

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

Direktor: Prof. Dr. med. R. Haas

**Auswahlkriterien von Patienten mit
Myelodysplastischen Syndromen für klinische
Studien**

Dissertation

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

vorgelegt von
Josefine Stark (2019)

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

Gez:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Germing
Zweitgutachter: Prof. Dr. Roland Meisel

Meinem Großvater Karl Dicken

Zusammenfassung

Derzeitig sind in der Europäischen Union nur vier Medikamente zur Behandlung von Patienten mit MDS zugelassen. Für einen Großteil der Patienten kommt keine dieser Behandlungen in Frage. Daher besteht für viele Patienten durch die Teilnahme an klinischen Studien die einzige Möglichkeit, über eine Transfusionstherapie hinaus, behandelt zu werden. Klinische Studien für Patienten mit MDS zielen auf eine Verbesserung der hämatologischen Insuffizienz, Lebensverlängerung und Verzögerung des Fortschreitens in eine AML ab und definieren in unterschiedlicher Intensität klinische Kriterien, anhand derer entschieden wird, ob ein Patient in die entsprechende Studie aufgenommen werden kann. Wegen Nichterfüllung der Einschlusskriterien haben erfahrungsgemäß viele Patienten nicht die Möglichkeit, an einer klinischen Studie teilzunehmen. Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit 1809 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS Register analysiert mit der Frage, ob sie an einer oder mehreren der 47 Studien, die am UKD stattgefunden haben, hätten teilnehmen können. Für diese Patienten lagen alle benötigten Informationen zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studien vor. Die Analysen zeigten, dass nur durchschnittlich 18% der Patienten Zugang zu verschiedenen Studien gehabt hätten. Der Anteil von Studien, die die pharmazeutische Industrie induziert hat, lag mit 10% noch niedriger. Die potentielle Einschlussrate von Phase-1 und 3 Studien, war geringer, als die, der Phase 2 Studien. Hauptgründe, die zum Ausschluss von Patienten führten, waren ein nicht passender Karyotyp (58%), vorherige Therapien (55%), Komorbiditäten (39,8%), Blutwerte (38%), das Vorliegen eines therapie-assoziierten MDS (11,2%) und das Alter (9%). Zusätzlich wurde festgestellt, dass nur 34% der Patienten in mindestens eine der neun offenen, parallel laufenden Studien im Jahr 2016 am UKD, hätten eingeschlossen werden können. Dies zeigt, dass klinische Studien durch zu eng gefasste Kriterien nur für wenige Patienten zur Verfügung stehen, mit der Folge, dass ca. zwei Drittel der Patienten keine spezifische MDS-Behandlung angeboten werden kann und die Ergebnisse klinischer Studien auf Basis von hochselektionierten Patienten zustande kommen. Möglicherweise führt dies dazu, dass Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf eine größere Kohorte von MDS-Patienten angewendet werden können. Genau dies sollte aber das Ziel der Weiterentwicklung von Medikamenten und Behandlungsverfahren sein. Es wäre wünschenswert, in Zukunft klinische Studien so zu konzipieren, dass eine große Anzahl von Patienten mit therapeutischer Notwendigkeit auch in die Studien aufgenommen werden kann.

Abstract

Currently, only four drugs are approved in the European Union for the treatment of patients with MDS. For the majority of patients, none of these treatments are available. Therefore, for many patients, participation in clinical trials is the only way to be treated beyond transfusion therapy. Clinical trials for patients with MDS aim to improve hematological insufficiency, prolong life and delay progression into AML. They define clinical inclusion- and exclusion criteria of varying intensity to determine whether a patient can be enrolled in the trial. Experience has shown that many patients do not have the opportunity to participate in a clinical trial because they do not fulfill the inclusion criteria. Against this background, 1809 patients from the Düsseldorf MDS registry were analysed in the present study with the question of whether they could have participated in one or more of the 47 studies that took place at the University of Düsseldorf. For these patients, all the information needed to verify the inclusion and exclusion criteria of these studies was available. The analyses showed that on average only 18% of patients had access to different trials. The proportion of studies induced by the pharmaceutical industry was even lower at 10%. The potential inclusion rate of Phase 1 and 3 studies was lower than that of Phase 2 studies. Main reasons leading to the exclusion of patients were an unsuitable karyotype (58%), previous therapies (55%), comorbidities (39.8%), blood counts (38%), presence of a therapy-associated MDS (11.2%) and age (9%). In addition, it was found that only 34% of patients could have been enrolled in at least one of the nine open, parallel trials at UKD in 2016. This shows that clinical trials are available for only a few patients due to too narrow criteria, with the result that about two thirds of the patients cannot be offered specific MDS treatment and that the results of clinical trials are based on highly selected patients. This may mean that study results cannot be casually applied to a larger cohort of MDS patients. However, this should be the goal of the further development of drugs and treatment methods. In the future, it would be desirable to design clinical studies in such a way that a large number of patients with a therapeutic need can also be included in the studies.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild	2
1.2 Diagnostik.....	3
1.3 Klassifikationen.....	3
1.4 Prognose.....	5
1.5 Therapien.....	6
2. Fragestellung	9
3. Materialien und Methoden	10
4. Resultate	22
4.1 Patientencharakteristika.....	22
4.2 Passgenauigkeit der Patienten in klinischen Studien	22
4.3 Vergleich IIT und Pharma-Studien.....	25
4.4 Vergleich Studienphasen	26
4.5 Anzahl möglicher Studien pro Patient	26
4.6 Zusammenhang der möglichen Studien pro Patient und einzelnen Kriterien	27
4.7 Vergleich Ausschluss durch Haupt- bzw. gesamte Kriterien	29
4.8 Analyse der einzelnen Kriterien	36
4.9 Zusammenhang der Überlebenszeit und möglicher Studienteilnahme	41
5. Diskussion	45
6. Anhang.....	54
6.1 Abkürzungsverzeichnis	54
6.2 Abbildungsverzeichnis.....	55
6.3 Literaturverzeichnis.....	56

1. Einleitung

Unter dem Begriff Myelodysplastische Syndrome (MDS) wird eine heterogene Gruppe von Knochenmarkserkrankungen zusammengefasst. Kennzeichnend für MDS ist eine hämatologische Insuffizienz, charakterisiert durch einzelne oder mehrere Zytopenien im peripheren Blut. Ursache hierfür ist eine sowohl qualitativ als auch quantitativ ineffektive Blutbildung, sowie ein möglicher Übergang in eine akute Leukämie, mit Verdrängung der normalen Blutbildung durch Leukämiezellen. Die früheren Bezeichnungen „preleukemic syndrome“ oder „smouldering leukemia“ betonten die Tendenz zum Übergang in akute myeloische Leukämie (AML). Diese Namen schließen jedoch die vielen Formen der MDS aus, bei denen die Patienten über Jahre einen stabilen Zustand zeigen und sind deshalb nicht mehr im aktuellen Gebrauch. Die Bezeichnung „Myelodysplastisches Syndrom“ wurde erstmalig von der French American British Cooperative Group (FAB) 1982 verwendet und war so der Grundstein der Entwicklung der FAB (1) und später der WHO-Klassifikation (2).

Bei den Myelodysplastischen Syndromen unterscheidet man die primären von den sekundären MDS. Die primären MDS oder „MDS de novo“ zählen zu den idiopathischen Krankheiten, da keine Ursache für die Erkrankung gefunden wird. Bei 5-10 % der Fälle können potenzielle kausale Noxen festgestellt werden. Dieses gilt für Patienten, die zur Behandlung einer anderen Erkrankung chemo- oder strahlentherapeutischen Maßnahmen unterzogen wurden (3). In diesem Fall spricht man von sekundärer MDS oder „therapy associated MDS (t-MDS)“.

Vergleicht man die MDS mit anderen Knochenmarkserkrankungen, haben sie die höchste Prävalenz unter den hämatologischen Neoplasien (4). Anhand der ersten epidemiologischen Studie mit Patienten des Düsseldorfer MDS Registers, die 1992 veröffentlicht wurde und den Zeitraum von 1975-1990 umfasst, zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von 1,4 pro 100000 auf 4,1 pro 100000 (5). Diese scheinbare Zunahme kann durch eine immer älter werdende Bevölkerung und einem steigenden Interesse an der epidemiologischen Forschung dieser Erkrankung durch neue und einheitliche Klassifikationssysteme begründet sein.

Einen entscheidenden Einfluss auf die Inzidenz stellt zudem das Alter der Patienten dar. Die MDS de novo sind typische Erkrankungen der älteren Bevölkerung. Das mediane Alter der Patienten der Düsseldorfer Kohorte beträgt 71 Jahre. Die Inzidenz ist bei jungen Patienten gering, wohingegen sie bei Patienten über 70 Jahre bis auf 24,5 pro 100000 ansteigt (4).

1.1 Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild

Die Verdachtsdiagnose eines myelodysplastischen Syndroms wird oft anlässlich einer Anämieabklärung gestellt. In den Anfangsstadien unterliegen die reifungs- und funktionsgestörten Blutzellen (Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten) einem vermehrten programmierten Zelltod (Apoptose). Sowohl der extrinsische Weg, durch Aktivität der Moleküle wie TNF- α und FAS-Ligand, wie auch der intrinsische Weg, durch eine Überexpression der Caspasen 3 und 9, zeigen Mutationen. Diese erhöhte Apoptoserate kann ein Grund für die Panzytopenien sein. Betroffen können nicht nur eine, sondern meist zwei und mehr Zellreihen sein (6-10).

Die Anämie mit ihren Folgen wie Abgeschlagenheit und einer Einschränkung der Lebensqualität ist oft das erste Anzeichen der MDS. 95% der MDS Patienten sind anämisch und in über 80% ist der Hb-Wert bei Erstdiagnose bereits unter 10g/dl (11). Auch die Anzahl der Thrombozyten ist bei MDS Patienten oft niedrig, was sich bei ca. 10% der Fälle in schwerwiegenden Blutungen äußert (9). Die Prävalenz einer Thrombozytopenie liegt bei MDS Patienten bei 40-65% (12-14).

Die pathologischen Veränderungen der Qualität und Quantität der hämatopoetischen Stammzellen wirken sich auch auf die Anzahl der Leukozyten aus. Die Leukopenie ist verantwortlich für ein weniger widerstandsfähiges Immunsystem gegenüber viralen und bakteriellen Erregern, was vermehrte Infektionen zur Folge haben kann.

Neben diesen peripheren Zytopenien kann es zur ungenügenden Ausreifung der hämatopoetischen Zellen mit Akkumulation von unreifen Vorläuferzellen (Blasten) im Blut und Knochenmark kommen, wodurch eine normale Blutbildung immer weiter beeinträchtigt wird. Bei einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) in Abhängigkeit vom MDS-Subtyp, bei ca. 20-30% aller MDS Patienten, steigt der KM-Blastenanteil auf über 20% an.

Die 2015 von Nachtkamp und Stark veröffentlichte Studie, die sich mit den Todesursachen von MDS-Patienten befasst, stellte als Hauptgrund die Folgen der hämatopoetischen Insuffizienz heraus (15).

Ein weiterer Fokus der Pathophysiologie liegt auf genetischen und epigenetischen Veränderungen bei MDS Patienten. Oftmals liegt eine pathologische DNA Methylierung vor. Etwa 50% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose chromosomale Aberrationen auf. Ein dritter entscheidender pathophysiologischer Mechanismus ist, dass ebenfalls das Microenvironment der Stammzellen durch Fehlfunktionen zur Pathogenese der MDS beiträgt. So spielen zahlreiche Vorgänge zwischen den

Stammzellen und der Knochenmarksumgebung, Freisetzung wachstumshemmender Stoffe (Zytokine) und vermehrte Gefäßneubildung (Neoangiogenese) im Knochenmark eine wichtige Rolle (16).

Einen weiteren wichtigen Aspekt der Pathophysiologie der MDS stellt der Eisenstoffwechsel dar, da es nicht nur endogen durch gesteigerte enterale Eisenresorption, sondern auch iatrogen durch notwendige Bluttransfusionen bei ausbleibender Eisenchelation zur Eisenüberladung kommt. Folgen hiervon sind Organschäden, die besonders das Herz betreffen und somit zu einer erhöhten Mortalität der MDS Patienten beitragen (17).

1.2 Diagnostik

Zur Diagnosestellung gehören neben der Bestimmung der Zellzahl, die Anfertigung eines Differentialblutbildes und die zytologische Beurteilung von Blut- und Knochenmarkausstrichen sowie die Bestimmung des Karyotyps. Um ein MDS zu diagnostizieren, müssen andere Ursachen einer Anämie wie Hämolyse, Blutungen und Eisenmangel ausgeschlossen werden.

1.3 Klassifikationen

FAB-Klassifikation

Eine der ersten Versuche, die MDS anhand verschiedener Kriterien in Subtypen einzuteilen und somit eine bessere Abschätzung des Schweregrades zu ermöglichen, führte im Jahre 1982 die French-American-British (FAB-Gruppe) durch (1). Diese Klassifikation stellte für mehr als zwei Jahrzehnte den Goldstandard dar. Haupteinteilungskriterien der FAB-Klassifikation sind der Blastenanteil im peripheren Blut und Knochenmark (0-30%), das Vorhandensein von Ringsideroblasten und die absolute Monozytenzahl. Bei Vorliegen von mehr als 30% Blasten im Knochenmark liegt nach der FAB Klassifikation definitionsgemäß eine akute Leukämie vor.

WHO 2008

Die aktuell gebräuchlichste Klassifikation ist die der WHO (Welt-Gesundheits-Organisation). Hierzu werden der periphere und medulläre Blastenanteil exakt ermittelt, das Ausmaß der am dysplastischen Geschehen beteiligten Zellreihen genannt, sowie Zusatzinformationen wie Monozytenzahl im Blut und zytogenetische Befunde herangezogen (2). Auf Basis der 2008 veröffentlichten Vorschläge der WHO wurden die

myelodysplastischen Syndrome neu klassifiziert. Ziele dieser Neuerungen sind einheitlichere Krankheitsentitäten zu definieren. So gebraucht die Klassifikation der WHO die Einteilung RAEB-T (RAEB in Transformation) nicht mehr. Patienten mit 20-30% Blasten im Knochenmark werden bereits in die Kategorie AML eingeteilt. Die RAEB Kategorie der FAB wurde nach der WHO in RAEB-1 und RAEB-2 eingeteilt, abhängig vom jeweiligen Blastenanteil im Blut und Knochenmark. Neu ist außerdem, dass der Begriff der „Refraktären Anämie“ von „Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie“ abgelöst wurde, um Rechnung zu tragen, dass es Patienten mit einer Einliniendysplasie und Zytopenie oder Anämie gibt.

Die Entität „Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien“ bezeichnet Patienten mit 2 oder 3 dysplastischen Zellreihen im Knochenmark ohne relevante Blastenvermehrung. Diese Patienten wurden von der FAB Klassifikation auch der Gruppe der RA zugeordnet. Die Gruppe der CMML wird in der WHO Klassifikation den MDS/MPN Neoplasien zugerechnet. Verglichen mit der früheren FAB-Klassifikation, scheint die WHO-Klassifikation bessere prognostische Gruppen zu definieren und gilt daher als genaueres und differenzierteres Klassifikationssystem (18).

Tabelle 1: WHO-Klassifikation 2008 (2)

MDS-Subtyp	Medulläre Blasten	Periphere Blasten	Weitere Kriterien
Refraktäre Anämie -unilineär (RCUD) -multilineär (RCMD)	<5% <5%	<1% <1%	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess -RAEB 1 -RAEB 2	5 bis 10% 11 bis 19%	<5% <20%	Auerstäbchen
MDS del (5q)	<5%	<5%	Isolierte Deletion 5q
Chronische myelomonozytäre Leukämie -CMML 1 -CMML 2	<10% 0 bis 19%	<5% 0 bis 19%	Monozyten im peripheren Blut >1000/uL
AML	>20%	>20%	

1.4 Prognose

Mittels zahlreicher Studien wurde bestätigt, dass eine richtige und genaue Prognoseabschätzung für die Auswahl der passenden Therapie entscheidend ist. (19-21). Innerhalb der unterschiedlichen MDS-Subtypen und -Formen und von der Verfassung des jeweiligen Patienten abhängig, lassen sich sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe feststellen, die auch mit großen Unterschieden in der Lebenserwartung, von wenigen Monaten bis über viele Jahre, einhergehen. Der natürliche Krankheitsverlauf der MDS Patienten hängt im Wesentlichen von krankheitsassoziierten Parametern wie Ausmaß von Knochenmarksblasten, chromosomalen Aberrationen, Ausmaß der Zytopenien sowie der Zellumsatzrate (Laktat-Dehydrogenase) ab. Daneben besitzen die patientenspezifischen Parameter wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Transfusionsbedarf bei der Abschätzung der Prognose eine wichtige Rolle, besonders mit dem Augenmerk auf die voraussichtliche Lebenserwartung der Patienten. Mit Hilfe dieser Parameter lassen sich anhand von Prognosescores die Überlebenswahrscheinlichkeit, sowie das Risiko in eine akute myeloische Leukämie überzugehen, abschätzen. Eines der Hauptziele der Prognosescores ist es, eine Einteilung der Patienten in Risikogruppen darzustellen und so die Wahl einer passenden Therapie zu erleichtern. Das „international prognostic scoring system“ (IPSS), 1997 von Greenberg publiziert (22) und dessen revidierte Version, der IPSS-R (2012) (23) sind die wichtigsten Prognoseinstrumente sowohl im klinischen Alltag als auch innerhalb von klinischen Studien.

IPSS

Auf Grundlage der Parameter Anteil der Knochenmarksblasten in Prozent, der zytogenetischen Risikogruppe und der Anzahl der Zytopenien, teilt dieser Score die Patienten in vier Risikogruppen von niedrigem Risiko über intermediär-1 und -2 zu hohem Risiko ein.

Tabelle 2: International prognostic scoring system (22)

Punktwert	0	0,5	1	1,5	2
Blasten (medullär, in %)	<5	5 bis 10	-	11 bis 20	21 bis 30
Karyotyp	günstig	intermediär	ungünstig		
Zytopenien	0 bis 1	2 bis 3			

Karyotyp:	günstig:	normal,-Y, del (5q), del (20q)
	intermediär:	andere Anomalien
	ungünstig:	komplex (≥ 3 Aberrationen), Veränderungen an Chromosom 7
Zytopenien:	Hämoglobin	<10g/dl
	Granulozyten	<1800/uL
	Thrombozyten	<100.000/uL

Risikoscore	Punkte	Medianes Überleben (Jahre)	AML- Transformation bei 25% aller Patienten (Jahre)
Günstig	0	5,7	9,4
intermediär-1	0,5 bis 1	3,5	3,3
intermediär-2	1,5 bis 2	1,2	1,1
hoch	>2,5	0,4	0,2

IPSS-R

Im Jahr 2012 wurde ein fünfstufiges IPSS-R (23) (revised international prognostic score-system) publiziert. Durch die zusätzliche Untergruppe gibt der IPSS-R eine feinere Differenzierung durch genauere Angaben des Blastenanteils, Ausmaß der Zytopenien und chromosomale Aberrationen an.

1.5 Therapien

Die Therapie wird dem Risikoprofil und den Begleiterkrankungen des Patienten angepasst. Die Parameter Alter, Allgemeinzustand und natürlich auch Wünsche und Anliegen des Patienten müssen hierbei berücksichtigt werden. Grundsätzlich steht der Erhalt beziehungsweise eine Wiederherstellung der Lebensqualität für

Niedrigrisikopatienten im Vordergrund. Bei Patienten mit einem hohen Risiko liegt das Therapieziel besonders in der Verlängerung der zu erwartenden Lebenszeit. In der Europäischen Union sind derzeit nur vier Medikamente zur Behandlung mit MDS zugelassen. Hierbei handelt es sich zum einen um 5-Azacytidin (Vidaza), zum anderen um Lenalidomid, um Deferasirox und um Erythropoetin-alpha.

