

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

**Therapie von Patienten mit myeloischen Neoplasien (MDS und
AML) mit der hypomethylierenden Substanz Decitabine**

Dissertation

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

vorgelegt von

Céline Martinache

(2024)

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

gez.

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit

Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) und Akute myeloische Leukämien (AML) sind hämatologische Stammzellerkrankungen vornehmlich des älteren Menschen. Es ist essenziell, dass Patienten mit der Diagnose MDS oder AML, eine optimale therapeutische Versorgung geboten werden kann. Einige Studien untersuchten die Wirksamkeit von hypomethylierenden Substanzen, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung der Lebenserwartung. Hypomethylierende Substanzen (HMA) wie Decitabine (DEC) kommen aufgrund der pathologischen DNA-Hypermethylierung bei MDS und AML zum Einsatz. Die mediane Überlebenszeit (mÜZ) von unbehandelten Patienten mit AML liegt bei ca. 3 Monaten. In dieser Arbeit konnte anhand von 164 Patienten mit der Diagnose AML oder MDS, die mit DEC therapiert wurden patientenbezogene und krankheitsbezogene Daten erhoben werden. Die Ansprechraten auf die Therapie mit DEC im Hinblick auf hämatologische Verbesserung, partielle Remission (PR) und komplette Remission (CR) wurden erhoben. Die Risikostratifizierung aufgrund genetischer Konstellation wurde nach den Vorschlägen des European LeukemiaNet (ELN) vorgenommen. Von 864 am UKD behandelten Patienten mit der Diagnose AML erhielten 174 HMS, DEC oder Azacitidin (AZA) (19,5%). Die mittlere Anzahl an verabreichten DEC Zyklen lag bei 4 (1-39). Der Remissionsstatus konnte von 122 Patienten erfasst werden. Die mÜZ der Gesamtgruppe lag bei 15,8 Monaten. 73 Patienten (60%) erreichten keine Remission (NR), 31 Patienten (25%) konnten eine CR erreichen und 18 Patienten (15%) erreichten eine PR. Die mÜZ der Patienten, die keine CR erzielten, lag bei 9,6 Monaten, die mÜZ der Patienten mit CR lag bei 23,2 Monaten und die mÜZ der Patienten mit PR bei 33,2 Monaten ($p=0,014$). Die genetische Risikostratifizierung nach ELN zeigte, dass Patienten der günstigen Gruppe 23,2 Monaten im Vergleich zu 17,8 Monaten mÜZ bei den Hochrisikopatienten lebten ($p=0,015$). Leukozytenzahlen bei Erst-diagnose von $>12.000/\mu\text{l}$ ($p=0,032$), und $>100.000/\mu\text{l}$ ($p=0,044$), Thrombozytenzahlen von $<50.000/\mu\text{l}$ ($p=0,028$) und ein Lebensalter von >60 Jahren ($p=0,024$), Hämoglobinwerte von $<10\text{g/dl}$ ($p=0,004$) bei Therapiebeginn, waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die Anwendung der multivariaten Cox Regressionsanalyse mit den Parametern, die signifikante Ergebnisse bei den univariaten Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan – Meier erbrachten, zeigten, dass der stärkste Prädiktor die Diagnose ist, (MDS ohne AML Übergang), Als zweites folgt die genetische Risikostratifizierung nach ELN. Als drittes die Altersklassenverteilung 60 Jahre, und als viertes Leukozytenwerte bis $12000/\mu\text{l}$. Zusammenfassend zeigt sich, dass für die Prognose der Patienten ein Alter unter 60 Jahren, eine günstige Risikostratifizierung nach ELN, $LK<12000/\mu\text{l}$ sowie die Diagnose MDS ohne Übergang in eine AML entscheidend ist, und dass die mÜZ auf ca. 15,8 Monate angehoben werden konnte.

Summary

Myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) are hematopoietic stem cell diseases primarily of the elderly. It is essential that patients diagnosed with MDS or AML receive optimal therapeutic care. Some studies have investigated the efficacy of hypomethylating agents (HMA), particularly in prolonging life expectancy. HMA such as Decitabine (DEC) are used in therapy of MDS and AML due to pathological hypermethylation. The median survival time (MST) of untreated patients with AML is approximately 3 months.

In this work, patient- and disease-related data were collected from 164 patients diagnosed with AML or MDS treated with DEC. Response rates to therapy with DEC in terms of hematologic improvement, partial remission (PR) and complete remission (CR) were collected. Risk stratification based on genetic constellation was performed according to the suggestion of the European LeukemiaNet (ELN).

Of 864 patients with the diagnosis of AML treated at the UKD, 174 received HMS, DEC or Azacytidine (AZA) (19.5%). The median number of DEC cycled administered was 4 (1-39). Remission status could be recorded from 122 patients. The MST of the total group was 15,8 months. 73 patients (60%) did not achieve remission (NR), 31 patients (25%) achieved CR and 18 patients (15%) achieved PR. The MST of patients with CR was 23.2 months, the MST of patients with NR was 9.6 months and of patients with PR 33.2 months ($p=0,014$). Genetic risk stratifications by ELN showed that the patients in the favorable group lived 23.2 months compared to 17.8 months in the high-risk group ($p=0.015$). Leukocyte counts at initial diagnosis of $>12.000/\mu\text{l}$ ($p=0.032$) and $>100.000/\mu\text{l}$ ($p=0.044$), platelet counts of $<50.000/\mu\text{l}$ ($p=0.028$) and age over 60 years ($p=0.024$), hemoglobin levels of $<10\text{g/dl}$ ($p=0.004$) at therapy initiation, were associated with worse prognosis. Application of multivariate Cox regression analysis with the parameters that yielded significant results in the univariate survival analysis using Kaplan-Meier showed that the strongest predictor was diagnosis (primary AML, secondary AML or MDS without AML transition). Second is genetic risk stratification according to ELN. Thirdly, the age group distribution 60 years and fourthly leukocyte values up to $12.000/\mu\text{l}$.

In summary, age below 60 years, favorable risk stratification according to ELN, leukocytes $<12.000/\mu\text{l}$ and the diagnosis MDS without AML transition are associated with an enhanced prognosis. The MST can be increased to approximately 15.8 months.

Abkürzungsverzeichnis

AZA Azacitidin

alloTx allogene Stammzelltransplantation

AML Akute myeloische Leukämie

Ara- C Cytarabin

ASXL1 Additional Sex Combs Like 1

ATRA All-trans Retinsäure

Bcl-2-Inhibitor B-cell lymphoma 2- Inhibitor

BSC best supportive care

CBFB Core-Binding Factor Subunit Beta

CEBPA CCAAT/enhancer binding protein alpha

CMML Chronisch myelomonozytäre Leukämie

CR complete remission (komplette Remission)

CRP C-reaktives Protein

DEC Decitabine

DNMT DNA-Methyltransferase

DNMT3A DNA- Methyltransferase 3 alpha

ECOG Score Eastern Co-operative of Oncology Group

ED Erstdiagnose

EK Erythrozytenkonzentrate

ELN European Leukemia Net

EMA Europäische Arzneimittel Agentur

EPO Erythropoetin

FAB French American British Co-operative group

FISH Fluoreszenz- in -situ -Hybridisierung

FLT3 FMS-like tyrosine kinase 3

HB Hämoglobin

HLA Humane Leukozytenantigene

i.v. intravenös

IDH 1 Isocitrat- Dehydrogenase 1

IDH 2 Isocitrat- Dehydrogenase 2

IPSS International Prognostic Scoring System

IPSS-R International Prognostic Scoring System - revised

KM Knochenmark

KOF Körperoberfläche

KRAS Kirsten rat sarcoma virus

LDH Laktatdehydrogenase

LK Leukozyten / μ l

Max Maximal/e

MDS Myelodysplastische Syndrome

Min minimal/e

MLLPTD partial tandem duplication of mixes lineage leukemia

MPN myeloproliferative Neoplasie

MRD minimal residual disease

mÜZ mediane Überlebenszeit

MYH11 Myosin heavy chain 11

NGS next generation sequencing

NOS AML not otherwise specified

NPM1 nucleophosmin 1 Gen

NR no response, keine Remission

NRAS Neuroblastoma RAS

PAS Reaktion Periodic Acid Schiff Reaktion

pB peripheres Blut

PCR polymerase chain reaction

PD progressive disease

PML RARA Fusionsprotein aus Promyelocytic Leukemia Protein und Retinsäurerezeptor alpha

PR partielle Remission

RAEB Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss

RCMD Zytopenie mit multilineärer Dysplasie

RCUD Refractory Cytopenia with Unilineage Dysplasia

RNA Ribonukleinsäuren

RUNX1 Runt- related transcription factor 1

s.c. sukutan

SF3B1 Gen Splicing Factor 3b Subunit 1

SMC1S Structural maintenance of chromosomes protein 1A

sMDS sekundäre MDS

STIKO Ständige Impfkommision

TET1 Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1

TET2 Tet-Methylcytosin-Dioxygenase 2

Th Thrombozyten/ μ l

TK Thrombozytenkonzentrate

TP53 Tumor Protein 53

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

WHO World Health Organization

WT1 Wilms Tumor Protein Gen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>AML</i>	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie.....	1
1.1.3	Ätiologie.....	1
1.1.4	Pathologie	2
1.1.5	Klinik.....	3
1.1.6	Diagnostik.....	4
1.1.7	Klassifikation	5
1.1.8	Prognosefaktoren	7
1.1.9	Krankheitsverlauf.....	8
1.1.10	Therapiemöglichkeiten.....	9
1.2	<i>MDS</i>	15
1.2.1	Definition	15
1.2.2	Epidemiologie.....	16
1.2.3	Ätiologie.....	16
1.2.4	Pathogenese/ Pathophysiologie.....	17
1.2.5	Symptome	18
1.2.6	Diagnostik.....	18
1.2.7	Klassifikation	19
1.2.8	Prognosefaktoren	23
1.2.9	MDS - Therapiemöglichkeiten	25
1.3	<i>Epigenetische Therapie</i>	28
1.3.1	DNA- Methylierung	29
1.3.2	Decitabine (Dacogen).....	29
1.3.3	Azacitidin (Vidaza).....	31
1.4	<i>Ziele der Arbeit</i>	32
2	Patienten und Methoden	33
2.1	<i>Patienten</i>	33
2.2	<i>Quellen</i>	33
2.3	<i>Dokumentation</i>	33
2.4	<i>Statistische Methoden</i>	34
3	Ergebnisse.....	35

3.1	<i>Epidemiologische Daten</i>	35
3.2	<i>Auswertung zur Prognoseabschätzung</i>	38
3.2.1	Überleben des Gesamtkollektivs.....	38
3.2.2	Überleben nach Altersgruppen.....	38
3.2.3	ELN- Risikostratifizierung	40
3.2.4	Einfluss der Diagnose	42
3.2.5	Unterschiedliche Blastenanteile im Knochenmark	43
3.2.6	Blasten im pB	47
3.2.7	NPM1-Mutation	49
3.2.8	FLT3-Mutation	50
3.2.9	Vorherige Chemotherapie	51
3.2.10	Überleben nach FAB- Klassifikation	52
3.2.11	Überleben abhängig von Laborwerten.....	53
3.2.12	CR erreicht im Therapieverlauf	62
3.2.13	Rezidiv	63
3.2.14	Differentialblutbild	64
3.2.15	Zyklenzahl.....	67
3.2.16	Multivariate Cox- Regressionsanalyse.....	68
4	Diskussion	70
5	Literaturverzeichnis	78
6	Danksagung	- 1 -

1 Einleitung

1.1 AML

1.1.1 Definition

Bei den akuten myeloischen Leukämien (AML) handelt es sich um maligne Neoplasien der myeloischen Zellreihe, bei denen es zu Blastenanhäufung im Knochenmark und zur Blastenausschwemmung ins periphere Blut kommt [1]. Unbehandelt liegt die mediane Überlebenszeit (mÜZ) bei Patienten >65 Jahre bei ca. 1,7 Monaten [2]. Die Prognose der AML hat sich in den letzten Jahrzehnten durch die Zulassung unterschiedlicher Therapien deutlich verbessert, insbesondere bei jüngeren Patienten. Die Einteilung der AML erfolgt gemäß der *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues* [3] in:

1. AML mit rekurrenten genetischen Abnormalitäten
2. AML mit myelodysplastischen Veränderungen
3. Therapie-assoziierte AML
4. Morphologisch klassifizierte Typen

1.1.2 Epidemiologie

Die AML gilt mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 70 Jahren als Erkrankung des älteren Erwachsenen. Die Gesamtinzidenz beträgt ca. 4/100000 pro Jahr mit weiter steigender Inzidenz im höherem Lebensalter [4].

1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der AML unterscheidet zwischen endogenen und exogenen Einflussfaktoren. In der AML Leitlinie von März 2022 wird radioaktive Strahlung, ebenso Exposition gegenüber von Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden und Pestiziden als Hauptrisikofaktoren der exogenen Exposition beschrieben [5, 6]. Weiterhin konnte insbesondere die Exposition radioaktiver Strahlung in Japan bei Überlebenden der Atombomben auf Hiroshima und

Nagasaki als Risikofaktor determiniert werden [7]. Zytostatika zählen zu den wichtigsten Ursachen der Ätiologie der AML, insbesondere eine vorangegangene Therapie mit Alkylanzien oder Topoisomerasehemmer-II, wie Anthrazykline oder Anthrachinone [8]. Bei vorheriger Therapie mit Alkylanzien kann eine sekundäre AML ungefähr 4-6 Jahre nach Therapie beobachtet werden, oft mit Veränderungen auf den Chromosomen 5 oder 7. Bei Topoisomerasehemmern tritt die sekundäre AML bereits 1-3 Jahre nach Therapie auf mit vermehrten Chromosomenaberration des Chromosom 11 Bande q23 oder mit der balancierten Translokation t(1,17) [9]. Als weiterer Risikofaktor konnte Nikotinabusus identifiziert werden. Dies konnte in einer groß angelegten Metaanalyse mit Auswertung von 23 Studien mit 7746 AML- Fällen bestätigt werden. Hierbei zeigte sich auch, dass das AML-Risiko bei Rauchern um 40% erhöht ist, bei ehemaligen Rauchern noch um 25% gegenüber Nichtrauchern erhöht ist [10]. Als weiteres Risiko gilt eine Vorerkrankung mit MDS, oder MDS typische Veränderungen der Genetik [3].

1.1.4 Pathologie

Bei der AML kommt es durch genetische Aberration und Akkumulation von Aberrationen zu unkontrollierter Proliferation eines malignen Klon myeloischen Ursprungs. Dieser Klon kann CD34+/CD38+ sein, d.h. aus dem hochproliferativen Progenitorpool entspringen oder seltener CD34+/38- sein, also aus dem Stammzellpool stammen [11]. Bei unkontrollierter Proliferation eines oder mehrerer Klone kommt es sukzessive zu Verdrängung der physiologischen Hämatopoese. Dies zeigt sich laboranalytisch in Zytopenie (Mono-, Bi oder Panzytopenie) und kann sich klinisch auch in Organbefall manifestieren. Durch zytogenetische Diagnostik und *Next generation sequencing* (NGS) können maligne Klone identifiziert werden [1]. Dies ermöglicht eine zielgerichtete Therapie und kann Aufschluss über die Prognose des Patienten bieten. Die Analyse kann innerhalb eines Patienten unterschiedliche Klone und unterschiedliche zytogenetische Aberrationen hervorbringen. Dies erklärt die unterschiedlichen Ansprechraten auf eine Chemotherapie bei unterschiedlichen Patienten [12]. Die häufigsten Mutationen sind in den Genen FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1 und IDH2 zu finden. Die Mutationen werden in neun Gruppen eingeteilt [4] :

1. Aktivierende Mutation der Signaltransduktion (FLT3InKIT; KRAS, NRAS)
2. Mutation myeloischer Transkriptionsfaktoren (RUNX1, CEBPA u.a.)
3. Fusionen von Transkriptionsfaktor-Genen (PML.RARA, MYH11-CBFB u.a.)
4. Mutation von Chromatin-Modifikatoren (MLL-PTD, ASXL u.a.)
5. Mutationen im Kohesin- Komplex (SMC1S)
6. Spliceosomen-Mutationen
7. Mutationen in Tumorsuppressorgenen (TP53, WT1)
8. NPM1- Mutationen
9. Mutationen in Genen der DNA- Methylierung (TET1, TET2, IDH1, IDH2, DNMT3B, DNMT1, DNMT3A)

1.1.5 Klinik

Das klinische Bild einer AML kann sehr variabel sein und ist determiniert durch die Pathophysiologie. Patienten mit AML zeigen neben der B- Symptomatik Symptome der gestörten Hämatopoese. Durch Anämie leiden die Patienten an Blässe, Müdigkeit, Schwäche, Belastungsdyspnoe und Tachykardie. Aufgrund der Leukozytopenie besteht ein Mangel immunkompetenter Leukozyten, insbesondere der Granulozyten. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kann es zu erhöhten, normalen oder erniedrigten Leukozytenwerten kommen. Klinisch manifestiert sich die Leukozytopenie durch erhöhte Infektanfälligkeit des Patienten, insbesondere für bakterielle und mykotische Infekte, vermehrt Fieber und grippeähnliche Symptome [13]. Kommt es im Rahmen der Ausschwemmung unreifer Vorläuferzellen zu Leukozytose mit Werten $>100000/\mu\text{l}$, kann es durch die Leukostase zu Hypoxie, zerebralen Blutungen und zu neurologischen Komplikationen kommen. Bei extrem gesteigerter Leukozytose kann es außerdem zu Leukostase mit Anheftung der Leukozyten an der Gefäßwand kommen, wodurch die Flussgeschwindigkeit des Blutes beeinflusst wird. Davon sind insbesondere die Kapillaren in Nieren, Lungen und Gehirn betroffen[13]. Das äußert sich durch zerebrale Blutungen, akutes Nierenversagen, Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen. Weiterhin findet man zerebrale Blutungen, Retinaeinblutungen, Thrombosen, bis hin zum Multiorganversagen. Dieser hämatologische Notfall erfordert eine Zytoreduktion durch Induktionstherapie oder therapeutische Leukapherese [4].

Bei Thrombozytopenie kommt es zu petechialen Spontanblutungen und Hämatomen, zu Epistaxis, Zahnfleischbluten und Menorrhagien. Die Blutungsneigung kann zusätzlich durch disseminierte intravasale Gerinnung und Hyperfibrinolyse verstärkt werden. Die leukämischer Organinfiltration kann unterschiedliche Organe befallen, darunter Leber und Milz, was sich als Hepato- oder Splenomegalie manifestiert. Ebenso können Haut, ZNS, Lymphknoten und Knochen betroffen sein, wodurch sich eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome präsentiert werden können [13].

1.1.6 Diagnostik

Neben kleinem Blutbild und Differentialblutbild mit Blutausschicht wird zur Diagnose-sicherung einer AML eine Knochenmarkspunktion mit Analyse der Knochenmark-zytologie und -zytochemie durchgeführt. Darüber hinaus erfolgt die Immunphänotypisierung mit Suche nach Oberflächenmarkern wie CD33, CD4 und CD 56. Die zy-togenetische Untersuchung erfasst chromosomale Veränderungen, anhand derer die Prognose eingeschätzt werden kann. Mittels Durchflusszytometrie können auch zytoplasmatische Marker erfasst werden. Detektieren von molekulargenetischen Veränderungen, wie NPM1, CEBPA oder FLT3 dient der Klassifizierung der jewei-ligen AML [1].

Um die Diagnose einer AML stellen zu können, müssen mehrere Diagnosekriterien erfüllt sein. Für die finale Diagnose müssen mindestens 200 Leukozyten im Blut-ausschicht und 500 kernhaltige Zellen im Knochenmarkausstrich gezählt werden. Darüber hinaus ist laut WHO eine Blastenzahl im Knochenmark oder im peripheren Blut von mindestens 20% notwendig [3]. In die Zählung der Blasten werden Meg-akaryoblasten, Monoblasten und Myeloblasten mit eingerechnet [14]. Findet man weniger als 20% Blasten im Knochenmark oder im peripheren Blut, handelt es sich um ein myelodysplastisches Syndrom. Neben den Blasten wird der Blutausschicht auch auf Auerstäbchen hin untersucht, die beweisend sind für eine AML. Auer-Stäbchen sind Ausdruck der gestörten Zellreifung der Granulozyten und zeigen sich als basophile stäbchenförmige Plasmaeinschlüsse. Weiteres Kriterium zur Diagno-stellen ist die Zytogenetik. Bei AML-typischer Genveränderungen wie beispiels-weise $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ oder $t(16;16)$, spielt die Blastenzahl eine untergeord-nete Rolle [14].

1.1.7 Klassifikation

Die AML kann nach der *French- American- British Klassifikation* (FAB- Klassifikation) von 1976 oder der WHO- Klassifikation von 2016 [3] eingeteilt werden. Die FAB Klassifikation teilt die akute myeloischen Leukämien anhand zytomorphologischer Kriterien in 8 Untergruppen auf: M0-M7 [15]. Die WHO-Klassifikation (Tabelle 2 mit Subtypen) berücksichtigt neben zytogenetischen auch molekulargenetische Kriterien. Von den so klassifizierten Subtypen kann somit auch die prognostische Konsequenz abgeleitet werden. Klinisch geläufiger ist dabei die WHO- Klassifikation, weshalb im Folgenden lediglich die WHO-Klassifikation detailliert aufgeführt wird:

WHO- Klassifikation [3]

- AML mit spezifischen genetischen Aberrationen, z.B. balancierte Translokationen wie t(8;21), RUNX1-RUNX1T1 oder t(15;17), Inversionen oder Mutationen wie NPM1 Mutation, bi-allelische CEBPA- Mutation
- AML mit myelodysplasie- assoziierten Veränderungen (AML-MRC) → Ältere mit vorhergehendem MDS
- Therapieinduzierte AML (tAML), nach Chemo/ Radiotherapie
- AML, *not otherwise specified* (NOS) → AML mit Ausreifung, ohne Ausreifung, mit minimaler Differenzierung, akute monozytäre Leukämie, akute Erythroleukämie, akute Megakaryoblastenleukämie
- Myeloid sarcoma
- Myeloische Proliferation in Zusammenhang mit Trisomie 21
- Akute Leukämie unklarer Linie

Der Vollständigkeit halber grob die FAB-Klassifikation in Tabelle 1:

FAB Typ	Differenzierungsgrad	Morphologie und Granula
M0	AML mit minimaler Differenzierung	Myeloblasten ohne Granula
M1	AML ohne Ausreifung	Myeloblasten mit/ohne Granula

M2	AML mit Ausreifung	Myeloblasten mit Granula, einzelne Myelozyten
M3	Akute Promyelozytenleukämie	Promyelozyten, deutlich granuliert
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	Myeloblasten, Promyelozyten >20%
M5a	Akute monozytäre Leukämie mit Ausreifung	Große und normale Monoblasten
M5b	Akute monozytäre Leukämie mit Ausreifung	Monoblasten, Promonozyten und Monozyten, Monozytose im peripheren Blut
M6	Akute Erythroleukämie	Megaloblastäre Erythropoese >50% Myeloblasten >30%
M7	Akute Megakaryoblastenleukämie	Megakaryoblasten

Tabelle 1: FAB-Klassifikation von 1976

AML Subtyp WHO Klassifikation

AML mit spezifischen genetischen Aberrationen, z.B. balancierte Translokationen , Inversionen oder Mutationen

AML mit myelodysplasieassoziierten Veränderungen, AML-MRC

Therapieinduzierte AML

AML not otherwise specified NOS

Myeloid sarcoma

Myeloische Proliferation in Zusammenhang mit Trisomie 21

Akute Leukämie unklarer Linie

Tabelle 2: AML Subtypen nach WHO-Klassifikation

1.1.8 Prognosefaktoren

Zur Prognose der AML werden patienteneigene und krankheitsspezifische Parameter evaluiert. Weisen die patienteneigenen Faktoren ein hohes biologisches Alter (> 70 Jahre), weitere Komorbiditäten und einen schlechten Allgemeinzustand auf, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem frühen therapieassoziierten Tod auszugehen [1] [16].

Weiterhin werden krankheitsspezifische Faktoren, wie vorangegangene MDS, vorherige Chemotherapie bei anderer maligner Genese, chromosomale Aberrationen und Leukozytenzahl erhoben. Chromosomale Aberrationen werden durch das *European LeukemiaNET* (ELN) [14] in 3 Risikogruppen eingeteilt, s. Tabelle 3, denen ein Therapieregime zugeteilt werden kann. Komplexe Karyotypen haben demnach eher eine ungünstige Prognose. Mutationen von NPM1 und CEBPA, sowie die interne Duplikation FLT3 sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Der Einfluss weiterer molekularer Faktoren wie TP53, RUNX1 und AXL1 ist Gegenstand aktueller Forschung [1, 17].

