]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Toedesursachen.html>.
2. Germing, U., et al., *Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(46): p. 783-90.
3. Malcovati, L. and S.D. Nimer, *Myelodysplastic syndromes: diagnosis and staging*. Cancer Control, 2008. **15 Suppl**: p. 4-13.
4. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry*. Leuk Res, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
5. Kuendgen, A., et al., *Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50*. J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5358-65.
6. Bhatia, R. and H.J. Deeg, *Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy*. Curr Opin Hematol, 2011. **18**(2): p. 77-82.
7. Schroeder, T., et al., *Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine*. Haematologica, 2012. **97**(2): p. 206-12.
8. Schroeder, T., et al., *A patient with glycogen storage disease type Ib presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8)(q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a case report*. J Med Case Rep, 2008. **2**: p. 319.
9. Aul, C., D.T. Bowen, and Y. Yoshida, *Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 1998. **83**(1): p. 71-86.
10. Dokal, I., *Dyskeratosis congenita in all its forms*. Br J Haematol, 2000. **110**(4): p. 768-79.
11. 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.
12. 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. **26**(6): p. 1286-92.
13. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016.
14. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
15. Greenberg, P.L., et al., *Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996)*. Blood, 2009. **114**(12): p. 2393-400.
16. Hellstrom-Lindberg, E., et al., *A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life*. Br J Haematol, 2003. **120**(6): p. 1037-46.
17. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1456-65.
18. Gattermann, N. and E.A. Rachmilewitz, *Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications*. Ann Hematol, 2011. **90**(1): p. 1-10.

19. Wolf-Karsten Hofmann, U.P., Katharina Götze, Reinhard Stauder, Jakob Passweg, Ulrich Germing. *Myelodysplastische Syndrome*. 2016 03.2016 [cited 2016 21.05.2016]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@view/html/index.html> - ID0EREGB.
20. Dombret, H., et al., *International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts*. *Blood*, 2015. **126**(3): p. 291-9.
21. 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.
22. Mufti, G.J. and V. Potter, *Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012. **2012**: p. 49-55.
23. 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.
24. Egger, G., et al., *Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy*. *Nature*, 2004. **429**(6990): p. 457-63.
25. Jones, P.A. and S.B. Baylin, *The fundamental role of epigenetic events in cancer*. *Nat Rev Genet*, 2002. **3**(6): p. 415-28.
26. Prives, C. and P.A. Hall, *The p53 pathway*. *J Pathol*, 1999. **187**(1): p. 112-26.
27. Agency, E.M. *summary of product characteristics*. 2004 26.01.2018]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf.
28. 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.
29. Gotze, K., et al., *Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group*. *Ann Hematol*, 2010. **89**(9): p. 841-50.
30. Schroeder, T., et al., *Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(4): p. 653-60.
31. Roboz, G.J., et al., *Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia*. *Future Oncol*, 2016. **12**(3): p. 293-302.
32. Garcia-Manero, G., et al., *Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(18): p. 2521-7.
33. Hollenbach, P.W., et al., *A comparison of azacitidine and decitabine activities in acute myeloid leukemia cell lines*. *PLoS One*, 2010. **5**(2): p. e9001.
34. 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.
35. 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.

36. Lee, J.H., et al., *Comparison of 7-day azacitidine and 5-day decitabine for treating myelodysplastic syndrome*. *Ann Hematol*, 2013. **92**(7): p. 889-97.
37. Xie, M., Q. Jiang, and Y. Xie, *Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015. **15**(1): p. 22-8.
38. Agency, E.M. *Decitabin- Dacogen- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 26.01.2018]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002221/WC500133569.pdf.
39. Kantarjian, H.M., et al., *Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(21): p. 2670-7.
40. Della Porta, M.G., et al., *Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome*. *Haematologica*, 2011. **96**(3): p. 441-9.
41. Schuck, A., et al., *A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment*. *Ann Hematol*, 2017. **96**(7): p. 1097-1104.
42. Neukirchen, J., et al., *Change of prognosis of patients with myelodysplastic syndromes during the last 30 years*. *Leukemia research*, 2015. **39**(7): p. 679-683.
43. Bernal, T., et al., *Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry*. *Leukemia*, 2015. **29**(9): p. 1875-81.
44. Dinmohamed, A.G., et al., *Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry*. *Leukemia*, 2015. **29**(12): p. 2449-51.
45. 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.
46. Nachtkamp, K., et al., *Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes*. *Ann Hematol*, 2016.
47. Fenaux, P. and L. Ades, *Review of azacitidine trials in Intermediate-2-and High-risk myelodysplastic syndromes*. *Leukemia research*, 2009. **33**: p. S7-S11.
48. Falantes, J.F., et al., *Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2014. **14**(1): p. 80-86.
49. Diamantopoulos, P., et al., *5-Azacytidine in the Treatment of Intermediate-2 and High-risk Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. A Five-year Experience with 44 Consecutive Patients*. *Anticancer Res*, 2015. **35**(9): p. 5141-7.
50. Santini, V., et al., *Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine**. *Eur J Haematol*, 2010. **85**(2): p. 130-8.
51. Ofran, Y., et al., *Higher infection rate after 7-compared with 5-day cycle of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2015. **15**(6): p. e95-e99.
52. Merkel, D., et al., *Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: Aretrospective multicenter study*. *American journal of hematology*, 2013. **88**(2): p. 130-134.