Die sogenannte „best supportive care“ Therapie (BSC) findet häufig Anwendung bei Patienten mit „niedrigem Risiko“ oder „intermediär-1 Risiko“ nach IPSS (24). Da Anämie als typisches Symptom der MDS fast immer auftritt, gehören zu BSC Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und – ggf. bei Blutungen und niedrigen Thrombozytenzahlen – von Thrombozytenkonzentraten. Da Eisenüberladung und daraus folgend Organschäden besonders bei stark transfusionsbedürftigen Patienten auftreten können, sollten bei solchen Patienten Chelatbildner erwogen werden. Daneben zählen Impfungen und der frühzeitige Einsatz von Antibiotika im Fall von Fieber und Infekten zu supportiven Maßnahmen.

Die Untersuchung des Karyotyps ist auch für die Wahl der passenden Behandlung wichtig. So haben Patienten mit del(5q) ein gutes Ansprechen auf Lenalidomid (25-27). Lenalidomid ist für transfusionsbedürftige Patienten mit isolierter del(5q) für die niedrig- und intermediär-1 Risiko Gruppe zugelassen. Es ist ein Derivat von Thalidomid und zählt somit zur Kategorie der immunmodulierenden Medikamente.

Patienten, die zur IPSS intermediär-2 oder hohen Risikogruppe gehören, sind prinzipiell Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation, sofern Alter (ca. <70 Jahre) und Allgemeinzustand es erlauben. Die allogene Stammzelltransplantation ist die einzige Therapiemaßnahme, die ein kuratives Potenzial für MDS Patienten beinhaltet (28).

Eine weitere Option für Patienten mit IPSS intermediär- 2 oder hohem Risiko stellen hypomethylierende Substanzen dar, wie 5-Azacytidin (Vidaza) oder Decitabine. Diese wirken durch ihre hypomethylierende Eigenschaft, da es bei MDS zu epigenetischen Veränderungen in Form von DNA-Hypermethylierungen kommen kann. Obwohl es sich hierbei nicht um eine kurative Behandlung handelt, beträgt die Gesamtansprechrates 50% und Studien haben eine Lebenszeitverlängerung durch die Behandlung mit Vidaza herausgestellt (29).

Anhand der oben aufgeführten Therapiemaßnahmen, die bis jetzt zugelassen sind,

wird das kleine Auswahlpektrum der Möglichkeiten zu einer passenden Medikation deutlich. Neben 5-Azacytidine, das bei ca. einem Drittel der Patienten anwendbar ist, gibt es den Eisenchelator Deferasirox. Dieser kann bei ca. 25% der Patienten benutzt werden. Das dritte Medikament ist Lenalidomid, welches bei Patienten mit isoliertem del(5q) zugelassen ist und nur bei 5% Anwendung findet. Epoetin-alpha ist für transfusionsabhängige Patienten mit einem Erythropoetin-Serumspiegel kleiner 200 mU/ml, symptomatischer Anämie (Hämoglobinkonzentration 10 g/dl) und die der niedrig oder intermediär-1 Gruppe nach IPSS zugeordnet werden, zugelassen. Dieses Medikament kann bei etwa 8% der Patienten angewendet werden. Zusammenfassend können nur etwa bei einem Drittel eine geeignete medikamentöse Therapie angeboten werden. Ca. zwei Drittel der MDS-Patienten kann somit nicht mit passenden Medikamenten geholfen werden. Weniger als 5% der Patienten wird allogene Stammzelltransplantiert.

Die Zentren der International MDS Foundation, unter anderem das MDS Zentrum der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der HHU, sind seit langer Zeit bemüht, Studien durchzuführen, um neue Substanzen für MDS Patienten zu prüfen. Oftmals ist die Teilnahme an klinischen Studien für die Patienten die einzige Möglichkeit, überhaupt eine medikamentöse Therapie zu erhalten.

„Klinische Studie“ bezeichnet eine Forschungsstudie mit Probanden, die dazu dient, Fragen zu neuen Therapien, Impfstoffen oder diagnostischen Verfahren, sowie auch neue Anwendungsbereiche bereits bekannter Arzneimittel nachzugehen. Das Hauptanliegen von klinischen Studien sollte es sein, schnelle und sichere Methoden und Behandlungen zu finden, die den Patienten helfen.

Als Kontrolle der klinischen Studien dienen die „LEITLINIE ZUR GUTEN KLINISCHEN PRAXIS“ Harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA Fassung vom 1.5.1996 einschließlich redaktioneller Korrekturen vom Juli 2002 (30). Im Hinblick auf die Beurteilung einer Studie bietet die evidenzbasierte Medizin ersten Anhalt. Sie wertet und klassifiziert klinische Studien nach ihrer Aussagefähigkeit und teilt sie nach den Empfehlungen der „Agency of Healthcare Research and Quality“ in verschiedene Evidenzklassen von 1a bis 4 ein. Die höchste Aussagefähigkeit haben Studien der Evidenzklasse 1a (31).

2. Fragestellung

Vor dem Hintergrund, dass ein Großteil der Patienten in Ermangelung von passenden Medikamenten nur in klinischen Studien behandelt werden kann, stellt sich die Frage, inwieweit die durchgeführten Studien den klinischen Bedarf an Therapien der Patienten decken. Klinische Studien definieren Ein- und Ausschlusskriterien, um möglichst homogene Patientengruppen möglichst einheitlich behandeln und auswerten zu können.

Ziele der vorliegenden Arbeit sind anhand der am MDS Zentrum des UKD durchgeführten Studien zu ermitteln,

- ob die Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien derart gestaltet sind, dass vielen Patienten die klinischen Studien angeboten werden können.
- inwieweit sich die mögliche Teilnehmeranzahl innerhalb der einzelnen Studienphasen und im Vergleich von IIT „investigator initiated trials“ und Pharma –Studien unterscheidet.
- welchem Anteil der Patienten im Jahr 2016 ein Zugang zu einer der laufenden Studien möglich wäre
- ob für die verschiedenen Risikokonstellationen den Patienten geeignete Studien offenstehen
- ob es einen Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und möglicher Studienteilnahme gibt.

Grundlage der Analyse stellt zum einen das Düsseldorfer MDS Register und zum anderen die Ein- und Ausschlusskriterien aller seit Beginn des Düsseldorfer MDS Registers durchgeführten klinischen Studien dar. Die Analysen berücksichtigen neben Studien der pharmazeutischen Industrie auch die Studien, deren Leitung in den Händen von Universitätskliniken liegen (Investigator-initiated trials).

3. Materialien und Methoden

An der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf ist seit 1982 eine MDS Arbeitsgruppe aktiv, von Prof. Aul ins Leben gerufen und seit 1991 als „MDS Center of Excellence“ der Internationalen MDS Foundation anerkannt (32). Seit Ende der 80er Jahre führt das Zentrum zahlreiche klinische Studien für verschiedene Patientengruppen durch. Seit 1982 wird das MDS Register Düsseldorf geführt, das alle im hämatologischen Labor der Klinik diagnostizierten Patienten erfasst und nachbeobachtet und mittlerweile Daten von mehr als 5000 Patienten umfasst.

Die folgenden klinischen Studien wurden seit 1982 für MDS Patienten an der Düsseldorfer Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie durchgeführt:

Tabelle 3: Liste der 47 klinischen Studien seit 1982 für MDS Patienten am UKD und Angabe der NCT/Eudra-CT mit Titel, Publikationsjahr, Autor, Ein- und Ausschlusskriterien und Charakteristika der Studien

NCT-Nummer und Referenznummer	Publikationsjahr und Referenznummer	Titel der Studie	Autor	Ein- und Ausschlusskriterien	IIT/Pharma
PMID: 3476364 (33)	1) 1987	Low Dose Cytosine Arabinoside in Patients with Acute Myeloblastic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome	Heyll A, et al.	-AML -AML nach MDS -AML als Rückfall -Myelodysplasie -CML fortgeschritten -MDS	IIT
(34)	2) 1992	Results of Low-Dose Cytosine Arabinoside and Aggressive Chemotherapy in Patients with Advanced Myelodysplastic Syndromes	Aul C, et al.	-nur primäre MDS -FAB-Kriterien: RA, RARS, RAEB, RAEB-T, CMML -strenge Zytopenien (<50000 Thrombozyten, <1800 Granulozyten, Hb<10g/dl) -Splenomegalie oder angestiegene Knochenmarksblasten	IIT
(35)	3) 1993	Efficacy and Toxicity of the oral iron chelator L1 (Deferiprone) in the treatment of secondary haemochromatosis	Jaeger M, et al.	-sekundäre Eisenüberladung (Hämatochromatose) -transfusionsabhängige Anämie	IIT
PMID:821 9188 (36)	4) 1993	All-Trans Retinoic Acid in Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results of a Pilot Study	Aul C, et al.	-transfusionsabhängige Anämie (Neutropenie < 0,5 * 10 ⁹ /l, Thrombozytopenie <20*10 ⁹ /l) oder angestiegene Blastenzahl im peripheren Blut oder Knochenmark im Verlauf	IIT

				-keine Infektionen, abnormale Leberwerte, renale Dysfunktion oder neurologische Abnormalitäten	
PMID: 11588026 (37)	5) 2001	Intensive Chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia following MDS	de Witte T, et al.	-FAB-Klassifikation: RA;RARS;RAEB mit weniger als 10% Blasten im KM und multiplen chromosomalen Abnormalitäten, RAEB-T, CMML mit mehr als $16 \cdot 10^9/l$ Neutrophilen oder AML-MDS -zwischen 16 und 60 Jahre -keine frühere intensive Chemotherapie der Strahlentherapie -keine Cytarabin- oder "biological response modifiers-therapy" -ECOG < 3 -Lebenserwartung mehr als 3 Monate	IIT
PMID: 11840256 (38)	6) 2002	Thalidomid for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes	Strupp C, et al.	-IPSS: low, int-1,2, high -FAB-Klassifikation: RA;RARS;RAEB;RAEB-T; CMML -transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie oder Graulozytopenie <500/ul	IIT
PMID:122 00672 (39)	7) 2002	Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors	Oosterveld M, et al.	-zwischen 15 und 60 Jahre -WHO < 3 -FAB: unbehandelte RAEB-T, RAEB mit mehr als 10 % Blasten im KM andere MDS-Formen mit multiplen chromosomalen Abnormalitäten und Zytopenien (Neutrophile < $0,5 \cdot 10^9/l$ oder Thrombozyten < $20 \cdot 10^9/l$) oder CMML mit mehr als 5% Blasten im KM -sekundäre AML	IIT
PMID: 14712285 (40)	8) 2004	A prospective, randomised, phase 2 study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndrome	Stadler M, et al.	FAB-Klassifikation: RA;RAEB; CMML -Zytopenien: Thrombozyten < 50000/uL oder Neutrophile < 1000/ul, Hb <10g/dl -ECOG 0-2 -älter als 18 Jahre -kein geeigneter Spender oder Absicht einer allogenen Stammzelltransplantation -keine Empfindlichkeit gegen horse/rabbit ATG -keine ernsthafte Zweiterkrankung -keine frühere Studienteilnahme	IIT
PMID: 15785949 (41)	9) 2005	Treatment of myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) including bands q31-q33 with a combination of all-trans-retinoic acid and tocopherol α	Giagounidis A, et al.	-FAB-Klassifikation:RA,RARS,RAEB mit weniger als 10% Blasten -isoliertes del (5q) -Hb<10g/dl, transfusionsabhängige Anämie, Neutropenie < 1000/ul, Thrombozytopenie <50000/ul -ECOG <3 -älter als 18 Jahre -low/intermediate-1 nach IPSS	IIT
PMID:175 77779 (42)	10) 2007	A pilot study of bendamustine in elderly patients with high-risk MDS and AML	Strupp C, et al.	-MDS oder sAML -FAB-Klassifikation: AML, RCMD, RAEB 2, RAEB-T, CMML oder WHO: CMML 1,2 -IPSS: int 1,2,high -transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie	IIT

PMID: 17264294 (43)	11) 2007	A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate-to high-risk myelodysplastic syndrome	Fenaux P, et al.	-älter als 18 Jahre -FAB-Klassifikationen: RAEB, RAEB-T, CMML mit mehr als 10% KM-Blasten -Splénomegalie mit mehr als 10000/mm ³ Leukozyten, kritischer Karyotyp (komplexer Karyotyp oder Chromosom 7 Abnormalitäten), transfusionsabhängige Anämie, Leukozyten mehr als 15000/mm ³ oder Thrombozyten <50000/mm ³ -ECOG 0,1 -IPSS: int1,2,high -Kreatinin <1,5*ULN -Bilirubin < 2*ULN -keine sekundäre MDS -keine frühere Strahlentherapie	Pharma
PMID:175 59141 (44)	12) 2007	Intensive Chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes	Knipp S, et al.	-älter als 60 Jahre -kein Vitamin B12 Mangel, Folat-Mangel, Splénomegalie, solider Tumor, chronische inflammatorische Erkrankung -kein AML-M3 -FAB-Klassifikation: RAEB; RAEB-T, RA oder WHO: AML	IIT
PMID:185 48095 (45)	13) 2008	On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia	Feldmann, et al.	-FAB-Klassifikation: RAEB, RAEB-T, CMML, sekundäre MDS -Serum Kreatinin < 1,5*ULN -Bilirubin < 2*ULN -ECOG 0-2 -Blastenanteil < 30%	Pharma
EUDRA- CT: 2010- 022884- 36 (46)	14) 2009	Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia	Giagounidis A, et al.	-älter als 18 Jahre -IPSS: low, intermediate-1 -Hb <10g/dl -Thrombozytopenie -transfusionsabhängige Anämie -ECOG 0-2 -kein Vitamin B12, Folat, Eisenmangel -keine sekundäre MDS -keine ernsthafte Zweiterkrankung -keine frühere Studienteilnahme -keine aktive Infektion -keine Thrombosen -keine frühere Stammzelltransplantation -keine Eisenentladungstherapie	Pharma
NCT: 00071799 (47)	15) 2009	Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatments of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase 3 study	Fenaux P, et al.	-älter als 18 Jahre -IPSS: int-2 oder high -FAB-Klassifikation: RAEB,RAEB-T,CMML mit mindestens 10% KM-Blasten -ECOG 0-2 -keine sekundäre MDS -keine frühere Azacitidinbehandlung -keine geplante allogene Stammzelltransplantation	Pharma
NCT: 00002926	16) 2010	Value of allogenic versus autologous stem cell	de Witte T, et al.	-MDS mit mehr als 10% Blasten, andere MDS-Formen mit multiplen chromosomalen	IIT

(48)		transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup trial		Abnormalitäten oder Zytopenien (Neutrophile $< 0,5 \cdot 10^9/l$ oder Thrombozyten $< 20 \cdot 10^9/l$), CMML mit mehr als 5% Blasten -keine frühere intensive Chemotherapie oder Strahlentherapie -keine frühere Behandlung mit „biological response modifiers“	
(49)	17) 2010	Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis	Kröger N, et al.	-Patienten müssen allogene Stammzelltransplantation erhalten haben -keine primäre Myelofibrose, overlap syndrome, MPS	IIT
PMID: 21149672 (50)	18) 2011	Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase 3 trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care	Passweg J, et al.	-ECOG:0-2 -FAB-Klassifikation: RA,RARS;RAEB -IPSS:Low,intermediate-1 -weniger als 10% Blasten im KM -transfusionsabhängige Anämie (Transfusionen erhalten oder untransfundierter Hb-Status $< 8g/dl$, Thrombozyten $< 20000/l$, Neutrophile $< 500/l$) -älter als 18 Jahre -keine sekundäre MDS -keine Infektionen	IIT
NCT:0017 9621 (51)	19) 2011	A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q	Fenaux P, et al.	-älter als 18 Jahre -IPSS: low,intermediate-1 -MDS mit del(5q31) mit oder ohne zusätzliche Abnormalitäten -RBC transfusionsabhängige Anämie -nicht mehr als 12000/ul Leukozyten -keine CMML -keine frühere EPO-Behandlung -keine frühere Lenalidomidbehandlung -keine frühere Chemotherapy -Kreatinin $< 2 \cdot ULN$ -Bilirubin $< 1,5 \cdot ULN$ -Serum Transaminase $< 3 \cdot ULN$	Pharma
PMID: 26668126 (52)	20) 2011	Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del (5q) (LEMON 5).	Schuler E, et al.	-älter als 18 Jahren -del (5q) Abnormalitäten -Blasten $< 5\%$ -IPSS: Low, intermediate-1, -transfusionsabhängige Anämie keine CMML (WBC $> 12 \cdot 10^9/l$) -keine ANC $< 1 \cdot 10^9/l$ -keine Thrombozyten $< 50 \cdot 10^9/l$ -Bilirubin $< 1,5 \cdot ULN$ -kein Eisen, Vitamin B12 Mangel, keine Blutungen -keine ernsthaften Zweiterkrankungen -keine Infektionen	IIT
PMID: 21483003 (53)	21) 2011	Low-dose Decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate to high risk myelodysplastic syndrome	Lübbert M, et al.	-älter als 60 Jahre -primäre oder sekundäre MDS oder CMML -IPSS: Intermediate-1,2, high -KM-Blasten 11-30% oder $< 10\%$ und kritische zytogenetische Abnormalitäten	IIT

		(MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase 3 study of the european organisation for research and treatment of cancer leukemia group and the german mds study group		<ul style="list-style-type: none"> -ECOG: 0-2 -keine ernsthaften Zweiterkrankungen -keine Eignung für intensive Behandlung -keine Herzerkrankung -keine frühere Chemotherapie oder Therapie mit hypomethylierenden Substanzen 	
EudraCT:2010-018467-42 (54)	22) 2011	Comparison between 5-azacitidine treatment and 5-azacitidine followed by allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability: VIDAZALLO	Kröger N, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -IPSS: int-2,high oder int-1 mit kritischen Aberrationen -höchstens einen Zyklus Vidaza erhalten -55-70 Jahre -ECOG: 0-2 -Kreatinin und Bilirubin < 3*ULN -keine Herzerkrankung -weniger als 30% Blasten -mehr als 6 Monate Lebenserwartung -keine Infektionen 	IIT
PMID:21963618 (55)	23) 2012	Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen	Saure C, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -keine frühere Behandlung für MDS -älter als 18 Jahre -IPSS:Intermediate-2, high risk -müssen geeignet für allogene Stammzelltransplantation sein und ein geeigneter Spender muss gefunden sein 	IIT
EudraCT: 2012-002471-34 (56)	24) 2012	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of oral azacitidine plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in subjects with red blood cell transfusion-dependent anemia and trombocytopenia due to ipss lower-risk myelodysplastic syndrome	Garcia-Manero G, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -älter als 18 Jahre -RBC transfusionsabhängig -Thrombozytopenie (< 75*10⁹/l) -ECOG:0-2 -IPSS: Low, int-1 -keine sekundäre MDS -keine CMML; CML; MPD -keine frühere Behandlung mit: Azacitidine, Lenalidomid, allogene oder autologe Stammzelltransplantation -keine ernsthafte Zweiterkrankung -keine Herzschwäche -keine Infekton -Kreatinin <1,5*ULN -Bilirubin <2*ULN -kein Vitamin B12, Eisen, Folat-Mangel 	Pharma
PMID:22952334 (57)	25) 2012	Lenalidomid maintenance after allogeneic HSCT seems to tigger acute graft versus host disease in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and del(5q): results of the LENAMAINT trial	Socket K, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -IPSS: High risk -komplette Remission nach allogener Stammzelltransplantation -del (5q) Abnormalitäten 	IIT