Risikogruppe	Genetische Aberration
günstig	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22,1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITD^{low} t? bi-allelisch mutiertes CEBPA
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> Mutiertes NPM1 und FLT3^{high} t? Wildtyp NPM1 ohne FLT3-ITD mit/ohne FLT3-ITD^{low} t ohne weitere adverse- risk Veränderungen t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A andere zytogenetische Veränderungen, die nicht favorable oder adverse sind
ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP 214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3;q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2) GATA2,MECOM(EVI1) -5 oder del(5q); -7; -17/abn (17p) Komplexe Karyotypen Wildtyp NPM1 und FLT3-ITD

-
- Mutiertes RUNX1, ASXL1, (nicht adverse, wenn sie mit günstigem risikostratifiziertem AML Subtyp vorkommen)
 - Mutiertes TP53, häufig assoziiert mit komplexem AML Karyotyp
-

Tabelle 3: Risikogruppen nach ELN [14]

1.1.9 Krankheitsverlauf

Zur Abschätzung des Krankheitsverlauf wurden unterschiedliche Remissionskriterien definiert [14]:

Morphologisch komplette Remission (CR)

- Blasten im KM <5%
- Keine Blasten im peripheren Blut
- keine Auer- Stäbchen
- keine extramedulläre Krankheitsmanifestation
- Thrombozyten >100.000/ μ l, Neutrophile >1000/ μ l

Morphologisch komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Remission (Cri)

- Blasten im KM <5%
- Keine Auer- Stäbchen
- keine extramedulläre Krankheitsmanifestation
- keine Blasten im peripheren Blut
- nur eins der folgenden Kriterien: Thrombozyten >100.000/ μ l, Neutrophile >1000/ μ l

Zytogenetisch komplette Remission (CRc)

- CR +
- bei ED diagnostizierte zytogenetische Veränderung nicht mehr nachweisbar

Molekulare komplette Remission (CRm)

- CR +
- bei ED diagnostizierte molekulare Veränderung nicht mehr nachweisbar

Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh)

- Blasten im KM <5%
- Keine Auer- Stäbchen
- keine extramedulläre Krankheitsmanifestation
- keine Blasten im peripheren Blut
- Thrombozyten >50.000/μl, Neutrophile >500/μl

Morphologisch leukämiefreier Zustand (MLFS)

- Blasten im KM <5%
- Keine Auer- Stäbchen
- keine extramedulläre Krankheitsmanifestation
- keine Blasten im peripheren Blut
- Thrombozyten <50.000/μl und Neutrophile <500/μl

Partielle Remission (PR)

- 5-25% Blasten im KM
- Abfall der Blasten im >50% im Vergleich zu ED
- Keine Blasten im peripheren Blut
- Thrombozyten >100.000/μl und Neutrophile >1000/μl

Rezidiv nach CR

- Blasten im KM >5% oder
- Blasten im peripheren Blut, nicht erklärbar mit Blutbildregeneration
- Extramedulläre Krankheitsmanifestation

1.1.10 Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten bei AML orientieren sich danach, ob eine kurativ intendierte Therapie oder eine nicht- kurativ intendierte Therapie durchgeführt werden soll (s. Abb. 1: kurative Therapie bei MDS). Prinzipiell werden alle AML-Subtypen zu Beginn gleich therapiert, außer es liegt eine Akute Promyelozytäre Leukämie vor, dann sollte möglichst schnell eine Therapie mit *All-trans Retinsäure* (ATRA) und Arsentrioxid durchgeführt werden. Vor Therapiebeginn sollte stets die Indikation zu fertilitätsprotektiven Maßnahmen geprüft werden. Bei hämatoonkologischen Notfällen, wie Tumorlysesyndrom, Leukostase oder entgleister Gerinnung sind sofortige

zytostatische und intensivmedizinische Maßnahmen zu ergreifen, da potentiell eine Lebensgefahr besteht [4].

Ist der Patient in einem guten Allgemeinzustand, wird die weitere Therapie abhängig von der vorliegenden Genetik entschieden. Als Grundlage dient die Einteilung der genetischen Risikostratifizierung in 3 Risikogruppen nach ELN von 2017 [14], wodurch eine risikoadaptierte Therapie vorgeschlagen werden kann. Ziel der Therapie ist grundsätzlich das Erreichen einer kompletten Remission sowie der weitere Erhalt der kompletten Remission. Bei älteren Patienten, in reduziertem bis schlechtem Allgemeinzustand und mit Komorbiditäten ist die vorliegende Genetik eher sekundär.

1.1.10.1 Induktionstherapie

Patienten bis 75 Jahre, mit wenig Komorbiditäten, denen eine intensive Chemotherapie in kurativer Intention zugetraut wird, werden abhängig vom vorliegenden Chromosomendefekt therapiert. Die Analyse derer liegt meist innerhalb einer Woche vor, sodass spätestens dann die Therapie begonnen werden kann. Es gibt 5 verschiedene Therapiemöglichkeiten [4]:

1. Patienten mit CD33-positiver Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) und CD33-positiver NPM1 Mutation bei FLT3 Wildtyp
2. Patienten mit FLT3 Mutation
3. Patienten mit AML-MRC (myelodysplasieassoziierte Veränderungen, therapieassoziierte AML bei FLT3 Wildtyp)
4. Patienten mit CD33 -positiver Intermediärer Risiko- AML bei FLT3 Wildtyp
5. Patienten, die keiner der oben genannten Gruppen zugeordnet werden können

Patienten der Gruppe 1, mit CBF-AML und CD33-positiver NPM1 Mutation bei FLT3 Wildtyp, werden nach dem Standard- Induktionsschema mit dreitägigem Anthrazyklin/ Anthracendion z.B. Daunorubicin 60mg/m² plus 7 Tage hochdosiertes Cytarabin (100-200 mg/m²) therapiert [4]. Bei zusätzlicher Therapie mit Gemtuzumab/ Ozogamicin konnte ein Überlebensvorteil beobachtet werden. Gemtuzumab-Ozogamicin ist ein Konjugat aus CD33-Antikörpern und dem Zytotoxin Calicheamicin, der lediglich bei vorliegender CD33 Positivität zum Einsatz kommt [18]. Auch

bei Patienten der Gruppe 4 ist Gemtuzumab- Ozogamicin eine gute Therapieoption [4]. Bei einer Induktionstherapie wird das Ziel einer kompletten Remission verfolgt.

Patienten der Gruppe 2 sollten in Kombination zur Standard- Induktionstherapie zusätzlich Midostaurin erhalten [19]. Dadurch kann die mÜZ und die Ansprechraten der Patienten mit mutiertem FLT3 verbessert werden.

Für Patienten mit myeoldysplasieassoziierten Veränderungen (Gruppe 3) ist seit 2020 die Substanz CPX-351 als Ersatz für die Standard- Induktionstherapie zugelassen [20]. Dabei handelt es sich um eine liposomale Formulierung aus Cytarabin und Daunorubicin [4]. Das Medikament ist zwar für Patienten >18 Jahren zugelassen, bei der Zulassungsstudie wurden aber lediglich Patienten mit dem Alter von 60-75 eingeschlossen, weswegen insgesamt der Einsatz von CPX-351 für Patienten ab 60 Jahre empfohlen ist [20].

Patienten, die keiner Gruppe zugeordnet werden können (Gruppe 5), erhalten eine Standard- Induktionstherapie mit dem Schema 7+3 [4].

Um ein AML- Rezidiv zu vermeiden, folgt auf die Induktionstherapie nach Erreichen einer CR eine Konsolidierungstherapie, die je nach Alter und genetischem Risikoprofil gewählt wird. Fitte Patienten mit günstigem genetischem Risiko erhalten eine Konsolidierung mittels Chemotherapie, während Patienten mit ungünstigem Risiko zu einer allogenen Stammzelltransplantation (alloTX) geraten wird [4].

1.1.10.2 Therapie bei älteren fitten Patienten

Bei dieser Gruppe muss eine sorgfältige Abwägung zwischen zunehmenden Risiken und Nebenwirkungen im Alter und Therapieziel erfolgen [21]. Für die individuelle, optimale Therapiewahl wurden verschiedene Scores und Rechner entwickelt. Grundsätzlich unterscheidet sich die Therapie bei älteren und jüngeren fitten Patienten nicht. Allerdings konnten Kriterien herausgestellt werden, bei deren Vorliegen ein palliatives Therapiekonzept zu besserer Lebensqualität führen kann [4]. Zu diesen Kriterien gehört unter anderem eine Konstellation aus Alter des Patienten >75 Jahre mit diabetischem Spätsyndrom, schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz, oder Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion unter 30%. Auch die soziale Umgebung

des Patienten spielt eine entscheidende Rolle bei der Therapiewahl, da diese die Therapieadhärenz und – Verträglichkeit maßgeblich steuern könnte [4].

1.1.10.3 Therapie bei älteren, unfitten Patienten

Bei Patienten, denen aufgrund ihrer Komorbiditäten oder wegen ihres biologischen Alters keine intensive Therapie zugeführt werden kann, steht der Erhalt bzw. die Wiederherstellung größtmöglicher Lebensqualität im Vordergrund. Dazu stehen neben einer *best supportive care* (BSC) -Therapie eine zytoreduktive Chemotherapie zur Verfügung [4]. Zur Senkung der Leukozytenzahl wird in der Regel Hydroxyurea eingesetzt. Anstelle des lange verwendeten niedrigdosierten Cytarabin werden hypomethylierende Substanzen eingesetzt, die bei höherer Ansprechrate ein verbessertes Überleben gezeigt haben [22] [23]. Hypomethylierende Substanzen wurden in Phase-3- Studien untersucht [24], woraus sich ergeben hat, dass Decitabine im Vergleich zu einer vom Patienten ausgewählte Therapieform, meistens *Low-dose* Cytarabin, insgesamt zu einem längeren Überleben führt, nämlich 7,7 Monate zu 5,0 Monate. [25]. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde Decitabine durch die European Medicines Agency in die Therapie von AML bei älteren Patienten aufgenommen. Kommen hypomethylierende Substanzen zum Einsatz, sollte die weitere Beurteilung erst nach 3- 4 Monaten erfolgen. In zwei randomisierten Studien konnte ein verlängertes Überleben beobachtet werden, wenn Azacitidin oder *Low-dose* Cytarabin mit Venetoclax, einem Bcl2- Inhibitor, verabreicht wurde [26, 27]. Darunter konnten außerdem vermehrt Remissionsraten beobachtet werden. Als Nebenwirkungen sind höhere Wahrscheinlichkeiten für Infektionen aufgrund häufiger vorkommender Zytopenien zu verzeichnen, die bei Therapie mit *Low-dose* Cytarabin oder hypomethylierenden Substanzen weniger häufig auftreten. Dies erfordert bereits nach dem ersten Zyklus Kontrollen und eventuell nachfolgende Dosisanpassungen abhängig von Blutbild und erreichtem Remissionsstatus [4]. Bei einigen Patienten kann eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen oder niedrig dosiertem Ara-C bereits zu einer Verbesserung der AML führen, sodass die Patienten im weiteren Verlauf eine Stammzelltransplantation erhalten können [4].

1.1.10.4 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation steht zur Therapiemöglichkeit bei biologisch jungen Patienten (< ca. 70 Jahre) mit intermediärem oder ungünstigem Risiko zur Auswahl. Die allogene Stammzelltransplantation zeigt als Therapie nach Erreichen einer Remission die beste Prognose, aufgrund der vorher durch Chemotherapie erzielte Zytoreduktion, sowie den Graft-vs. Leukämie Effekt. [1, 28]. Zur Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation gibt es unterschiedliche Ansätze. Bei älteren Patienten und Patienten mit weiteren Komorbiditäten kann die Dosis der Konditionierungstherapie reduziert werden, mit einhergehend steigendem Risiko einer nachfolgenden Transplantatabstoßung oder AML- Rezidiv [29].

Als Spende wird bevorzugt ein HLA-passender Spender, z.B. Geschwister, gewählt. Insbesondere für Patienten aus ethnischen Minderheiten sind HLA-passenden Spender nicht immer zu finden, sodass Alternativen wie Nabelschnurblut und Spender mit teilweiser HLA- Übereinstimmung gewählt werden, wie beispielsweise haploidentische Eltern oder Kinder [4].

Neben dem Risiko eines AML Rezidivs birgt die allogene Stammzelltransplantation zahlreiche Komplikationen [4]. In der Frühphase nach der Transplantation ist das Risiko für Infektionen, interstitielle Pneumonie und Mukositis hoch. Akute und chronische *graft-vs.-host disease* können auftreten. Diese werden häufig mit verstärkter Immunsuppression therapiert, wodurch die Wahrscheinlichkeit an opportunistischen Infektionen zu erkranken oder eine Reaktivierung von Epstein-Barr- Virus oder rekurrenter Leukämie steigt [1].

1.1.10.5 Rezidivtherapie

Als einzig kurativer Ansatz in der Rezidivtherapie gilt bislang die allogene Stammzelltransplantation, vorwiegend angewendet bei fitten Patienten (s. Abb. 2: Therapie der AML bei Rezidiv). Um die Ergebnisse nach der Stammzelltransplantation zu verbessern, sollte im Vorfeld eine Re-Induktion erfolgen, beispielsweise mit Gilteritinib bei mutiertem FLT3, oder mit Cytarabin bei FLT3 Wildtyp [4].

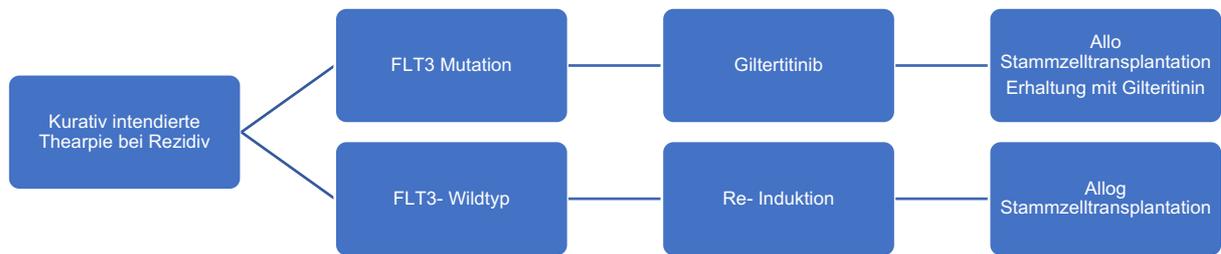


Abb. 1: Kurative Therapie bei AML- Rezidiv

Liegt bei Patienten mit AML- Rezidiv eine FLT-3 Mutation vor, steht als weitere Therapiemöglichkeit der FLT3-Inhibitor Gilteritinib zu Verfügung in Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation. Gilteritinib kann darüber hinaus auch bei refraktärer AML angewendet werden. Kann bei FLT3-positiven Patienten keine intensive Chemotherapie durchgeführt werden, und daraus resultierend keine Stammzelltransplantation, sollte Gilteritinib Anwendung finden [4].

Liegt bei Rezidiv-Patienten ohne Möglichkeit einer intensiven Chemotherapie keine FLT-3 Mutation vor, sollte eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen eingeleitet werden, wenn nicht bereits im Vorfeld verabreicht.

Patienten mit Rezidiv nach Therapie mit hypomethylierenden Substanzen zeigen ein geringes Ansprechen auf folgende Chemotherapie, sodass diese Patienten von einer Teilnahme an klinischen Studien profitieren können [30]. Neben niedrig dosiertem Cytarabin in Kombination mit Venetoclax, kann erneut hypomethylierende Substanzen plus Venetoclax oder Melphalan mit verbesserten Ansprechraten verabreicht werden [4]. Bei CD33- positiver AML ist in den USA Gemtuzumab-Ozogamicin zugelassen.

Liegt ein AML- Rezidiv bei einem Patienten vor, der bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hat, kann selten eine zweite Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Alternativ kann ein Therapieversuch mit Spenderlymphozyten erwogen werden, der ein ähnliches Outcome wie eine zweite alloTX zeigt [31]. Um

das *Outcome* zu verbessern, können neben den Donorlymphozyten hypomethylierende Substanzen verabreicht werden [32].

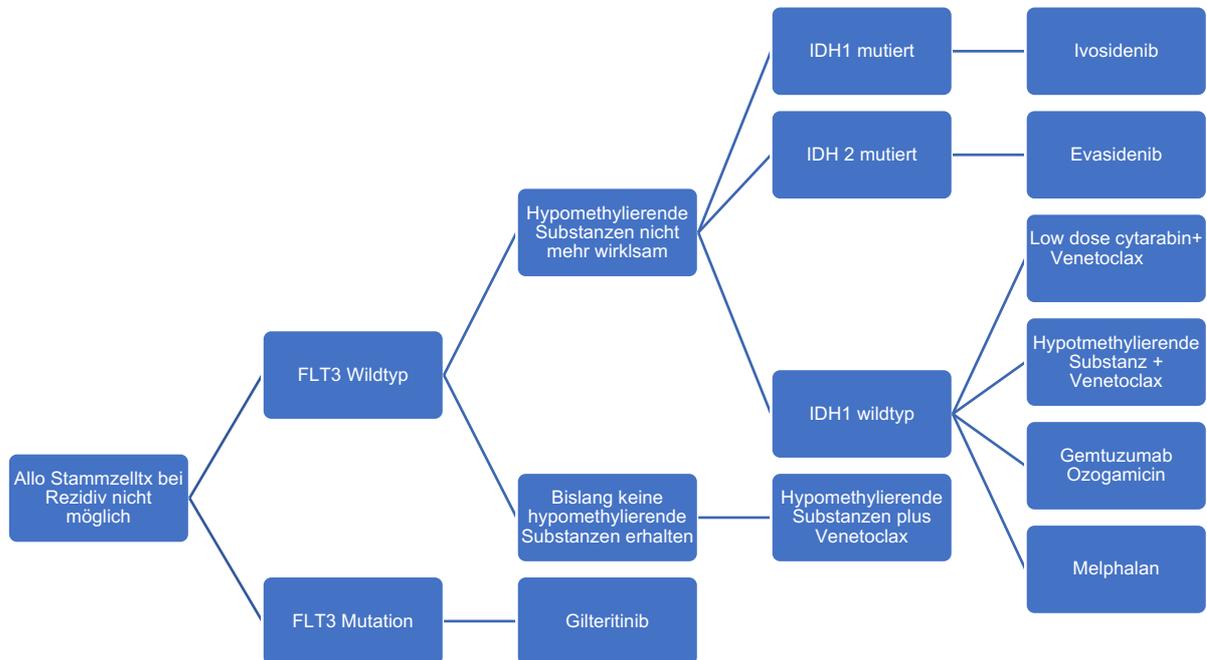


Abb. 2: Therapiemöglichkeiten bei Rezidiv der AML

1.2 MDS

1.2.1 Definition

Myelodysplastische Syndrome stellen eine heterogene Gruppe klonaler hämatopoetischer Stammzellerkrankungen dar [33]. Zugrunde liegen Dysplasien der Knochenmarksvorläuferzellen, woraus eine insuffiziente Hämatopoese resultiert [3]. Sie sind charakterisiert durch meist chronische Zytopenien, Dysplasien in einer oder in mehreren Zellreihen und ineffektive Hämatopoese [33]. MDS werden in Niedrig- und Hochrisiko- MDS eingeteilt, mit einem erhöhten Risiko eines Übergangs in eine AML. Ca. 30% der MDS gehen dabei in eine AML über [34]. Neben der insuffizienten Hämatopoese führt auch eine erhöhte Apoptose der Vorläuferzellen im Knochenmark zu klinischen Symptomen wie Anämie, erhöhte Blutungs- und Infektneigung [35]. Weiterhin sind MDS durch eine Erhöhung der Blasten im peripheren Blut

und/ oder im Knochenmark gekennzeichnet, die aber im Unterschied zu den AML unter 20% bleibt [34].

Der natürliche Verlauf der MDS ist ein Progress in AML. Auffallend ist aber eine unterschiedliche Anzahl der Progresse innerhalb der Subgruppen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Progress bei Patienten mit höheren Blastenzahlen im peripheren Blut oder Knochenmark. Hinzu kommt bei den meisten Subtypen im Verlauf ein zunehmender Knochenmarkfunktionsverlust. Um die Prognose des Patienten abschätzen zu können, wird wie auch bei der AML eine Chromosomenanalyse durchgeführt [35].

1.2.2 Epidemiologie

Myelodysplastische Syndrome sind eine häufige Erkrankung des Knochenmarks und treten klassischerweise bei älteren Patienten auf. Das mittlere Patientenalter bei Erstdiagnose beträgt 70 Jahre. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Durch eine insgesamt älter werdende Bevölkerung kann auf lange Sicht von einem Anstieg der Inzidenz ausgegangen werden. Momentan finden sich in Düsseldorf Inzidenzen von 4 pro 100000 pro Jahr mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 70 Jahren [36, 37]. Bei älteren Altersgruppen steigt die Inzidenz an, so ist bei Patienten über 80 Jahren mit einer deutlich gesteigerten Inzidenz von >50 pro 100000 zu rechnen [38].

1.2.3 Ätiologie

Zur Entstehung von MDS tragen die Exposition gegenüber einzelnen Risikofaktoren, oder die Akkumulation dieser bei. Es wird unterschieden zwischen *De-novo*-/primären und sekundären/therapieassoziierten (t-MDS) MDS [33]. In 90 % der Fälle liegt eine *De-novo*- MDS vor, die dadurch charakterisiert sind, dass keine vorherige Therapie mit Chemotherapeutika oder Bestrahlung durchgeführt wurde. *De-novo* MDS entstehen in ca. 90% idiopathisch ohne dass eine Auslöser identifiziert werden kann [34]. Darüber hinaus findet man MDS auch bei Patienten mit Exposition gegenüber Benzolen in erhöhter Konzentration oder nach Exposition mit Zigarettenrauch (Raucher und Passivraucher), vor allem durch die Benzole im Rauch [39]. In

diesem Zusammenhang weisen Beelte et al zurecht daraufhin, dass eine sorgfältige Berufsanamnese und gegebenenfalls eine Berufskrankheit gemeldet werden sollte [40]. Weiterhin ist bei Patienten mit primärem MDS eine ausführliche Familienanamnese wichtig, da in den letzten Jahren vermehrt Keimbahnmutationen mit familiärer Häufung identifiziert wurden [35].

Sekundäre MDS bezeichnen das Auftreten von MDS nach Bestrahlung oder Chemotherapie mit beispielsweise Azathioprin, Alkylanzien, oder Topoisomerase-2- Inhibitoren. Ungefähr 10 % der diagnostizierten MDS sind therapieassoziiert [41]. Dies konnte auch von Schroeder et al 2012 gezeigt werden [42]. Besonderes Risiko haben Patienten mit vorangegangener Kombinationstherapie aus Bestrahlungs- und Chemotherapie, wie beispielsweise bei Patienten mit Zustand nach Mammakarzinom oder Lymphom. Es werden dabei Latenzzeiten von circa 2-6 Jahren zwischen Exposition und Diagnose von sMDS beobachtet [43].

Daneben spielen auch genetische Störungen eine Rolle. Die Fanconi-Anämie, Dyskeratosis Congenita, Shwachman-Diamond- Syndrome und Diamond-Blackfan-Anämie sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko MDS zu entwickeln assoziiert [44].

1.2.4 Pathogenese/ Pathophysiologie

Bei der Pathogenese der MDS wird davon ausgegangen, dass mehrere genomische Abnormitäten in hämatopoetischen Stammzellen akkumulieren. Genomische Schäden können in Form von DNA- Mutation, chromosomalen Aberrationen oder epigenetischen Veränderungen vorliegen. Diese vermehren sich klonal, sodass es zur Anhäufung dysplastischer Progenitorzellen im Knochenmark kommt [34]. Es wird angenommen, dass diese dysplastischen Progenitorzellen mit erhöhter Apoptoseneigung im weiteren Verlauf maligne Stammzellen des Knochenmarkes besiedeln, wodurch die physiologische Hämatopoese verdrängt wird. Daraus resultieren Zytopenien, Bi- oder Panzytopenie, woraus die typische Klinik der Patienten resultiert. Teilweise kann es zur Ausschwemmung von Blasten ins periphere Blut kommen. Durch intensive Forschung konnten zahlreiche neue chromosomale Veränderungen, insbesondere in Genen des Splicingapparates, Regulatoren epigenetischer Modifikationen und Transkriptionsfaktoren identifiziert werden [45]. Diese sind zwar häufig, aber nicht nur bei MDS zu finden. Zu beachten ist aber, dass circa

90% der MDS Patienten mindestens eine dieser bisher bekannten Modifikationen aufzeigt.

In neuen Studien erhält die Knochenmarkmikroumgebung, die sogenannte Nische, immer mehr Bedeutung. Wie Medyouf et al. 2014 in ihrer Publikation aufzeigten [46], ist ein genetischer Schaden im Knochenmarkstroma für das Erzeugen eines MDS Phänotyps ausreichend. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass hämatopoetische Zellen von MDS Patienten sogar auf das Knochenmarkstroma angewiesen sind zur Durchsetzung und Fortsetzung des MDS [46].

1.2.5 Symptome

Die MDS manifestieren sich resultierend aus ihrer Pathogenese durch Störungen in einer der Zellreihen. Durch die insuffiziente Hämatopoese und zusätzlich gesteigerte Apoptose der Progenitorzellen im Knochenmark, kommt es zu Zytopenien und vermehrter Ausschwemmung unreifer und dysplastischer Vorläuferzellen ins periphere Blut [34]. Klinisch zeigt sich häufig eine Anämie, die sich durch Leistungsknick, Abgeschlagenheit und Müdigkeit manifestiert, oder bei einer zufälligen Blutbildkontrolle beim Hausarzt diagnostiziert wird. Die Bildung zu weniger Leukozyten zeigt sich durchsteigende Infektneigung. Besonders betroffen sind Infekte des Bronchialsystems oder der Haut. Eine Thrombozytopenie manifestiert sich mit Petechien, vermehrten Hämatomen nach Bagatelltraumen und durch Zahnfleischbluten. Darüber hinaus lässt sich in ca. 1/3 der Patienten eine Hepatosplenomegalie finden [35].

1.2.6 Diagnostik

Die Diagnostik myelodysplastischer Syndrome wird gestellt in Zusammenschau von Anamnese und Klinik, sowie der Befunde aus Blutbilduntersuchung, Differentialblutbild und Knochenmarkspunktion mit Zytologie und Biopsie, als Ausschlussdiagnose nach Ausschluss von Differentialdiagnosen wie aplastische Anämie, Immunthrombozytopenie oder toxischer Knochenmarkschaden. Laboranalytisch kann weiterhin die LDH hinzugezogen werden, sowie die Parameter des Eisenhaushaltes [35]. Initial fällt meist bei einer Kontrolluntersuchung eine Zytopenie, meist eine Anämie auf.

Bei Vorliegen von Bi- oder Panzytopenie ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von einem MDS auszugehen. Andersherum kann bei unauffälligem Blutbild und Differentialblutbild davon ausgegangen werden, dass eher kein MDS vorliegt. Typischerweise erfolgt für die Dysplasiaidentifizierung eine Eisen- und Esterasefärbung, sowie eine PAS- Reaktion und Peroxidasefärbung des Knochenmarks. Neben Zytologie erfolgt auch eine zytogenetische Untersuchung, die mit FISH ergänzt werden kann, die insbesondere die bei MDS oft betroffenen Chromosomen 5,7 und 8 analysiert [35]. Mithilfe der Durchflusszytometrie kann die Immunphänotypisierung erfolgen, die den Nachweis von Mikromegakaryozyten ermöglicht, die spezifisch für MDS sind. Die histologische Untersuchung des Knochenmarks ermöglicht die Einordnung des Fibrosegrades des Knochenmarks und die Analyse der Knochenmarksarchitektur im Hinblick auf die Hämatopoese. Zeigt sich in der histologischen Untersuchung eine Knochenmarksfibrose, ist von einer schlechten Prognose auszugehen [47]. Charakteristischerweise zeigt sich die Knochenmarkstanze eines Patienten mit MDS normo- oder hyperzellulär, seltener hypozellulär. Die Mutationsanalyse kann durch peripheres Blut oder Knochenmark durchgeführt werden, sichert die Diagnose und lässt Aussagen im Hinblick auf die Prognose treffen [35].