53. Schroeder, T., et al., *Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation*. *Leukemia*, 2013. **27**(6): p. 1229-1235.
54. Steinmann, J., et al., *5-Azacitidine and DLI can induce long-term remissions in AML patients relapsed after allograft*. *Bone marrow transplantation*, 2015. **50**(5): p. 690-695.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MDS-Klassifikation der WHO 2016	9
Abbildung 2: Therapie Patienten mit Niedrigrisiko-MDS [19].....	12
Abbildung 3: Therapie Patienten mit Hochrisiko-MDS [19]	13
Abbildung 4: Strukturformel Azacitidin.....	17
Abbildung 5: Strukturformel Cytidin.....	17
Abbildung 6: Strukturformel Decitabin	19
Abbildung 7: Gruppeneinteilung des Patientenkollektives	21
Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse des gesamten Patientenkollektives.....	27
Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Ansprechen[41]	32
Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Ansprechen 2	36
Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach IPSS-R bei Erstdiagnose.....	40
Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Alter	44
Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach MDS Comorbidity Score.....	47
Abbildung 14: Kaplan-Meier Analyse des Patientenkollektivs nach Tagen im Krankenhaus pro Zyklus	51
Abbildung 15: Kaplan-Meier Analyse aller Patienten aufgeteilt anhand der Art der Therapie	55
Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse der SZT-AZA-Gruppe anhand DLI-Gabe.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: IPSS-R Score-Punkte [14]	10
Tabelle 2: IPSS-R Risikoscore.....	11
Tabelle 3: beispielhafte Nebenwirkungen der Azacitidin-Therapie [27]	18
Tabelle 4: Übersicht über Patientenkollektiv.....	25
Tabelle 5: „Responder“/ „Non-Responder“ [41]	30
Tabelle 6: Patienten eingeteilt nach Ansprechen.....	34
Tabelle 7: Einteilung des Patientenkollektivs nach IPSS-R	37
Tabelle 8: Einteilung des Patientenkollektivs nach Alter	41
Tabelle 9: Einteilung des Patientenkollektivs nach Komorbidität.....	44
Tabelle 10: Einteilung des Patientenkollektivs nach Tagen im Krankenhaus.....	48
Tabelle 11: Blutbildveränderung während AZA-Therapie.....	53
Tabelle 12: Thrombozytenverlauf während AZA-Therapie	54
Tabelle 13: Gegenüberstellung der demethylierenden Therapien	56
Tabelle 14: Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne SZT vor AZA-Therapie.....	59
Tabelle 15: Einteilung der SZT-AZA-Gruppe nach Ansprechen	63

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Haas danke ich ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, die anregenden Ideen, den Realitätsbezug und geduldige Hilfe bei Erstellung dieser Doktorarbeit. Sowie für die besondere Möglichkeit an dem ASH-Kongress 2015 teilzunehmen.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Ulrich Germing für die aufmunternden Worte, die mich immer wieder neu motiviert haben weiter zu machen, die guten Korrekturen und die vielen Gespräche.

Dr. Anna Schuck danke ich ganz herzlich für die gute Erreichbarkeit, die schnellen Problemlösungen, für ihre Geduld und die sehr gute Zusammenarbeit.

Ich danke meinen Eltern, dass sie mich in meiner Berufswahl und der daraus resultierenden hier vorliegenden Arbeit uneingeschränkt unterstützen.

Und ich danke meinem Freund Stefan Langer für seine Geduld, die technische und vor allem emotionale Unterstützung während der Erstellung der Arbeit.