PMID: 22419577 (58)	26) 2012	Hemataologic responses to deferasirox therapy in transfusion dependent patients with myelodysplastic syndromes	Gattermann N, et al.	-MDS und Eisenüberladung durch Transfusionen (Serum Ferritin >1000 ng/ml oder Leber Eisenkonzentration > 2mg FE/g) -mindestens 1 Jahr Lebenserwartung	Pharma
Eudract:2 012- 003436- 22 (59)	27) 2013	A phase I study of romidepsin additional to 5-azacitidine in higher risk MDS after insufficient response to 5-azacitidine monotherapy (ROMDS)	Kündgen A, et al.	-IPSS: Intermediate-2 oder high risk oder CMML (10-29% Blasten im Knochenmark) oder AML (20-30% Blasten im Knochenmark) -keine Eignung haematologische Stammzelltransplantation -Behandlung mit 5- Azacitidin für 6 Zyklen muss erfolgt sein -WBC<30000/ul -ECOG0-2 -älter als 18 Jahre -Kreatinin < 1,5*ULN -Bilirubin <2*ULN -keine Herzerkrankung -keine Infektion -keine Lungenerkrankung -AST, ALT <2,5*ULN	IIT
PMID: 24186004 (60)	28) 2013	Phase 2 Study of oral panobinostat (LBH589) with or without erythropoietin in heavily transfusion-dependent IPSS low or int-1 MDS patients	Platzbecker U, et al.	-IPSS: Low, intermediate-1 -entweder keine Ansprache ESA-Behandlung oder Rückfall -Transfusionsabhängigkeit	IIT
NCT: 00923234 (61)	29) 2013	Sequential combination of azacitine and lenalidomide in del (5q) higher-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia: a phase 1 study	Platzbecker U, et al.	-älter als 18 Jahre -del (5q) Abnormalitäten -ECOG 0-3 -IPSS : Int-2 oder high risk MDS oder AML -keine Eignung für hematopoetische Stammzelltransplantation, da kein passender Spender vorhanden	IIT
PMID: 23314834 (62)	30) 2013	Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation	Schroeder T, et al.	-älter als 18 Jahre -hämatologisches Rezidiv von AML oder MDS nach allogener Stammzelltransplantation (Rezidiv= mehr als 5% Blasten im KM) -ECOG 0-2 -keine unkontrollierte Infektionen -keine Lebererkrankung, Nierenerkrankung (Bilirubin <1,5*ULN , Kreatinin < 2*ULN)	IIT
PMID:230 73603 (63)	31) 2013	Results from a 1-year, open-label, single arm, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload	Nolte F, et al.	-IPSS: Low, intermediate-1 risk -transfusionsabhängige Eisenüberladung (Ferritin >1000ug/l)	IIT

PMID:255 40937 (64)	32) 2014	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	Schroeder T, et al.	-Relapse von AML oder MDS nach allogener Stammzelltransplantation	IIT
Eudra-CT: 2013- 001290- 24 (65)	33) 2014	An open label phase 1 dose escalation trial to investigate the maximum tolerated dose, safety, pharmacokinetics and efficacy of intravenous Volasertib in combination with subcutaneous azacitidine in patients with previously untreated high-risk myelodysplastic leukemia (CMML) ineligible for high- risk therapy test	Platzbecker U, et al.	-keine frühere Behandlung für MDS oder CMML -IPSS: High oder intermediate-2 und 5- 30% Blasten -MDS oder CMML -keine Eignung für Stammzelltransplantation -älter als 18 Jahre -ECOG 0-2 -Bilirubin <1,5*ULN -keine ernsthafte Zweiterkrankung -keine Infektionen -keine Herzerkrankung -Kreatinin <1,5*ULN	Pharma
EudraCT:2 013- 001153- 27 (66)	34) 2014	AZALENA: phase 3 trial to assess the efficacy and safety of lenalidomide in addition to 5-azacitidine and donor lymphocyte infusions (DLI) for the treatment of patients with MDS, CMML or AML who relapse after allogeneic transplantation	Kobbe G, et al.	-Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation -ECOG: 0-2 -keine Infektionen -keine frühere Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie, Studienteilnahme) nach dem Rückfall -AST; ALT < 3*ULN -keine ernsthafte Zweiterkrankung	IIT
EudraCT: 2014- 000200- 10 (67)	35) 2015	A randomized phase 3 study of decitabine with or without hydroxyurea in patients with advanced proliferative chronic myelomonocytic leukemia	Platzbecker U, et al.	-älter als 18 Jahre -CMML nach WHO (<20%Blasten) -WBC >13000/l -entweder >5%Blasten im KM und klonale zytogenetische Abnormalitäten oder Anämie, ANC >16000/l, Thrombozytopenie oder Splenomegalie -keine Lungen oder Herzerkrankung -keine frühere Behandlung (außer ESA) -ECOG: 0-2 -Bilirubin <1,5*ULN -Kreatinin <2*ULN -keine Eignung für allogene Stammzelltransplantation -keine ernsthafte Zweiterkrankung	IIT
PMID: 26400023 (68)	36) 2015	Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T)	Becker H, et al.	-älter als 60 Jahre -FAB:RAEB-T -IPSS: Int 1-2,high -KM-Blasten: 11-30% -kritische zytogenetische Abnormalitäten	IIT

		results of a subgroup analysis of the randomized phase 3 study 06011 of the Eortc Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG)		-ECOG: 0-2 -keine frühere intensive Therapy -keine frühere Chemotherapie oder „hypomethylating agents“	
EudraCT: 2014-001479-30 (69)	37) 2015	Phase1/2 study of sensitization of non-M3 acute myeloid leukemia (AML) blasts to alltrans retinoid acid (ATRA) by epigenetic treatment with tranilcypramine (TCP), an inhibitor of the histone lysine or the histone lysine demethylase 1 (LSD1) TRANSATRA	Lübbert M, et al.	-älter als 18 Jahre -AML nach WHO oder intermediate-1,2, high -keine Standard- Therapie geeignet -ECOG: 0-2 -Patienten mit <30000/ul Leukozyten -keine APL -keine ernsthafte Zweiterkrankung -kein Diabetes -keine frühere Studienteilnahme -keine Allergie gegen Studienmittel -keine Infektionen	IIT
PMID:24706489 (70)	38) 2015	Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/ int-1 risk myelodysplastic syndrome and thrombozytopenia	Giagounidis A, et al.	-Thrombozytopenie < 20000/l oder bereits Blutungen gehabt -IPSS: Low, int-1	Pharma
NCT: 02562443 (71)	39) 2015	Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME). A randomised, controlled, phase 3 trial	Garcia-Manero G, et al.	-FAB:RA,RAEB,RAEB-T,CMML mit Therapieversagen nach hypomethylierenden Substanzen -IPSS: Int-2, high	IIT
EudraCT: 2015-002874-19 (72)	40) 2015	A study to evaluate Imetelstat (JNJ-63935937) in transfusion dependent subjects with ipss low or intermediate-1-risk MDS that is relapsed/refractory to ESA treatment	Steensma DP, et al.	-älter als 18 Jahre -IPSS: Low, int-1 -Transfusionsabhängigkeit -Rezidiv oder kein Ansprechen auf ESA-Behandlung (Serum-EPO-Level >500 mu/ml, Epo erhalten haben) -ECOG:0-2 -ANC >1,5*10 ⁹ /l -Thrombozyten >75*10 ⁹ /l -Kreatinin < 1,5*ULN -Bilirubin <2*ULN -keine frühere Chemotherapie -keine ernsthafte Zweiterkrankung -keine Infektionen	Pharma
(73)	41) 2015	ACE-536 Increases Hemoglobin and Reduces Transfusion Burden in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes	Platzbecker U, et al.	-älter als 18 Jahre -IPSS: Low, int-1 -primäre MDS oder CMML (WBC <13000/ul) -Hb < 10g/dl -Transfusionsabhängigkeit -keine frühere Decitabin oder Azactidinbehandlung	Pharma

		(MDS): Preliminary Results from a Phase 2 Study (Cohorte 2A)		<ul style="list-style-type: none"> -keine „iron chelating therapy“ -keine frühere Studienteilnahme -keine Infektionen -keine Herzerkrankung -ECOG:0-2 -Kreatinin <1,5*ULN -keien Folat, Vit B 12 Mangel -kein Ansprechen auf ESA Behandlung -dürfen kein Epo erhalten haben -EPO <200 U/l -Ringsideroblasten 	
(73)	42) 2015	ACE-536 Increases Hemoglobin and Reduces Transfusion Burden in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Preliminary Results from a Phase 2 Study (Cohorte 2B)	Platzbecker U, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -älter als 18 Jahre -IPSS: Low, int-1 -primäre MDS oder CMML (WBC <13000/ul) -Hb < 10g/dl -Transfusionsabhängigkeit -keine frühere Decitabin oder Azactidinbehandlung -keine „iron chelating therapy“ -keine frühere Studienteilnahme -keine Infektionen -keine Herzerkrankung -ECOG:0-2 -Kreatinin <1,5*ULN -keine Folat und Vit B 12 Mangel -dürfen kein Epo erhalten haben - keine Ringsideroblasten 	Pharma
PMID:265 96971 (74)	43) 2015	Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase 3 study 06011of the eortc leukemia cooperative group and german mds study group	Lübbert M, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -älter als 60 Jahre -primäre oder sekundäre MDS oder CMML -IPSS: Int-1,2, high -KM-Blasten: 11-30% oder <10% aber mit kritischen zytogenetischen Abnormalitäten -ECOG: 0-2 -keine Herzerkrankung -keine intensive Chemotherapie oder hypomethylierende Substanzen 	
Eudract:2 013- 000918- 37 (75)	44) 2015	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III, multi-center study of eltrombopag or placebo in combination with azacitidine in subjects with IPSS intermediate-1, intermediate 2 and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS)	Dickinson M, et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> -älter als 18 Jahre -IPSS: Intermediate-1,2,high -Thrombozyten <76000/l -ECOG: 0-2 -Bilirubin <1,5*ULN -Kreatinin <1,5*ULN -keine Herzerkrankung -keine frühere Chemotherapie oder Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen -keine CMML mit Leukozyten >12000/l -keine frühere Behandlung mit Eltrombopag, Romiplostim, allogene Stammzelltransplantation, Studienteilnahme -keine ernsthafte Zweiterkrankung -keine Infektionen 	IIT
Eudract:2 010-	45) 2015	Eltrombopag for the treatment of	Oliva E.N, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -älter als 18 Jahre -Thrombozyten <30000/l 	IIT

022890-33 (76)		thrombocytopenia due to low and intermediate risk myelodysplastic syndromes		<ul style="list-style-type: none"> -ungeeignet, wiedererkrankt nach anderen Behandlungen (Azacitidin, Lenalidomid, intensive Chemotherapie, autologe oder allogene Stammzelltransplantation) -IPSS:low,nt-1 -keine KM-Fibrose -keine Herzerkrankung -Leukozyten <25000/ul -keine frühere Studienteilnahme -keine Infektionen 	
PMID: 29777631 (77)	46) 2016	Effect of deferasirox + erythropoetin vs erythropoetin on erythroid response in Low/Int-1-risk MDS patients: Results of the phase II KALLISTO trial.	Gattermann N, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -MDS länger als drei Monat und kürzer als drei Jahre -nur primäre MDS -IPSS: Low, int-1 -HB zwischen 8 und 10 g/dl -EPO <500 u/l -ANC >500/mm*3 -Thrombozyten >30000/mm*3 -Kreatinin <2 *ULN -Bilirubin <1,5*ULN -kein isoliertes del(5q) -keine Stammzelltransplantation oder Chemotherapie -keine Thrombosen -keine ernsthafte Zweiterkrankung 	Pharma
EudraCt: 2015-003454-41 (78)	47) 2016	ACE536-MDS-001: Eine doppelblinde, randomisierte Studie der Phase 3 zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept (ACE-536) gegenüber Placebo bei der Behandlung von Anämie aufgrund von Myelodysplastischem Syndrom mit IPSS-R sehr niedrigem, niedrigem oder mittlerem Risiko bei Patienten mit Ringsideroblasten, die Erythrozytentransfusionen benötigen. MEDALIST	Platzbecker U, et al.	<ul style="list-style-type: none"> -älter als 18 Jahre -IPSS: Low, intermediate-1,2 -Ringsideroblasten >15% (RARS,RCMDRS) -<5% Blasten im KM -intolerant/ungeeignet für ESA Behandlung (>200mU EPO) -transfusionsabhängige Anämie -ECOG: 0-2 -keine frühere Behandlung mit immunmodulierenden Medikamenten (Lenalidomid, hypomethylierenden Substanzen oder immunsuppressiver Therapie oder Studienteilnahme) -kein MDS del(5q) -keine sekundäre MDS -kein VIT B 12, Folat Mangel -keine Blutungen -kein Eisenmangel -keine frühere Studienteilnahme -keine Herzerkrankung -Bilirubin <2*ULN -keine ernsthafte Zweiterkrankung -keine Thrombosen -keine Infektionen -Thrombozyten >50000/ul -Neutrophile >500/ul 	Pharma

Für die Datenanalyse wurde der Antrag auf Genehmigung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität vorgelegt (Nr. 3008 und Nr. 3973) und wurde am 3.11.2013 und 11.7.2013 befürwortet. Auf der Basis einer Kohorte von Patienten des Düsseldorfer MDS Registers, für die alle für die Beurteilung von In- und Exklusionskriterien benötigten Parameter dokumentiert werden konnten, wurden für jede einzelne Studie die Inklusionsprozeduren simulierend ermittelt, welche Patienten potenziell hätten innerhalb der einzelnen Studie behandelt werden können. Dabei wurde untersucht, wie viele der Patienten virtuell geeignet für eine der klinischen Studien waren, angenommen die gesamte Patientenkohorte wäre am Leben und verfügbar zum Zeitpunkt des Studienbeginns.

Basis dieser Analyse waren die In- und Exklusionskriterien der klinischen Studien. Notwendige Bedingung war, dass alle wesentlichen Parameter der Patienten ermittelt werden konnten, so dass zu erkennen war, ob eine Möglichkeit der Studienteilnahme bestanden hätte. Nach der Identifikation aller Ein- und Ausschlusskriterien der 47 Studien, wurden für so viele Patienten des Düsseldorfer MDS Registers ($n=7200$) wie möglich diese Kriterien ermittelt. Hierzu wurden Informationen aus dem Krankenhaus Informationssystem „Medico“ erfasst. Außerdem wurden wichtige Daten und Parameter durch Kontaktaufnahme mit zuweisenden Kliniken, Hausärzten und niedergelassenen Hämatologen ermittelt. Bei 1809 Patienten aus dem MDS Register waren alle diese Parameter zu ermitteln. Bei den übrigen Patienten fehlte mindestens ein Parameter, der für den Studieneinschluss bekannt sein musste.

Die wichtigsten Parameter waren hierbei der IPSS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, WHO-Typ, FAB-Typ, Zellzahlen, Karyotyp, Begleiterkrankungen und ECOG Score, zusätzliche Erkrankungen, Leber- und Nierenfunktion. ECOG „Eastern Cooperative Oncology Group“ ist ein häufig gebrauchtes System zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes (79). Allerdings konnten der persönliche Wunsch der Patienten, Problematiken, die normalerweise vor Studienteilnahme auftreten und andere kleine Ein- und Ausschlusskriterien, wie die Sicherung der Verhütung, die Möglichkeit regelmäßiger Kontrollen am UKD, etc. nicht berücksichtigt werden.

Der Zusammenhang der Überlebenszeit und einer möglichen Studienteilnahme innerhalb der Gesamtkohorte und im zweiten Schritt in Anhängigkeit der unterschiedlichen IPSS-Klassen wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven und mittels Cox regression analysiert. Es wurde zudem mit dem Chi-Quadrat-Test getestet, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der möglichen Studien pro Patient

und a) der IPSS-Klassifikation, b) den FAB-Typen, c) den WHO-Typen, sowie d) der Ätiologie MDS und e) der Diagnose einer CMML bestand. Statistische Signifikanz wurde definiert für einen p-wert kleiner als 0,05.

Tabelle 3 zeigt die In- und Exklusionskriterien der klinischen Studien.

Alle Daten wurden mit dem IBM SPSS V. 23 Programm mittels deskriptiver Statistik analysiert.

4. Resultate

4.1 Patientencharakteristika

Grundlage der Arbeit waren Daten von 1809 Patienten des Düsseldorfer MDS Registers, bei denen alle notwendigen Parameter zu ermitteln waren, mit denen die Möglichkeit einer Studienteilnahme herausgefunden werden konnte.

58,8% der Patienten waren männlich, 40,1% waren weiblich. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 66 Jahren (18-97 Jahre), 69,2% der Patienten waren über 60 Jahre und etwa 7% waren über 80 Jahre.

23% gehörten der IPSS Niedrigrisikogruppe an, 37% intermediärem Risiko-1, 22% intermediärem Risiko-2 und 14% wurden einem hohen Risiko nach IPSS zugeteilt. 2,3% wurden als niedrig oder intermediäres Risiko-1 eingestuft und 0,9% als intermediäres Risiko-2 oder hohes Risiko. Jedoch gelang bei den letztgenannten Gruppen die jeweilige genaue Zuordnung nicht wegen einzelner, fehlender Parameter.

Nach der FAB-Klassifikation lag bei 38,4% eine RA vor, bei 11,9% RARS und bei 27,3% eine RAEB. Bei 10,9% wurde eine RAEB-T diagnostiziert und bei 11,2% eine CMML. Nach der WHO-2008 Klassifikation hatten 5,1% eine RCUD, 30,6% eine RCMD, 12,8% eine RAEB 1, 16,5% eine RAEB 2. 8% hatten eine CMML 1, 2,9% eine CMML 2 und 8,8% eine RAEB-T.

Weitere wichtige Parameter waren wie folgt: 44% waren transfusionsbedürftig bei Erstdiagnose und bei 11% lag ein therapie-assoziiertes MDS vor.

23% der Patienten hatten bereits an einer klinischen Studie teilgenommen und nur etwa 38,5% haben noch keine Therapien außer Transfusionen erhalten.

4.2 Passgenauigkeit der Patienten in klinischen Studien

In einem ersten Schritt wurde die Patientenkohorte anhand der verfügbaren Parameter dahingehend analysiert, wieviel Prozent der Patienten jeweils in die einzelnen Studien hätten aufgenommen werden können. Dabei wurden der Patientenwunsch, die Möglichkeit der Anreise und andere Schwierigkeiten bei einer Studienteilnahme nicht berücksichtigt. Die Berechnung ließ außerdem die zeitliche Komponente außer Acht und simulierte, dass alle Patienten zum Zeitpunkt der Analyse zur Studienteilnahme bereit gewesen wären.

Tabelle 4: Anzahl geeigneter Patienten pro Studie nach In- und Exklusions Kriterien

Referenz	Kurz-Titel der Studie	Anzahl geeignete Patienten	Angabe geeignete Patienten in %
1	Low dose Cytosine Arabinoside	1809	100
2	Low dose Cytosine Arabinoside and Chemotherapy	1390	77
3	Deferiprone	309	17,1
4	ATRA	968	53,5
5	Chemotherapy followed by Stem cell Transplantation	242	13,1
6	Thalidomide	1517	84
7	Two studies Chemotherapy	207	11,4
8	Horse ATG/Rabbit ATG	150	8,2
9	ATRA and Tocopherol-Alpha	148	8
10	Bendamustine	825	45,6
11	Tipifarnib	330	18,2
12	Intensive Chemotherapy	693	38,3
13	Lonafarnib	667	36,8
14	Epoetin Alfa versus Placebo	78	5
15	Efficacy of Azacitidine	280	15,4
16	Allogeneic versus Autologous stem cell Transplantation	821	45,3
17	Allogeneic stem cell Transplantation for MDS with bone marrow fibrosis	190	10,5
18	Antithymocyte Globulin plus Cyclosporine	343	18,9
19	Lenalidomide versus Placebo	55	3
20	Lemon-5	36	1,9
21	Low-dose Decitabine	125	6,9
22	Vidazaallo	121	6,7
23	FLAMSA	162	8,9
24	Oral Azacitidine	45	2,4
25	Lenamaint	7	0,4
26	Deferasirox	249	13,8
27	Romidepsin plus 5-Aza	24	1,3
28	Panobinostat	153	8,4
29	Azacitidine and lenalidomide	122	6,7
30	Azacitidine and donor lymphocyte infusions	121	6,7
31	Deferasirox	206	11,3
32	Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions after Allo trans	80	4,4
33	Volasertib	159	8,7
34	AZALENA	32	1,8
35	Decitabine with/without Hydroxyurea	32	1,7
36	Decitabine versus best supportive care	36	1,9
37	TRANSATRA	224	12,4

38	Romiplostim	193	10,6
39	Rigosertib	126	6,9
40	Imetelstat	81	4,4
41	ACE 536-03 Cohorte 2a	79	4,3
42	ACE 536-03 Cohorte 2b	150	8,3
43	Decitabine improves progression free-survival	145	8
44	Eltrombopag or placebo	173	9,5
45	Eltrombopag	43	2,4
46	Kallisto	104	5,7
47	ACE 536-001	41	2,2

Die 47 analysierten Studien wurden in einem Zeitraum von 1987-2016 durchgeführt und zum größten Teil veröffentlicht. Es lag jedoch keine gleichmäßige Verteilung der Veröffentlichungen auf die Jahre vor. Nur 15 der oben aufgeführten Studien wurden vor 2010 publiziert. Betrachtet man den prozentualen Anteil der für die jeweilige Studie passenden Patienten, so lag der Durchschnitt bei 18%.