1.2.7 Klassifikation

Die neue WHO- Klassifikation aus dem Jahr 2016 [3] teilt die MDS in 2 Gruppen ein. Die erste Gruppe sind reine Myelodysplastische Syndrome, die zweite Gruppe enthält die gemischten myelodysplastischen- myeloproliferativen Neoplasien. Der wesentliche Unterschied zur akuten Leukämie besteht im Blastenanteil im Knochenmark oder im peripheren Blut, der bei myelodysplastischen Syndromen stets unter 20% beträgt. Die WHO- Klassifikation von 2016 (s. Tabelle 4) unterscheidet konkreter zwischen der Anzahl der Zytopenien bei den einzelnen MDS und nimmt wesentliche Änderungen im Vergleich zur letzten WHO Klassifikation von 2008 vor. Weiterhin führt die WHO Klassifikation neue Termini ein. Aus dem ehemaligen RCUD wird MDS-SLD (MDS mit *single lineage dysplasia*, aus RCMD wird MDS-MLD, MDS mit *multilineage dysplasia*, RAEB wird zu MDS-EB, MDS mit *excess blasts*.

Kategorie	Dysplastische Reihen	Zytoperien	Ringsideroblasten (% der erythroiden Zellen)	Blasten im KM und PB	Karyotyp (konventionelle Bänderung)
MDS mit Einliniendysplasie	1	1 oder 2	<15%/5% (falls SF3B1 mutiert)	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	Alle außer del(5q), andere nicht Chr. 7 Aberrationen
MDS mit Mehrliniendysplasie	2 oder 3	1-3	<15%, 5% falls SF3B1 mutiert	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	Alle außer del(5q), andere nicht Chr. 7 Aberration
MDS mit Ringsideroblasten					
MDS mit Ringsideroblasten und Einliniendysplasie	1	1 oder 2	>15%, >5%, wenn SF3B1 mutiert	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	Alle außer del(5q), andere nicht Chr. 7 Aberration
MDS mit Ringsideroblasten und Mehrliniendysplasie	2 oder 3	1-3	>15%, >5% wenn SF3B1 mutiert	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	Alle außer del(5q), andere nicht Chr. 7 Aberration
MDS mit del(5q)	1-3	1-3	Irrelevant	KM <5%, PB <1%, keine Auerstäbchen	Del(5q) isoliert, oder mit 1 anderen Nicht-Chromosom 7 Aberration
MDS mit Blastenexzess					
MDS mit Blastenexzess I	0-3	1-3	Irrelevant	KM 5-9% oder PB 2-	Irrelevant

				4%, keine Auerstäbchen	
MDS mit Blastenexzess II	0-3	1-3	Irrelevant	KM 10-19% oder PB 5-19% oder Auer Stäbchen	Irrelevant
MDS, unklassifizierbar					
Mit 1% peripheren Blasten	1-3	1-3	Irrelevant	KM <5%, PB 1%, keine Auer Stäbchen	Irrelevant
Mit Einliniendysplasie und Panzytopenie	1	3	Irrelevant	KM <5%, PB 1%, keine Auer Stäbchen	Alle außer del(5q), andere Nicht Chr. 7- Aberrationen
Auf der Grundlage definierender zytogenetischer Veränderungen	0	1-3-	<15%	KM <5%, PB 1%, keine Auer Stäbchen	MDS definierende Abnormalität

Tabelle 4: WHO Klassifikation von 2016 [3]

Nachfolgend aufgelistet in Tabelle 5 typische chromosomale Aberrationen und die Häufigkeit bei De-novo MDS und t-MDS

Abnormalität	MDS	t-MDS
Unbalanziert		
+8	10%	
-7 oder del(7q)	10%	50%
Del (5q) / 5q loss	10%	40%

Del(20q)	5-8%	
-Y	5%	
l(17q) oder t(17p)	3-5%	25-30%
-13 oder del(13q)	3%	
Del(11q)	3%	
Del(12p) oder t (12p)	3%	
Del(9q)	1-2%	
Idic(X)(q13)	1-2%	
Balanciert		
t(11;16)(q23.3;p13.3)	3%	
t(3;21)(q26.2;q22.1)	2%	
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23)	1%	
inv(3)(q21.3;q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34)	1%	

Tabelle 5: Typische chromosomale Aberrationen bei MDS und t-MDS [35]

Nachfolgend in Tabelle 6 die Molekulargenetik mit Prognose und Häufigkeit:

Funktion	Mutation	Prognose	Frequenz
Splicing	SF3B1	Gut	15-30%
	SRSF2	Schlecht	5-10%

	U2AF1	Schlecht	5-10%
	ZRSR2	-	5%
Methylierung	DNMT3A	Schlecht	5-10%
	TET2	-	15-25%
Methylierung/Histon-Modifikation	IDH1/IDH2	-	4-5-%
Histon-Modifikation	ASXL1	Schlecht	10-20%
	EZH2	Schlecht	3-7%
Transkriptionsfaktor	RUNX1	Schlecht	5-10%
	TP53	Schlecht	5-10%
	BCOR	Schlecht	5-6%
	ETV6	Schlecht	3%
Signaltransduktion	NRAS/KRAS	Schlecht	5-10%

Tabelle 6: Molekulargenetik mit Prognose und Häufigkeit [35]

1.2.8 Prognosefaktoren

Zur Abschätzung der Prognose bei Diagnosestellung eines MDS wurden insbesondere zwei Prognosesysteme etabliert. Diese sind der IPSS, erstmals 1997 publiziert [48], und IPSS-R [49] und umfassen MDS beschreibende Kriterien (s. Tabelle 7 IPSS-R). Unter dem IPSS versteht man den *International Prognostic Score System*, der die Blastenzahl, Anzahl der Zytopenien und die Zytogenetik mit einbezieht. Die Patienten werden in 4 Kategorien eingeteilt: *Low*, *Intermediate-1*, *Intermediate-2* und *High risk*. Der IPSS-R ist die aktualisierte Form des IPSS (*International Prognostic Score System Revised*), berücksichtigt weiterhin die Zytopenien, chromosomale Veränderungen (Tabelle 8: Zytogenetische Risikogruppen und Tabelle 9: Prognose nach Risikogruppe), sowie den prozentualen Blastenanteil im Knochenmark. Beim IPSS-R konnte die Anzahl der chromosomalen Aberrationen von drei auf fünf Gruppen verteilt werden, die Zytopenien wurden in Grade mit

unterschiedlichen Punkten eingeteilt und die Risikogruppen abhängig vom medullären Blastenanteil neu bestimmt werden [49].

Neben patienteneigenen Faktoren wie Alter und Geschlecht, spielen weitere Komorbiditäten und Transfusionsbedarf und Patientenwunsch bezogen auf die weitere Therapie eine entscheidende Rolle für die Prognose [35].

IPSS-R (International Prognostic Scoring System- Revised):

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

Tabelle 7: IPSS-R

Sehr günstig	Del(11q), -Y
Günstig	Normal, del(20q), del(5q), einzeln und doppelt, del(12p)
Intermediär	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, jede andere einzelne/doppelte Anomalie, unabhängige Klone
Ungünstig	-7, inv(3)/t(3q), 2 Anomalien inkl. -7/del(7q), komplexe Karyotypen mit 3 Anomalien
Sehr ungünstig	Komplexe Karyotypen mit >3 Anomalien

Tabelle 8: Zytogenetische Risikogruppen

Risiko Score	Punkte	Mediane Überlebenszeit (Monaten)
--------------	--------	----------------------------------

Very low risk	<1,5	8,8
Low risk	2-3	5,3
Intermediate risk	3,5-4,6	3,0
High risk	5-6	1,6
Very high risk	>6	0,8

Tabelle 9: Prognose nach Risikogruppen

1.2.9 MDS - Therapiemöglichkeiten

Die optimale Therapiewahl für ältere Patienten mit MDS hängt vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, aber auch von der Risiko- Einteilung der MDS ab. Die Lebenserwartung und Therapieerträglichkeit wird beispielsweise maßgeblich von Begleiterkrankungen des Patienten beeinflusst. Besonders Komorbiditäten, die das Herz, die Lunge, die Leber oder die Nieren betreffen, aber auch solide Tumoren, spielen bei der erwarteten Lebensdauer eine Rolle. Die einzig kurative Therapiemöglichkeit stellt die alloTX dar, die aber aufgrund des häufig hohen Alters des Patienten in Kombination mit schwerwiegenden Komorbiditäten nur bei gut selektierten Patienten durchgeführt werden kann [35].

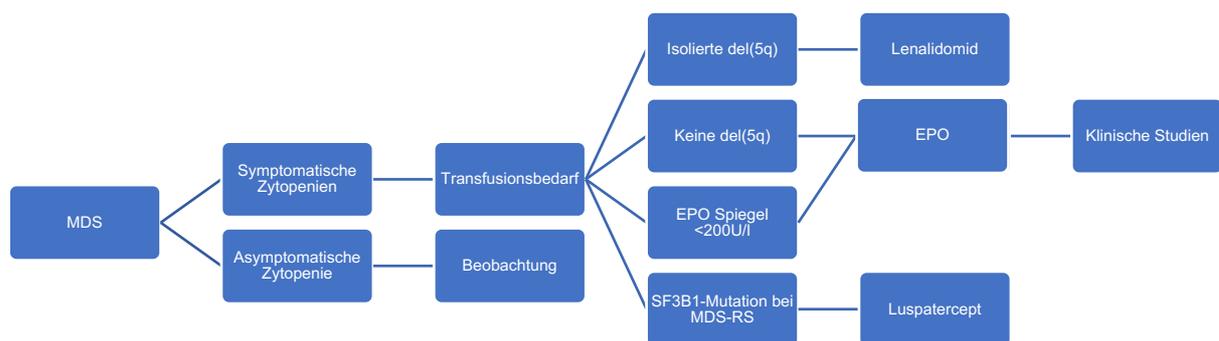


Abb. 3: Therapiebaum MDS sehr niedrig, niedrig und intermediäres Risiko

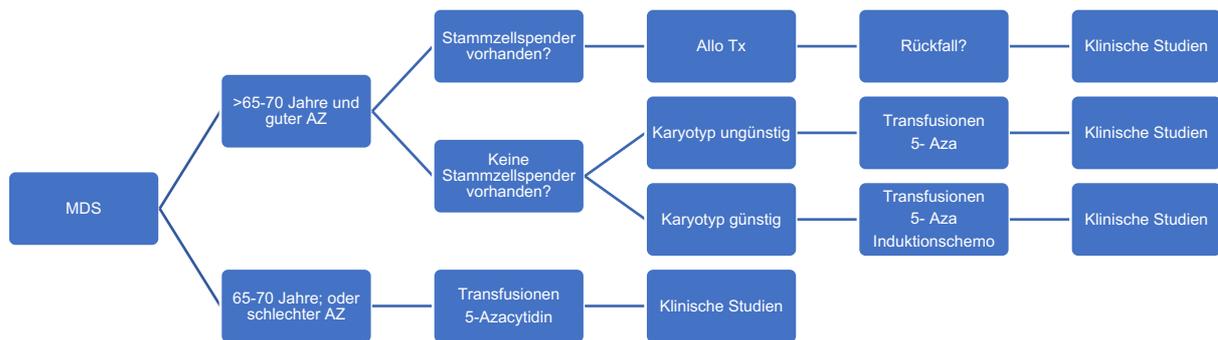


Abb. 4: Therapiebaum MDS Risiko intermediär, hoch, sehr hoch

Die Therapiemöglichkeiten bei myelodysplastischen Syndromen orientieren sich neben Alter und Komorbiditäten anhand des genetischen Risikoprofils, siehe auch Abb. 3 und Abb. 4.

1.2.9.1 Therapie von Niedrigrisikopatienten

Bei Niedrigrisikopatienten steht der Erhalt der Lebensqualität im Fokus der Therapie. Abb. 3 zeigt den Therapiebaum von Patienten mit Niedrigrisiko. Es wird unterschieden zwischen symptomatischen und asymptomatischen Zytopenien. Zeigt der Patient laboranalytisch eine Zytopenie, ohne klinische Beschwerden, kann zunächst zugewartet werden (*watch and wait*) [35]. Wird die Zytopenie klinisch auffällig, etwa mit Blutungsneigung, Infektneigung oder Dyspnoe, kann eine Transfusionstherapie begonnen werden, ggf. mit gleichzeitiger Eisenchelation bei Eisenüberladung, welche zu verbesserten Blutzellzahlen führen kann. Gattermann et al beschreiben einen negativen Effekt der Eisenchelation bei späterer allogener Stammzelltransplantation, sodass diese Patienten von einer Eisenchelatherapie profitieren [50]. Patienten mit nur geringem Transfusionsbedarf und niedrigem endogenen Erythropoetin Spiegel (EPO- Spiegel <200U/L- 500 U/l), haben die Chance, durch EPO- Therapie keinen Transfusionsbedarf mehr aufzuweisen. Neben Transfusionen sollten auch die Impfeempfehlungen der STIKO beachtet werden [35]. Bei Patienten mit MDS-RS und mutiertem SF3B1 mit transfusionspflichtiger Anämie kann das Medikament Luspacertep angeboten werden, welches durch Aufhebung der Hemmung

der Erythropoese zu höheren Hämoglobinspiegel führt, wodurch Transfusionen ggf. vermieden werden kann.

Patienten, deren zytogenetische Untersuchung eine Deletion (5q) aufzeigt, können von einer Lenalidomidtherapie profitieren, sodass im Verlauf vorerst keine weiteren Transfusionen benötigt werden [36].

1.2.9.2 Therapie von Hochrisikopatienten

Die einzig kurative Therapie der MDS stellt die allogene Stammzelltherapie dar. Um diese durchführen zu können, müssen die Patienten sorgfältig ausgewählt werden. Zu hohes Alter und die im Alter akkumulierenden Komorbiditäten schränken die Auswahl der Patienten häufig ein. Grundsätzlich ist diese Therapie für Patienten bis 70 Jahre geeignet, im Einzelfall auch bei älteren Patienten. Bei Patienten mit einem hohen Risiko sollte die Stammzelltransplantation möglich frühzeitig durchgeführt werden, damit ein möglichst großer Therapiebenefit erzielt werden kann. Liegt jedoch ein niedrig oder intermediäres Risikoprofil vor, kann zunächst wie oben beschrieben, ein beobachtendes Abwarten oder eine symptomatische Transfusions-therapie initiiert werden und die Stammzelltransplantation erst im Verlauf notwendig werden. Vor der Stammzelltransplantation durchlaufen die Patienten eine Konditionierung, deren Dosis abhängig von Alter und Komorbidität des Patienten angepasst wird. Dies führt aber dazu, dass bei älteren Patienten aufgrund der dosisreduzierten Konditionierung die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Stammzelltransplantation sinkt, da nicht der volle zytotoxische Effekt genutzt werden kann. Die bei jüngeren und fitteren Patienten durchgeführte Hochdosischemotherapie zeigt ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, die sich nach der Stammzelltransplantation manifestieren. So leiden die Patienten u.a. an Schleimhautentzündungen, Infektionen oder Blutungen. Nach der Transplantation kann es wie bei jeder anderen (Organ-)Transplantation zu Abstoßungsreaktionen, im Sinne eines *Graft-vs.-Host* zu Organschädigung kommen. Um diese Reaktion zu unterdrücken, wird eine immunsuppressive Therapie durchgeführt, wodurch es wiederum zu erhöhter Infektneigung kommen kann. Die Erfolgsrate der allogenen Stammzelltransplantation liegt bei ca. 30-50% [51].

Kommt eine allogene Stammzelltransplantation aufgrund des Patientenalters oder vorliegender Komorbiditäten nicht in Betracht, erhalten die Patienten eine symptomatische Therapie, im Sinne von Transfusionen bei Bedarf. Weiterhin kann den Patienten eine palliative Chemotherapie angeboten werden, die im Besten Fall bei geringem Nebenwirkungsprofil das Überleben um einige Monate verlängert [52] im Vergleich zur alleinigen symptomatischen Therapie. Myelodysplastische Syndrome sind assoziiert mit übermäßiger DNA- Methylierung, was durch Progress der Grunderkrankung weiter zunimmt. Daher bietet sich eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen an. Dazu stehen Azacitidin und Decitabine zur Verfügung, die die DNA-Methyltransferase inhibieren und somit bei MDS Wirkung zeigen können. Die Therapie mit hypomethylierenden Substanzen kann die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 12-18 auf 24-26 Monate verbessern [53]. Bei Hoch-Risiko MDS zeigt Azacitidin einen Überlebensvorteil. Im Vergleich mit konventioneller Chemotherapie, also niedrigdosiertem Cytarabin, konnte eine Therapie mit Azacitidin das mittlere Überleben bei Hochrisiko-MDS- Patienten um ca. 10 Monate verlängern [54]. Darüber hinaus mindert die Therapie mit Vidaza Fatigue, Dyspnoe und psychologischen Stress [55] [56].

1.3 Epigenetische Therapie

Zur epigenetischen Therapie stehen zwei Medikamente zur Verfügung: Azacitidine und Decitabine. Bei Azacitidin handelt es sich um ein Pyrimidin- Analogon, das anstelle von Cytosin in die DNA eingebaut wird. Azacitidin bindet das Enzym DNA-Methyltransferase, hemmt dieses und verhindert so die Methylierung der CpG-Abschnitte in der DNA. Darüber hinaus wird ein direkter zytotoxischer Effekt auf proliferierenden Zellen ausgeübt. Bei Therapieversagen mit Azacitidin oder bei keinem weiteren Ansprechen, kann statt Azacitidin eine Decitabinetherapie initiiert werden. Bei diesen Patienten kann durch den Wechsel auf Decitabine zumindest vorübergehend eine verbesserte Hämatopoese erzielt werden. Ein mögliches Ansprechen auf die gewählte epigenetische Therapie sollte erst nach frühestens 4 Zyklen kontrolliert werden, da mit einem langsamen Effekt der epigenetischen Therapie zu rechnen ist. Ein Zyklus wird nach 28 Tagen wiederholt.

1.3.1 DNA- Methylierung

DNA-Methylierung bezeichnet den reversiblen Transfer von Methylgruppen durch DNA- Methyltransferasen (DNMT) auf die C5- Position des Cytosin Pyrimidinringes der DNA [57]. Dieser Prozess stellt einen wichtigen Mechanismus der postmitotischen Modifikation dar [58], der die geordnete Regulierung von Genexpression und -abschaltung ermöglicht. Nach der DNA-Replikation kann eine spezifische Methylierung des Cytosins stattfinden, wenn dem Cytosin ein Guanotin folgt. Ist dies der Fall, bezeichnet man diese Konstellation als CpG (Cytidin Phosphat Guanotin). Die Methylierung des Cytosins an der C5- Position hat zur Folge, dass das Gen abgeschaltet wird, was für die Differenzierung der Zellen notwendig ist. Pathologisch auffallend wird dies bei Abschaltung von Tumorsuppressorgenen aufgrund von Hypermethylierung der CpG- Inseln. Die Tatsache, dass es sich bei der Methylierung um reversible Prozesse handelt, bietet Therapieangriffspunkte [59]. So konnten hypomethylierende Substanzen wie Azacitidine und Decitabine entwickelt werden, die der Abschaltung der Gene entgegenwirken können. Darüber hinaus konnte außerdem gezeigt werden, dass die Inaktivierung durch Hypermethylierung gewebespezifisch sein kann, was im Hinblick der Diagnosefindung Anwendung finden kann [58].

1.3.2 Decitabine (Dacogen)

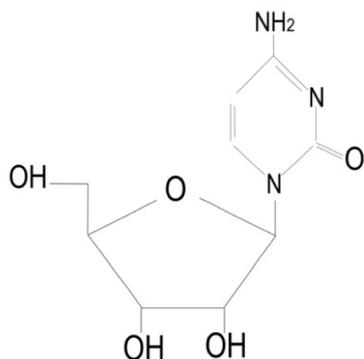


Abb. 5: Strukturformel Cytarabin

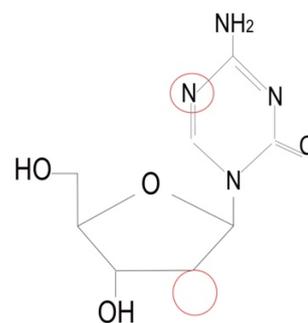


Abb. 6: Strukturformel Decitabine

Bei dem Medikament Decitabine handelt es sich um eine hypomethylierende Substanz, die verwendet wird, bei Patienten mit primärer oder sekundärer AML, die über

65 Jahre alt sind, bei denen eine Standard- Induktionschemotherapie aufgrund des biologischen Alters, des Allgemeinzustands oder weiterer Komorbiditäten nicht in Frage kommt [60]. Ein Zyklus Decitabine besteht aus einer Dosis von $20\text{mg}/\text{m}^2$, die über 1h verabreicht werden, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Dieses Prozedere sollte alle 4 Wochen wiederholt werden, abhängig von der Erholung des Patienten von etwaigen Nebenwirkungen, aber auch vom klinischen Ansprechen. Insgesamt ist die Behandlung mit Decitabine gut verträglich. Häufig beobachtete Nebenwirkungen lassen sich durch den Wirkmechanismus erklären, der zu Myelosuppression führt [61]. Dies zeigt sich klinisch in Form von Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie. Diese Nebenwirkungen treten im Vergleich mit alternativen Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit AML über 65 Jahren und Patienten mit MDS weniger oft auf [60]. Darüber hinaus kommt es bei ca. 33% der Patienten, die mit Decitabine behandelt wurden zu Übelkeit.

Das Medikament Decitabine wurde das erste Mal 1964 synthetisiert [62] und zeigte das erste Mal 1968 im murinen Modell antileukämische Aktivität [63].

Im Rahmen der DACO-016-Studie, die eine randomisierte, *Open-label, Multicenter*, Phase- III- Studie darstellt [25], in der Decitabine vs. *supportive care* oder niedrig dosiertes Cytarabin untersucht wurde, wurde auch das Nebenwirkungsprofil von Decitabine analysiert. Daraus geht hervor, dass die beobachteten Nebenwirkungen auf die Myelosuppression oder daraus resultierende Komplikationen durch das Medikament zurückzuführen sind. So zeigten 41% der mit Decitabine behandelten Patienten Thrombozytopenie, 38% entwickelten eine Anämie und 32% wiesen eine Neutropenie auf.

Das optimale Therapieschema wurde unter anderem von Kantarjian et al untersucht [64]. Ein Schema aus $20\text{mg}/\text{m}^2$ infundiert über 1h an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit 4 Wochen Pause zwischen den Zyklen zeigte sich dabei als sehr wirksam mit einer CR Rate von 39% bei einer Patientengruppe mit schlechter Prognose, mit tolerierbarer Toxizität, die auf die Myelosuppression zurückzuführen ist [64].

Decitabine ist ein Deoxynucleosid- Analogon von Cytidin [61]. Wird Decitabine niedrig dosiert, hat es einen hypomethylierenden Effekt auf die DNA [65, 66]. Es wird durch einen Nucleosid-Transporter in das Innere der Zelle transportiert, wo es durch eine Deoxycytidinkinase aktiviert wird und in seine Triphosphat-Form umgewandelt

wird. Diese konkurriert mit körpereigenen Deoxycytidintriphosphaten in der S-Phase des Zellzyklus um den Einbau in der DNA [67].

Der Komplex aus Decitabintriphosphat und DNA bindet irreversibel an die DNA-Methyltransferasen (DNMTs) und inaktiviert sie, was insgesamt die Aktivität der DNMTs in den Zellen reduziert und so zu Hypomethylierung der DNA führt [68], sodass diese in Apoptose geht [67, 69]. Die in der Pathogenese der AML vorkommende Hypermethylierung bestimmter DNA- Abschnitte kann durch den Einsatz von Decitabine rückgängig gemacht werden [65].

Wird Decitabine hoch dosiert, zeigt es einen direkten zytotoxischen Effekt [70].

MDS werden standardmäßig mit hypomethylierenden Substanzen, darunter Decitabine oder Azacitidin, behandelt, worunter sich die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 12-18 auf 24-26 Monate verbessert [53].

1.3.3 Azacitidin (Vidaza)

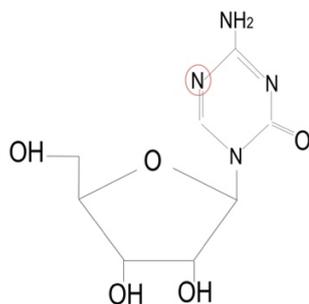


Abb. 7: Strukturformel 5- Azacytidin

Azacitidin, auch 5-Azacytidin (Vidaza) ist wie Decitabine ein Cytidin- Derivat. Die Zulassung erfolgte 2004 durch die FDA auf Basis einer randomisiert, kontrollierten Studie, die die Wirksamkeit von Vidaza einer *best- supportive- care-* Therapie gegenüberstellte, sowie zwei Einzel-Arm Studien bei denen Vidaza s.c. oder i.v. verabreicht wurde [71]. Die EMA erteilte die Zulassung für Azacitidin 2008 auf Basis der AZA-001 Studie durch Fenaux et al, bei der Azacitidin mit konventioneller Therapie wie *best- supportive- care* oder niedrig dosiertem Cytarabin gegenübergestellt wurde [54].

Anders als Decitabine wird es vornehmlich in RNA eingebaut, wie tRNA und rRNA. Nur etwa 10% können durch Ribonukleotidreduktase in 5-aza-dCDP konvertiert und in DNA eingebaut werden [72].