Die 1987 von Heyll A et al. veröffentlichte Studie „Low dose cytosine arabinoside in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome“ (33) stellte mit 100% den maximalen Anteil der möglichen Studienteilnehmer dar.

Die minimale Anzahl möglicher Studienteilnehmer mit nur 7 Patienten (0,4%) ergab unsere Analyse bei der 2012 veröffentlichten Studie von Sockel et al. „Lenalidomid maintenance after allogeneic HSCT“ (57).

60% der Studien ließen anhand ihrer Ein- und Ausschlusskriterien nur eine Teilnahme von unter 10% der Patienten zu. Bei ca. 32% der Studien war es möglich, dass zwischen 10% und 50% der Patienten pro Studie hätten teilnehmen können. Die mögliche Studienteilnahme von über 50% der Gesamtkohorte konnte nur bei 8,5%, also 4 der 47 Studien, erreicht werden. Diese wurden alle im Zeitraum von 1987-2002 durchgeführt.

4.4 Vergleich Studienphasen

In einem weiteren Schritt wurde geprüft, ob die jeweilige Studienphase eine Bedeutung für die mögliche Patientenanzahl pro Studie hatte. Dabei lag folgende Verteilung innerhalb der 47 Studien vor: 5 waren Phase-1-Studien (10,6%), 28 waren Phase-2-Studien (60%) und 14 waren Phase-3-Studien (30%).

Mit 21,8% konnten die Phase-2-Studien durchschnittlich am meisten Patienten inkludieren. Nur 6,2% der Patienten der Gesamtkohorte waren im Durchschnitt geeignet für die Phase-1-Studien und nur 9,7% für die Phase-3-Studien.

4.5 Anzahl möglicher Studien pro Patient

In einem weiteren Schritt wurde analysiert, für wie viele der 1809 Patienten der Kohorte im Jahr 2016 die Möglichkeit einer Studienteilnahme bestanden hätte, d.h. in wie viele der 2016 offenen neun Studien sie unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien hätten inkludiert werden können.

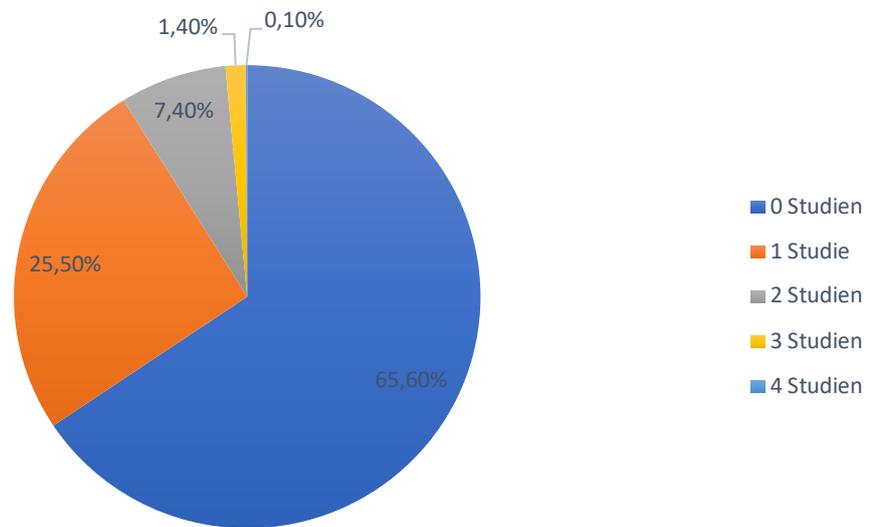
Tabelle 5: Liste offener Studien in 2016 am UKD

Referenznummer	Kurztitel	IIT/Pharma	Passende Patientenzahl in %
69	TRANSATRA	IIT	12,4
72	Imetelstat	Pharma	4,4
76	Eltrombopag	IIT	2,4
73	ACE536-03 Cohorte 2A	Pharma	4,3
73	ACE536-003 Cohorte 2B	Pharma	8,3
67	Decitabine with/without Hydroxyurea	IIT	1,7
54	Vidazaallo	IIT	6,7
56	AZA003	Pharma	2,4
58	Lenalidomid und Azacitidin	IIT	1,8

Abbildung 2: Anzahl möglicher Studienteilnahmen pro Patient im Jahr 2016

Mögliche Studienteilnahme pro Patient

bei 9 aktuell offenen Studien



Nur für 34,4% der 1809 Patienten stand im Jahr 2016 mindestens eine Studie zur Verfügung.

Rund einem Viertel der Patienten konnte genau eine Studie der im Jahr 2016 neun offenen klinischen Studien angeboten werden (im Diagramm orange dargestellt). 7,4% waren nach den Ein- und Ausschlusskriterien für zwei Studien geeignet (graue Farbe im Diagramm). Nur etwas mehr als einem Prozent standen drei Studien zur Verfügung (gelber Bereich im Diagramm). Mehr als drei Studien konnten nur 0,4% (7 Patienten) angeboten werden (hellblauer Bereich im Diagramm).

4.6 Zusammenhang der möglichen Studien pro Patient und einzelnen Kriterien

Es wurde zudem getestet, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der möglichen Studien pro Patient und a) der IPSS-Klassifikation, b) den FAB-Typen, c) den WHO-Typen, sowie d) der Ätiologie MDS und e) der Diagnose einer CMML bestand.

Abbildung 3: Verteilung IPSS-Risikogruppen innerhalb der Patientenkohorte (1809 Patienten)

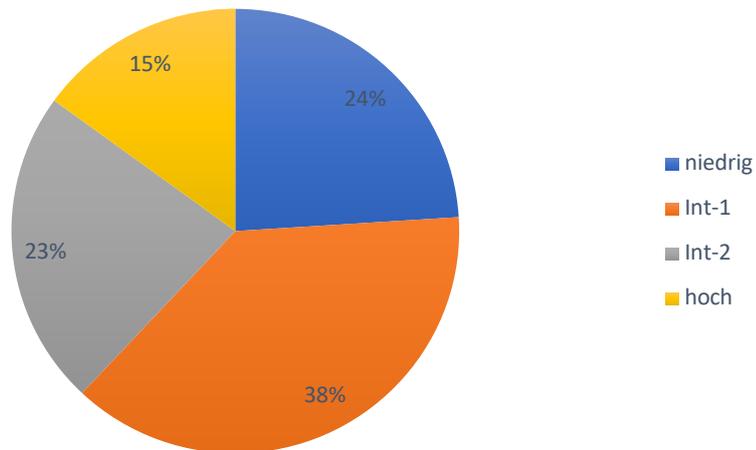
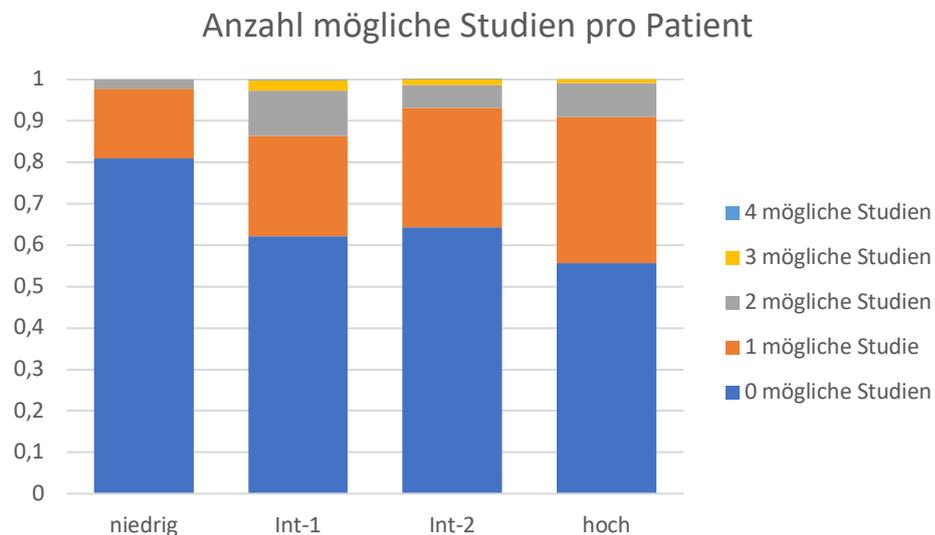


Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Patienten innerhalb der Patientenkohorte auf die IPSS-Risikogruppen.

Abbildung 4: Zusammenhang Anzahl möglicher Studien pro Patient und IPSS-Klassifikation



Wie in Abbildung 4 erkennbar, waren 81% der Patienten nach IPSS mit niedrigem Risiko, 62,2% mit IPSS intermediär-1, 64,3% mit intermediär-2 und 55,6% mit hohem Risiko für keine der neun Studien geeignet (jeweils dunkelblauer Bereich im Balken). Mehr als eine mögliche Studienteilnahme bestand nur bei 2,1% der

Niedrigrisikopatienten. Bei 11% der intermediär-1 Risikogruppe, bei 5,5% der intermediär-2 und bei 8,3% der Hochrisikopatienten war dies der Fall. Der χ^2 -Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem IPSS-Risiko eines Patienten und seiner möglichen Studienteilnahmeanzahl ($p < 0,05$). Die Anzahl möglicher Studien stieg mit dem IPSS-Risiko.

Die Anzahl geeigneter Studien stand ebenfalls im signifikanten Zusammenhang zur FAB-Kategorisierung ($p < 0,05$). Für 69,9% der Patienten mit der Diagnose einer RA, 72,1% mit RARS, 65,1% mit RAEB und 47,5% der Patienten mit RAEB-T stand keine der 9 Studien zur Verfügung. Im Gegensatz dazu hätten 9,9% der RA-kategorisierten Patienten an mehr als einer Studie teilnehmen können. Bei den Patienten mit RARS waren es 5,1%, RAEB 8,9% und bei den RAEB-T-Patienten 6,6%. Über 61% der Patienten mit einer CMML-Diagnose passten in keine der offenen Studien.

Außerdem ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der möglichen Studienanzahl und der WHO-Klassifizierung erkennen ($p < 0,05$).

Von den 191 Patienten mit der Diagnose einer sekundären MDS konnten 87,4% keine der 9 (2016) offenen Studien angeboten werden. In vielen der Studien war eine therapie-assoziierte MDS ein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme, was auch ein möglicher Grund für die hohe Prozentzahl ausgeschlossener Patienten war. Bei den Patienten mit primärer MDS bestand bei 37,5% die Möglichkeit an mindestens einer Studie teilzunehmen. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ätiologie (primäres/sekundäres MDS) und einer möglichen Studienteilnahme ($p < 0,05$).

4.7 Vergleich Ausschluss durch Haupt- bzw. gesamte Kriterien

Um sich diese hohen Ausschlussraten und die immer kleiner werdenden Zahlen der möglichen Studienteilnehmer erklären zu können, wurden in einem nächsten Schritt die Kriterien der einzelnen Studien analysiert und untersucht, ob die dem Charakter der jeweiligen Studie geschuldeten Hauptkriterien oder eher willkürliche Nebenkriterien der Grund für den Ausschluss einer großen Anzahl von Patienten waren. Viele der Studienmedikamente sind nur für Patienten mit speziellen Voraussetzungen z.B. einer bestimmten IPSS-Klassifizierung oder einem Karyotyp sinnvoll. Bei Lenalidomid sind fast immer z.B. der Karyotyp del (5q) und die IPSS-Klassifizierung „niedriges oder mittleres-1 Risiko“ notwendige Hauptkriterien für die

Studienteilnahme. Bei 5-Azacidin und Decitabine können nur Patienten mit mittlerem-2 oder hohem Risiko teilnehmen. Einige Studien setzten auch eine durchgeführte allogene Stammzelltransplantation als Hauptkriterium voraus.

Dabei galt es einmal, die Häufigkeit der Nennung eines bestimmten Kriteriums in Betracht zu ziehen und zudem auch die Ausschlussrate zu ermitteln, d.h. wieviel Prozent der Kohorte durch dieses Kriterium ungeeignet für die Studie war.

Zuerst wurde die prozentuale Teilnehmeranzahl jeder Studie unter Berücksichtigung nur der Hauptkriterien ermittelt. Diese fokussierten sich besonders auf die IPSS-Klassifizierung, FAB-Klassifizierung, den Karyotyp, sowie der Notwendigkeit des Rückfalls nach Stammzelltransplantation.

In Tabelle 5 sind alle 47 Studien und ihre jeweiligen Hauptkriterien aufgelistet.

Tabelle 5: Die 47 klinischen Studien und Hauptkriterien zur In-und Exklusion

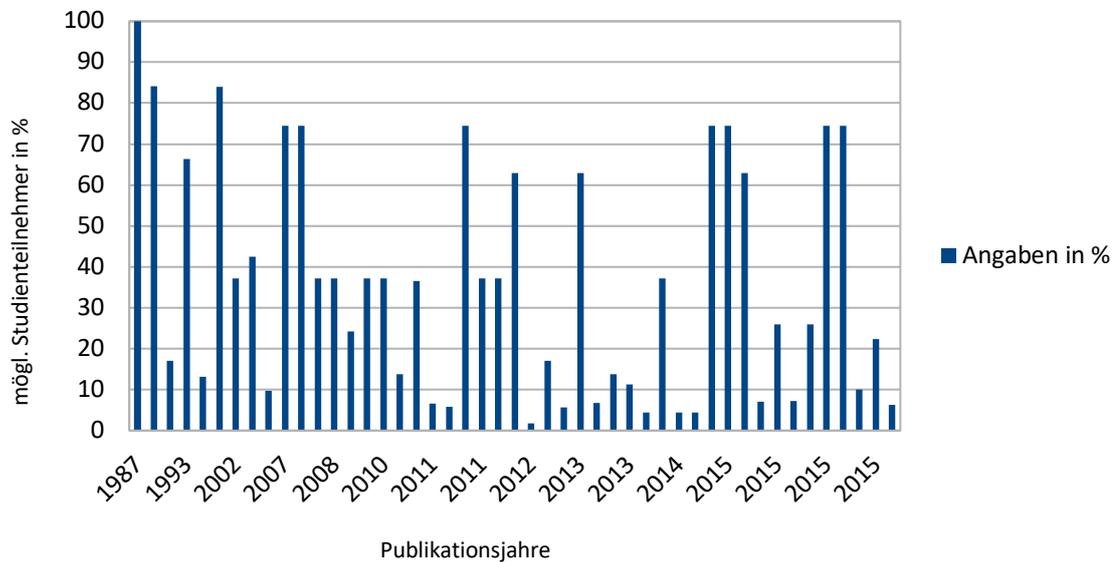
Referenz Nummer	Kurz-Titel der Studie	Haupt-Ein Ausschlusskriterien
PMID: 3476364 (33)	Low Dose Cytosine Arabinoside	-AML -AML nach MDS -AML als Rückfall -Myelodysplasie -CML fortgeschritten -MDS
(34)	Low Dose Cytosine Arabinoside and Chemotherapy	-ausgeprägte Zytopenien (Thrombozyten <50000/ul Granulozyten <1800/ul, Hb <10d/dl)
(35)	Deferiprone	-Ferritin >1000ng/ml
PMID:8219 188 (36)	ATRA	-transfusionsabhängige Anämie (Thrombozytopenie, Neutropenie oder Anämie)
PMID: 11588026 (37)	Chemotherapy followed by stem cell transplantation	-FAB-Klassifikation: RA, RARS, RAEB mit weniger als 10% Blasten im KM und multiplen chromosomalen Abnormalitäten, RAEB-T, CMML mit mehr als $16 \cdot 10^9/l$ Neutrophilen oder AML-MDS
PMID: 11840256 (38)	Thalidomide	-transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie oder Granulzytopenie < 500/ul
PMID:1220 0672 (39)	Two studies chemotherapy	-IPSS: Int-2,high
PMID: 14712285 (40)	Horse ATG/rabbit ATG	-Zytopenien: Thrombozyten <50000/ul oder Neutrophile < 1000/ul, Hb < 10g/dl
PMID: 15785949 (41)	ATRA and Tocopherol-alpha	-isoliertes del(5q) -Hb < 10g/dl, transfusionsabhängige Anämie, Neutropenie <1000/ul, Thrombozytopenie <50000/ul -IPSS: Low, Int-1
PMID:1757 7779 (42)	Bendamustine	-IPSS: Int 1-2, high
PMID: 17264294 (43)	Tipifarnib	-Int 1,2, high
PMID:1755 9141 (44)	Intensive Chemotherapy	-Int-2, high

PMID:1854 8095 (45)	Lonafarnib	-Int-2, high
EUDRA-CT: 2010- 022884-36 (46)	Romiplostim versus Placebo	-IPSS: Low, Int-1 -Hb-Wert <10g/dl -Thrombozytopenie
NCT: 00071799 (47)	Efficacy of Azacitidine	-IPSS: Int-2, high
NCT: 00002926 (48)	Allogeneic versus autologous stem cell transplantation	-IPSS: Int-2, high
(49)	Allogeneic stem cell transplantation for MDS with bone marrow fibrosis	-allogene Stammzelltransplantation -Knochenmarksfibrose
PMID: 21149672 (50)	Antithymocyte Globulin plus Cyclosporine	-IPSS: Low, Int-1 - Patienten müssen Transfusionen erhalten haben oder untransfundierter Hb-Status <8g/dl, Thrombozyten <20000/l, oder Neutrophile < 500/l
NCT:00179 621 (51)	Lenalidomide versus Placebo	-IPSS: Low, int-1 -MDS mit del(5q) mit oder ohne zusätzliche chromosomale Abnormalitäten -Transfusionsabhängigkeit
PMID: 26668126 (52)	Lemon-5	-isoliertes del(5q) -IPSS: Low, Int-1 -Transfusionsabhängigkeit
PMID: 21483003 (53)	Low-dose Decitabine	-IPSS: Int 1-2, high
EudraCT:20 10-018467- 42 (54)	Vidazaallo	-IPSS: Int-2, high oder int-1 mit ungünstigem Karyotyp
PMID:2196 3618 (55)	FLAMSA	-IPSS: Int-2, high
EudraCT: 2012- 002471-34 (56)	Oral Azacitidine	-IPSS: Low, int-1
PMID:2295 2334 (57)	Lenamaint	-allogene Stammzelltransplantation

		-del(5q) Abnormalitäten
PMID: 22419577 (58)	Deferasirox	-Tranfusionsabhängigkeit -Ferritin >1000ng/ml
EudraCT:20 12-003436- 22 (59)	Romidepsin plus 5-Aza	-IPSS: Int-2, high -Behandlung mit 5-Aza für 6 Zyklen und Rezidiv
PMID: 24186004 (60)	Panobinostat	-IPSS: Low, int-1
NCT: 00923234 (61)	Azacitidine and Lenalidomide	-del(5q) Abnormalitäten -IPSS: Int-2, high
PMID: 23314834 (62)	Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions	-Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation
PMID:2307 3603 (63)	Deferasirox	-IPSS: Low, int-1 -Transfusionsabhängigkeit -Ferritin >1000ng/ml
PMID:2554 0937 (64)	Azacitidine and donor lymphocyte infusions after allotrans	-Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation
Eudra-CT: 2013- 001290-24 (65)	Volasertib	-IPSS: Int-2, high
EudraCT:20 13-001153- 27 (66)	AZALENA	-Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation
EudraCT: 2014- 000200-10 (67)	Decitabine with/without hydroxyurea	-CMML nach WHO -WBC >13000/l
PMID: 26400023 (68)	Decitabine versus best supportive care	-IPSS: Int1-2, high
EudraCT: 2014- 001479-30 (69)	TRANSATRA	-IPSS: Int 1-2, high
PMID:2470 6489 (70)	Romiplostim	-IPSS: Low, int-1

NCT: 02562443 (71)	Rigosertib	-Patienten sollen hypomethylierende Agenzien erhalten haben -IPSS: Int-2, high
EudraCT: 2015- 002874-19 (72)	Imetelstat	-IPSS: Low, int-1 -Transfusionsabhängigkeit
(73)	ACE 536-03 Cohorte 2a	-IPSS: Low, int-1 -Ringsideroblasten -Transfusionsabhängigkeit
(73)	ACE 536-03 Cohorte 2b	-IPSS: Low, int-1 -Transfusionsabhängigkeit -keine Ringsideroblasten
PMID:2659 6971 (74)	Decitabine improves progression free-survival	-IPSS: Int1,2, high
EudraCT:20 13-000918- 37 (75)	Eltrombopag or placebo	-IPSS: Int1,2, high
EudraCT:20 10-022890- 33 (76)	Eltrombopag	-Thrombozyten <30000/L -IPSS: Low, int-1
PMID: 29777631 (77)	Kallisto	-IPSS: Low, int-1 -Hb-Wert zwischen 8 und 10g/dl
EudraCt: 2015- 003454-41 (78)	ACE 536-001	-IPSS: Low, int1,2 -Ringsideroblasten >15% (RARS, RCMDRS) -transfusionsabhängige Anämie

Abbildung 5: Prozentuale Teilnehmeranzahl unter Berücksichtigung nur der Hauptkriterien im Verlauf der Zeit.