Indiziert ist Vidaza bei Patienten ohne Möglichkeit einer Stammzelltransplantation

- mit MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach IPSS
- AML mit 20-30% Blasten und Mehrlinien- Dysplasie
- AML mit >30% Knochenmarkblasten
- CMML mit 10-29% Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung.

Die Dosierung von Vidaza erfolgt mit 75mg/m² KOF s.c. an 7 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Pause von 21 Tagen bis zum nächsten Zyklus. Um die Wirksamkeit der Therapie beurteilen zu können, sollten mindestens 6 dieser Zyklen durchgeführt werden. Die Applikation von Vidaza sollte außerdem unter klinischer und laboranalytischer Beobachtung von Blutbild, sowie Nieren- und Leberfunktionswerten bei renaler und hämatologischer Toxizität erfolgen. Patienten mit hoher Tumorlast sollten insbesondere bei Therapiebeginn engmaschig überwacht werden um ein Tumorlyse-Syndrom gegebenenfalls rechtzeitig zu erkennen [71].

Das Nebenwirkungsprofil ist insgesamt geringer als bei konventioneller Chemotherapie, allerdings kommt es aufgrund prolongierter Zytopenien neben erhöhter Blutungsrate auch zu gesteigerter Infektanfälligkeit [54, 72].

1.4 Ziele der Arbeit

Anhand von 164 Patienten mit der Diagnose MDS oder AML, die zwischen Juni 2004 und Juli 2020 an der Uniklinik Düsseldorf mit Decitabine behandelt wurden, soll im Rahmen dieser Arbeit folgendes analysiert werden:

1. Wie hoch ist der Anteil von Patienten am UKD, die mit der Diagnose AML und MDS mit Decitabine behandelt wurden/ werden?
2. Wie sind die Ansprechraten auf die Therapie mit Decitabine im Hinblick auf hämatologische Verbesserung, partielle Remission und komplette Remission.
3. Wie konsequent konnte bei den Patienten die Therapie mit Decitabine verabreicht werden?

4. Können Parameter ermittelt werden, die mit dem Ansprechen der Therapie assoziiert werden können? Hierzu gehören ggf. klinische, hämatologische, morphologische, zytogenetische und molekulargenetische Parameter.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In dieser Arbeit wurden 164 Patienten aus Düsseldorf und Umgebung mit der Diagnose MDS oder AML untersucht, die mit Decitabine in der Uniklinik Düsseldorf therapiert wurden. Alle Patienten haben im Voraus der Datenerfassung zugestimmt. Von diesen Patienten wurden lediglich diejenigen untersucht, die vor Therapie mit Decitabine keine Stammzelltransplantation erhalten haben. Bei den meisten eingeschlossenen Patienten wurde Decitabine als palliative Chemotherapie eingesetzt.

2.2 Quellen

Quelle der Patienten war eine Liste der Apotheke des Universitätsklinikum Düsseldorf von allen Patienten, die am UKD mit Decitabine behandelt wurden. Aus dieser Liste wurden alle Patienten herausgefiltert, die vor Therapie mit Decitabine eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Diese Patienten werden in einer gesonderten Arbeit untersucht. Weiterhin mussten einige Patienten aus der Liste entfernt werden, bei denen eine unzureichende Dokumentation des Krankheitsverlaufs vorlag. Mittels des Aktenarchivs der Uniklinik Düsseldorf, sowie dem Patientenverwaltungssystem Medico, konnten die Daten der Patienten herausgesucht werden. Die Daten für das *Follow-Up* der Patienten entstammen größtenteils den weiterbetreuenden Hausärzten und niedergelassenen Hämatonkologen oder anderen Krankenhäusern.

2.3 Dokumentation

Die Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der Ethikvoten Nr. 3008, 3541 und 3973. Es erfolgte die Erhebung patienteneigener Daten wie Patientenalter, Geschlecht

und Allgemeinzustand im Sinne des Karnofsky- Index und ECOG-Score, sowie beschreibende Variablen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, die in einem Minimal Data Set angelegt wurden.

- Patientenbeschreibende Daten (Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand des Patienten, Alter bei Erstdiagnose)
- Variablen zur Beschreibung der Erstdiagnose (Datum der Erstdiagnose; Blasten im KM und PB; genaue ED; Immunphänotyp; FISH; Zytogenetik; Karyotyp bei ED sowie im Verlauf, wenn erhoben; ELN Score; WHO- Klassifikation; Mutationsstatus von CEBPA, NPM1, FLT3, TKD, ITD; FAB- Klassifikation)
- Beschreibung des Krankheitsverlauf (vorherige Chemotherapie bei anderer Grunderkrankung, welche und wann; welche vorherige Tumorerkrankung; extramedulläre Manifestation; Fieber, Infekt, Blutung während Therapie; CR erreicht; Rezidiv und Anzahl der Rezidive; Decitabine als erste Wahl oder nach vorheriger Chemo bei anderer maligner Genese)
- Variablen zu Decitabine (Beginn und Ende Decitabine- Therapie; Anzahl der Zyklen und Dosis)
- Laborwerte bei Erstdiagnose und vor Beginn der Therapie mit Decitabine (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Laktatdehydrogenase, Differentialblutbild)
- *Follow- Up* (verstorben, lebend, *lost-to-follow-up*)
- Todesursache soweit erfasst mit Todesdatum

2.4 Statistische Methoden

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte mittels Statistik- und Analyseprogramm IBM SPSS *Statistics 26*. Mithilfe der Kaplan-Meier- Analysen konnte das Überleben des Patientenkollektivs in Abhängigkeit unterschiedlicher Variablen dargestellt werden. Mithilfe von Kreuztabellen (χ^2) konnten unterschiedliche Korrelationen dargestellt werden. Mithilfe der Kaplan-Meier Methode konnte die Überlebensdauer in Abhängigkeit unterschiedlicher Variablen berechnet werden. Die dabei als signifikant errechneten Variablen wurden mithilfe der Cox- Regressionsanalyse auf voneinander unabhängige Einflussvariablen auf die Prognose untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Von den insgesamt 164 untersuchten Patienten waren 45,7% weiblich und 54,3% männlich.

Von den weiblichen Patienten waren 93,3% unter 80 Jahre alt und lediglich 6,7% über 80 Jahre alt. Von den männlichen Patienten waren 3% über und 96,6% unter 80 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 70,18 Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 36,92 Jahre alt, der älteste 82,90 Jahre.

Weiterhin zeigte sich, dass innerhalb des weiblichen Patientenkollektivs 44% eine primäre AML, 46,7% eine sekundäre AML und 9,3% ein MDS ohne AML Übergang hatten.

Beim männlichen Patientenkollektiv hatten 33,7% eine primäre AML, 56,2 eine sekundäre AML und 10,1% ein MDS ohne AML Übergang.

Von der untersuchten Population zeigten 38% eine primäre AML, 52% eine sekundäre AML, 10% ein MDS ohne Übergang in eine AML.

83% der Patienten hatten vor Diagnose der AML oder MDS keine Chemotherapie, 16% wurden vor der Diagnose aufgrund einer anderen malignen Erkrankung, beispielsweise Mamma-Karzinom oder Melanom, mit einer anderen Chemotherapie vortherapiert.

Davon zeigten bei Erstdiagnose 46% eine günstige Risikostratifizierung nach ELN, 15% zeigten ein intermediäres Risiko und 39% ein ungünstiges Risiko.

Die genetische Risikostratifizierung nach ELN unterteilt nach Diagnose zeigte, dass 17,9% der primären AML, 23,2% der sekundären AML und 5,3 % der MDS ohne AML Übergang- Gruppe eine günstige Risikostratifizierung zeigten. 5,3% der Patienten mit der Diagnose primäre AML, 7,9% der Patienten mit Diagnose sekundären AML und 2,0% der Patienten mit der Diagnose MDS ohne AML Übergang hatten ein intermediäres Risiko und 14,6% der primären AML, 20,5% sekundären AML und 3,3% der MDS ohne AML Übergang hatten ein ungünstiges Risikoprofil.

Von der Gruppe des günstigen Risikoprofils waren von insgesamt 70 Patienten 59 (71%) verstorben. Aus der intermediate Risikogruppe (N=23 Patienten) waren 22 (96%) verstorben. Aus der ungünstigen Risikogruppe (N=58) waren 51 verstorben (88%).

Von den 164 untersuchten Patienten waren insgesamt 140 Patienten verstorben (85%), 24 Patienten lebten (15%). Von der Gruppe der primären AML waren von insgesamt 63 Patienten 50 verstorben (79%), 13 lebten weiterhin (21%). Von der sekundären AML- Gruppe waren insgesamt 76 Patienten verstorben (89%), 9 lebten (11). Von der Gruppe der MDS Patienten ohne Übergang in eine AML waren 14 verstorben (88%) und 2 lebten (12%) weiterhin.

Parameter	N	%	Gesamtzahl
Alter			164
<80	156	95	
>80	8	5	
Geschlecht			164
Weiblich	75	45,7	
Männlich	89	54,3	
Diagnose			164
Primäre AML	63	38	
Sekundäre AML	85	52	
MDS ohne AML Übergang	16	10	
ELN Risikostratifizierung			151
Günstiges Risiko	70	46	
Intermediäres Risiko	23	15	
ungünstiges Risk	58	38	

Zustand des Patienten		42
Sehr gut: Karnofsky 100-80	30	71
Mittelmäßig: Karnofsky 70-50	9	22
Schlecht: Karnofsky 40-0	3	7
CR im Therapieverlauf		115
NR	67	58
CR	30	26
PR	18	16
Follow-Up		164
Verstorben	140	85
Lebend	24	15
Vorherige Chemotherapie		150
Ja	26	17
Nein	124	83

Tabelle 10: Beschreibung Gesamtkollektiv

3.2 Auswertung zur Prognoseabschätzung

3.2.1 Überleben des Gesamtkollektivs

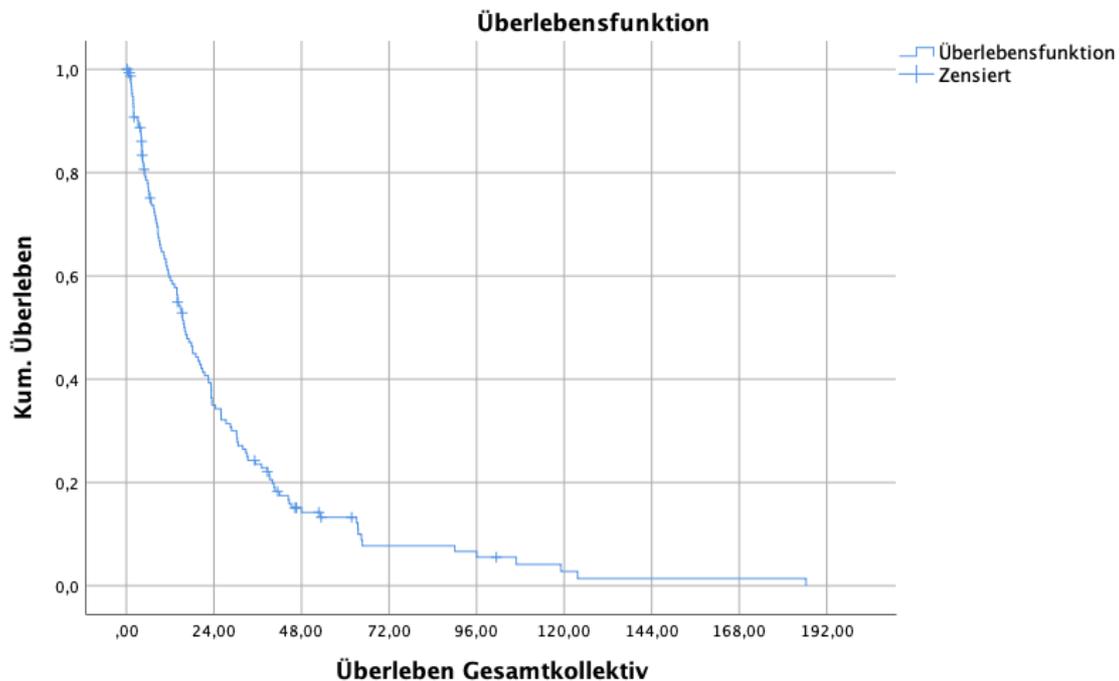


Abb. 8: Überleben des Gesamtkollektivs

Abb. 8 zeigt das Überleben des Gesamtkollektivs mit einer mÜZ von 15,8 Monaten ohne Langzeitüberleben (längstes Überleben in der Kohorte von 186 Monaten).

3.2.2 Überleben nach Altersgruppen

Alter	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi-Quadrat	p
Alter 60	164	140	85	16	5,114	0,024
<60	18	14	78	23		
>60	146	126	86	15		
Alter 70	164	140	85	16	2,956	0,086

<70	80	70	86	20		
>70	84	70	83	15		
Alter 80	164	140	85	16	3,115	0,078
<80	156	132	85	17		
>80	8	8	100	9		

Tabelle 11: Überleben nach Altersgruppe

Das Patientenkollektiv wurde in 3 Altersgruppen eingeteilt werden, 60, 70 und 80 Jahre.

Von den 164 Patienten aus dem Kollektiv waren 18 Patienten jünger als 60 (11%) und 146 älter als 60 Jahre (89%). Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, lebten durchschnittlich 23 Monate. Patienten die älter als 60 Jahre alt waren, lebten durchschnittlich nur 15 Monate. Es ergab sich eine Signifikanz von 2,4%. Es ist also davon auszugehen, dass ältere Patienten eine schlechtere Prognose als die jüngeren Patienten haben. Für die Altersklassen 70 und 80 ließ sich dies nicht signifikant nachweisen. Abb. 9 zeigt die zugehörige Kaplan- Meier- Kurve.

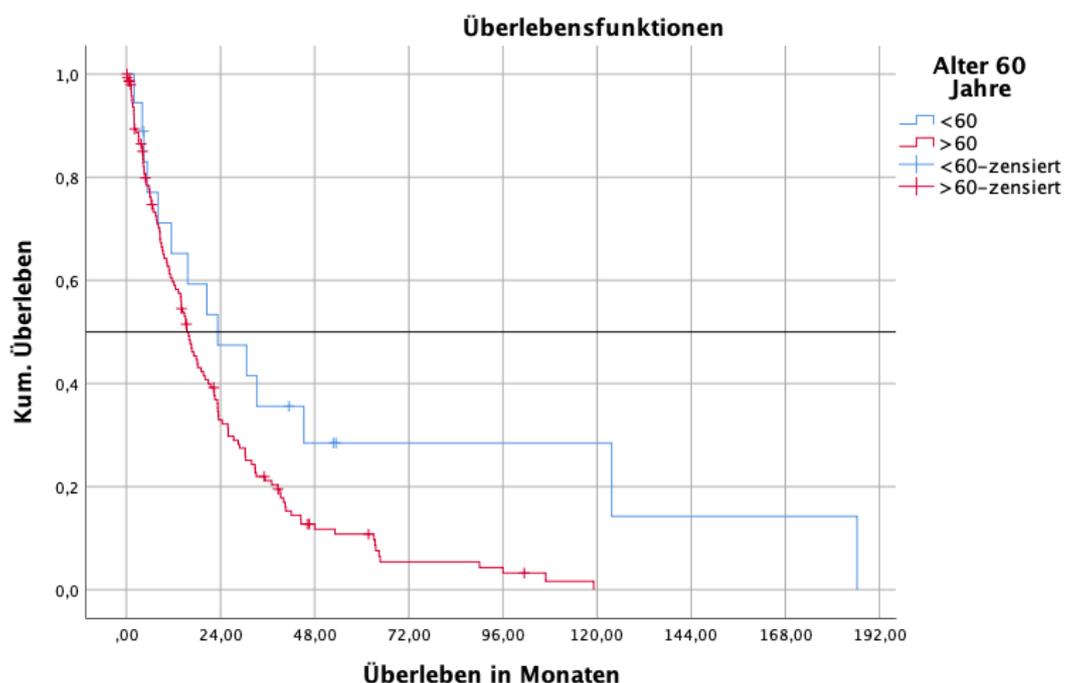


Abb. 9: Überleben in Abhängigkeit des Alters (60 Jahre)

3.2.3 ELN- Risikostratifizierung

Die Risikoklassifizierung nach ELN teilt Patienten entsprechend der genetischen Aberration in 3 Gruppen ein: günstig, intermediäres und ungünstiges Risiko. In dieser Arbeit konnten von 164 Patienten 151 Patienten einer der zuvor genannten Gruppen zugewiesen werden. Im Patientenkollektiv hatten 70 Patienten (46%) mit der Diagnose AML oder MDS eine günstige, 23 zeigen eine intermediate (15%) und 58 eine adverse Risikostratifizierung (38%) (s. Tabelle 12). In der Kaplan- Meier-Kurve, die das Überleben des Patientenkollektiv in Abhängigkeit von der ELN- Risikostratifizierung darstellt, siehe Abb. 10, zeigt sich insgesamt ein Überlebensvorteil für Patienten mit der günstigen Risikostratifizierung gegenüber Patienten mit einer ungünstigen Risikostratifizierung. Von den 70 Patienten in der günstigen Risikogruppe waren 59 Patienten verstorben (84%), von den 23 Patienten aus der intermediären Risikogruppe waren 22 Patienten verstorben (96%) und aus der Gruppe der ungünstigen Risikostratifizierung waren von 58 Patienten 51 Patienten verstorben (88%). Das zeigt insgesamt, dass Patienten mit einer ungünstigen Risikostratifizierung eine höhere Wahrscheinlichkeit haben zu versterben als Patienten mit einer günstigen Risikostratifizierung. Bei der statistischen Auswertung zeigt sich dabei ein statistischer Zusammenhang mit einem p von 0,015 zwischen der mÜZ und der Einordnung in die ELN- Risikostratifizierung, sodass wir anhand dieses Parameters eine Vorhersage über die Prognose des Patienten treffen können.

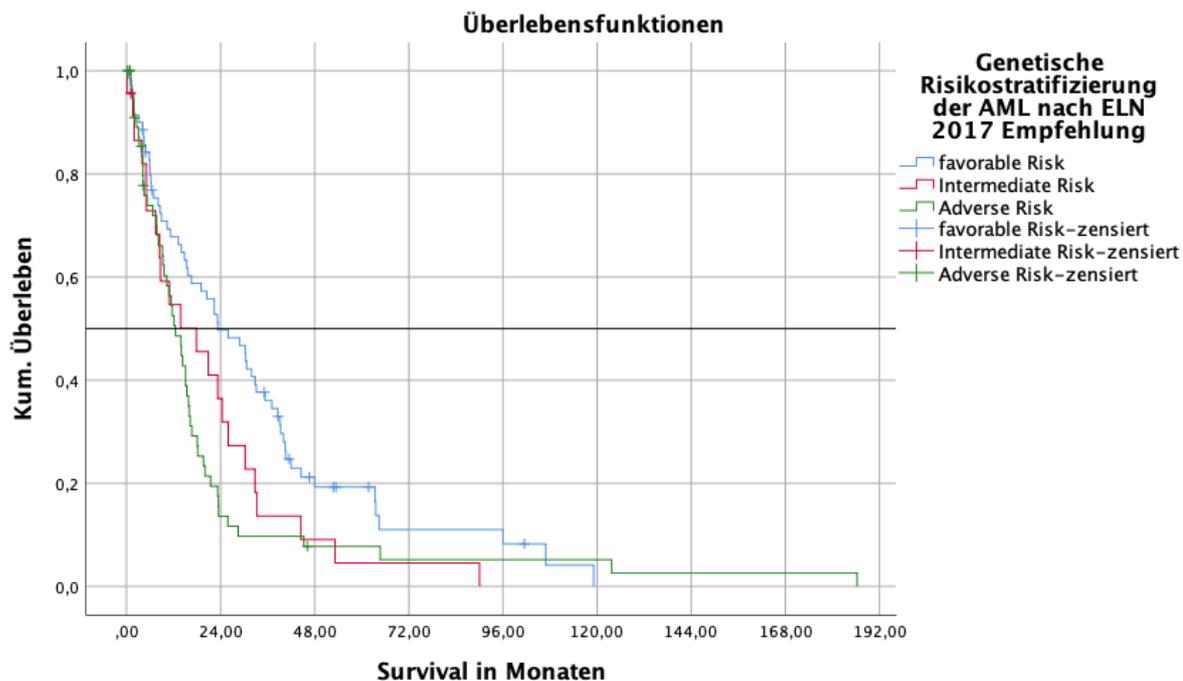


Abb. 10: Überleben in Abhängigkeit von ELN- Risikostratifizierung

ELN- Risikostratifizierung	Risikostratifizierung	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi-Quadrat	p
Günstiges Risiko		70	59	84,2	23		
Intermediäres Risiko		23	22	95,7	18		
ungünstiges Risiko		58	51	87,9	13		
Gesamt		151	132	87,4	16	8,344	0,015

Tabelle 12: Überleben in Abhängigkeit der ELN- Risikostratifizierung

3.2.4 Einfluss der Diagnose

Diagnose	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medi- nes Überle- ben	Chi Quad- rat	p
Primäre AML	63	50	79,4	8		
Sekundäre AML	85	76	89,4	22		
MDS ohne AML Über- gang	16	14	87,5	24		
Gesamt	164	140	86,4	16	20,3	<0,0005

Tabelle 13: Überleben in Abhängigkeit der Diagnose

Weiterhin wurde das Überleben des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Diagnose (primäre AML, sekundäre AML, und MDS ohne Übergang in eine AML) untersucht, siehe Abb. 11. Von 164 Patienten hatten 63 Patienten eine primäre AML, 85 Patienten eine sekundäre AML und 16 ein MDS ohne AML Übergang. Von den 60 Patienten mit einer Diagnose primäre AML waren 50 Patienten (79,4%) verstorben, von 85 Patienten mit sekundärer AML waren 76 (89,4%) Patienten verstorben und von 16 Patienten mit MDS ohne Übergang in AML waren 14 (87,5%) Patienten verstorben. Insgesamt zeigte sich hier eine Signifikanz von $p < 0,005$ für das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose mit bester Prognose für die Diagnose MDS ohne AML- Übergang (s. Tabelle 13).

Abb. 11 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier- Kurve. Deutlich wird, dass Patienten mit der Diagnose MDS ohne Übergang in eine AML eine bessere Prognose haben als Patienten mit der Diagnose primäre AML.

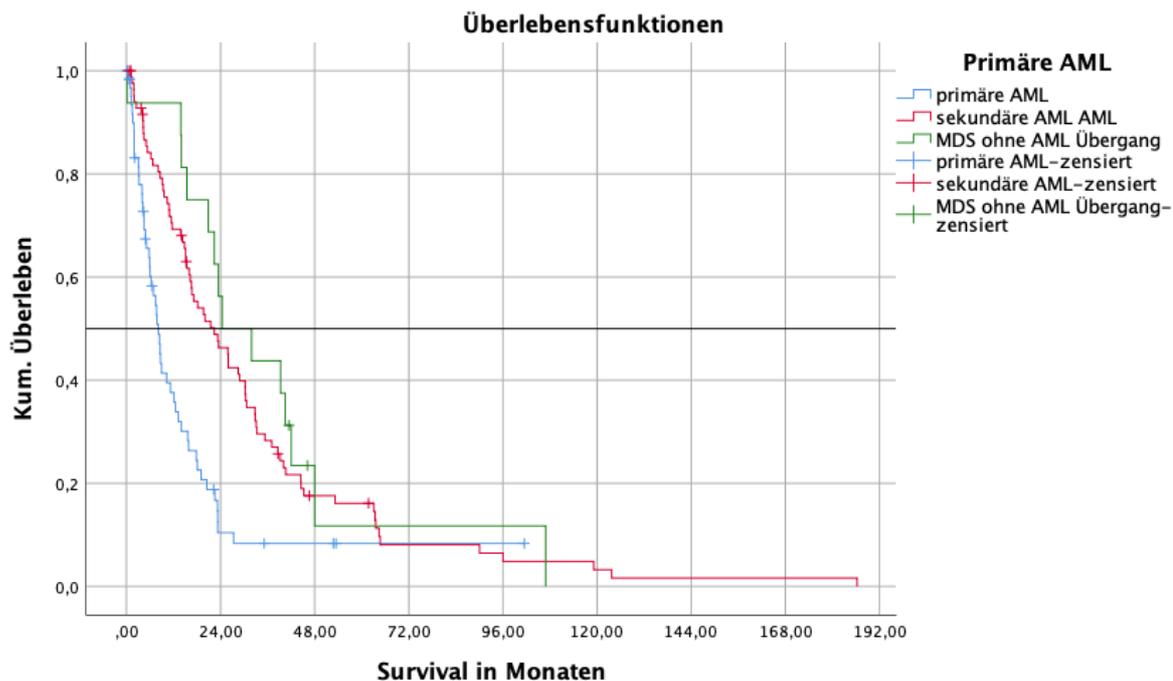


Abb. 11: Überleben in Abhängigkeit der Diagnose

3.2.5 Unterschiedliche Blastenanteile im Knochenmark

Blasten im KM	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi-Quadrat	p
<20%	30	27	90	23		
>20%	124	103	83,1	15		
Gesamt	154	130	84,5	17	1,35	0,245

Tabelle 14: Überleben in Abhängigkeit der Blasten im KM

Untersuchte man das Überleben des Patientenkollektivs in Abhängigkeit des Blastenanteils im Knochenmark, zeigte sich, dass bei Patienten, die mehr als 20% Blasten im Knochenmark aufwiesen, das Überleben tendenziell schlechter war. Von 124 Patienten mit mehr als 20% Blastenanteil im Knochenmark, waren 103 (83,1%) verstorben. Bei 30 Patienten konnten weniger als 20% Blastenanteil im Knochenmark nachgewiesen werden, von diesen waren 27 (90%) Patienten verstorben.

Insgesamt zeigte sich, dass vom gesamten Patientenkollektiv (N=164) bei 10 Patienten nicht erfasst wurde, wie hoch der Blastenanteil im Knochenmark war, weil beispielsweise keine Knochenmarkpunktion bei fehlender Therapiekonsequenz erfolgte. Hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Blastenanteil und dem Überleben des Patientenkollektivs mit einer Signifikanz von 0,245.