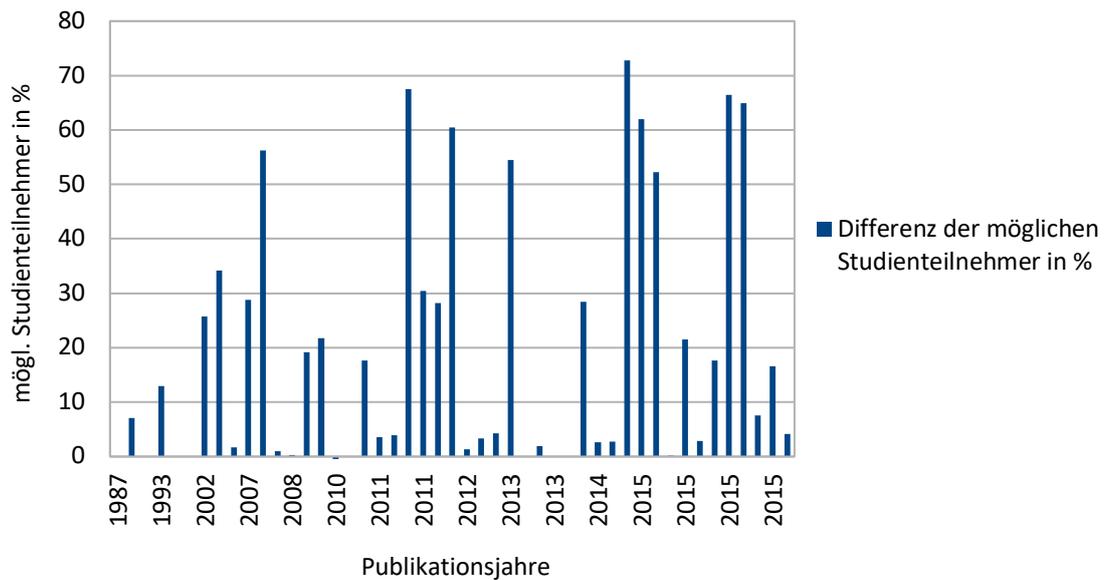


Mit einem Durchschnitt von mehr als 36% war die prozentuale Einschussrate unter Berücksichtigung nur der Hauptkriterien etwa doppelt so hoch, wie unter Berücksichtigung aller Kriterien, also auch der Nebenkriterien, der jeweiligen Studien (Abbildung 5). Zum Vergleich lag der Durchschnitt des möglichen Anteils in den Studien vor 2000 bei 66,9% (5% mehr als bei Berücksichtigung aller Kriterien), in den Studien von 2000-2010 bei 42% (Differenz von 15%) und bei den aktuelleren Studien nach 2010 bei ca. 30% (Differenz von 23,4%). Das Maximum lag bei 100%, das Minimum bei 2,9%. Abbildung 6 zeigt die Differenz der prozentual möglichen Studienteilnehmeranzahl, die sich aus dem Vergleich der Inklusionsrate bei Berücksichtigung aller Kriterien mit der Berücksichtigung nur der Hauptkriterien ergab. Auch hier lässt sich deutlich erkennen, dass die prozentualen Differenzen der Inklusionsraten im Verlauf der Publikationsjahre zugenommen haben, was durch eine höhere Differenz in den aktuelleren Studien erklärt war.

In den Studien, die bis einschließlich 2010 veröffentlicht wurden, betrug die durchschnittliche prozentuale Abweichung 11,8%, wohingegen sie in den Studien von 2011-2016 mit 23% mehr als das Doppelte umfasste. So lässt sich in Abbildung 6 deutlich erkennen, dass im Verlauf der Zeit immer mehr Patienten durch Nebenkriterien von Studien ausgeschlossen wurden.

Die Differenz der Inklusionsraten, die sich aus dem Unterschied der möglichen Kohorte bei Beachtung aller Kriterien im Vergleich zu den Hauptkriterien ergab, betrug bei den IIT-Studien 16,5%, bei den Pharma-Studien lag sie bei 24,9%.

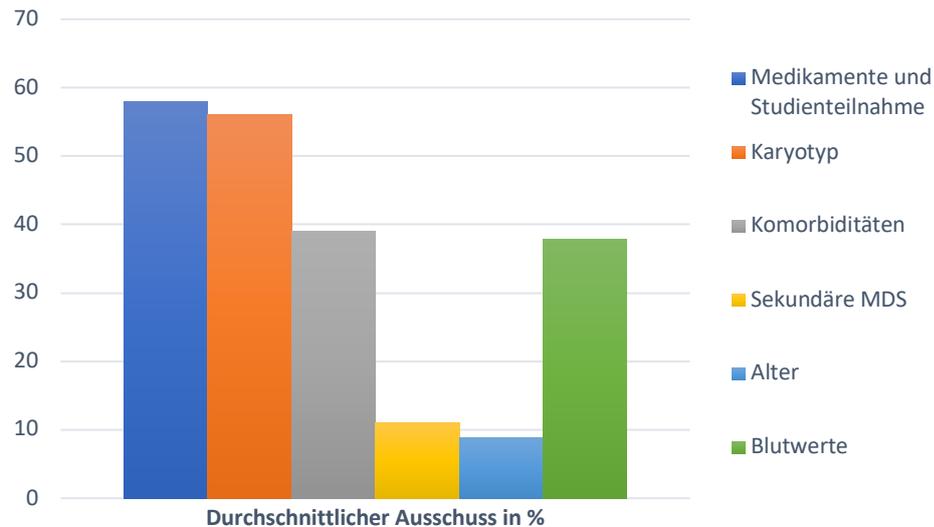
Abbildung 6: Differenzen der Inklusionsraten (gesamte Kriterien/nur Hauptkriterien).



4.8 Analyse der einzelnen Kriterien

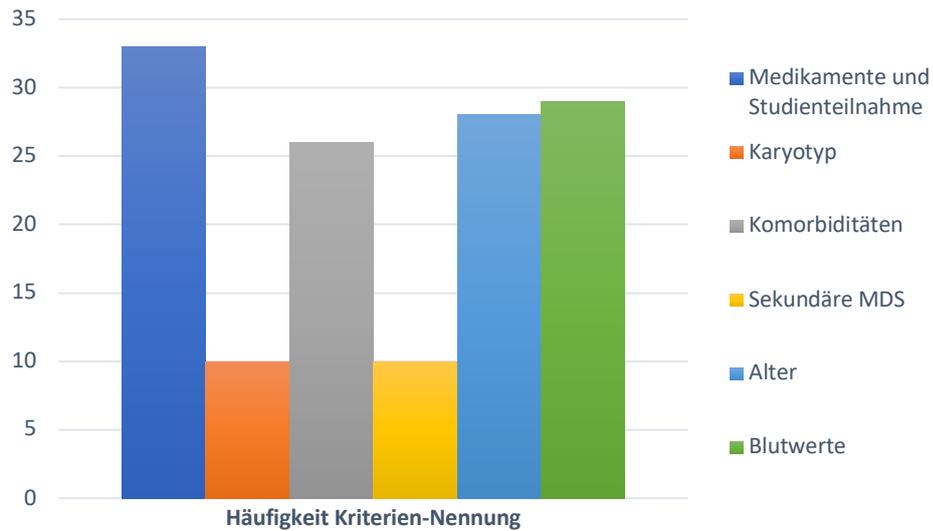
In einem weiteren Schritt wurden die zwei Fragestellungen: a) Wieviel Prozent der Gesamtkohorte wurde jeweils durch ein bestimmtes Kriterium von der Teilnahme ausgeschlossen und b) wie häufig wurde dieses Kriterium innerhalb der 47 Studien genannt, behandelt. Dabei umfasste die Analyse folgende In- und Exklusionskriterien: Komorbiditäten, Karyotyp, frühere Therapien oder Studienteilnahmen, Alter sowie die Ätiologie (primäre oder sekundäre MDS).

Abbildung 7 zeigt die durchschnittlichen Ausschlussraten für jedes Kriterium im Vergleich.

Abbildung 7: Durchschnittliche Ausschlussraten durch Kriterien im Vergleich

Frühere durchgeführte Therapien, die frühere Einnahme von Medikamenten bzw. Studienteilnahmen schlossen mit ca. 58% am meisten Patienten von klinischen Studien aus. Dieses Kriterium umfasste zwei verschiedene Voraussetzungen innerhalb der Studien. Einmal gab es Studien, die eine abgeschlossene Therapie wie eine Stammzelltransplantation oder Medikamente als „Muss“ vorschrieben. Dem gegenüber standen die klinischen Studien, bei denen eine erfolgte Therapie oder andere frühere Studienteilnahmen zum Ausschluss führten. Durchschnittlich wurde durch ein „Muss-Kriterium“ 77% der Gesamtkohorte von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Bei den Kriterien, die eine frühere Therapie oder Medikamenteneinnahme verboten haben, waren es nur 44%. Mit 56% durchschnittlicher Ausschlussrate folgte das Kriterium des Karyotyps, wobei zu beachten ist, dass die Voraussetzung eines del (5q), die in einigen Studien nur ca 11% der Teilnehmer zuließ, diese Prozentangabe entscheidend beeinflusste. Zusätzliche Komorbiditäten (Infektionen, abnormale Leberwerte, renale Dysfunktionen, neurologische Abnormalitäten, Splenomegalie, Vitamin B 12 Mangel, Folat Mangel, Eisenmangel, solider Tumor, Thrombosen, Herz- und Lungenerkrankung, Diabetes) waren die Ursache für den Ausschluss von durchschnittlich 39% der Patienten. 37,8% der Patienten wurden durch das Kriterium der Blutwerte durchschnittlich von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Kleinere prozentuale Exklusionsraten wurden durch das Kriterium der primären MDS als Inklusions-Voraussetzung (11,2%), sowie eine Alterseinschränkung (9%) erzielt, wobei in 23 Studien nur eine Altersbeschränkung von >18 Jahren vorgeschrieben war (Ausschluss 0,4%).

Abbildung 8: Häufigkeit der Kriterien-Nennung innerhalb der 47 Studien



Betrachtet man zusätzlich die Häufigkeiten der einzelnen Kriterien, so waren das Alter, Komorbiditäten, die Blutwerte, sowie frühere Therapien und Studienteilnahme die am meisten genannten Einschränkungen (siehe Abbildung 8). Der Karyotyp sowie die primäre/sekundäre MDS wurden nur jeweils bei 10 der 47 Studien als Kriterium aufgeführt.

Vergleicht man nun beide Faktoren, so hatte der Karyotyp auf der einen Seite eine hohe durchschnittliche Ausschlussrate (56%), wurde jedoch in weniger als einem Viertel aller Studien genannt. Die Alterseinschränkung auf der anderen Seite schloss im Durchschnitt nur ca. 9% aus, wurde aber in 60% der Studien aufgelistet.

Tabelle 7: Detaillierte Gründe für den Studienausschluss in % durch einzelne Kriterien. Die Pharmastudien sind grau markiert

Studie und Referenznummer	Geeignete Patienten in %	Ausschluss durch Komorbiditäten in %	Ausschluss durch Medikamentengabe/ Studienteilnahme in %	Ausschluss durch sekundäre MDs in %	Ausschluss durch Alter in %	Ausschluss durch Karyotyp in %	Ausschluss durch Blutwerte in %	Geeignete Patienten nach Hauptkriterien in %	Ausschluss durch Nebenkriterien in %
1 (33)	100	0	0	0	0	0	0	100	0
2 (34)	77	4,8	0	11,2	0	0	18,7	81,3	4,3
3 (35)	17,1	0	0	0	0	0	82,9	17,1	0
4 (36)	53,5	29,9	0	0	0	0	23,6	76,4	22,9
5 (37)	13,1	0	46,9	0	69	0	0	14,1	1
6 (38)	84	0	0	0	0	0	16	84	0
7 (39)	11,4	0	0	0	69	0	23,6	37,1	25,7
8 (40)	8,2	51,2	32	0	0,4	0	19,8	80,2	72
9 (41)	8	0	0	0	0,4	88,2	19,8	9,7	1,7
10 (42)	45,6	0	0	0	0	0	21,4	74,4	28,8
11 (43)	18,2	32,4	17,8	11,2	0,4	0	18	74,4	56,2
12 (44)	38,3	34,3	0	0	30,8	0	0	43	4,7
13 (45)	36,8	9	0	0	0	0	0	43	6,2
14 (46)	5	66,8	62,4	11,2	0,4	0	43,7	24,2	19,2
15 (47)	15,4	0	21,5	11,2	0,4	0	43,7	43	27,6
16 (48)	45,3	0	46,9	0	0	0	23,6	46	0,7
17 (49)	10,5	8,7	86	0	0	0	0	10,5	0
18 (50)	18,9	9,3	0	11,2	0,4	0	36,2	36,6	17,7
19 (51)	3	9	74,4	0	0,4	82,2	23,7	6,6	3,6
20 (52)	1,9	51,2	0	0	0,4	88,3	27,2	5,8	3,9
21 (53)	6,9	51,2	33,4	0	30,8	0	0	74,4	67,5
22 (54)	6,7	33,3	0	0	30,8		0	43,5	36,8
23 (55)	8,9	0	53,5	0	0,4	-	0	43	34,1
24 (56)	2,4	56,6	25,4	11,2	0,4	0	21,2	62,9	60,5
25 (57)	0,4	0	86	0	0	82,2	0	1,7	1,3

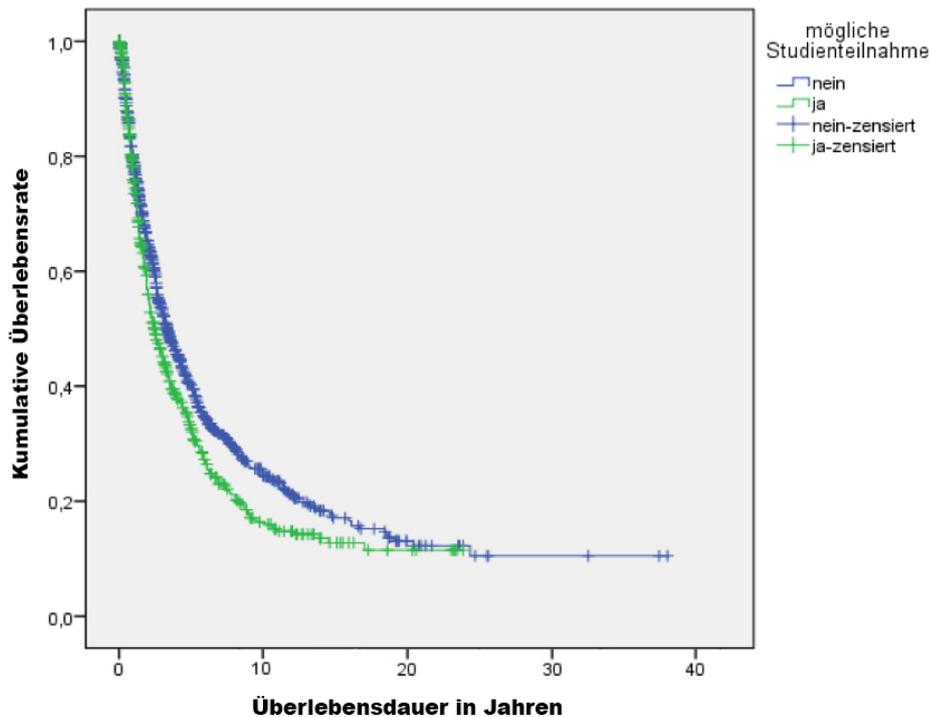
26 (58)	13,8	8,7	0	0	0	0	82,9	17,1	3,3
27 (59)	1,3	25,6	89	0	0,4	0	1,9	5,6	4,3
28 (60)	8,4	0	69,5	0	0	0	29,2	62,9	54,5
29 (61)	6,7	0	0	0	0,4	82,2	0	6,7	0
30 (62)	6,7	36	56	0	0,4	0	0	13,8	7,1
31 (63)	11,3	0	55,2	0	0,4	0	82,9	11,3	0
32 (64)	4,4	0	86	0	0,4	0	0	4,4	0
33 (65)	8,7	56,5	46,4	0	0,4	0	0	43	34,3
34 (66)	1,8	56,6	86	0	0	0	0	4,4	2,6
35 (67)	1,7	25,6	56	0	0,4	0	82,4	4,4	2,7
36 (68)	1,9	0	33,4	0	30,8	63,5	0	74,4	72,8
37 (69)	12,4	51,2	23,3	0	0,4	0	1,9	74,4	62
38 (70)	10,6	27,9	0	0	0	0	42,6	62,9	52,3
39 (71)	6,9	0	87,5	0	0	0	0	7,1	0,2
40 (72)	4,4	56,5	93,3	0	0,4	0	33,4	25,9	21,5
41 (73)	4,3	33,3	75,7	11,2	0,4	0	83,1	7,2	2,9
42 (73)	8,3	33,2	75,7	11,2	0,4	0	35,8	25,9	17,6
43 (74)	8	18,6	33,4	0	30,8	43,7	0	74,4	66,4
44 (75)	9,5	33,2	49,7	0	0,4	0	29,1	74,4	64,9
45 (76)	2,4	47,3	23,3	11,2	0,4	0	74,9	10	7,6
46 (77)	5,7	71,1	44,2	11,2	0	11,4	58,4	22,3	16,6
47 (78)	2,2	56,4	94,9	11,2	0,4	17,7	38,7	6,3	4,1

Tabelle 7 zeigt im Detail die Hauptgründe, die für jede einzelne Studie zum Ausschluss der Patienten geführt haben und wieviel Prozent der Patienten durch Nebenkriterien ausgeschlossen wurden. Es wurde deutlich, dass mit den Jahren der prozentuale Ausschluss durch Nebenkriterien immer weiter angestiegen ist. Zudem ist auffällig, dass eine medikamentöse Vorbehandlung und/oder eine vorausgegangene Studienteilnahme, insbesondere in den letzten Jahren und bei den Pharmastudien eine große Anzahl von Patienten aus Studien ausgeschlossen hat.