Abb. 12 zeigt die Kaplan- Meier- Kurve für das Überleben in Abhängigkeit des Blastenanteils \leq 20% im Knochenmark. Der Vergleich der Kurven zeigt, dass bei $>20\%$ Blasten im Knochenmark 50% der Patienten früher versterben als bei $<20\%$ Blasten im Knochenmark. Langfristig zeigte sich, dass ein Patient aus dem Patientenkollektiv mit $>20\%$ Blasten im Knochenmark bei ED länger lebte als die Patienten mit $<20\%$ Blasten.

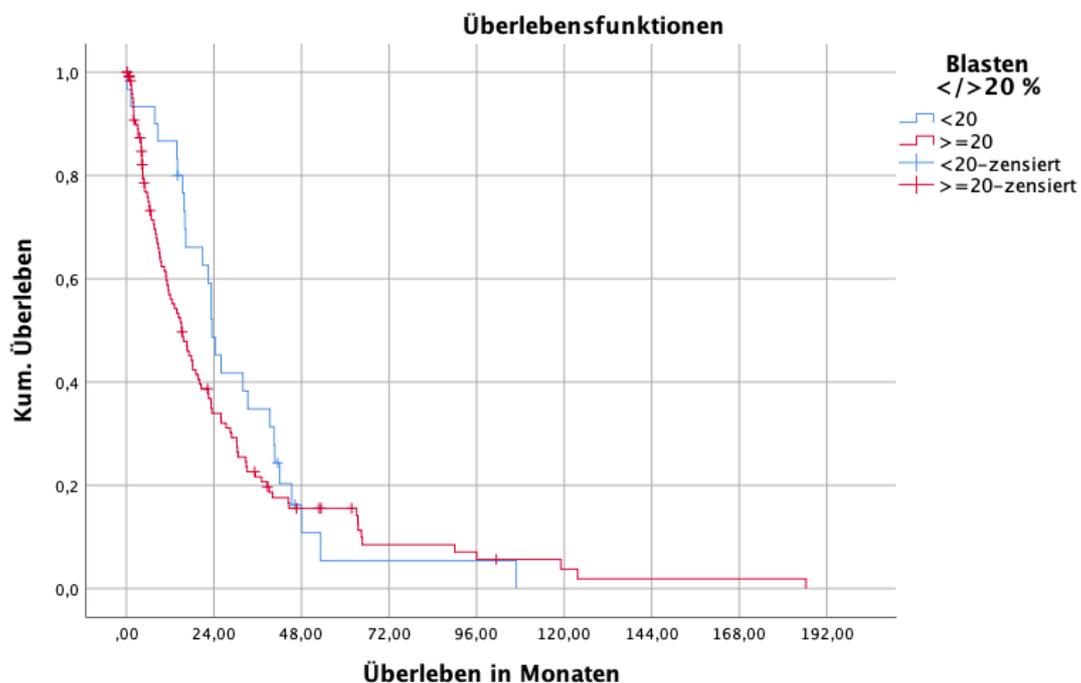


Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit vom Blastenanteil im KM \leq 20%

Blasten im KM	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi-Quadrat	p
<30%	73	61	83,6	21		
>30%	81	69	85,2	15		

Gesamt	154	130	84	17	0,482	0,488
--------	-----	-----	----	----	-------	-------

Tabelle 15: Überleben in Abhängigkeit des Blastenanteils </>30%

Blasten im KM	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Media-nes Überleben	Chi-Quadrat	p
<60%	112	95	85	21		
>60%	42	35	83,3	12		
Gesamt	154	130	84	17	2,087	0,149

Tabelle 16: Überleben in Abhängigkeit des Blastenanteils </>60%

Zur Erfassung des Blastenanteils im KM wurden 3 Cut-off Werte erfasst: Blastenanteil im KM </>20%, 30% und 60% (s. Tabellen 14,15 und 16). Von 154 Patienten zeigten 30 Patienten weniger als 20% Blasten im KM, mit einer mÜZ von 23 Monaten. 124 Patienten mit >20% Blastenanteil im KM zeigten eine mÜZ von 25 Monaten. Das p von 0,245 zeigt hier keinen signifikanten Zusammenhang.

Im Patientenkollektiv hatten 73 Patienten <30% Blasten im Knochenmark, davon waren 61 Patienten verstorben (83,6%). 81 Patienten hatten >30% Blasten im Knochenmark, davon waren 69 verstorben (85,2%). Aus dem Patientenkollektiv hatten insgesamt 112 Patienten hatten weniger als 60% Blasten, 95 Patienten davon waren verstorben (84,8%) und 42 hatten >60% Blasten im Knochenmark, wovon 35 Patienten verstorben waren (83,3%).

Untersuchte man das Überleben der Patienten mit </> 30% und </>60% Blasten im Knochenmark, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang. Abb. 13 und Abb. 14 zeigen dies graphisch dargestellt.

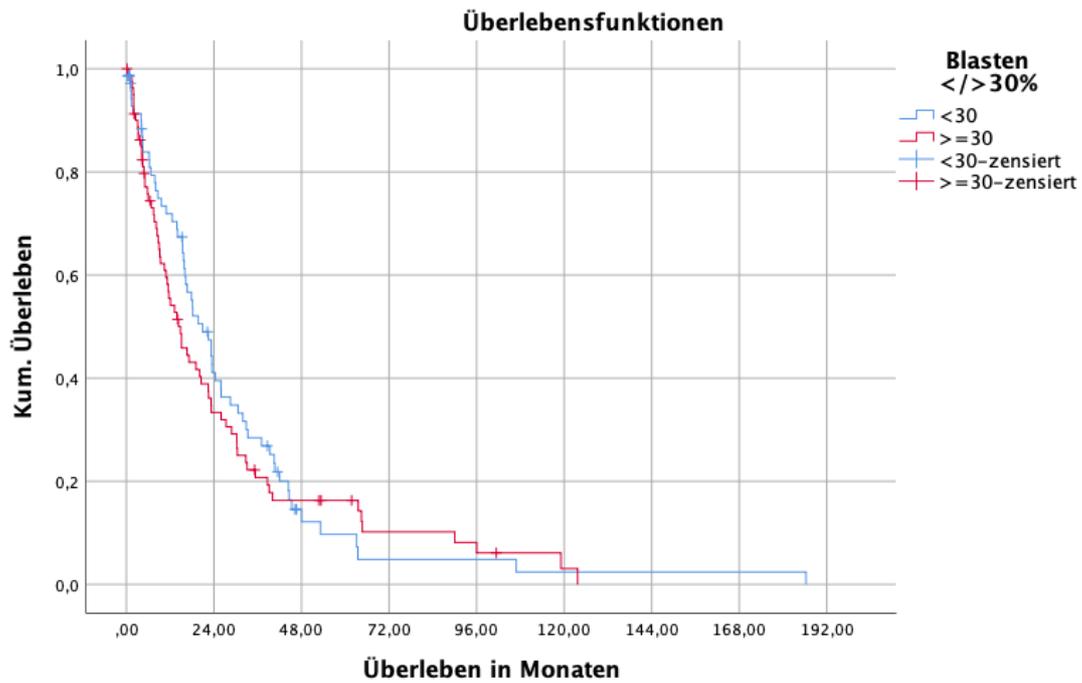


Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit des Blastenanteils im KM </>30%

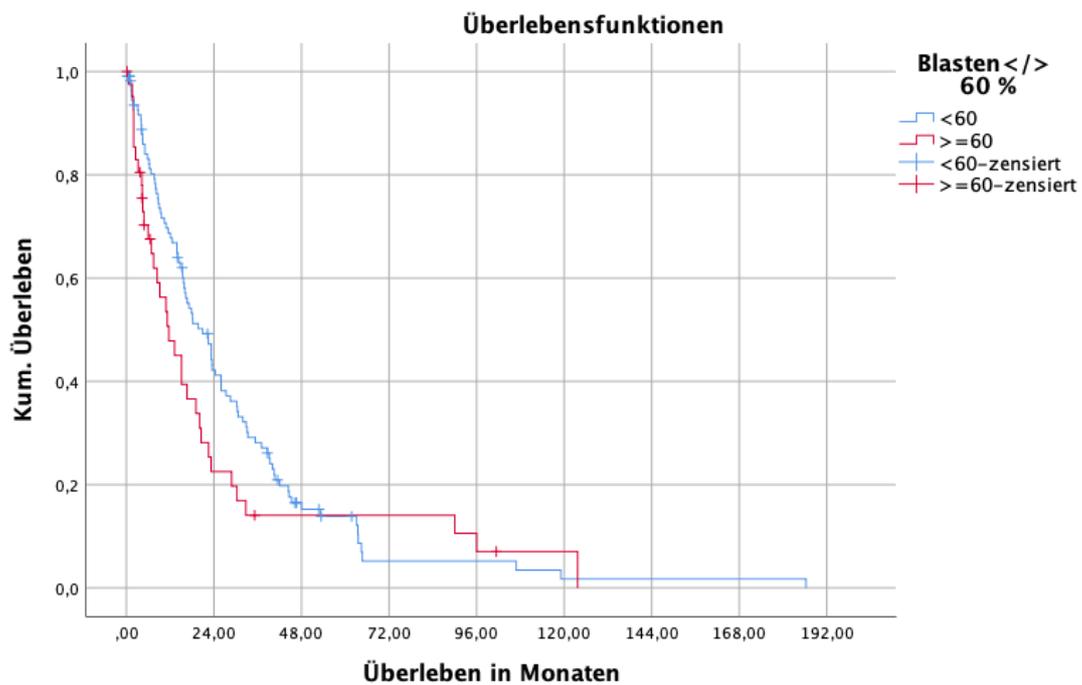


Abb. 14: Abbildung 14 Überleben in Abhängigkeit des Blastenanteils im KM </>60%

Der Vergleich der Kaplan-Meier Kurven zeigt, dass bei >60% Blasten im Knochenmark das Überleben der Patienten kürzer war als bei weniger Blasten im Knochenmark.

3.2.6 Blasten im pB

Für Blasten im peripheren Blut (pB) wurden mehrere Variablen angelegt. Für die Variabel pB \leq 30% konnte für 164 Patienten Daten erfasst werden. 116 Patienten zeigten im pB weniger als 30% Blasten, 48 Patienten zeigten >30% Blasten im peripheren Blut (s. Tabelle 17 und 18). Patienten mit \leq 30% Blasten lebten durchschnittlich 20 Monate nach Diagnosestellung, Patienten mit >30% Blasten durchschnittlich 11 Monate. Für die Variabel Blasten \leq 30% im PB konnte eine Signifikanz von 0,1% gefunden werden. Die Abb. 15 und Abb. 16 bilden die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven ab.

Blasten im pB	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi Quadrat	p
<0%	10	10	100	11		
>0%	154	130	84,	17		
Gesamt	164	140	85	16	2,068	0,150

Tabelle 17: Blasten im pB: \leq 0%

Blasten im pB	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi Quadrat	p
<30%	116	97	85	20		
>30%	48	43	83,3	22		
Gesamt	164	140	84	16	10,105	0,001

Tabelle 18: Blasten im pB: \leq 30%

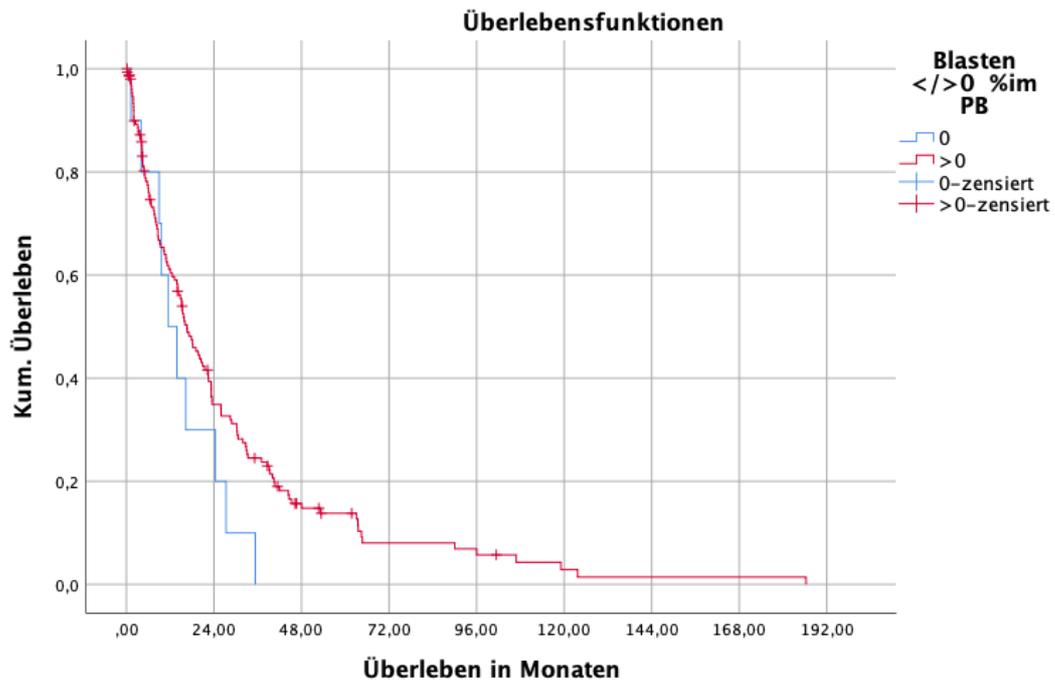


Abb. 15: Überleben in Abhängigkeit der Blasten im pB </>0%

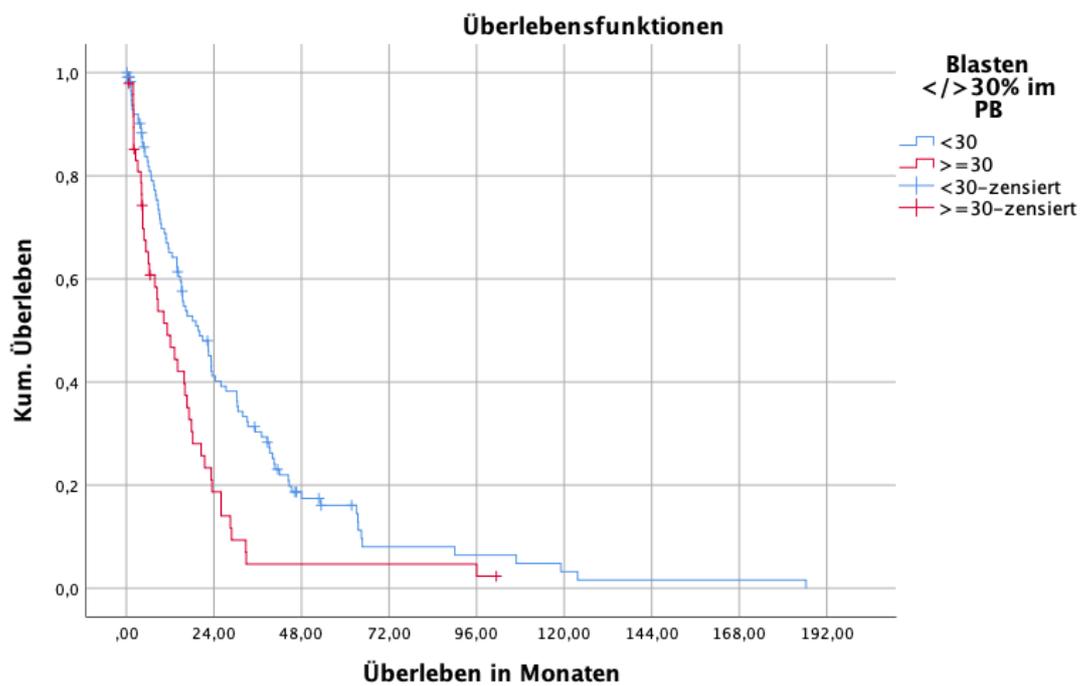


Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit der Blasten im pB </>30%

3.2.7 NPM1-Mutation

NPM1-Mutation	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi-Quadrat	p
Nein	50	43	86	8		
Ja	15	12	80	16		
Gesamt	65	55	85	9	0,060	0,807

Tabelle 19: Vorliegen einer NPM1- Mutation

Bei 65 Patienten aus dem Patientenkollektiv konnten Informationen zur NPM1-Mutation erhoben werden. Bei lediglich 15 Patienten lag eine Mutation vor. Von diesen 15 Patienten waren 12 zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben (80%). Von den 50 Patienten ohne NPM1- Mutation waren 43 Patienten verstorben (86%) (s. Tabelle 19). Die zugehörige Kaplan-Meier- Überlebensfunktion ist in Abb. 17 dargestellt. Der Log- Rank- Test ergab hier eine Signifikanz von 80,7%. Es ist also nicht von einem erhöhten Risiko bei mutiertem NPM1 auszugehen.

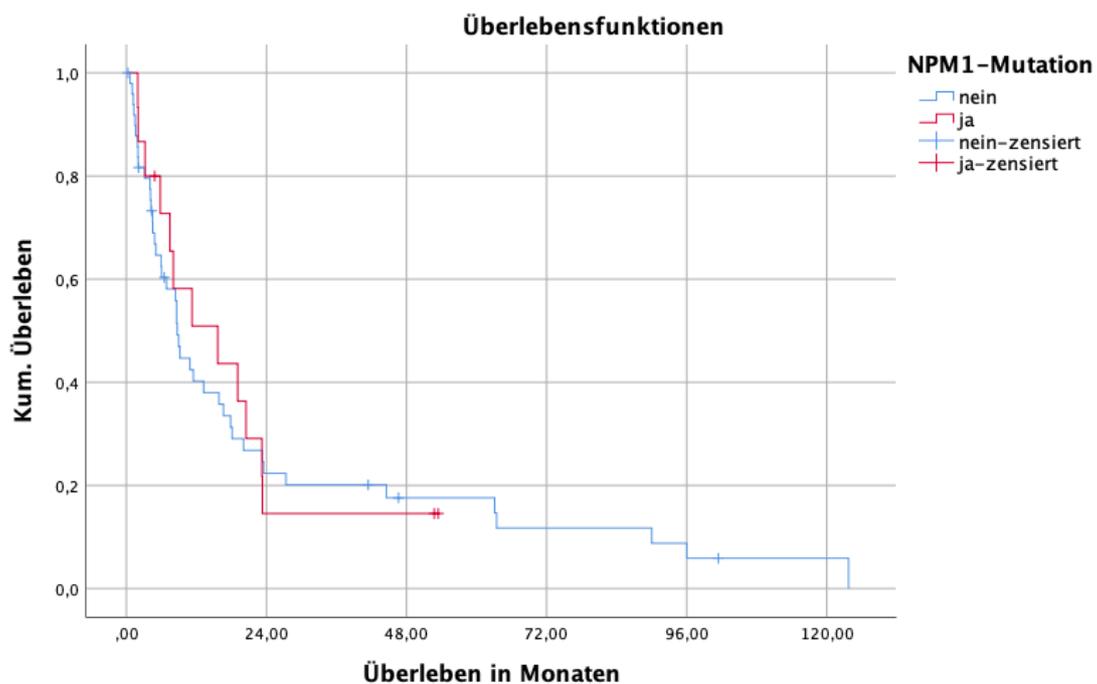


Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit von NPM1- Mutation

3.2.8 FLT3-Mutation

FLT3-Mutation	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi-Quadrat	p
Nein	59	49	83	11		
Ja	13	11	85	10		
Gesamt	72	60	83	11	0,445	0,505

Tabelle 20: Vorliegen einer FLT3- Mutation

Die FLT3- Mutation konnte bei 72 Patienten erfasst werden. Die oben gezeigte Tabelle 20 gibt wieder, dass bei 59 Patienten keine FLT3 Mutation vorlag, davon waren 49 verstorben (83,1%). Von 13 Patienten mit FLT3 Mutation waren 11 Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben (84,6%). Wie auch bei der NPM1-Mutation ließ sich aus diesen Daten insgesamt keine Signifikanz ableiten (FLT3 hatte eine Signifikanz von 0,505 nach Log Rank). Nachfolgend die zugehörige Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 18).



Abb. 18: Überleben in Abhängigkeit einer FLT3- Mutation

3.2.9 Vorherige Chemotherapie

Patienten, bei denen vorher im Rahmen einer anderen Grunderkrankung eine Chemo- oder Radiotherapie durchgeführt wurde, starben im Durchschnitt früher als Patienten, die keine vorherige Chemo- oder Radiotherapie hatten.

Vorherige Chemo /Strahlentherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi Quadrat	p
Nein	136	116	85	17		
Ja	27	23	85	12		
Gesamt	163	139	85	16	1,605	0,205

Tabelle 21: Vorherige Chemo-/Strahlentherapie durchgeführt

Tabelle 21 zeigt, dass von 163 erfassten Patienten, 27 Patienten bereits mittels Chemo therapiert wurden, wovon 23 verstorben waren (85,2%). Von den Patienten ohne vorausgehende Chemotherapie waren von 136 116 verstorben (85,3%). Der Log-Rank- Test ergibt hier keine Signifikanz ($p= 0,205$).

Im Mittel überlebten Patienten ohne vorherige Chemotherapie 17 Monate, während Patienten mit vorheriger Chemotherapie ca. 12 Monate überlebten. Abb. 19 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier Kurve. Durch die nicht vorliegende Signifikanz kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die vorherige Chemotherapie das Überleben der Patienten aus dem Kollektiv beeinflusste.

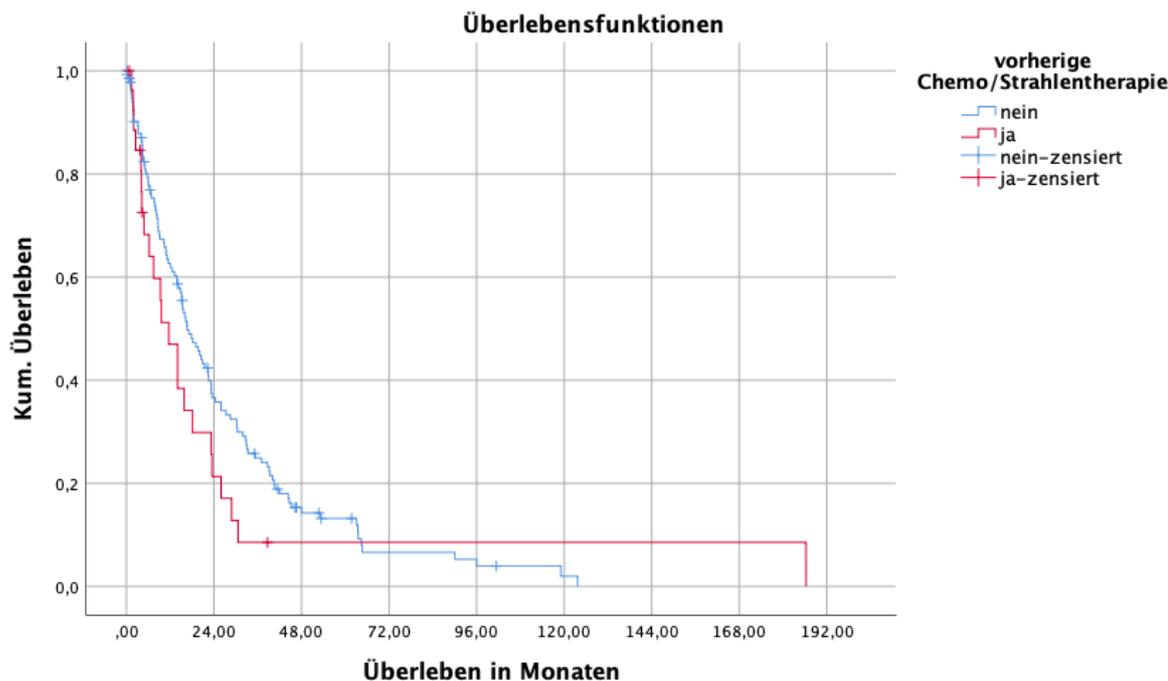


Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit vorheriger Chemo-/Strahlentherapie

3.2.10 Überleben nach FAB- Klassifikation

FAB- Klassifi- kation Gruppiert	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Media- nes Überle- ben	Chi Quad- rat	p
M1, M1/M2, M2	35	30		16		
M4, M4/M5, M5	29	24		7		
Rest	5	4		6		
Gesamt	69	58		9	2,43	0,297

Tabelle 22: Überleben nach FAB- Klassifikation (gruppiert)

Zur besseren Übersicht wurde die FAB- Klassifikation in 3 Untergruppen zusammengestellt (s. Tabelle 22). Insgesamt konnten 69 Patienten dieser Gruppierung zugeteilt werden. Patienten, die der Gruppe M1, M1/M2, M2 zugeteilt wurden, zeigten eine mÜZ von 16 Monaten, Patienten der Gruppe M4, M4/M5, M5 eine mÜZ von 7 Monaten und Patienten der Gruppe Rest (also M6 und M7) 6 Monate. Es

zeigte sich hier also ein tendenzieller Überlebensvorteil der Patienten der Gruppe M1, M1/M2, M2 ohne, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang (p 0,297) nachgewiesen werden konnte.

Abb. 20 zeigt das Überleben in Abhängigkeit der FAB-Klassifikation (gruppiert) graphisch. Auch hier lässt sich deutlich ablesen, dass Patienten der Gruppe Rest mit M6 und M7 deutlich früher versterben.

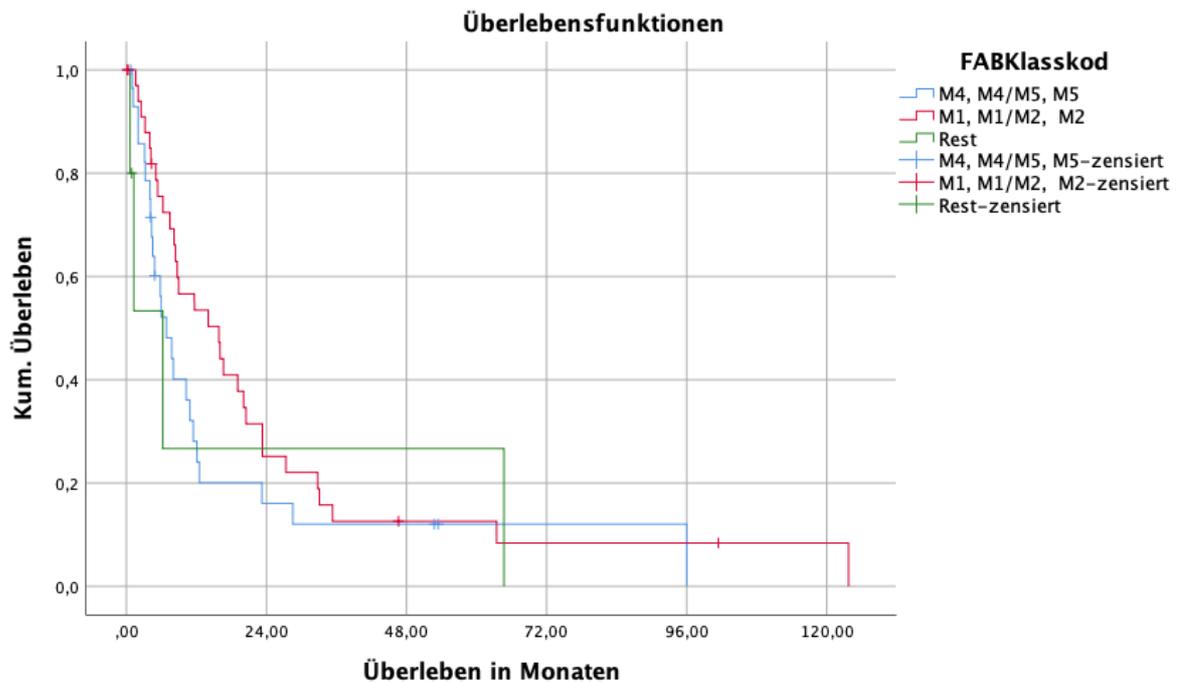


Abb. 20: Überleben in Abhängigkeit der FAB- Klassifikation (gruppiert)

3.2.11 Überleben abhängig von Laborwerten

Laborwerte	Gesamt- zahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Media- nes Überle- ben	Chi Quad- rat	p
HB bei ED	128	113	88	15	0,606	0,436
<10 g/dl	87	75	86	14		
>10 g/dl	41	38	93	15		
HB bei ED	128	113	88	15	0,453	0,501
<8 g/dl	37	32	86	12		

>8 g/dl	91	81	89	16		
HB bei ED	128	113	88	15	1,569	0,210
>9 g/dl	66	58	89	16		
<9 g/dl	62	55	89	11		
Leukozyten bei ED	124	109	88	15	4,590	0,032
<12000/ μ l	65	57	88	19		
>12000/l	59	52	88	11		
Leukozyten bei ED	124	109	88	15	0,002	0,965
<1800/ μ l	22	20	91	16		
>1800/ μ l	102	89	87	13		
Leukozyten bei ED	124	109	88	15	1,314	0,252
<50000/ μ l	106	95	90	10		
>50000/ml	18	14	78	15		
Leukozyten bei ED	124	109	88	15	4,070	0,044
<100000/ μ l	115	101	88	15		
>100000/ μ l	9	8	89	10		
Leukozyten bei ED	124	109	88	15	2,932	0,087
<200000/ μ l	122	107	88	15		
>200000/ μ l	2	2	100	2		
Thrombozyten bei ED	123	108	88	15	4,845	0,028
>50000/ μ l	62	55	89	18		
<50000/ μ l	61	53	87	12		

Thrombozyten bei ED	123	108	88	15	3,425	0,064
<100000/ μ l	82	75	91	11		
>100000/ μ l	41	33	80	22		
Thrombozyten bei ED	123	108	88	15	4,551	0,033
<150000/ μ l	102	90	88	11		
>150000/ μ l	21	18	86	26		
LDH bei ED	121	106	88	13	1,381	0,240
<240 U/l	27	27	100	11		
>240 U/l	94	79	84	15		
LDH bei ED	121	106	88	14	0,045	0,832
<390 U/l	66	60	91	15		
>390 U/l	55	46	84	10		
HB bei Therapiebeginn	135	118	87	16	8,410	0,004
<10 g/dl	93	85	91	11		
>10 g/dl	42	33	79	23		
HB bei Therapiebeginn	135	118	87	16	0,407	0,524
<8 g/dl	21	18	86	12		
>8 g/dl	114	100	88	16		
HB bei Therapiebeginn	135	118	87	16	0,757	0,384
>9 g/dl	78	68	87	17		
<9 g/dl	57	50	88	15		

Leukozyten bei	135	118	87	16	2,105	0,147
Therapiebeginn						
<12000/ μ l	95	83	87	16		
>12000/ μ l	40	35	87	15		
Leukozyten bei	135	118	87	16	0,326	0,568
Therapiebeginn						
<18000/ μ l	32	28	88	19		
>18000/ μ l	103	90	87	15		
Leukozyten bei	134	117	87	16	0,874	0,646
Therapiebeginn						
<50000/ μ l	126	110	87	16		
>50000/ μ l	8	7	87	17		
Leukozyten bei	134	117	87	16	0,785	0,675
Therapiebeginn						
<100000/ μ l	130	113	87	16		
>100000/ μ l	4	4	100	17		
Leukozyten bei	135	118	87	16	0,088	0,767
Therapiebeginn						
<200000/ μ l	134	117	87	16		
>200000/ μ l	1	1	100	17		
Thrombozyten	134	117	87	16	0,464	0,496
bei Therapiebeginn						
>50000/ μ l	60	51	85	15		
<50000/ μ l	74	66	89	16		

Thrombozyten bei Therapiebeginn	135	118	87	16	0,786	0,375
>100000/ μ l	97	88	91	16		
<100000/ μ l	38	30	79	18		
Thrombozyten bei Therapiebeginn	135	118	87	16	1,204	0,273
>150000/ μ l	116	104	90	16		
<150000/ μ l	19	14	84	18		
LDH bei Therapiebeginn	133	116	87	15	1,062	0,303
<240 U/l	41	33	80	19		
>240 U/l	92	83	90	13		
LDH bei Therapiebeginn	133	166	87	15	0,145	0,704
<390 U/l	85	75	88	16		
>390 U/l	48	41	85	15		

Tabelle 23: erfasste Laborwerte bei ED und Therapiebeginn

Das Überleben des Patientenkollektivs wurde in Abhängigkeit verschiedener Laborwerte untersucht. Dabei zeigten einige für das Kollektiv signifikante Zusammenhänge, darunter unter anderem die Leukozyten bei Erstdiagnose, mit *Cutoff* Werten von 12000/ μ l (p 0,032) und 100000/ μ l (p 0,044), Thrombozyten bei Erstdiagnose mit *Cutoff* Werten bei 50.000/ μ l (p 0,028) und 150.000/ μ l (p 0,033) und Hämoglobin bei Therapiebeginn mit Decitabine mit *Cutoff* bei 8 g/dl (p 0,004).

Die Leukozytenwerte (LK) bei Erstdiagnose konnten von 124 Patienten erfasst werden. Die LK wurden in 4 Gruppen eingeteilt: LK unter/über 1800 (LK1,8), LK über 12000 (LK12), 50000 (LK50) und 100000 (LK100) Zellen pro Mikroliter ausgewertet, wobei die Variablen LK1,8 und LK50 keine signifikanten Ergebnisse zeigten (s. Tabelle 23).

Für die Variabel LK12 konnte, wie für die Variabel LK100, eine Signifikanz dargestellt werden. Von den 124 Patienten zeigten 65 dieser Patienten LK unter 12000 Zellen pro Mikroliter und 59 Patienten mehr als 12000 Zellen pro Mikroliter. Von den 65 Patienten waren 57 verstorben (87,7%), von den 59 Patienten waren 52 verstorben (88,1%), Patienten mit LK unter 12000/μl starben nach ca. 19 Monaten, Patienten mit LK > 12000 starben nach ca. 11 Monaten. Der Log-Rank- Test zeigte hier eine Signifikanz von 0,032. Es ist also davon auszugehen, dass Leukozytenwerte über 12000/μl einen negativen Einfluss auf das Überleben zeigen.

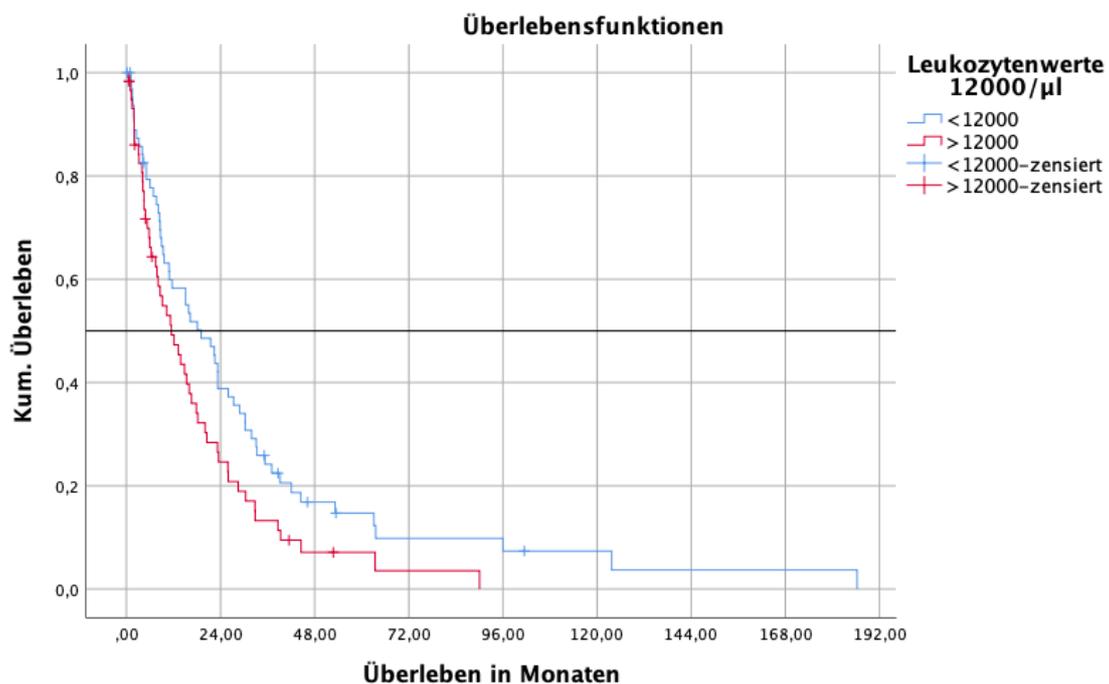


Abb. 21: Überleben in Abhängigkeit der Leukozytenwerte \leq / $>$ 12000/μl

Die Auswertung für LK 100 zeigte, dass 9 Patienten $>100000/\mu\text{l}$ Leukozyten bei Erstdiagnose aufweisen, von diesen waren 8 Patienten verstorben (88,9%). Von den 115 Patienten mit $\text{LK} < 100$ waren 14 verstorben (87,8%). Patienten mit $\text{LK} > 100$ hatten ein durchschnittliches Überleben von 10 Monaten, Patienten mit $\text{LK} < 100$ durchschnittlich 15 Monate. Die statistische Auswertung gab eine Signifikanz von 4,4% an. Abb. 21 und Abb. 22 zeigt die zugehörige Kaplan- Meier Kurve.

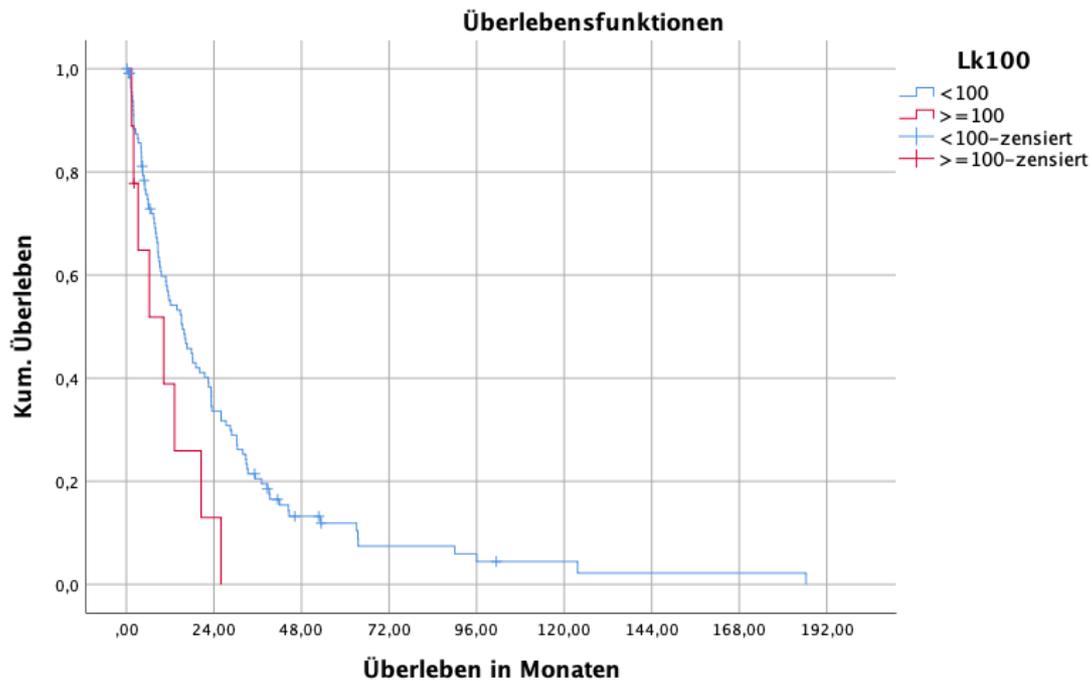


Abb. 22: Überleben in Abhängigkeit der Leukozytenwerte \leq / $>$ 100000/ μ l

Die Dokumentation der Thrombozyten erfolgte in 3 Gruppen, TH50, Th100 und TH150 (s. Tabelle 23). Von insgesamt 123 Patienten konnten Daten zu den Thrombozyten bei Erstdiagnose erfasst werden. Patienten mit weniger als 50000 Thrombozyten/ μ l bei Erstdiagnose hatten ein durchschnittliches Überleben von ca. 12 Monaten, Patienten mit mehr als 50000 Thrombozyten hatten ein durchschnittliches Überleben von 18 Monaten. Der Log-Rank-Test gab eine Signifikanz von 2,8% an. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven sind in Abb. 23 und Abb. 24 dargestellt.

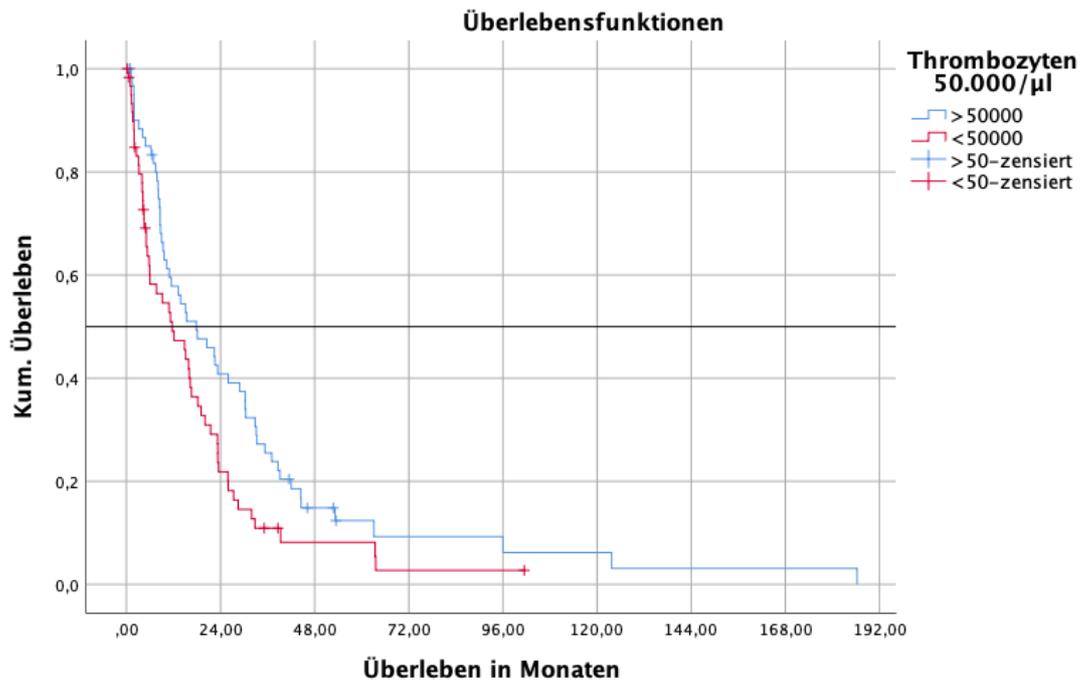


Abb. 23: Überleben in Abhängigkeit der Thrombozyten \neq 50.000/ μ l

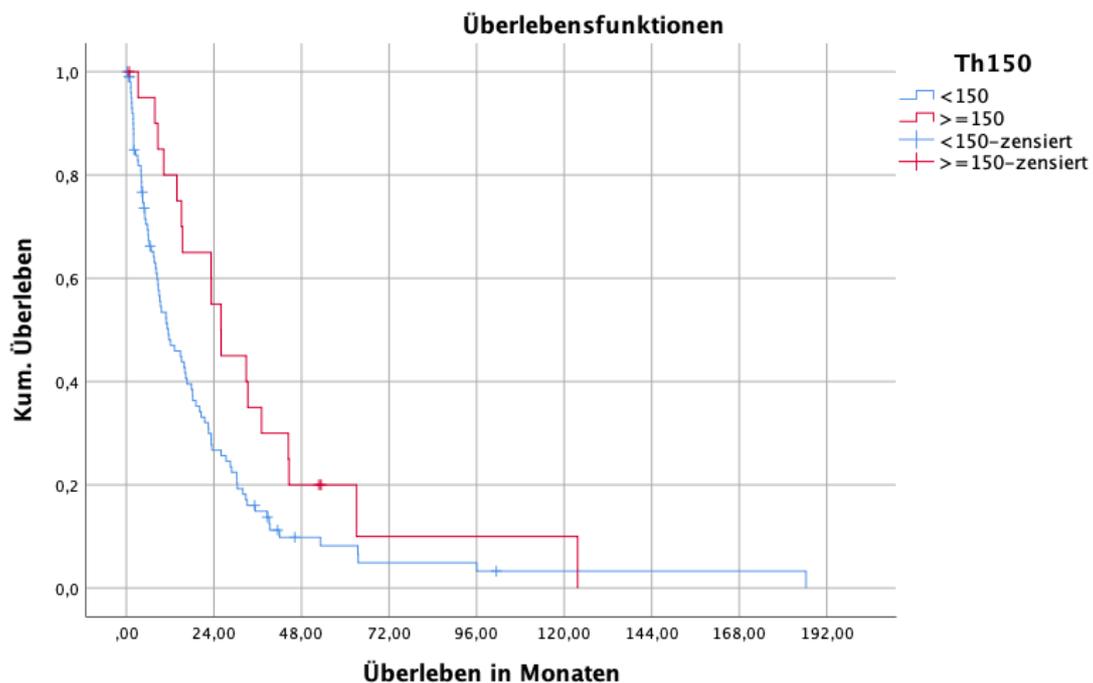


Abb. 24: Überleben in Abhängigkeit der Thrombozyten \neq 150.000/ μ l

Die Berechnung mit der Variabel Th100 ergab keine Signifikanz (6,4%), für die Variabel Th150 konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden (3,3%). 21 Patienten zeigten mehr als 150000 Thrombozyten, 102 Patienten weniger. Patienten mit mehr

als 150000 Thrombozyten lebten durchschnittlich 26 Monate, Patienten mit weniger als 150000 Thrombozyten lebten durchschnittlich 11 Monate.

Neben LK und Th wurde auch der Hämoglobinwert (HB) untersucht, eingeteilt in 3 Gruppen: HB8, Hb9, HB10. Hämoglobinwerte bei Beginn der Therapie mit Decitabine konnten bei insgesamt 135 Patienten erfasst werden. Auffallend war ein signifikanter Zusammenhang bei der Variabel HB10 bei Therapiebeginn mit Decitabine und dem Überleben der Patienten (s. Tabelle 22). 93 Patienten zeigten ein HB<10 g/dl, 42 Patienten ein HB>10 g/dl. Patienten mit einem HB <10 g/dl lebten durchschnittlich 11 Monate, die mit HB>10 g/dl dagegen 24 Monate. Es zeigte sich eine Signifikanz von 0,4%. Das Überleben in Abhängigkeit des Hämoglobins mit einem Cut-off von 10/mg/dl ist in Abb. 25 dargestellt.

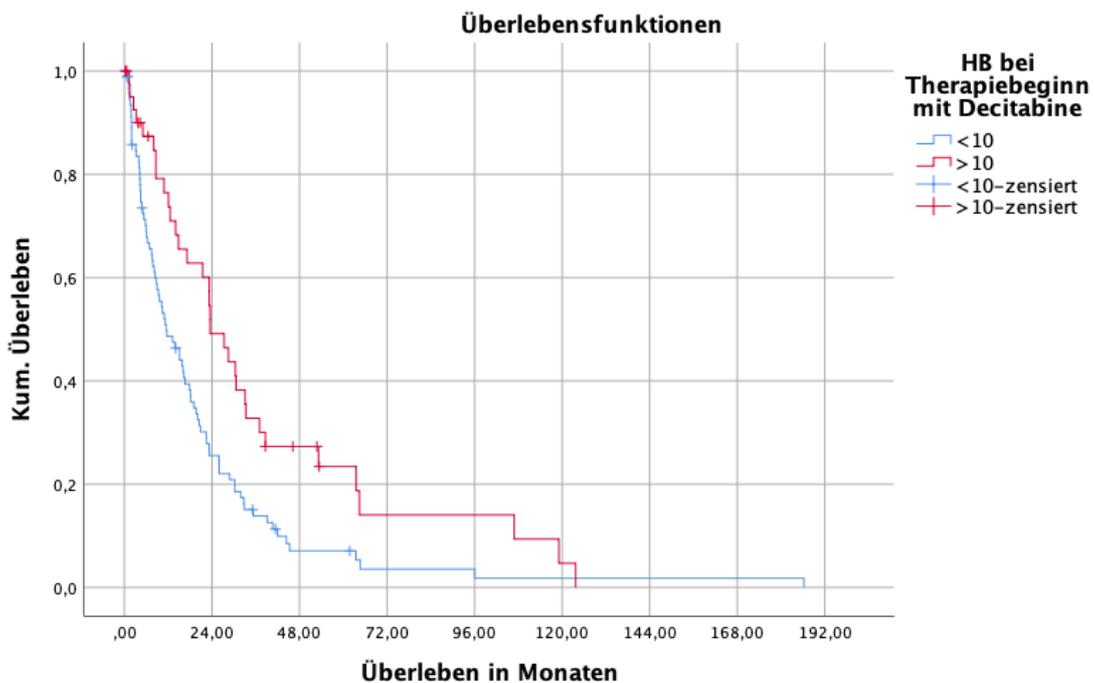


Abb. 25: Überleben in Abhängigkeit des Hämoglobins bei Therapiebeginn mit Decitabine </>10 g/dl

Wie in Tabelle 23 dargestellt, konnte für folgende Werte kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden: Hämoglobin bei Erstdiagnose mit den *Cutoff*- Werten 8, 9 und 10, Hämoglobin bei Therapiebeginn mit den *Cutoff*- Werten von 8 und 9, Leukozytenwerte bei Erstdiagnose mit den *Cutoff*- Werten 1800/μl, 50000/μl und 200000/μl, Leukozytenwerte bei Therapiebeginn mit den *Cutoff*- Werten von 18000/μl, 50000/μl, 100000/μl und 200000/μl, Thrombozyten bei Erstdiagnose mit

den *Cutoff*- Werten 100000/ μ l Thrombozyten bei Therapiebeginn mit den *Cutoff*- Werten von 50000/ μ l, 100000/ μ l und 150000/ μ l, LDH bei Erstdiagnose mit den *Cutoff*- Werten von 240 U/l und 390 U/L, LDH bei Therapiebeginn mit den *Cutoff*- Werten von 240 U/l.

Auch die Frage nach extramedulläre Manifestation mit einem p von 0,275 und die Variablen Fieber, Infekt und Blutung bei Erstdiagnose (p 0,299, p 0,961, p 0,860) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

3.2.12 CR erreicht im Therapieverlauf

CR erreicht im Therapiever- lauf	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Media- nes Überle- ben	Chi Quad- rat	p
NR	73	65	89	10		
CR	31	23	74	23		
PR	18	17	94	33		
Gesamt	122	105	86	19	8,599	0,014

Tabelle 24: Remissionsverlauf

Bei 122 Patienten aus dem Patientenkollektiv konnten Aussagen zum Remissionsstatus im Therapieverlauf gefunden werden (Tabelle 24). 73 Patienten zeigten während der Therapie keine Remission (NR) (60%), 31 Patienten erreichten eine komplette Remission (CR) (25%) und 18 Patienten erreichten eine partielle Remission (PR) (15%). Patienten ohne Remission lebten durchschnittlich 9,62 Monate, Patienten mit CR lebten 23 Monate und Patienten mit PR lebten 33 Monate. Der Log-Rank-Test zeigte hier einen signifikanten Zusammenhang mit einer Signifikanz von 1,4%. Die Kaplan-Meier Kurve zum Überleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus ist in Abb. 26 dargestellt.