4.9 Zusammenhang der Überlebenszeit und möglicher Studienteilnahme

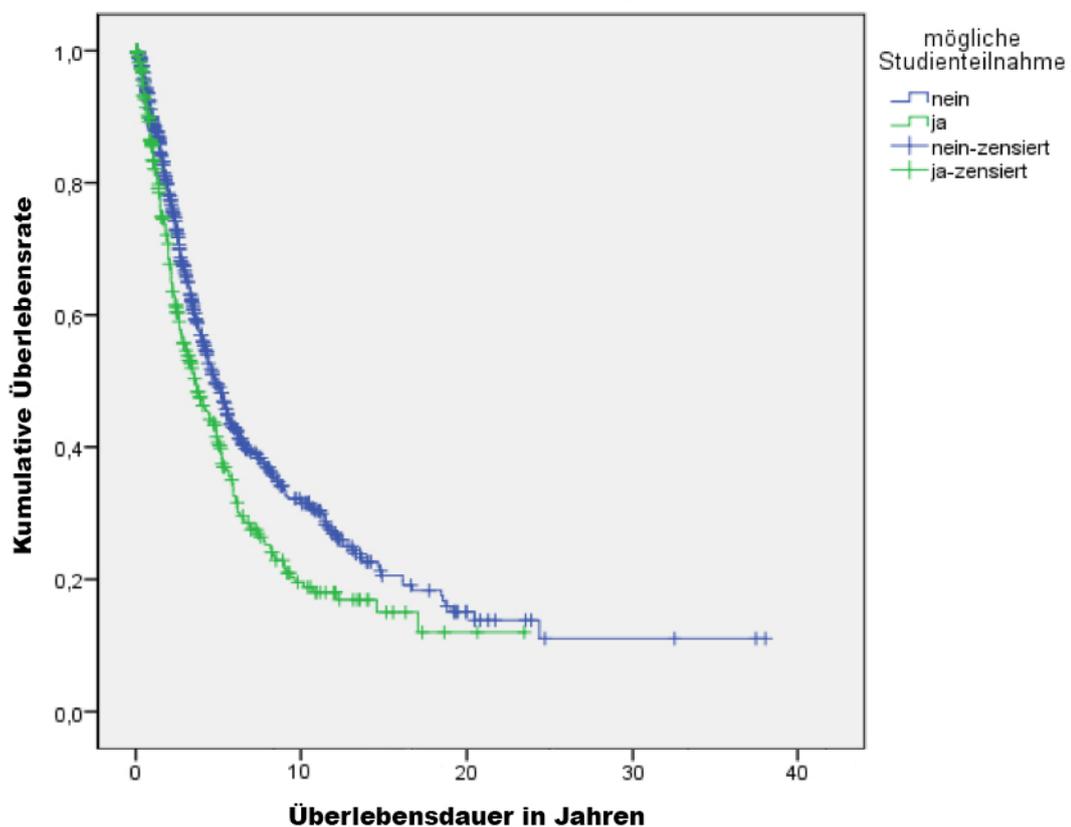
Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebensanalysen stellte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der Überlebenszeit und einer möglichen Studienteilnahme heraus (siehe Abbildung 9). Die durchschnittliche Überlebenszeit war bei einer möglichen Studienteilnahme geringer. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass, wie oben beschrieben, die Wahrscheinlichkeit der Studienteilnahme mit dem IPSS Risiko angestiegen ist und auch mehr Hochrisikopatienten mit einer kürzeren Überlebenszeit in die Studien passten.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit und ohne Möglichkeit einer Studienteilnahme



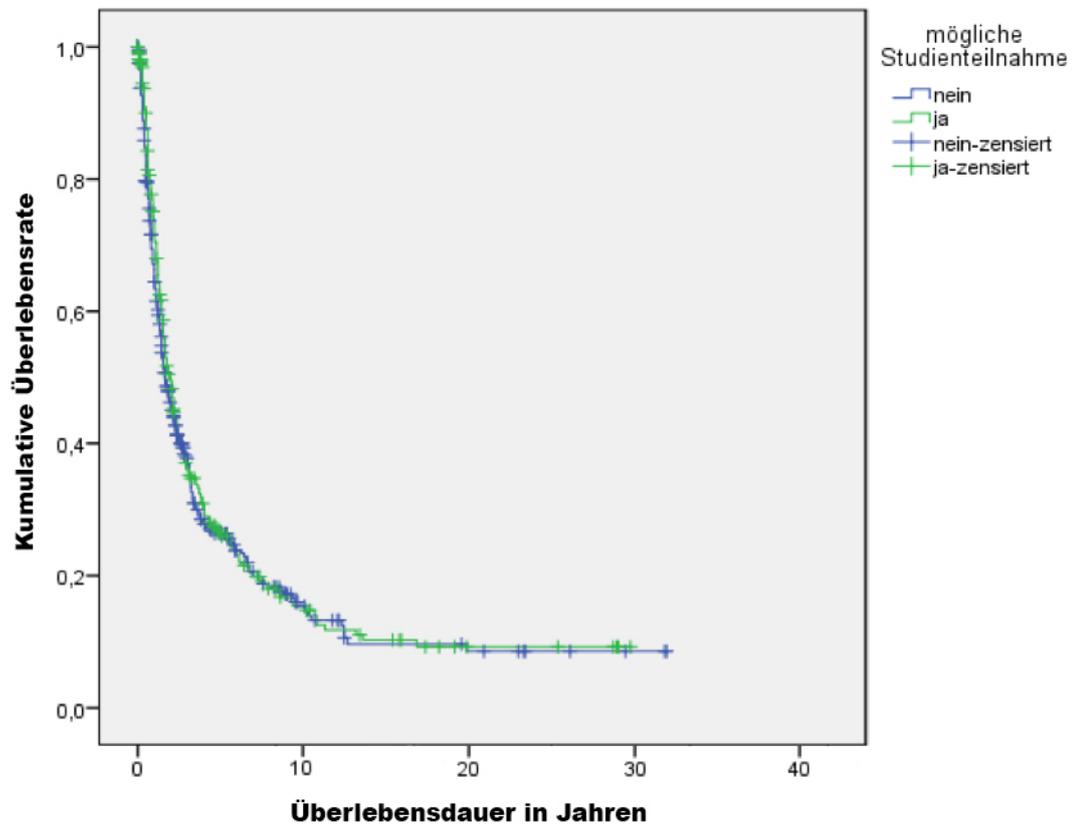
In einem nächsten Schritt wurde der Zusammenhang der Überlebenszeit und möglicher Studienteilnahme innerhalb der unterschiedlichen IPSS-Klassen analysiert. Bei den Patienten, die nach IPSS dem niedrigen oder mittleren Risiko zugeordnet waren, bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und einer möglichen Studienteilnahme ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 10). Die Patienten mit einer möglichen Studienteilnahme zeigten kürzere Überlebenszeiten. Es ist möglich, dass bei diesen mehr Risikoparameter als Einschlusskriterien zur Studienteilnahme vorlagen, die mit einem kürzeren Überleben verbunden waren.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der niedrig- oder intermediär-1 Risiko- Patienten nach IPSS mit und ohne Möglichkeit einer Studienteilnahme



Bei Patienten mit einem intermediären-2 oder hohem Risiko nach IPSS bestand kein signifikanter Zusammenhang der Überlebenszeit und der Möglichkeit einer Studienteilnahme ($p = 0,468$) (siehe Abbildung 11). Es waren vermutlich die gleichen Risikoparameter, die die Patienten in die IPSS-Klassen von höherem Risiko einteilten, wie die, die sie in die Studien für Hochrisikopatienten einschlossen, sodass eine potentielle Studienteilnahme keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zeigte.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der intermediär-2 oder Hochrisiko-patienten nach IPSS mit und ohne Möglichkeit einer Studienteilnahme



Abschließend wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen einer möglichen Studienteilnahme und dem Übergang in eine AML bestand.

Sowohl bei den Patienten mit niedrigem- oder intermediärem-1 Risiko nach IPSS (siehe Abbildung 13; $p=0,864$), als auch bei denen mit intermediärem-2 oder hohem Risiko (siehe Abbildung 12; $p=0,072$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Zeitspanne bis zum Übergang in eine AML in Abhängigkeit von einer möglichen Studienteilnahme.

Abbildung 12: Zeitspanne in Jahren bis zum Übergang in eine AML mit und ohne mögliche Studienteilnahme bei Patienten mit intermediärem-2 oder hohem Risiko nach IPSS

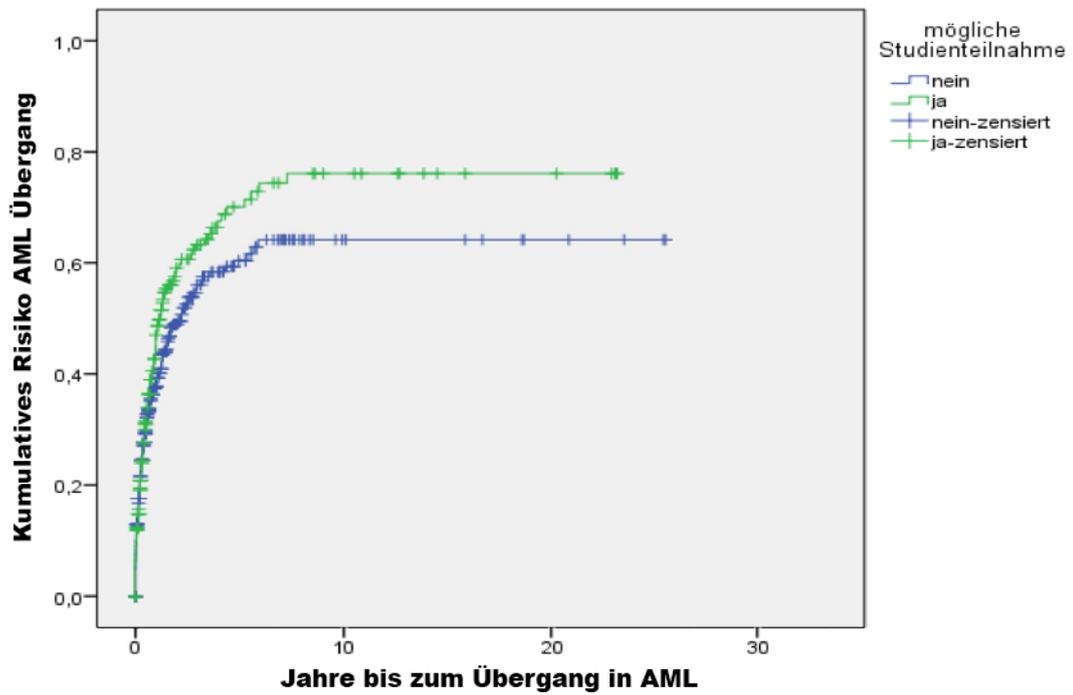
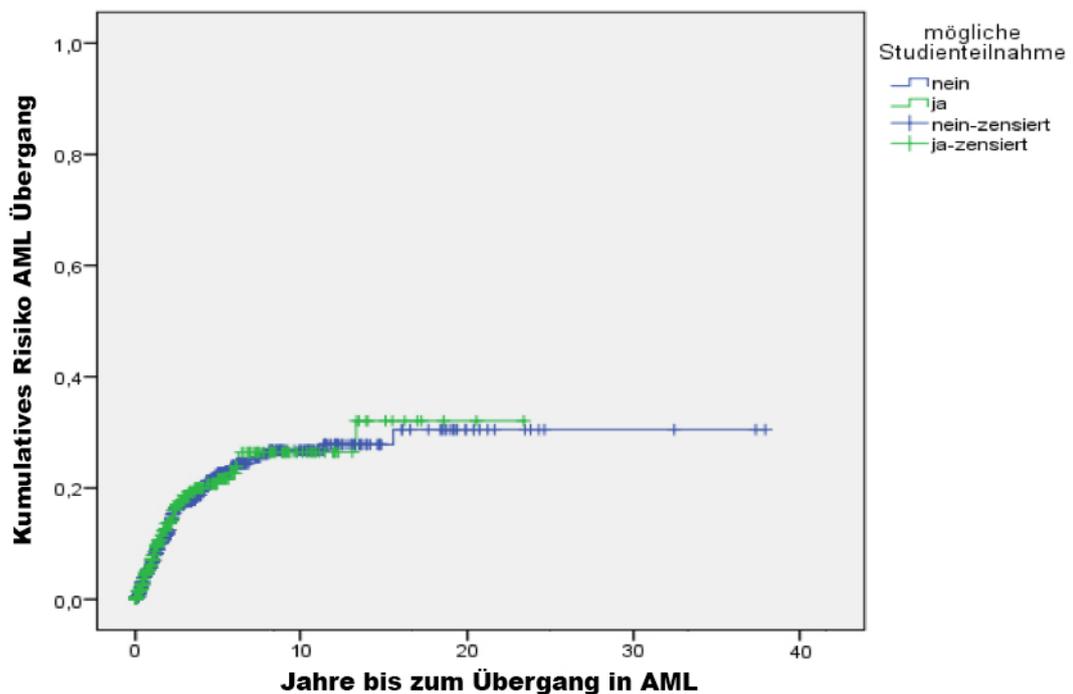


Abbildung 13: Zeitspanne in Jahren bis zum Übergang in eine AML mit und ohne mögliche Studienteilnahme bei Patienten mit niedrigem oder intermediären-1 Risiko nach IPSS



5. Diskussion

In der Europäischen Union sind derzeit nur vier Medikamente zur Behandlung der MDS zugelassen. Neben 5-Azacitidin (Vidaza) ist es eine Therapie mit Lenalidomid für del(5q)-Patienten und zum Dritten eine Therapie mit Deferasirox für Patienten mit Eisenüberladung. Seit Mai 2017 ist zudem Epoetin-Alpha zugelassen worden (80).

Anhand dieser eingeschränkten Therapiemöglichkeiten kann nur etwa einem Drittel der Patienten einer großen Kohorte eine geeignete Therapiemaßnahme angeboten werden oder sie können nur Transfusionen erhalten. Etwa zwei Drittel der MDS-Patienten kann nicht mit passenden Medikamenten geholfen werden und sie sind auf eine Behandlung innerhalb klinischer Studien angewiesen.

Vor dem Hintergrund, dass etwa zwei Drittel der Patienten eine Studienteilnahme als letzte Chance auf eine Therapiemaßnahme zur Verfügung steht, wurde in dieser Arbeit analysiert, inwieweit die Studien patientenbezogen und anwendbar sind und auch den alltagsbezogenen klinischen Bedarf an Therapien für MDS Patienten decken. In diesem Sinne ist auch eine Bewertung der internen und externen Validität sehr wichtig. Die interne Validität, die eine Aussage darüber trifft, inwieweit das gemessen wird, was gemessen werden soll und das Auftreten von Störvariablen entdecken soll, wird durch maximale Kontrolle sowie Verschärfung der Kriterien zur Studienteilnahme erreicht. Die interne Validität ist Voraussetzung der externen Validität. Gerade diese maximale Kontrolle könnte jedoch auch die Ursache dafür sein, dass die experimentelle Situation künstlich, realitätsfern und nicht für viele Patienten zugänglich wird. Die externe Validität verdeutlicht an dieser Stelle, inwiefern die Ergebnisse der Untersuchungsanordnung auf den Alltag übertragbar und anwendbar sind. Oft wird durch eine Erhöhung der internen Gültigkeit durch verstärkte Kontrolle eine schlechtere Übertragbarkeit auf die Wirklichkeit erzielt. Es ist besonders wichtig, ein vertretbares Maß zwischen diesen Faktoren herzustellen (81).

Mit der Frage, inwiefern das Ausmaß der internen Validität der 47 Studien des Düsseldorfer MDS Zentrums, die im Zeitraum von 1987-2016 publiziert wurden, durch ihre Ein- und Ausschlusskriterien patientenbezogen gestaltet ist, wurde zunächst analysiert, wie viel Prozent der Gesamtkohorte in jede einzelne Studie gepasst hätte. Bei der Analyse wurde eine Patientenkohorte innerhalb des Düsseldorfer MDS Registers mit gleichbleibenden Bedingungen simuliert, die lebendig und bereit zur Studienteilnahme war, sodass einzig die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien die veränderbaren Variablen und somit Grund für die unterschiedlich hohe

Teilnehmeranzahl innerhalb der Studien waren.

Es ist deutlich geworden, dass im Verlauf der Zeit die Studien immer mehr Patienten ausgeschlossen haben. Obwohl auch die Anzahl der Studien mit den Jahren zunahm und mehr Daten besonders aus dem Studienzeitraum ab 2015 vorlagen, zeigte sich dieses Gefälle der Teilnehmeranzahl deutlich, sodass im Vergleich zu den früheren Studien die mögliche Teilnehmeranzahl um fast 90% abgenommen hat.

Zwar gab es Studien, die mit den notwendigen Bedingungen eines Rückfalls nach allogener Stammzelltransplantation oder dem Karyotyp del(5q) die Teilnahme an eben dieser sehr einschränkte. Diese Studien waren jedoch auf den ganzen Zeitraum verteilt und nicht alleiniger Grund des starken Abfalls der Teilnehmerquote. Es waren vermutlich die immer enger gefassten Kriterien, die den Patienten den Zugang zu den klinischen Studien und damit die Möglichkeit auf eine Therapie verwehrten.

Die 47 analysierten Studien umfassten Investigator Initiated Studien und Pharma-Studien, sodass ein Vergleich innerhalb der beiden Gruppen möglich war. Die 32 IIT-Studien überwogen zwar in ihrer Anzahl, dennoch konnte eine deutliche Diskrepanz in der durchschnittlichen Teilnehmeranzahl ausgemacht werden, sodass bei den Pharma-Studien mit 10% nur durchschnittlich halb so viele Patienten hätten teilnehmen können. Ein möglicher Grund für die strengeren Einschlusskriterien und die damit verbunden geringeren Anzahlen von möglichen Patienten könnte sein, dass bei den IIT Studien der Sponsor kein kommerzielles Unternehmen ist im Gegensatz zu den Pharma-Studien, die mit dem untersuchten Produkt wirtschaftliche Verwendungszwecke verfolgen. Wird die klinische Studie durch einen kommerziellen Sponsor initiiert, so handelt es sich in der Regel um ein profitorientiertes Projekt, bei dem das Hauptziel die Zulassung und Vermarktung eines Produktes ist (82). Somit könnte eine enger gefasste Patientenkohorte mit einheitlicheren und passenderen Parametern möglicherweise die Wirkungsweise eines Medikamentes besser darstellen und somit dem Pharma-Unternehmen nutzen, aber nur für eine sehr geringe, selektierte Patientenkohorte zugänglich sein.

Auch im Hinblick auf den Zusammenhang von Studienphase und möglicher Teilnehmeranzahl ließen sich deutliche Differenzen feststellen. Die meisten von uns analysierten Studien waren Phase-2-Studien (27 Studien), 15 waren Phase-3-Studien und nur 5 Phase-1-Studien. Wie zu erwarten war, schlossen die Phase-3-Studien, die

oft unter praxisnahen Bedingungen die Patienten noch engmaschiger kontrollieren, um das Risiko für die Probanden gering zu halten, mit etwa 10% im Durchschnitt, weniger als die Hälfte der durchschnittlichen Phase-2-Studien (21,9%) ein. Sie waren vorwiegend aktueller und wurden im Zeitraum von 2009-2015 publiziert. 4 der Phase-3-Studien waren Pharma-Studien, sodass eine annähernd gleichmäßige Verteilung der Phase-3-Studien auf IIT und Pharma-Studien vorlag. In Phase-1-Studien liegen in der Regel noch keine Erfahrungen mit der neuen Therapie, der Sicherheit und Verträglichkeit sowie Dosierung des Wirkstoffes am Menschen vor (83), sodass nicht verwunderlich ist, warum an den 5 von uns analysierten Studien im Durchschnitt nur etwa 6% der Gesamtkohorte hätten teilnehmen können, um durch strengere Kriterien das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.