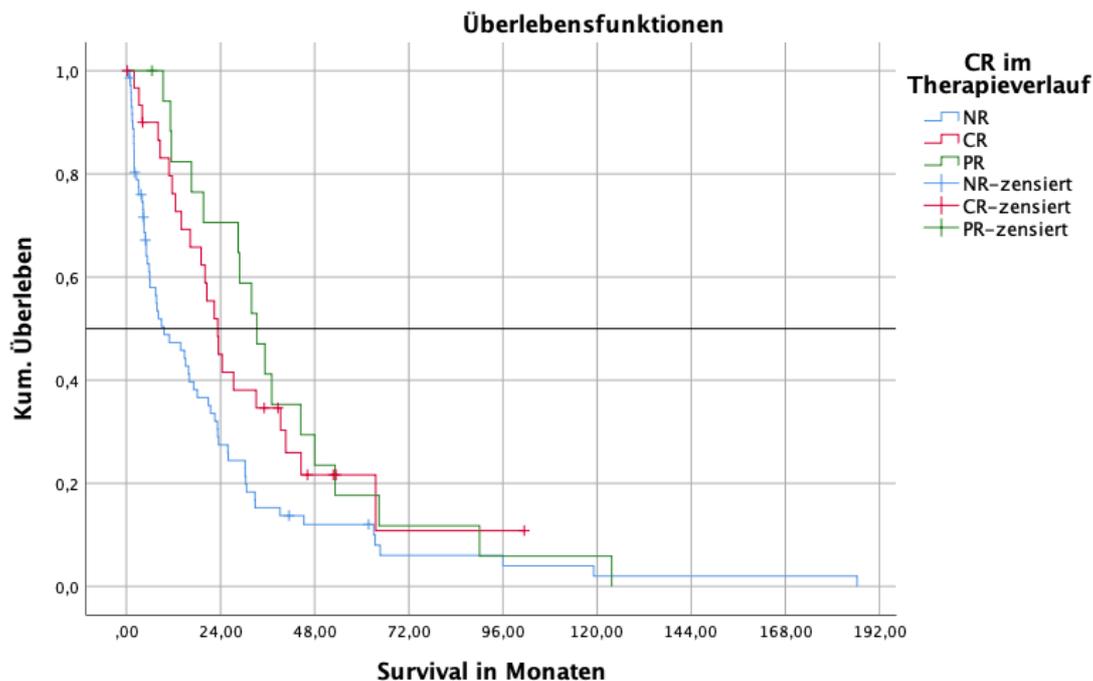


Abb. 26: Überleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus

3.2.13 Rezidiv

Rezidiv	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi-Quadrat	p
Nein	12	6	50	90		
Ja	29	25	86	20		
Gesamt	41	31	76	29	5,356	0,021

Tabelle 25: Rezidivhäufigkeit

Für 41 Patienten konnte erfasst werden, ob ein Rezidiv stattgefunden hat (s. Tabelle 25). 12 Patienten wiesen kein Rezidiv auf (29%), 29 Patienten erlitten im Therapieverlauf ein Rezidiv (70%). Patienten ohne Rezidiv lebten durchschnittlich 90 Monate, Patienten mit Rezidiv 20 Monate. Von den 12 Patienten ohne Rezidiv waren 6 Patienten verstorben (50%), von den 29 Patienten mit Rezidiv waren 25 Patienten verstorben (86%). Für die Variabel Rezidiv ergab sich ein signifikanter

Zusammenhang von 2,1%. Abb. 27 zeigt graphisch den Zusammenhang zwischen Rezidiv und Überleben.

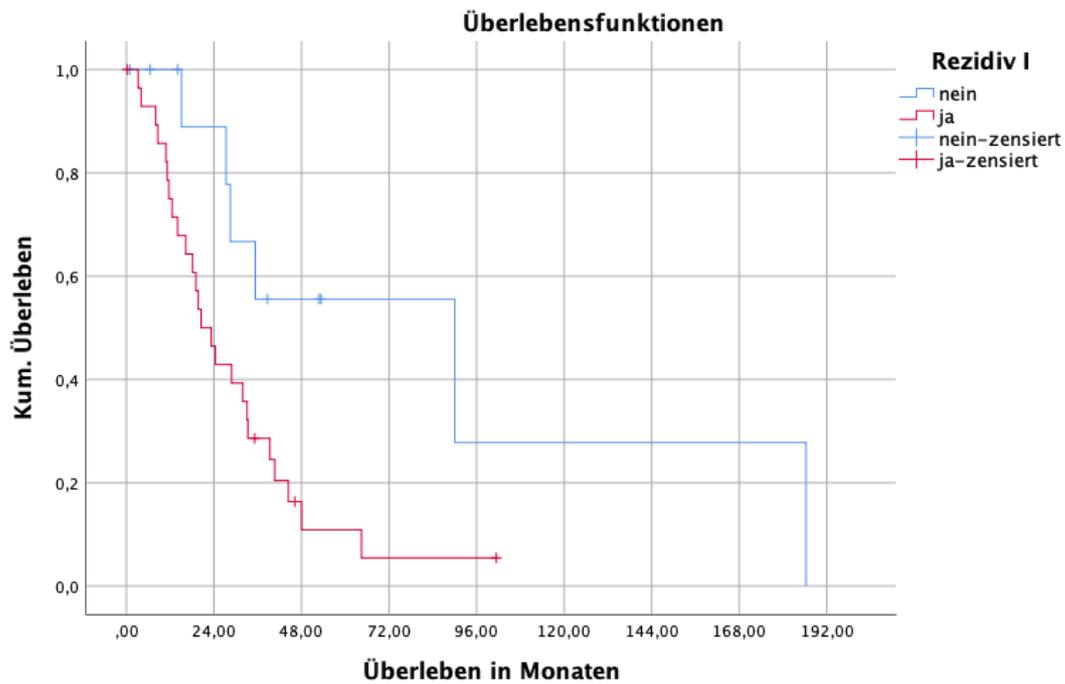


Abb. 27: Überleben in Abhängigkeit eines Rezidivs

3.2.14 Differentialblutbild

Differentialblut- bild	Gesamt- zahl	Anzahl der Sterbe- fälle	Prozent	Media- nes Überle- ben	Chi Quad- rat	p
Neutrophile bei					5,479	0,019
ED	68	61	89	9		
<60 %	65	58	89	4		
>60 %	3	3	100	10		
Neutrophile bei					7,040	0,008
Therapiebeginn						
Cutoff	56	54	96	11		
<800/ μ l	40	39	98	8		
	16	15	94	27		

>800/ μ l						
Basophile bei Therapiebeginn					5,985	0,014
<1 %	78	69	88	16		
>1%	48	44	92	11		
	30	25	83	21		

Tabelle 26: Befunde des Differentialblutbilds

Tabelle 26 zeigt die Parameter des Differentialblutbilds, die beim Log-Rank-Test ein signifikantes Ergebnis zeigten.

Bei 68 Patienten konnte bei Erstdiagnose die Neutrophilenzahl im Differentialblutbild erfasst werden. 65 Patienten zeigten weniger als 60, 3 zeigten mehr als 60 Neutrophile. Patienten mit weniger als 60 Neutrophile lebten durchschnittlich 9,626 Monate, Patienten mit mehr als 60 Neutrophilen lebten ca. 4 Monate. Es zeigte sich hier eine Signifikanz von 1,9%. Abbildung 28 zeigt die Abhängigkeit des Überlebens von der Zahl der Neutrophilen bei Erstdiagnose und Abb. 28 zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Decitabine.

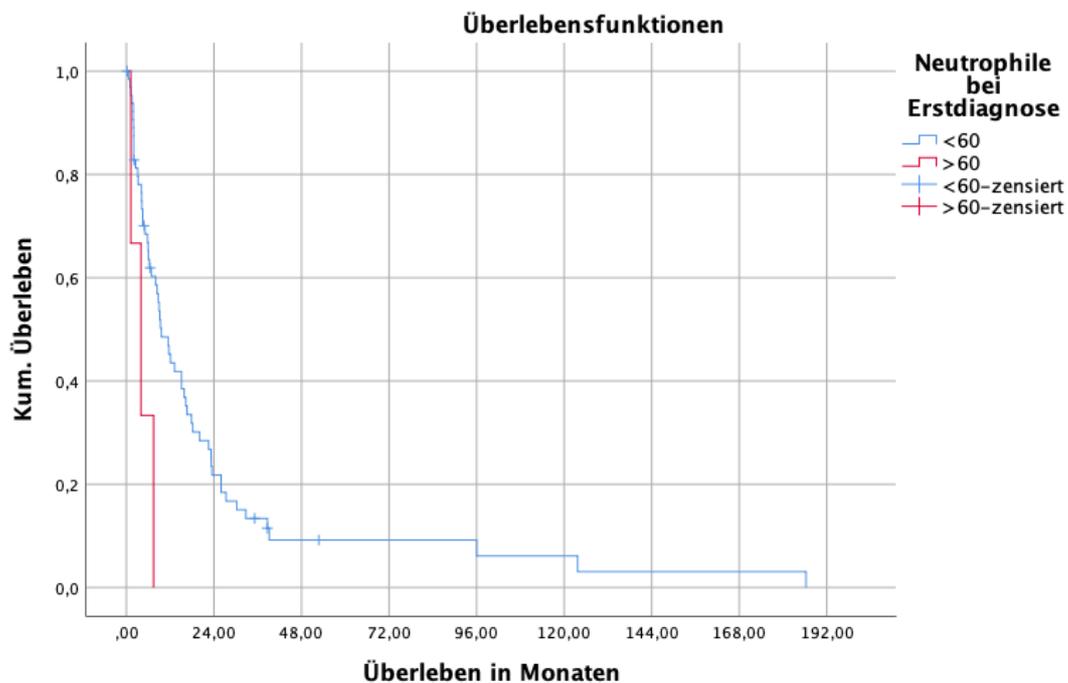


Abb. 28: Überleben in Abhängigkeit der Neutrophilenzahl bei ED

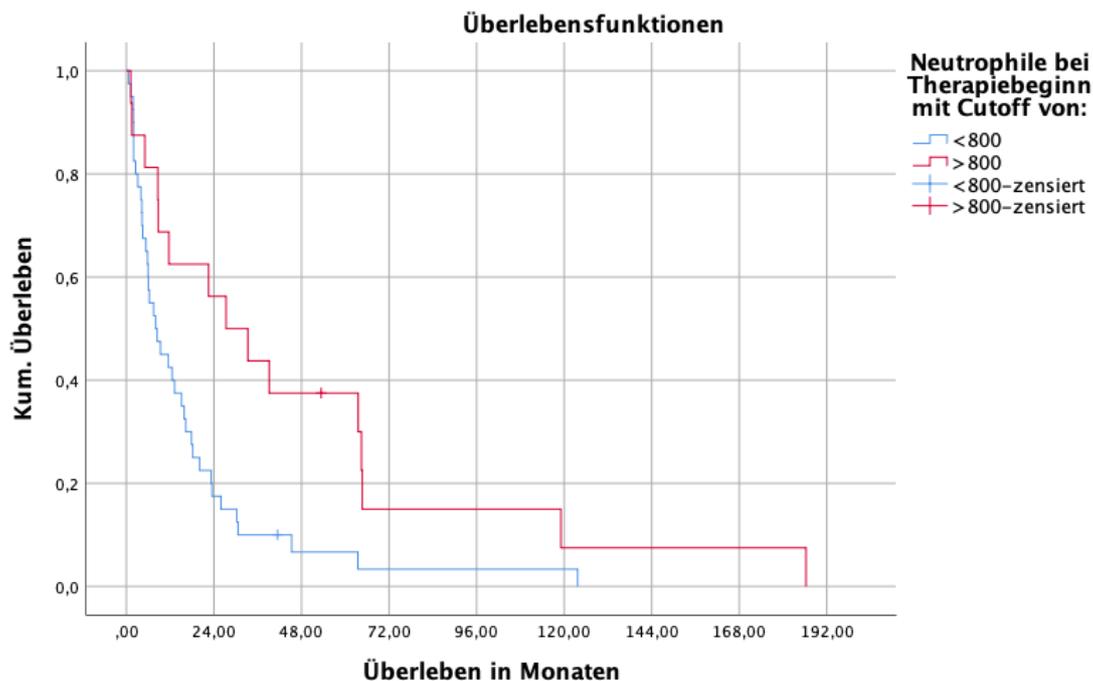


Abb. 29: Überleben in Abhängigkeit der Neutrophilen bei Therapiebeginn mit *Cutoff* von 800/ μ l

Es wurde die Variabel Neutrophile mit einem *Cutoff* von 800 bei Therapiebeginn mit Decitabine dokumentiert. Diese konnte für 56 Patienten erfasst werden. 40 Patienten zeigten weniger als 800 Neutrophile, 16 Patienten zeigten mehr als 800 Neutrophilen. Patienten mit weniger als 800 Neutrophile bei Therapiebeginn hatten ein durchschnittliches Überleben von 8 Monaten, Patienten mit mehr als 800 Neutrophilen von 27 Monaten. Es zeigte sich eine Signifikanz von 0,8%. Abb. 29 zeigt die zugehörige Kaplan- Meier- Kurve.

Auch für Basophile konnte bei Therapiebeginn mit Decitabine ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden mit 1,4% (s. Tabelle 26). Für 78 Patienten konnten Daten zu Basophilen im Differentialblutbild gefunden werden. 48 Patienten hatten weniger als 1 und 30 Patienten zeigten mehr als 1 Basophilen. Patienten mit weniger als 1 Basophilen zu Therapiebeginn hatten ein durchschnittliches Überleben von 11 Monaten, Patienten mit mehr als 1 Basophile durchschnittlich 21 Monate. Abb. 30 zeigt die zugehörige Kaplan- Meier- Kurve.

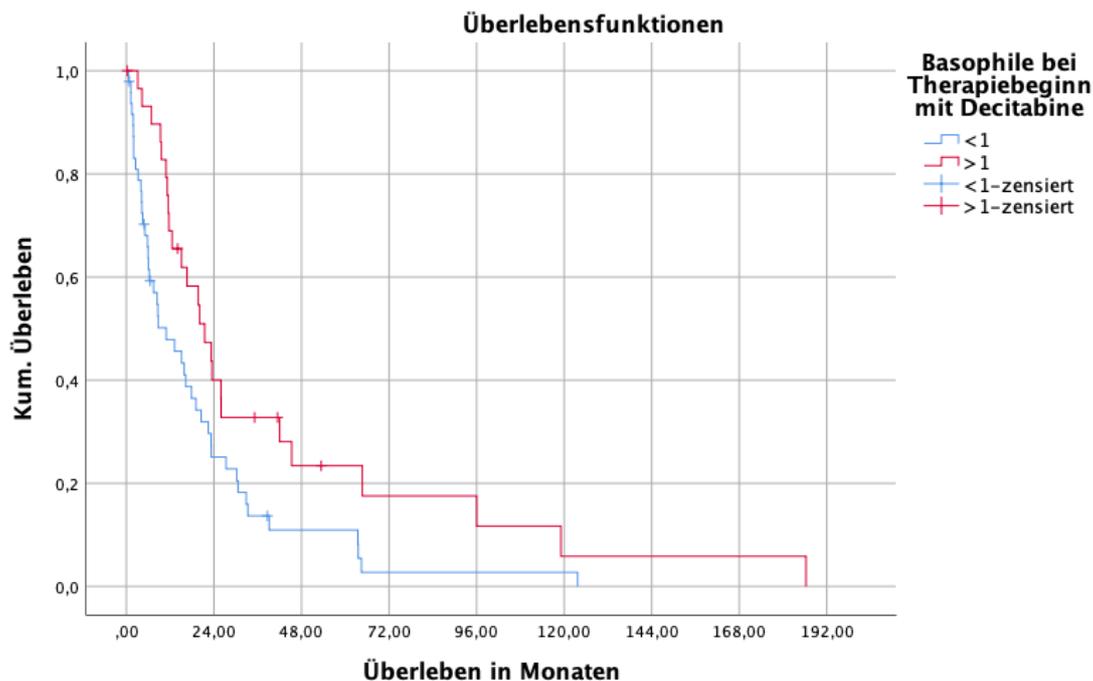


Abb. 30: Überleben in Abhängigkeit der Basophilen bei Therapiebeginn

Bei folgenden Parametern des Differentialblutbilds konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden: Promyelozyten bei Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Decitabine, Myelozyten bei Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Decitabine, Metamyelozyten bei Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Decitabine, Neutrophile bei Therapiebeginn mit Decitabine, Eosinophile bei Erstdiagnose und bei Therapiebeginn mit Decitabine, Basophile bei Erstdiagnose, Lymphozyten bei Erstdiagnose und bei Therapiebeginn mit Decitabine, Monozyten bei Erstdiagnose und bei Therapiebeginn mit Decitabine.

3.2.15 Zyklenzahl

Zyklenzahl	Gesamtzahl	Anzahl der Sterbefälle	Prozent	Medianes Überleben	Chi Quadrat	p
1 Zyklus	55	48	87	8		
>1 Zyklus	44	38	86	14		

>=4 Zyklen	38	34	89	24		
>10 Zyklen	14	13	93	33		
Gesamt	151	133	88	16	13,790	0,003

Tabelle 27: Zyklenzahl

Die Auswertung ergab auch einen Einfluss der Anzahl der Zyklen. Für 151 Patienten konnte die genaue Zahl der verabreichten Decitabine Zyklen ermittelt werden (s. Tabelle 27). 55 Patienten erhielten lediglich einen Zyklus, 44 Patienten erhielten mehr als 1 Zyklus, 38 Patienten mehr als 4 Zyklen und 14 Patienten mehr als 10 Zyklen. Patienten mit einem Zyklus lebten durchschnittlich 8 Monate, Patienten mit mehr als einem Zyklus lebten durchschnittlich 14 Monate. Patienten mit mehr als 4 Zyklen 24 Monate und Patienten mit mehr als 10 Zyklen 33 Monate. Es zeigte sich eine Signifikanz von 0,3%.

3.2.16 Multivariate Cox- Regressionsanalyse

Prognoseparameter	Chi Quadrat	Signifikanz (p)
Diagnose (MDS ohne AML Übergang)	22,93	<0,0005
ELN- Risikostratifizierung	10,58	0,005
Altersklassen </>60 Jahre	8,87	0,003
Leukozyten </> 12000/ μ l	4,04	0,044

Tabelle 28: Multivariate Cox- Regressionsanalyse von Prognoseparametern

Zur weiteren Analyse der Parameter, die bei der univariaten Überlebenszeitanalyse einen signifikanten Zusammenhang ergaben, wurde eine multivariate Cox- Regressionsanalyse durchgeführt, um einen möglichen unabhängigen Einfluss der univariaten Parameter darzustellen. Dabei zeigten 4 Parameter, dargestellt in Tabelle 28, einen unabhängigen Einfluss voneinander auf die Prognose der Patienten. Den stärksten Einfluss auf die Prognose zeigte dabei die Variable Diagnose. Patienten mit MDS ohne Übergang in AML hatten demnach die beste Prognose.

Zweitwichtigster Einflussfaktor war die Risikostratifizierung nach ELN, wobei eine günstige Risikostratifizierung mit einer besseren Prognose assoziiert war. Darauf folgte das Alter der Patienten mit einem *Cutoff* von 60 Jahren. Letzter prognostisch wichtiger Faktor waren die Leukozytenwerte im Blut. Patienten mit Leukozyten unter 12000/ μ l hatten eine bessere Prognose.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Therapie von Patienten mit myeloischen Neoplasien mit der hypomethylierenden Substanz Decitabine untersucht, mit folgenden Fragestellungen:

1. Wie hoch ist der Anteil von Patienten am UKD, die mit der Diagnose AML und MDS mit Decitabine behandelt wurden/ werden?
2. Wie sind die Ansprechraten auf die Therapie mit Decitabine im Hinblick auf hämatologische Verbesserung, partielle Remission, und komplette Remission?
3. Wie konsequent konnte bei den Patienten die Therapie mit Decitabine verabreicht werden?
4. Können Parameter ermittelt werden, die mit dem Ansprechen der Therapie assoziiert werden können? Hierzu gehören ggf. klinische, hämatologische, morphologische, zytogenetische und molekulargenetische Parameter.

Zur Beantwortung dieser Fragen, wurden die Daten von 164 Patienten mit der Diagnose AML oder MDS, die mit Decitabine im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2020 behandelt wurden, in einem Minimal Data Set gesammelt und ausgewertet.

Zu Frage 1: Wie hoch ist der Anteil von Patienten am UKD, die mit der Diagnose AML und MDS mit Decitabine behandelt wurden/ werden?

Am UKD wurden zwischen den Jahren 2004 bis 2020 insgesamt 864 Patienten mit der Diagnose AML behandelt. Davon wurden 174 Patienten mit hypomethylierenden Substanzen (DEC oder AZA). Das bedeutet, dass in dem Zeitraum 19,5% der Patienten mit der Diagnose AML mit hypomethylierenden Substanzen therapiert wurden. Decitabine wurde dabei als palliative Therapie eingesetzt, in einzelnen Fällen auch als Überbrückung bis zur Stammzelltransplantation. Kantarjian et al [25] verglichen in der Phase-III-Studie Decitabine mit Patientenwahl aus *Best-supportive-Care* und niedrig dosiertem Cytarabin bei älteren Patienten (> 60 Jahre) mit der Diagnose AML. Die Patientenkohorte bestehend aus 485 Patienten wurde zufällig zu der Gruppe mit Therapie mit Decitabine oder Gruppe mit Auswahl aus *Best-supportive-Care* und niedrig dosiertes Cytarabin zugewiesen. 238 Patienten (49%)

erhielten die Therapie mit Decitabine. Es zeigte sich hier, dass in der Zulassungsstudie ein höherer Anteil an Patienten mit Decitabine behandelt wurde, als es im UKD insgesamt der Fall war. Diese Tatsache lässt sich dadurch begründen, dass es sich bei der Phase-III-Studie um eine *Multicenter*-Studie handelt, wodurch deutlich mehr Patienten akquiriert werden können, als an einem einzelnen Standort, wie es in dieser Arbeit der Fall war. Weiterhin muss beachtet werden, dass das Studiendesign der Phase-III-Studie schwerpunktmäßig Patienten auswählte, die für die Therapie mit Decitabine möglicherweise in Frage kommen könnten, also insbesondere Patienten höheren Alters mit schlechter Prognose und daraus resultierend palliativem Therapieansatz. Die hier genannten Daten für das UKD beziehen sich auf die Gesamtheit der Patienten mit der Diagnose AML, deren Therapieregime nicht nur als palliativ eingestuft wurde. Kantarjian et al [73] untersuchten in einer anderen Phase-III-randomisierten-Studie von 2006 Decitabine gegenüber *best-supportive-Care* bei Patienten mit MDS in einem Zeitraum von 2001- 2004. 170 Patienten konnten in diese Studie eingeschlossen werden, von denen 81 Patienten (48%) mit Decitabine behandelt wurden. Wie bereits oben ausgeführt, muss beim Vergleich mit den Daten dieser Arbeit beachtet werden, dass Patienten der Phase-III-Studie selektiv eingeschlossen wurden, weshalb die Rate der Patienten, die mit Decitabine behandelt wurden, deutlich höher ist als in dieser Arbeit. Die Daten dieser Arbeit repräsentieren die Zahlen als *real-world-data*, ohne Einfluss eines Einschluss-Fehlers in eine Studie.

Zu Frage 2: Wie sind die Ansprechraten auf die Therapie mit Decitabine im Hinblick auf hämatologische Verbesserung, partielle Remission, und komplette Remission?

In dieser Arbeit konnte von 164 Patienten von 122 (74%) Patienten der Remissionsstatus erfasst werden. Dies liegt insbesondere daran, dass das weitere Therapieansprechen einiger Patienten durch die Weiterbehandlung durch niedergelassenen Hämatonkologen nicht untersucht wurde, und somit der Verlauf der weiteren Therapie nicht vollständig erfasst werden konnte. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass Decitabine in palliativen Situationen Anwendung findet, sodass bei einigen Patienten auf eine erneute Knochenmarkspunktion bei fehlender Therapiekonsequenz verzichtet wurde und somit der durch die Therapie erzielte

Remissionsstatus unbekannt geblieben ist. Bei den erfassten Patienten zeigte sich, dass von 122 Patienten 31 Patienten eine CR erreichen konnten (25%), 18 (15%) eine PR und 73 (60%) zeigten kein Ansprechen. Verglichen mit Daten aus der Metaanalyse von He et al [74] ergibt sich, dass bei gleichhoch dosierter Decitabine (20mg/m²) und einer Zykluslänge von 5 Tagen mit 4 Wochen Pause zwischen den Zyklen, eine CR-Rate von 17% erreicht wurde. Patienten, die Decitabine an 10 aufeinanderfolgenden Tagen erhielten, mit 4 Wochen Pause zwischen den Zyklen erzielten eine CR von 45% [74], also deutlich mehr als in unserem Patientenkollektiv (25%). Auch die mediane Überlebenszeit abhängig von der gewählten Zykluslänge variierten. Bei einem Zyklus von 5 Tagen/4 Wochen Pause beschrieben He et al [74] eine mediane Überlebenszeit von 6,4 Monaten. In unserem Patientenkollektiv betrug die mediane Überlebenszeit ca. 15 Monate. Bei einem Zyklus von 10 Tagen/4 Wochen lag die mÜZ bei ca. 11,30 Monaten [74]. Feng et al untersuchten das Ansprechen von Decitabine bei Patienten mit AML und MDS [75]. Hier zeigte sich insgesamt eine mittlere ÜLZ von 8 Monaten. Nach Diagnose aufgeteilt wiesen die Patienten mit AML eine CR-Rate von 33% auf, Patienten mit MDS 15%. Auch die von Kantarjian durchgeführte multizentrische, open-label, Phase-III-Studie [25], auf deren Grundlage unter anderem Decitabine zur Therapie der AML zugelassen wurde, zeigte eine mittlere ÜZ von 7,7 Monaten (15 Monate in unserer Auswertung). Weiterhin präsentierten in dieser Studie 15% der Patienten mit DAC eine CR und 17,8% wenn CR mit inkompletter Plättchenerholung zugerechnet wurden, und ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zu einer anderen wählbaren Therapie. Der Unterschied zwischen der medianen ÜZ und CR zwischen der Literatur und unserem Patientenkollektiv liegt unter anderem daran, dass insbesondere Kantarjian et al. Patienten nur eingeschlossen haben, wenn sie nicht vortherapiert waren, mit Ausnahme von Hydroxyurea. So waren die Patienten in unserem Patientenkollektiv teilweise mit Induktionstherapie vortherapiert, was die höhere Rate an CR erklären könnte, und auch die längere mediane ÜLZ. Weiterhin unterscheidet sich das Alter der Patienten. Kantarjian et al. schloss lediglich Patienten über 65 Jahre ein, während in dem Patientenkollektiv auch jüngere Patienten waren. Kantarjian et al untersuchten DAC bei Patienten mit der Diagnose AML, sodass die Daten schwer auf Patienten mit der Diagnose MDS in unserem Kollektiv zu übertragen sind.