Innerhalb der neun offenen klinischen Studien im Jahr 2016 war es anhand der strengen Ein- und Ausschlusskriterien für 65,6% der Patienten nicht möglich an einer Studie teilzunehmen. Die ermittelte Zahl von 615 (33,9%) der 1809 Patienten, die überhaupt zu einer Studie zugelassen worden wären, ist ohne Berücksichtigung weiterer Hindernisgründe, wie dem persönlichen Wunsch der Patienten, möglicherweise notwendige Verhütung, sowie Allergien oder psychische Erkrankungen entstanden. Wegen eines relativ hohen Alters sind viele Patienten auch nicht mehr mobil und ihnen fehlt die Möglichkeit der regelmäßigen Anreise zu Zentren, die innerhalb einer Therapie oft über Wochen oder Monate stattfinden sollte. Diese Faktoren würden sicher zu einem zusätzlichen Ausschluss einiger Patienten führen und die Anzahl der möglichen Studienteilnahmen noch einmal reduzieren.

Im Vergleich zu der Studie von Nachtkamp et al. (Abstract 2013 in Berlin) lassen sich ähnliche Ergebnisse konstatieren (84). Damals konnte ebenfalls rund 35% einer Gesamtkohorte die Therapie innerhalb mindestens einer klinischen Studie angeboten werden, sodass man 2016 - drei Jahre später - von einem gleichbleibenden Zustand sprechen konnte. Hauptausschlusskriterien waren damals die Diagnose einer CMML, eines therapieassoziierten MDS oder eine bereits erfolgte Vortherapie. Allerdings wurden 2013 nur sechs und nicht wie in der vorliegenden Arbeit 2016 neun mögliche offene Studien analysiert, was die Wahrscheinlichkeit mindestens einer passenden Studie zusätzlich hätte erhöhen können. Dies zeigt sehr deutlich, dass die Einschlusskriterien der Studienlandschaft keineswegs den realen Bedarf der MDS-Patienten abbilden. Diese Erkenntnis kann damals wie heute gleichzeitig als Appell an alle verstanden werden, die an der Konzeption neuer Studien für MDS-Patienten

beteiligt sind, diesen Aspekt zu berücksichtigen.

In einem nächsten Schritt wurde untersucht, ob die verschiedenen Risikoprofile der Patienten in Zusammenhang mit der Anzahl der möglichen Studienteilnahmen pro Patient gestanden haben. Es ist deutlich geworden, dass Patienten mit einer höheren IPSS-Risikogruppe mehr Studien hätten angeboten werden können. Bei den Niedrigrisikopatienten waren es 81%, von den Hochrisikopatienten bestand nur bei 51% keine Möglichkeit einer Studienteilnahme. Keinem der Patienten, die einem niedrigen Risiko zugeteilt waren, konnten mehr als zwei Studien angeboten werden, wobei bei den Patienten vom mittlerem und hohem Risikoprofil bis zu vier Studien möglich waren. Dieser hohe Anteil der Patienten mit einem niedrigen Risiko nach IPSS, dem keine einzige Studie zur Verfügung stand, war zudem ungewöhnlich, da von den sieben aktuellen Studien, bei denen eine IPSS-Kategorisierung als Kriterium genannt wurde, fünf das Kriterium „niedriges Risiko oder intermediär-1“ vorgaben. Diese Verteilung war repräsentativ, da auch von allen der 47 analysierten Studien mehr als doppelt so viele Studien das Kriterium „niedriges Risiko oder intermediär-1“ voraussetzten im Vergleich zu den Kriterien „intermediär-1,2 oder hohes Risiko“ oder „intermediär-2, hohes Risiko“. Daraus lässt sich jedoch vermuten, dass es nicht die vorgegebene IPSS-Kategorisierung ist, sondern zusätzliche Kriterien, die viele Patienten ausschließen. Innerhalb der Kohorte von 1809 Patienten des Düsseldorfer MDS Registers hätte ein Risikoprofil von „niedrig oder intermediär-1“ nach IPSS als Vorgabe nur 37% ausgeschlossen. Die durchschnittliche Teilnahme der Patienten innerhalb der Studien, die „niedriges oder intermediär-1“ Risikoprofil nach IPSS als Einschlusskriterien angaben, betrug jedoch nur 6,7% und somit hätten weitere Faktoren den Ausschluss vieler Patienten begründet. Zwar hat das Kriterium „intermediär 1-2, hohes Risiko“ auch drei Gruppen eingeschlossen, dennoch war hier die durchschnittlich mögliche Teilnehmeranzahl mit etwa 14,6% mehr als doppelt so hoch und auch bei den „intermediär-2, hohes Risiko“ Studien lag sie mit fast 8% höher als bei den „niedriges Risiko, intermediär-1“ Studien.

In einem weiteren Schritt wurden die einzelnen Kriterien, sortiert nach Hauptkategorien, analysiert, mit der Fragestellung, welche Kriterien besonders viele Patienten von der Studienteilnahme abgehalten haben. Im Vergleich zu den oben beschriebenen prozentualen Teilnehmeranzahlen bei Beachtung aller genannten Kriterien der jeweiligen Studie, ergaben die Auswertungen unter Berücksichtigung nur

der Hauptkriterien deutliche Differenzen. Die Hauptkategorien waren fast immer die IPSS- und FAB-Klassifizierung. In einigen Studien, bei denen entscheidende Kriterien genannt wurden, die ohnehin einen Großteil der Kohorte ausschlossen, wie z.B. die Voraussetzung eines del(5q) Karyotyps oder einer absolvierten Stammzelltransplantation, war die Differenz der möglichen Teilnehmeranzahl gering, da die Nebenkriterien nicht sehr ins Gewicht fielen. Unter Beachtung nur der Hauptkriterien passten etwa 36% im Durchschnitt in die jeweiligen Studien, was der doppelten Anzahl der Patienten nach den gesamten Kriterien entsprach.

Welche zusätzlichen Kriterien führten also zu einem derartig hohen Ausschluss an Patienten und sind diese Kriterien notwendig für den Erfolg der Studie?

Welchen Einfluss das jeweilige Kriterium auf den Ausschluss der Patienten hatte, wurde zum einen durch die Häufigkeit der Nennung innerhalb der 47 Studien und zum anderen durch die durchschnittliche Ausschlussquote durch das jeweilige Kriterium deutlich. Unter Beachtung dieser beiden Punkte stellte sich heraus, dass der vorgegebene Karyotyp (56%), frühere Medikamenteneinnahme oder Studienteilnahme (58%), zusätzliche Komorbiditäten (39%) und Blutzellparameter (38%) die höchsten durchschnittlichen Ausschlussraten begründeten. Aufgrund dieser hohen durchschnittlichen Ausschlussraten und vor dem Hintergrund zukünftig mehr Patienten in klinische Studien miteinbeziehen zu wollen, ist es notwendig zu hinterfragen, ob diese Kriterien für die Durchführung einer Studie wirklich bedeutsam sind.

Der Karyotyp hinderte im Durchschnitt zwar 56% an der Studienteilnahme, wurde aber bei nur 11 Studien genannt. Bei der Hälfte dieser Studien war die Voraussetzung eine isolierte del(5q) Anomalie, was nur 11 % der gesamten Patientenkohorte inkludiert hätte, jedoch eine notwendige Voraussetzung für die jeweilige Studie war, da auch nur diese Zielgruppe Verwendung finden sollte.

Ein Ansatzpunkt, um mehr Patienten die Möglichkeit einer Studienteilnahme zu geben, könnte darin bestehen, die beiden Bedingungen der zusätzlichen Komorbiditäten und der früheren Studienteilnahme bzw. Medikamenteneinnahme weiter zu fassen, da sie beide in mehr als 25 Studien genannt werden und somit eine entscheidende Rolle für die hohen Ausschlussraten spielten. Besonders in den aktuelleren Studien wurden immer häufiger die Kriterien der zusätzlichen Komorbiditäten und früheren Medikamenteneinnahme und ähnliche Nebenkriterien genannt. Es war zudem auffällig,

dass bei 14 der 15 Pharma Studien diese Kriterien Voraussetzung für die Studienteilnahme waren. Studien, die ein Medikament oder eine Therapie voraussetzten, schlossen durch dieses Kriterium im Durchschnitt 77% der Gesamtkohorte von einer Studienteilnahme aus. Bei den Studien, die eine frühere Studienteilnahme bzw. Behandlung als Ausschlusskriterium nannten, wurden hierdurch durchschnittlich 44% der Patienten ausgeschlossen.

Innerhalb der 47 Studien lag eine gleichmäßige Verteilung dieser beiden „Muss“ bzw. „Darf nicht“-Kriterien vor, sodass zukünftig beide Bedingungen auf ihre Wichtigkeit geprüft werden müssen und gegebenenfalls weitmaschiger genannt werden sollten, oder nach Möglichkeit eliminiert werden sollten. Bei einigen dieser Studien, die eine allogene Stammzelltransplantation voraussetzten bzw. an Patienten gerichtet waren, die einen Rückfall nach einer allogenen Stammzelltransplantation hatten, ist keine Änderung des Kriteriums möglich, da die Therapie für nur genau diese kleine Gruppe geeignet ist.

Zu der in dieser Arbeit behandelten Thematik gibt es bislang so gut wie keine Publikationen. Die Studie „Characteristics and prognosis of patients diagnosed with AML and MDS who were excluded from clinical trials. A retrospective single center analysis“, die von Merchan et al. in Vall D`Hebron (Barcelona) veröffentlicht wurde (85), zeigte, dass die meisten Studien in der Hämatologie Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten, Organdysfunktionen und einem schlechten Allgemeinzustand von klinischen Studien ausgeschlossen haben. Rund ein Fünftel (21%) der im Zeitraum von 2013-2017 in dieser Studie analysierten 92 Probanden wurden allein durch die Komorbiditäten von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Diese betrafen vor allem Hepatitis, gestörte Nierenfunktion und zusätzliche Malignome. Ein wichtiger Gedanke und auch eines der Resultate der Studie von Merchan war es, dass durch die unflexiblen Einschlusskriterien gerade denjenigen Patienten ein Zugang zu klinischen Studien verwehrt wird, die am therapiebedürftigsten sind und auch die schlechtesten Überlebensprognosen aufweisen. Merchan et al. stellten zudem fest, dass durch diese strikten Kriterien häufig die Patienten mit schlechten klinischen Prognosen keinen Nutzen von klinischen Studien haben.

Da MDS Patienten eine sehr heterogene Gruppe mit sehr unterschiedlichem klinischen

Erscheinungsbild und Krankheitsverlauf darstellen, kann es keine Substanz geben, die für alle gleich wirksam ist und angewendet werden kann. Es ist daher die Teilnahme an klinischen Studien und die Entwicklung neuer Therapien nötig, die für einzelne Untergruppen hilfreich sind.

Die Arbeit: „A call for action: Increasing Enrollment of Untreated Patients With higher-risk Myelodysplastic Syndromes in First-Line Clinical Trials“ (2017) von Zeidan et al. (86) beschrieb die Notwendigkeit der Betrachtung der Teilnahme an neuen klinischen Studien gerade für die Hochrisikopatienten. Mit Hilfe einiger internationaler Studien wurde die Wirksamkeit der „Hypomethylating Agents“ Azacitidine und Decitabine in Frage gestellt und dargelegt, dass durch diese Medikamente oft keine deutliche Verbesserung der Lebensqualität oder Überlebenszeit außerhalb von klinischen Studien erreicht wurde. Aus diesem Grund sollte nicht routinemäßig auf eine HMA-Therapie zurückgegriffen werden, sondern den Hochrisiko-MDS-Patienten möglichst häufig eine Therapie innerhalb klinischer Studien angeboten werden.

Steensma widmet sich in seiner 2018 veröffentlichten Publikation „Low Clinical Trial Accrual of Patients With Myelodysplastic Syndromes: Causes and Potential Solutions“ (87), ebenfalls dem Thema der mangelnden potentiellen Studienteilnahme für MDS Patienten. Die Publikation beruht auf Überlegungen zur Problematik, ohne eigene Daten zur Verfügung zu haben. Die vorliegende Arbeit bestätigt datenbasiert die Thesen von Steensma et al. Er zeigt auf, dass trotz weniger zur Verfügung stehender Medikamente nur ein kleiner Anteil der MDS Patienten in Amerika die Möglichkeit hat, an klinischen Studien teilzunehmen. Wie er in seiner Diskussion erklärt, gibt es global viele Barrieren, die einen Zugang zu klinischen Studien erschweren. Wie auch in der hier vorliegenden Analyse, stellt er die zusätzlichen Komorbiditäten der MDS Patienten und die Ätiologie der sekundären MDS als häufig genannte Ausschlusskriterien heraus. Auch eine Diagnose der AML (nach WHO), einer durchgemachten, allogenen Stammzelltransplantation oder untypischen klinischen Erscheinungsbildern der MDS schließen nach seiner Analyse viele Patienten von klinischen Studien aus. Steensma unterstreicht die Notwendigkeit, mehr Patienten die Teilnahmen an klinischen Studien zu ermöglichen und Therapieergebnisse somit zu verbessern. Er stellt fest, dass die Wichtigkeit jedes Kriteriums hinterfragt werden sollte, um nicht nach willkürlich aufgestellten Kriterien die Auswahl geeigneter Patienten zu treffen. Gerade in Bezug auf durchgemachte zusätzliche Erkrankungen oder durchgeführte Therapien als Ausschluss muss eine klare Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden und nur, wenn eine

Wechselwirkung mit der geplanten MDS Therapie zu befürchten ist, sollte dieses Kriterium zum Ausschluss einer Studienteilnahme führen. Steensma betont, dass eine Lösung nur durch Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, Sponsoren und Patienten gefunden werden kann.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wird klar, dass flexiblere Einschlusskriterien gefunden werden müssen, um so einer größeren Patientenkohorte den Zugang zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Vorteilen zu verschaffen.

Hinzu kommt, dass auch in den nächsten fünf Jahren kein Medikament in Sicht ist mit der Erwartung einer raschen Zulassung, sodass unbedingt klinische Studien nötig sind, um neue Substanzen zu testen. Daher ist es so wichtig Ein- und Ausschlusskriterien derartig zu formulieren, sodass möglichst vielen Patienten, speziell denen mit einem hohen Risikoprofil, der Zugang zu klinischen Studien ermöglicht wird. Gegebenenfalls sollte man Begleittherapien für die zusätzlichen Komorbiditäten in Erwägung ziehen, um eine Studienteilnahme dadurch zu ermöglichen.

Ein weiterer Ansatz, um höhere Teilnehmeranzahlen pro Studie möglich zu machen, könnte zudem sein, bereits im Voraus zu testen, für wie viele der Patienten die Studie überhaupt eine Option darstellt und dann ggf. die Ein- und Ausschlusskriterien zu verändern. Die hier entwickelte Methode stellt für dieses Vorgehen eine ideale Plattform dar, die die Möglichkeit der detaillierten Planung der Ein- und Ausschlusskriterien und ggf. deren Variierung erlaubt und so zu verhindern hilft, dass klinische Studien schlecht Patienten rekrutieren und ggf. sogar scheitern. Außerdem sollten vor allem IIT Studien gefördert werden. Wie die Analysen ergaben, passten mehr als die doppelte Anzahl der Patienten in IIT Studien im Vergleich zu Pharma-Studien. Wie auch in der Studie von Zeidan et al. (86) erläutert, spiegeln viele klinische Studien nicht die Realität wieder. Die Pharma-Unternehmen sollten eher das Ziel verfolgen, eine große Patientenkohorte einzuschließen, als durch strenge Einschlusskriterien die „Olympic athletes“ (86) der Patienten zu filtern, um eine Zulassung des Medikamentes zu erreichen. Pharma Studien verfolgen oft in erster Linie kommerzielle Interessen und zielen eher darauf ab, durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien eine Patientenkohorte einzuschließen, die eine möglichst gute Wirkung des Medikamentes präsentiert, um dann nach Erhalt der Zulassung das Medikament auch für andere Patienten verfügbar zu machen, obwohl möglicherweise der Nutzen (noch) gar nicht gezeigt wurde.

Die hier durchgeführten Analysen zeigen jedoch, dass ein „MDS center of excellence“ der Internationalen MDS Foundation (32), wie die hämatologische Klinik des UKD, durch langjährige Aktivitäten Studien durchführen kann, die zumindest ein Drittel der Patienten Zugang zu neuen Therapiemöglichkeiten eröffnet. Dies ist ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal von MDS Zentren, das sich unmittelbar in einer Verbesserung der Patientenversorgung niederschlägt.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

MDS	Myelodysplastische Syndrome
AML	Akute myeloische Leukämie
FAB	French American British cooperative group
WHO	Welt Gesundheits Organisation (World Health Organisation)
t-MDS	Therapie assoziierte MDS
TNF-a	Tumor Nekrose Faktor alpha
HB	Hämoglobin
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess
RAEB-T	RAEB in Transformation
RA	Refraktäre Anämie
CMML	chronische myelomonozytäre Anämie
RCUD	Refraktäre Anämie unilineär
RCMD	Refraktäre Anämie multilineär
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
LDH	Laktatdehydrogenase
IPSS	International Prognostic Score System
IPSS-R	Revised International Prognostic Score System
BSC	Best Supportive Care
HHU	Heinrich Heine Universität
UKD	Universitäts Klinikum Düsseldorf
IIT	Investigator Initiated trials
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

6.2 Abbildungsverzeichnis

- Tabelle 1: WHO-Klassifikation 2008
- Tabelle 2: International Prognostic Scoring System
- Tabelle 3: Liste der 47 klinischen Studien seit 1982 für MDS Patienten am UKD
- Tabelle 4: Anzahl geeigneter Patienten pro Studie nach allen In-und Exklusionskriterien
- Tabelle 5: Liste offener Studien in 2016 am UKD
- Tabelle 6: Die 47 klinischen Studien und Hauptkriterien zu In/Exklusion
- Tabelle 7: Detaillierte Gründe für Studienausschluss in % durch einzelne Kriterien
- Abbildung 1: Mögliche Patiententeilnahme an 47 klinischen Studien
- Abbildung 2: Anzahl möglicher Studienteilnahmen pro Patient im Jahr 2016
- Abbildung 3: Verteilung IPSS-Klassen innerhalb der Patientenkohorte (1809 Patienten)
- Abbildung 4: Zusammenhang Anzahl möglicher Studien pro Patient und IPSS-Klassifikation
- Abbildung 5: Prozentuale Teilnehmeranzahl nach Hauptkriterien im Verlauf der Zeit
- Abbildung 6: Differenzen der Inklusionsraten (gesamte Kriterien-nur Hauptkriterien)
- Abbildung 7: Durchschnittliche Ausschlussraten durch Kriterien im Vergleich
- Abbildung 8: Häufigkeit Kriterien innerhalb 47 Studien
- Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten mit und ohne Möglichkeit Studienteilnahme
- Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der niedrig-oder intermediär-1 Risiko-Patienten nach IPSS mit und ohne Möglichkeit einer Studienteilnahme
- Abbildung 11: Kaplan- Meier-Überlebenskurve der intermediär-2-oder Hochrisikopatienten nach IPSS mit und ohne Möglichkeit einer Studienteilnahme
- Abbildung 12: Zeitspanne in Jahren bis zum Übergang in eine AML mit und ohne mögliche Studienteilnahme bei Patienten mit intermediärem-2 oder hohem Risiko nach IPSS
- Abbildung 13: Zeitspanne in Jahren bis zum Übergang in eine AML mit und ohne mögliche Studienteilnahme bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem-1 Risiko nach IPSS

6.3 Literaturverzeichnis

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 1982. 51 (2): p 189-199
2. Brunning, RD, et al.: Myelodysplastic syndromes/ neoplasms, overview in Swerdlow S.H, Campo E, Harris N, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H, Thiele J, Vardiman J.W: WHO classification of tumours of haematopoetic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press 2008
3. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y: Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83:71-86.
4. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011; 35: 1591-6.
5. Aul C, Gattermann N, Schneider W: Age-related incidence and other epidemiological aspects on myelodysplastic syndromes. *Br J Haem* 1992; 82:358.
6. Gersuk GM, Lee JW, Beckham CA, Anderson J, Deeg HJ: Fas (CD95) receptor and Fas-ligand expression in bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*, 1996. 88 (3): p. 1122-3
7. Gersuk GM, Beckham C, Loken MR, Kiener P, Anderson JE, Farrand A, Troutt AB, Ledbetter JA, Deeg H: A role for tumour necrosis factor-alpha, Fas and Fas-Ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*, 1998. 103(1): p 176-88
8. Kitagawa M, Yamaguchi S, Takahashi M, Tanizawa T, Hirokawa K, Kamiyama R: Localization of Fas and Fas ligand in bone marrow cells demonstrating myelodysplasia. *Leukemia*, 1998. 12 (4):486-92
9. Bouscary D, Chen YL, Guesnu M, Picard F, Viguier F, Lacombe C, Dreyfus F, Fontenay-Roupie M: Activity of the caspase-3/CPP32 enzyme is increased in „early stage”myelodysplastic syndromes with excessive apoptosos, but caspase inhibition does not enhance colony formation in vitro. *Exp Hematol*, 2000. 28 (7): p. 784-91.
10. Sanz GF, Sanz MA, Vallespí T, Cañizo MC, Torrabadella M, García S, Irriguible D, San Miguel JF: Two regression models and scoring system for predicting survival and planning treatment in melodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*, 1989. 74(1): p395-408
11. Hofman W. K, Koefler HP: Myelodysplastic syndrome. *Annu Rev Med*, 2005. 56:1-16
12. Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, Deuson R, Leveque J: The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodsplastic syndromes. *Cancer*, 2007. 1009 (9): p. 1705-14.
- 13 Hofmann WK, Ottmann OG, Ganser A, Hoelzer D: Myelodysplastic syndromes: clinical features. *Semin Hematol*, 1996. 33 (3):177-85

14. Doll DC, List AF: Myelodysplastic syndromes. *West J Med*, 1989. 151 (2):161-7
15. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kündgen A, Giagounidis A, Aul C, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U: Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2016 May; 95(6):937-44
- 16 Geyh S, Oz S, Cadeddu RP, Fröbel J, Brückner B, Kündgen A, Fenk R, Bruns I, Zilkens C, Hermsen D, Gattermann N, Kobbe G, Germing U, Lyko F, Haas R, Schroeder T: Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells. *Leukemia*, 2013. 27 (9): p. 1841-5
17. Kaivers J. Dissertation (2016) an der Heinrich-Heine-Universität: Neue Aspekte zu Diagnostik, Prognostizierung und Therapie von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS): p1 22-26
18. Müller-Berndorff H, Haas PS, Kunzmann R, Schulte-Mönting J, Lübbert M: Comparism of five prognostic scoring systems, the French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a single-center analysis. *Ann Hematol*, 2006. 85 (8): p 502-13.
19. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M: Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*, 2005. 23 (30): p. 7594-603
20. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, Bernardi M, Iori AP, Rambaldi A, Cerretti R, Marengo P, Pioltelli P, Malcovati L, Pascutto C, Oneto R, Fanin R, Bosi A; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO): WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*, 2008. 112(3): p 895-902
21. Germing U, Strupp C, Kündgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Gattermann N, Haas R: Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 2006. 91 (12): p 1596-604
22. Greenberg P, Cox C, LeBeau M.M, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Muftic G, Bennett J: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997. 89(6): p.2079-88
23. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, Sole F, Bennett J.M, Garcia-Manero G, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Sanz G, Cermak J, Fonatsch C, LeBeau M, Slovak M, Krieger O, Lübbert M, Magalhães S, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Maciejewski J, Stauder R, Tauro S, van de Loosdrecht A, Germing U, Fenaux P, Haase D: 14 Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), developed by the International Prognostic Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM). *Leuk Res*, 2011. 35: p. S6-S6
24. Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N: Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Nov; 110(46): 783-790. PMID: 24300826.
25. List A, Kurtin S, Roe D.J, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, Rimsza L, Heaton R, Knight

- R, Zeldis JB: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*, 2005. 352 (6): p. 549-57
- 26 Adès L, Boehrer S, Prebet T, Beyne-Rauzy O, Legros L, Ravoet C, Dreyfus F, Stamatoullas A, Chaury MP, Delaunay J, Laurent G, Vey N, Burcheri S, Mbida RM, Hoarau N, Gardin C, Fenaux P: Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndromes with del 5q deletion: results of a phase 2 stud. *Blood*, 2009. 113(17): p. 3947-52
27. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*, 2006. 355 (14): p. 1456-65
28. Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, Trensche R, Scott BL, Kobbe G, Schaefer-Eckart K, Bornhäuser M, Itzykson R, Germing U, Beelen D, Ehninger G, Fenaux P, Deeg HJ, Adès L; German MDS Study; Cooperative Transplant Study Group; Fred Hutchinson Cancer Research Center; Groupe Francophone des Myelodysplasies: Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60–70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1415–21.
29. Dombret H, Seymour J.S, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang J, Kumar R, Cavenagh J, Schuh A.C, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali H, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone R. M, Minden M.D, McIntyre H, Songer S, Lucy L.M, Beach C.L. Döhner H: 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.
30. "Leitlinie zur guten klinischen Praxis", harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA, Fassung vom 1.5.1996 einschließlich redaktioneller Korrektuen vom Juli 2002 (ICH E6/GCP-Leitlinie).
31. Schünemann H: „GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung.: Beschreibung des Systems und Lösungsbeitrag zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen“, *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, Volume 103, Issue 6, 2009, Pages 391-400.
32. <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/tumorzentrum/organization-des-utz/einrichtungen-des-utz/mds-center-of-excellence/>
Letzter Zugriff am 26.11.2018
33. Heyll A, Aul C, Heyll U, Schneider W: Low-dose cytosine arabinoside in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Haematol Blood Transfus.* 1987;30:322-5. PMID: 3476364
34. Aul C, Schneider W: Results of Low-Dose Cytosine Arabinoside and Aggressive Chemotherapy in Patients with Advanced Myelodysplastic Syndromes. F.Schmalz et al. (eds) *Myelodysplastic Syndromes* 1992.
35. Jaeger M, Aul C, Söhngen D, Germing U, Schneider W: Efficacy and Toxicity of the oral

iron chelator L1 (Deferiprone) in the treatment of secondary haematochromosis. Heinrich-Heine-Universität Abteilung für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie 1993.

36. Aul C, Runde V, Gattermann N: All-trans retinoic acid in patients with myelodysplastic syndromes: results of a pilot study. *Blood*, 1993 Vol 82: 2967-2974 No 10 (November 15). PMID: 8219188

37. de Witte T, Suciú S, Verhoef G, Labar B, Archimbaud E, Aul C: Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood*, 15. October 2001, Volume 98: 2326-2331, Number 8. PMID: 11588026

38. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N: Thalidomid for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* (2002) 16, 1-6, PMID: 11840256

39. Oosterveld M, Muus P, Suciú S, Koller C, Verhoef G, Labar B, Wjermans P, Aul C: Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors. *Leukemia* (2002) 16, 1625-1621 PMID: 1220067

40. Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schrezenmeier H, Novotny J: A prospective, randomised, phase 2 study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* (2002) 18, 460-465, PMID: 14712285.

41. Giagounidis A, Haase S, Germing U, Schlegelberger B, Wilkens L, Büsche G: Treatment of myelodysplastic syndrome with isolated del (5q) including bands q31-q33 with a combination of all-trans-retinoic acid and tocopherol-alpha: a phase 2 study. *Ann Hematol* (2005) 84: 389-394, PMID: 15785949.

42. Strupp C, Knipp S, Hartmann J, Gattermann N, Haas R, Germing U: A pilot study of bendamustine in elderly patients with high-risk MDS and AML. *Leukemia und Lymphoma*, Juni 2007; 48 (6): 1161-1166. PMID: 17577779.

43. Fenaux P, Raza A, Ghulam Mufti J, Aul C, Germing U, Kantarjian H, Cripe L, Kerstens R, DePorr P, Kurzrock R: A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate-to-high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 15. May 2007 109(10):4158-63. PMID: 17264294.

44. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, Aul C, Gattermann N, Germing U: Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007 Jul 15; 110(2):345-52 PMID: 17559141.

45. Feldmann EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, Holyoake T, Simonsson B: On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* (2008) 22, 1707-1711, PMID: 18548095.

46. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kündgen A,

Gaidano G, Wiktor-Jedrzejczak W, Hu K, Woodard P, Yang AS, Kantarjian HM: Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014 Jun 15;120(12) PMID: 24706489

47. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10;223-32. NCT: 0007179

48. Witte T, Hagemeyer A, Suci S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G: Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2010 Oct; 95(10):1754-61. NCT: 00002926.

49. Kröger N, Zabelina T, van Biezen A, Brand R, Niederwieser D, Martino R: Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2011 Vol (96): 291-296.

50. Passweg JR, Giagounidis A, Simcock M, Aul C, Döbelstein C, Stadler M: Immunosuppressive Therapy for Patients with Myelodysplastic Syndrome: A prospective randomized multicenter phase 3 trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99. *Journal of clinical oncology* 2011 Jan 20; 29(3):303-9. PMID: 21149627.

51. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelmann M: A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion dependent patients with low-int-1 risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011 Oct 6; 118(14):3765-76. NCT: 00179621.

52. Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Bräulke F, Lübbert M, Bug G, Schafhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U: Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia*. 2016 Jul; 30(7):1580-2. PMID: 26668126.

53. Lübbert M, Suci S, Baila L, Hans Rüter B, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U: 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 a randomized phase 3 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Group. *Journal of clinical oncology* vol 29 Mai 2011; 29(15): 1987-96 PMID: 21483003.

54. Kröger N, Platzbecker U, Schenk R, Giagounidis A, Haase D, Hofmann W: Comparison between 5-azacitidine treatment and 5-azacitidine followed by allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability. University Medical Center Hamburg-Eppendorf. VidazaAllo-Study -Version04-13-05-2011. EudraCT: 2010-018467-42.

55. Saure C, Schroeder T, Zohren F, Groten A, Bruns I, Czibere A, Galonska L, Kondaki M,

- Weigelt C, Fenk R, Germing U, Haas R, Kobbe G: Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. 2012 published by Elsevier Inc. On behalf of American Society for Blood 2012. PMID: 2196318.
56. Garcia-Manero G, Almeida A, Giagounidis A, Platzbecker U, Garcia R, Voso M, Larsen S, Valcarcel D, Silverman LR, Skikne B, Santini V: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of oral azacitidine plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in subjects with red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia due to IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes. *BMC Hematol.* 2016 May 3; 16:12. AZA-MDS-003 Amendment 1,0 Final: 11. April 2014. EudraCT-Number: 2012-002471-34.
57. Sockel K, Bornhaeuser M, Mischak-Weissinger E, Trenscher R, Wermke M, Unzicker C, Kobbe G: Lenalidomid maintenance after allogeneic HSCT seems to trigger acute graft-versus-host disease in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and del (5q): results of the Lenamaint trial. *Haematologica* 2012; 97; e34. PMID: 22952334
58. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, Schmid M: Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* September 2012 vol 97, 1364-1371. PMID: 22419577
59. Kündgen A, et al: A phase I study of romidepsin additional to 5-azacitidine in higher risk MDS after insufficient response to 5-azacitidine monotherapy (ROMDS). ROMDS-Trial EudraCT: 2012-003436-22.
60. Platzbecker U, Al-Ali H.K, Gattermann N, Haase D, Janzen V, Krauter J, Götze K, Schlenk R, Nolte F, Letsch A: Phase 2 Study of oral panobinostat (LBH589) with or without erythropoietin in heavily transfusion-dependent IPSS low or int-1 MDS patients. *Leukemia* (2014) 28, 696-698; published 2013. PMID: 21486004
61. Platzbecker U, Bräulke F, Kündgen A, Götze K, Bug G, Schönefeldt C: Sequential combination of azacitidine and lenalidomide in del (5q) higher-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia: a phase 1 study. *Leukemia* (2013) 1394-1440. NCT: 00923234.
62. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Uft T, Giagounidis A, Zohren F, Bruns I, Wolschke C, Rieger K, Fenk R, Germing U, Haas R, Kröger N, Kobbe G: Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* (2013) 27, 1229-1235. PMID: 23314834.
63. Nolte F, Höchstmann B, Giagounidis A, Lübbert M, Haase D, Platzbecker U, Lück A, Gattermann N: Results from a 1-year, open-label, single-arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral deferasirox in patients diagnosed with low and int-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol.* 2013 Jan, 92(2): 191-8. PMID: 23073603.
64. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel N, Wolf D, Ringhoffer M, Czibere

A, Nachtkamp K: Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome 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* 21/2015 653-660. published 2014. PMID: 25540937.

65. Platzbecker U, Scherres W, Calvo R, Germing U: An open label phase 1 dose escalation trial to investigate the maximum tolerated dose, safety, pharmacokinetics and efficacy of intravenous volasertib in combination with subcutaneous azacitidine in patients with previously untreated high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) or chronic myelomonocytic leukemia (CMML) ineligible for high-risk therapy test. EudraCT: 2013-001290-24.

66. Kobbe G, Schröder T: Phase-2-trial to assess the efficacy and safety of lenalidomide in addition to 5-azacitidine and donor lymphocyte infusions (DLI) for the treatment of patients with MDS; CMML, or AML who relapse after allogeneic stem cell transplantation. AZALENA-2013, RV-MDS-PI-0777. Eudra-CT: 2013-001153-27. Protokoll-Version V02D01; 17.12.2014.

67. Platzbecker U, et al.: A randomized phase 3 study of decitabine with or without hydroxyurea versus hydroxyurea in patients with advanced proliferative chronic myelomonocytic leukemia. Published 2015. (Dacota) Eudra-CT: 2014-000200-10.

68. Becker H, Suciú S, Rüter B, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U: Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt)—results of a subgroup analysis of the randomized phase 3 study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol* (2015); 94(12):2003-13. PMID: 26400023.

69. Lübbert M, Jung M: Phase 1/2 study of sensitization of non-M3 acute myeloid leukemia (AML) blasts to all-trans retinoic acid (ATRA) by epigenetic treatment with tranylcypromine (TCP), an inhibitor of the histone lysine or the histone lysine demethylase 1 (LSD1) TRANSATRA. EudraCT: 2014-001479-30.

70. Giagounidis A, Mufti G, Fenaux P, Sekeres M, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, Gaidano G: Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* (2014) Vol: 120 Issue 12 pages 1838-1846. PMID: 24706489.

71. Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, Baer MR, Sekeres MA, Roboz GJ, Gaidano G: Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Oncology* (April 2016) Vol: 17 Issue: 4 pages: 498-508. NCT: 02562443.

72. Steensma DP, Platzbecker U, Van Eygen K, Raza A, Santini V, Germing U, Font P, Samarina I, Díez-Campelo M, Thepot S, Vellenga E, Patnaik M, Ho Jang J, Bussolari J, Sherman L, Sun L, Varsos H, Rose E, Fenaux P: Imetelstat Treatment Leads to Durable Transfusion Independence in RBC Transfusion-Dependent, Non-Del(5q) Lower Risk MDS Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent Who Are Lenalidomide and HMA Naïve. *ASH 2018. Abstract 463*

73. Uwe Platzbecker U. Germing U. Giagounidis A. Goetze K. Kiewe P. Mayer K. Ottman O. Radsak M.P. Wolff T. Haase D. Hankin M. Wilson D.M. Laadem A. Sherman M.L. Attie KM:

ACE-536 Increases Hemoglobin and Reduces Transfusion Burden in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Preliminary Results from a Phase 2 Study. *Blood* 2014 124:411.

74. Lübbert M, Suci S, Hagemeyer Björn A, Platzbecker U, Gianoudis A, Selleslag D, Labar B, Germing U: Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group. *Annals of Hematology* January 2016, Volume 95, Issue 2, pp 191–199

75. Dickinson M, Cherif H, Fenaux P, Mittelman M, Verma A, Portella MSO, Burgess P, Ramos PM, Choi J, Platzbecker U: Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia. *Blood*. 2018 Oct 10. pii: blood-2018-06-855221. doi: 10.1182.

76. Oliva E.N, Santini V, Zini G, Palumbo G.A, Poloni A, Cortelezzi A, Voso M.T, Molteni A, Sanpaolo G, Marino A, Rodà F, Alati C, Ronco F, Di Raimondo F, Leoni P, Alimena G, Finotto S, Latagliata R, Nobile F: Efficacy and Safety of Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia of Low and Intermediate-1 IPSS Risk Myelodysplastic Syndromes: Interim Analysis of a Prospective, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial (EQoL-MDS). *Blood* 2012 120:923.

77. Gattermann N, Coll R, Jacobasch L, Allameddine A, Azmon A, DeBonnett L, Bruederle A, Jin J: Effect of deferasirox + erythropoietin vs erythropoietin on erythroid response in Low/Int-1-risk MDS patients: Results of the phase II KALLISTO trial. *Eur J Haematol*. 2018 May 19. 10.1111 PMID: 29777631.

78. Platzbecker U, Komrokji R.S, Fenaux P, Garcia-Manero G, Mufti G.J, Sekeres M. A, Zhang J, Benzohra A, Laadem A, Vo B, Attie K.M, List AF: A phase 3, randomized, double-blind study of luspatercept (ACE-536) in patients (pts) with Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) who require red blood cell (RBC) transfusions: The MEDALIST trial. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15. TPS7076 - TPS7076

79. Oken M, Creech M, Tormey RH, Horton DC, Davis J, McFadden TE, Carbone ET: Toxicity and Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

80. PRESSESTELLE Janssen Deutschland Kristina Wolff. Zulassungserweiterung: Erypo® zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Niedrigrisiko MDS. Neuss, 24.Mai 2017

81. Methoden der Entwicklungspsychologie: Datenerhebung und Datenauswertung: http://www.methoden-psychologie.de/validitaet_experiment.html. "Zusammenhang zwischen interner und externer Validität" S.65
Letzter Zugriff am 26.11.2018

82. Baumgärtner, et al (2003) in Deutscher Bundestag Drucksache 17/3951 17. Wahlperiode 25. 11. 2010. Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß §56a der Geschäftsordnung.

83. <https://www.eupati.eu/de/glossary/phase-i-studien/>
Letzter Zugriff am 26.11.2018

84. Nachtkamp K, Kündgen A, Neukirchen J, Strupp C, Schroeder T, Haas R, Kobbe G, Gattermann N, Germing U: Inclusion criteria of clinical trials do not meet the real MDS population. A registry-based simulation. Poster Presentations – 12th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes / Leukemia Research 37 S1 (2013) S1–S117

85. Merchan B, Casares V, Salamero O, Carpio C, Gallur L, Molero A, Blanco A, Montoro J, Tazon B, Valcarcel D: Characteristics and Prognosis of Patients Diagnosed with AML and MDS Who Were Excluded from Clinical Trials. A Retrospective Single-Center Analysis. Leukemia Research 55 (2017), supplement 1 pp52-53.

86. Zeidan A. M, Stahl M, Sekeres M.A, Steensma D, Komrokji R, S. Gore S. D: A call for action: Increasing enrollment of untreated patients with higher - risk myelodysplastic syndromes in first - line clinical trials. Volume123, Issue19 October 1, 2017 Pages 3662-3672.

87. Steensma DP, Brunner AM, DeZern AE, Garcia-Manero G, Komrokji RS, Odenike OS, Roboz GJ, Savona MR, Stone RM, Sekeres MA: Low Clinical Trial Accrual of Patients With Myelodysplastic Syndromes: Causes and Potential Solutions. Cancer. 2018 Oct 5. doi: 10.1002/cncr.31769. PMID: 30289970