Zu Frage 3: Wie konsequent konnte bei den Patienten die Therapie mit Decitabine verabreicht werden?

Die Anzahl der verabreichten Zyklen Decitabine variierte stark von Patient zu Patient. Die meisten Patienten erhielten einen Zyklus, beispielsweise wurde Decitabine lediglich zur Zeitüberbrückung bis zur Stammzelltransplantation verabreicht. Treten bei Patienten mit DAC Nebenwirkungen auf, wie Thrombozytopenie oder Neutropenie als Ausdruck der Myelosuppression, sollte der Zyklus bis zur Verbesserung pausiert werden.

Das am UKD verfolgte Therapieschema umfasst einen Zyklus Decitabine mit 20 mg/m², der nach 4 Wochen wiederholt wird, wenn keine Nebenwirkungen aufgetreten sind. Nach mindestens 4 verabreichten Zyklen kann das Ansprechen der Therapie überprüft werden

Grundsätzlich wird in der Literatur empfohlen, mindestens 4 Zyklen Decitabine zu verabreichen [61], bevor der Remissionsstatus des Patienten überprüft wird. Im Patientenkollektiv wurde bei 14 Patienten mehr als 10 Zyklen verabreicht. Bei diesen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass Decitabine hier zu einer verbesserten Lebensqualität führte und im Sinne einer Erhaltungstherapie eingesetzt wurde.

In der Literatur werden weiterhin andere Therapieschemata beschrieben, bei denen die Länge des einzelnen Zyklus und der Abstand zwischen den Zyklen variiert. So beschrieben He et al [74] in einer Metaanalyse, dass einige Zentren einen Zyklus Decitabine 3 aufeinanderfolgende Tage verabreichten mit einer Pause von 6 Wochen, während andere Zentren 10 Tage mit 4 Wochen Pause oder wie am UKD 5 Tage und 4 Wochen Pause durchführten. Die unterschiedliche Verabreichung von Decitabine habe unterschiedliche Auswirkung auf die Wirksamkeit. So wurde in der Metaanalyse beschrieben, dass ein Zyklus von 10 Tagen mit 4 Wochen Pause eine signifikant höhere CR- Rate zeigte gegenüber Patienten mit Zyklus 3 Tage und 6 Wochen Pause (CR 45% gegenüber CR 13% bei 3 Tagen mit 6 Wochen Pause). Das Schema 5 Tage/ 4 Wochen Pause zeigte eine durchschnittliche CR von 17%. Kantarjian et al [64] konnten 2007 feststellen, dass das Schema 5 aufeinanderfolgende Tage 20mg/m² über 1h mit einem Abstand von 4 Wochen die beste Hypomethylierung und beste CR bei Patienten mit MDS erzielen konnte. Das 10 Tage

Schema mit 4 Wochen Pause zeigte eine höhere Nebenwirkungsrate und erhöhte Rate an Hospitalisierungen [64].

Zu Frage 4: Können Parameter ermittelt werden, die mit dem Ansprechen der Therapie assoziiert werden können?

In dieser Arbeit konnte durch ausführliches Dokumentieren sämtlicher krankheitsbezogener und patientenbezogener Daten einige Parameter gefunden werden, die mit dem Überleben der Patienten assoziiert sind. Mithilfe der multivariaten Cox- Regressionsanalyse konnte der Einfluss der univariaten Parameter aus den Kaplan-Meier Überlebensanalysen untersucht werden. Es zeigte sich, dass 4 Parameter unabhängig voneinander Einfluss auf die Prognose nehmen. Den stärksten Einfluss hatte die Variable „Diagnose“, es folgte die Variable „ELN- Risikostratifizierung“, als drittes die Variable „Alter mit einem *Cutoff* von 60 Jahren“ und als letztes die Variable „Leukozytenzahl im peripheren Blut mit *Cutoff* 12000/ μ l. Eine gute Prognose zeigten also Patienten mit der Diagnose MDS ohne AML Übergang, mit einer geringer ELN- Risikostratifizierung, mit einem Alter unter 60 Jahren und Leukozyten unter 12000/ μ l.

In unterschiedlichen Studien wurde der Einfluss genetischer und klinischer Variablen bei Patienten mit AML bereits untersucht [12, 76, 77]. Dabei konnte festgestellt werden, dass über 2/3 der beobachteten Veränderungen auf genetische Variablen zurückzuführen waren, und ein Drittel durch klinische, therapieassoziierte und demographische Variablen bestimmt werden [14]. Dabei wurden die Parameter vor der Therapie erfasst. Modelle, die diese Parameter erfassen, um zu einer besseren Prognoseabschätzung zu gelangen, sind nur bei ungefähr 75-80% der Fälle zutreffend [14]. Döhner et al. postulierten daraus, dass in zukünftigen Studien ein besonderes Augenmerk auf Parameter gelegt werden sollte, die den Verlauf nach der Therapie beschreiben, insbesondere MRD [14].

Feng et al [75] konnten mittels Überlebensanalyse nachweisen, dass eine höhere Blastenzahl im Knochenmark tendenziell mit längerem Überleben assoziiert war. Das konnten wir nicht nachweisen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht der Patienten, sowie Agranulozytose einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte. Mithilfe der multivariaten Cox- Regressionsanalyse konnten

insbesondere die Faktoren Agranulozytose und ausgeprägte Anämie als unabhängige Risikofaktoren für das Überleben identifiziert werden.

Die von Döhner et al 2017 publizierte ELN- Risikostratifizierung [14] konnte in dieser Arbeit als unabhängiger Prognoseparameter bestätigt werden. Von 164 Patienten konnten 151 entsprechend der Kriterien der ELN- Risikostratifizierung einer der drei Gruppen zugeteilt werden. 46% zeigten eine günstige, 15% eine intermediäre und 38% eine ungünstige Risikostratifizierung. Patienten mit einer günstigen Risikostratifizierung zeigten eine mediane ÜZ von 23 Monaten, gegenüber Patienten mit intermediärem Risiko mit einer medianen ÜZ von 18 Monaten und ungünstigem Risiko mit einer medianen ÜZ von 13 Monaten. In der statistischen Auswertung konnte hierbei ein signifikanter Zusammenhang mit einem $p = 0,015$ nachgewiesen werden, und auch in der multivariaten Cox- Regressionsanalyse ließ sich ein unabhängiger Einfluss auf die Prognose nachweisen.

Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass Döhner et al [14] ihre Arbeit auf Patienten mit der Diagnose AML beschränkten. In unserem Patientenkollektiv wurde die ELN-Risikostratifizierung auf Patienten mit AML, aber auch auf Patienten mit Diagnose MDS übertragen, sodass sich beide Gruppen nicht gut vergleichen lassen, da die Prognose der Patienten mit MDS besser ist als von Patienten mit AML. Mrózek et al [78] untersuchten die von Döhner et al 2010 erstmals vorgeschlagene Einteilung [79] anhand von 1550 jungen und alten Patienten mit AML. Im Unterschied zu der neuen Auflage von 2017 gab es 4 ELN- Gruppen, günstige, intermediäre 1 und 2 und die ungünstige Risikogruppe. Im Verlauf zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden intermediären Gruppen, sodass diese 2017 zu einer intermediären Gruppe zusammengefasst wurden [14]. In der Arbeit von Mrózek fand die Einteilung in 4 ELN- Gruppen Anwendung. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Prognose zwischen alten und jungen Patienten in den Untergruppen der ELN- Risikostratifizierung. Zum besseren Vergleich für das Patientenkollektiv dieser Arbeit, werde ich im Folgenden näher auf die ältere Patientengruppe (> 60 Jahre) eingehen. Es zeigte sich wie im Patientenkollektiv dieser Arbeit, dass Patienten mit einer günstigen Risikostratifizierung eine bessere Prognose hatten als Patienten mit ungünstiger Risikostratifizierung. Weiterhin zeigten Patienten der günstigen Risikogruppe eine höhere Rate an CR, eine längere mediane Überlebenszeit und eine längere krankheitsfreie Zeit. Der genaue Vergleich der CR- Raten und medianen Überlebenszeiten zwischen dem

Patientenkollektiv und der Arbeit scheint an dieser Stelle nicht sinnvoll, da das Alter der Patienten zwar vergleichbar ähnlich ist, aber die Patienten in der Arbeit von Mrózek sämtliche Therapieregime durchlaufen, und keine weitere Unterteilung in unterschiedliche Therapiestrategien vorgenommen wurden.

Bataller et al [80] konnten 2022 die Risikostratifizierung von 2017 für Patienten mit AML bestätigen. Eingeschlossen in die Studie wurden 861 Patienten mit neu diagnostizierter AML, die mit intensiver Chemotherapie behandelt werden konnten. Somit ist ein Vergleich der Kohorte mit unserem Patientenkollektiv nur eingeschränkt möglich, da die Überlebenszeit nicht weiter in unterschiedliche Therapieregime aufgeteilt wurde, und somit keine klare Gruppe mit hypomethylierenden Substanzen auszumachen war. Es zeigte sich außerdem eine Untergruppe der ungünstigen Gruppe mit einer besonders schlechten Prognose. Dabei handelt es sich um Patienten mit inv(3)/t(3;3) und Patienten mit mutiertem TP53.

Die Rolle des Mutationsstatus von TP53 auf die Prognose und das Therapieansprechen von Patienten mit AML und MDS, die mit HMA therapiert werden, scheint noch unklar zu sein. In unterschiedlichen Studien wurde versucht, einen klaren Zusammenhang festzustellen, was bisher gegensätzliche Ergebnisse erzielte. So konnte beispielsweise von Welch et al 2016 [81] gezeigt werden, dass Patienten mit AML oder MDS eine höhere Rate an CR bei TP53-Mutation erreichen konnten. Chang et al [82] konnten beobachten, dass Patienten mit TP53-Mutation zwar CR erreichen konnten, die mÜZ allerdings nicht verlängert werden konnte. Die von Lübbert et al [83] 2020 publizierte Studie wies einen gegenteiligen Zusammenhang auf: Patienten mit AML und MDS, die mit Decitabine therapiert wurden und eine TP53-Mutation aufwiesen, konnten zwar eine ähnlich hohe CR erreichen wie Patienten mit TP53-Wildtyp, hatten aber eine signifikant kürzere mÜZ ($p=0,036$). In dieser Studie wurde neben der TP53-Mutation der Einfluss von 17p-Verlust auf die Prognose untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit TP53-Mutation und Verlust von 17p auch komplexe Karyotypen aufwiesen. Auch in den von Welch und Chang publizierten Studien hatten Patienten mit TP53-Mutation, die CR erreichten, einen komplexen Karyotyp. Welch et al diskutieren weiterhin die Frage, ob das heterogene Ansprechen der Decitabine-Therapie bei TP53-Mutation darauf zurückgeführt werden kann, dass die Mutation statt im Hauptklon, im Subklonen zu finden ist. In der von Lübbert publizierten Studie waren die TP53-Mutationen im Hauptklon zu finden, dennoch konnte kein verstärktes Ansprechen auf die Decitabine Therapie

festgestellt werden. Eine weitere Hypothese, die das variable Ansprechen bei TP53-Mutation erläutern könnte, ist die Frage, ob eine mono- oder biallele Mutation vorliegt. Die Patientenkohorte bei Welch et al zeigte in ungefähr 2/3 der Fälle eine biallele Mutation. Lübbert et al beschrieben lediglich 5 Patienten, bei denen eine biallele Mutation festgestellt werden konnte. Der genaue Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Decitabine-Therapie und der mono-/biallelen TP53-Mutation sollte also noch weiter untersucht werden.

Der TP53-Mutationsstatus der Patientenkohorte dieser Arbeit wurde nicht untersucht. In Anbetracht des vorher diskutierten potentiellen Einflusses der TP53-Mutation auf das Therapieansprechen mit Decitabine, stellt die weitere Analyse dieses Aspektes einen interessanten Ausblick dar, auch im Zusammenhang mit einer 17p-Mutationsanalyse.

Neben der ELN-Risikostratifizierung konnten mittels der multivariaten Cox- Regressionsanalyse weitere Parameter identifiziert werden, die unabhängig voneinander Einfluss auf die Prognose nahmen. Dazu zählten das Alter der Patienten mit einem *Cutoff* von 60 Jahren, die Leukozytenwerte im Blut mit einem *Cutoff* von 12000/ μ l und die Diagnose der Patienten (primäre AML, sekundäre AML oder MDS ohne AML Übergang).

Insgesamt konnte durch diese Arbeit festgestellt werden, dass 4 Parameter die Prognose der Patienten mit myeloischen Neoplasien, die mit Decitabine behandelt wurden, unabhängig voneinander beeinflussen. Darunter fällt die Diagnose MDS ohne AML Übergang, ein Alter unter 60 Jahren, eine günstige Risikostratifizierung nach ELN, sowie Leukozytenwerte unter 12000/ μ l.

Weiterhin konnte in dieser Arbeit der Stellenwert von Decitabine als palliative Therapieoption bestätigt werden, insbesondere bei Patienten höheren Alters. Das Patientenkollektiv zeigte eine mÜZ von 15,8 Monaten. Die zu erwartende mÜZ konnte etwa verdoppelt werden konnte. Das Langzeitüberleben betrug vereinzelt bis zu 186 Monate.

DiNardo et al untersuchten 2019 Azacitidin und Decitabine in Kombination mit Venetoclax, einem Bcl-2-Hemmer [84] bei Patienten mit zuvor nicht therapierter AML. Dabei konnte in einem Studienzeitraum von 8,9 Monaten eine hohe Rate an CR (69%) festgestellt werden. Insbesondere bei Patienten mit ungünstigem Risiko und höherem Alter (< 75 Jahre) zeigte die Kombination aus Venetoclax und einer

hypomethylierenden Substanz, effektive Ergebnisse mit hohen CR-Raten (60%) bei gleichzeitig tolerierbarem Nebenwirkungsprofil und guter Sicherheit. Die mÜZ des Gesamtkollektivs betrug 17,3 Monate.

2020 wurde eine weitere Arbeit von DiNardo et al veröffentlicht, bei der Azacitidin mit Venetoclax bei Patienten mit vorher nicht therapierter AML untersucht wurde und verglichen wurde mit Patienten, denen allein Azacitidin verabreicht wurde [26]. Die Studie konnte nachweisen, dass Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Azacitidin und Venetoclax erhielten, eine längere mÜZ (14,1 Monate) und eine höhere Rate an CR (36,6%) erreichten, als Patienten, denen Azacitidin als Monotherapie verabreicht wurde (9,6 Monate und 17,9%). Patienten, die Azacitidin und Venetoclax erhielten, zeigten tendenziell häufiger Nebenwirkungen wie Übelkeit und Neutropenie als die Kontrollgruppe. Auf Grundlage oben beschriebener Zusammenhänge, wurde Venetoclax in den USA und in der EU zur Therapie der AML zugelassen.

Venetoclax in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen in der Therapie von MDS wurde bereits untersucht, unter anderem von Azizi et al [85], insbesondere für Hochrisiko-MDS. Die Studie konnte zeigen, dass für Patienten mit Hochrisiko MDS hohe Ansprechraten erzielt werden konnten, allerdings mit häufig auftretender Myelosuppression. Der endgültige Stellenwert von Venetoclax in der Therapie von MDS sollte daher in weiteren klinischen Studien und Langzeitstudien analysiert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Döhner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, *Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(12): p. 1136-52.

2. Menzin, J., et al., *Effects of Initial Treatment on Survival among Elderly AML Patients: Findings from the SEER-Medicare Database*. Blood, 2006. **108**(11): p. 1973.
3. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-2405.
4. Röllig, C., D.W.B., Braess, J., Greil R., Heuser, M, Manz, M.G., Passweg, J., Reinhardt D., Schlenk, R., *Akute Myeloische Leukämie (AML)*. Januar 2021; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>. letzter Zugriff: 25.08.2022
5. Röllig, C., F.A.A., Braess, J. , Heuser, M, Manz, M.G., Passweg,J., Reinhardt, D., Schlenk, R., Zebisch, A., *Akute Myeloische Leukämie (AML)*. 2022; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html#litID0EB5BG>. letzter Zugriff: 25.05.2022
6. Savitz, D.A. and K.W. Andrews, *Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers*. Am J Ind Med, 1997. **31**(3): p. 287-95.
7. Preston, D.L., et al., *Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987*. Radiat Res, 1994. **137**(2 Suppl): p. S68-97.
8. Le Beau, M.M., et al., *Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7*. J Clin Oncol, 1986. **4**(3): p. 325-45.
9. Kayser, S., et al., *The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML*. Blood, 2011. **117**(7): p. 2137-45.
10. Fircanis, S., et al., *The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies*. American Journal of Hematology, 2014. **89**(8): p. E125-E132.
11. Cammenga, J., *Gatekeeper pathways and cellular background in the pathogenesis and therapy of AML*. Leukemia, 2005. **19**(10): p. 1719-28.
12. Papaemmanuil, E., H. Döhner, and P.J. Campbell, *Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2016. **375**(9): p. 900-1.
13. Lowenberg, B., J.R. Downing, and A. Burnett, *Acute Myeloid Leukemia*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(14): p. 1051-1062.
14. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood, 2017. **129**(4): p. 424-447.
15. Bennett, J.M., et al., *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group*. Ann Intern Med, 1985. **103**(4): p. 620-5.
16. Othus, M., et al., *Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson*. Leukemia, 2014. **28**(2): p. 289-92.

17. Marcucci, G., T. Haferlach, and H. Döhner, *Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications*. J Clin Oncol, 2011. **29**(5): p. 475-86.
18. Tsuchikama, K. and Z. An, *Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries*. Protein Cell, 2018. **9**(1): p. 33-46.
19. Stone, R.M., et al., *Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation*. N Engl J Med, 2017. **377**(5): p. 454-464.
20. Lancet, J.E., et al., *CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia*. J Clin Oncol, 2018. **36**(26): p. 2684-2692.
21. Appelbaum, F.R., et al., *Age and acute myeloid leukemia*. Blood, 2006. **107**(9): p. 3481-5.
22. Dombret, H., et al., *International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts*. Blood, 2015. **126**(3): p. 291-299.
23. Fenaux, P., et al., *Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2010. **28**(4): p. 562-9.
24. Blum, W., et al., *Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(16): p. 7473-8.
25. Kantarjian, H.M., et al., *Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 2012. **30**(21): p. 2670-7.
26. DiNardo, C.D., et al., *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(7): p. 617-629.
27. Wei, A.H., et al., *Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial*. Blood, 2020. **135**(24): p. 2137-2145.
28. Wei, A.H., et al., *Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(26): p. 2526-2537.
29. Zander, A.R., U. Bacher, and J.r. Finke, *Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia*. Dtsch Arztebl International, 2008. **105**(39): p. 663-669.
30. Nanah, R., et al., *Outcome of elderly patients after failure to hypomethylating agents given as frontline therapy for acute myeloid leukemia: Single institution experience*. Am J Hematol, 2017. **92**(9): p. 866-871.
31. Kharfan-Dabaja, M.A., et al., *Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse*. JAMA Oncol, 2018. **4**(9): p. 1245-1253.
32. Zeiser, R., et al., *Biology-Driven Approaches to Prevent and Treat Relapse of Myeloid Neoplasia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. **25**(4): p. e128-e140.
3. Aul, C., D.T. Bowen, and Y. Yoshida, *Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 1998. **83**(1): p. 71-86.

34. Aul, C., A. Giagounidis, and U. Germing, [*Myelodysplastic syndromes*]. Internist (Berl), 2010. **51**(2): p. 169-82; quiz 183-4.
35. Hofmann, W.-K., Platzbecker, U., Götze, K., Haase D., Thol, F., Stauder, R., Passweg J., Germing, U., *Myelodysplastische Syndrome (MDS)*. 2021 [cited 2022 28.Juli 2022]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>. letzter Zugriff: 23.08.2022
36. Germing, U., et al., *Myelodysplastische Syndrome*. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(46): p. 783-790.
37. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry*. Leuk Res, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
38. Williamson, P.J., et al., *Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome*. British Journal of Haematology, 1994. **87**(4): p. 743-745.
39. Nisse, C., et al., *Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study*. Leukemia, 1995. **9**(4): p. 693-9.
40. Beelte, S., et al., *Beurteilung myeloischer und lymphatischer Neoplasien bei beruflicher Benzolexposition*. Medizinische Klinik, 2008. **103**(8): p. 553-560.
41. Bhatia, R. and H.J. Deeg, *Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy*. Curr Opin Hematol, 2011. **18**(2): p. 77-82.
42. Thomas, S., et al., *Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine*. Haematologica, 2012. **97**(2): p. 206-212.
43. Shenolikar, R., et al., *Incidence of secondary myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in patients with ovarian or breast cancer in a real-world setting in the United States*. Gynecol Oncol, 2018. **151**(2): p. 190-195.
44. Owen, C., M. Barnett, and J. Fitzgibbon, *Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia--a review*. Br J Haematol, 2008. **140**(2): p. 123-32.
45. Haferlach, T., et al., *Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2014. **28**(2): p. 241-247.
46. Medyouf, H., et al., *Myelodysplastic Cells in Patients Reprogram Mesenchymal Stromal Cells to Establish a Transplantable Stem Cell Niche Disease Unit*. Cell Stem Cell, 2014. **14**(6): p. 824-837.
47. Buesche, G., et al., *Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2008. **22**(2): p. 313-322.
48. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
49. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
50. Gattermann, N., *Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload*. International Journal of Hematology, 2008. **88**(1): p. 24-29.
51. Mufti, G.J. and V. Potter, *Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 49-55.
52. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. The Lancet Oncology, 2009. **10**(3): p. 223-232.

53. Issa, J.P., et al., *Results of phase 2 randomized study of low-dose decitabine with or without valproic acid in patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia*. *Cancer*, 2015. **121**(4): p. 556-61.
54. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(3): p. 223-32.
55. Greenberg, P.L., et al., *Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 2017. **15**(1): p. 60-87.
56. Götze, K., et al., *Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group*. *Annals of Hematology*, 2010. **89**(9): p. 841-850.
57. Moore, L.D., T. Le, and G. Fan, *DNA Methylation and Its Basic Function*. *Neuropsychopharmacology*, 2013. **38**(1): p. 23-38.
58. Prof.Dr. Lübbert, M., *MDS und akute myeloische Leukämie: Ein biologisches und therapeutisches Kontinuum 2007*.
59. Kulis, M. and M. Esteller, *2 - DNA Methylation and Cancer*, in *Advances in Genetics*, Z. Herceg and T. Ushijima, Editors. 2010, Academic Press. p. 27-56.
60. Nieto, M., et al., *The European Medicines Agency Review of Decitabine (Dacogen) for the Treatment of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use*. *Oncologist*, 2016. **21**(6): p. 692-700.
61. Curran, M.P., *Decitabine: A Review of its Use in Older Patients with Acute Myeloid Leukaemia*. Springer International Publishing, 2013.
62. Pliml, J. and F. Šorm, *Synthesis of a 2-deoxy-D-ribofuranosyl-5-azacytosine*. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1964. **29**: p. 2576-2578.
63. Momparler, R.L., *In vitro cytotoxic and biochemical effects of 5-aza-2'-deoxycytidine*. 1977.
64. Kantarjian, H., et al., *Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia*. *Blood*, 2007. **109**(1): p. 52-7.
65. Negrotto, S., et al., *CpG methylation patterns and decitabine treatment response in acute myeloid leukemia cells and normal hematopoietic precursors*. *Leukemia*, 2012. **26**(2): p. 244-54.
66. Yan, P., et al., *Genome-wide methylation profiling in decitabine-treated patients with acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2012. **120**(12): p. 2466-74.
67. Christman, J.K., *5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy*. *Oncogene*, 2002. **21**(35): p. 5483-95.
68. Tsai, H.C., et al., *Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells*. *Cancer Cell*, 2012. **21**(3): p. 430-46.
69. Soncini, M., et al., *The DNA demethylating agent decitabine activates the TRAIL pathway and induces apoptosis in acute myeloid leukemia*. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1832**(1): p. 114-20.
70. Cashen, A.F., et al., *Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(4): p. 556-61.

71. Kaminskas, E., et al., *FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension*. *Oncologist*, 2005. **10**(3): p. 176-82.
72. Agency, E.M. *Summary of product characteristics 2004*; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_de.pdf. letzter Zugriff 25.08.2022
73. Kantarjian, H., et al., *Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study*. *Cancer*, 2006. **106**(8): p. 1794-803.
74. He, P.F., et al., *Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis*. *Oncotarget*, 2017. **8**(25): p. 41498-41507.
75. Feng, X., et al., *Decitabine: An effective and safe treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia*. *J Cancer Res Ther*, 2019. **15**(7): p. 1471-1476.
76. Metzeler, K.H., et al., *Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2016. **128**(5): p. 686-98.
77. Patel, J.P., et al., *Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(12): p. 1079-89.
78. Mrózek, K., et al., *Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(36): p. 4515-23.
79. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. *Blood*, 2010. **115**(3): p. 453-74.
80. Bataller, A., et al., *European LeukemiaNet 2017 risk stratification for acute myeloid leukemia: validation in a risk-adapted protocol*. *Blood Adv*, 2022. **6**(4): p. 1193-1206.
81. Welch, J.S., et al., *TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(21): p. 2023-2036.
82. Chang, C.K., et al., *TP53 mutations predict decitabine-induced complete responses in patients with myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2017. **176**(4): p. 600-608.
83. Becker, H., et al., *Monosomal karyotype and chromosome 17p loss or TP53 mutations in decitabine-treated patients with acute myeloid leukemia*. *Ann Hematol*, 2020. **99**(7): p. 1551-1560.
84. DiNardo, C.D., et al., *Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2019. **133**(1): p. 7-17.
85. Azizi, A., et al., *Venetoclax and hypomethylating agent therapy in high risk myelodysplastic syndromes: a retrospective evaluation of a real-world experience*. *Leuk Lymphoma*, 2020. **61**(11): p. 2700-2707.

6 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Germing für die freundliche Überlassung des Themas, für die großartige Betreuung über die gesamte Zeit, für die ständige Unterstützung und für alles Menschliche, was Sie mir neben dem fachlichen mit auf den Weg gegeben haben. Ich bin sehr glücklich über die Zeit in Ihrer Obhut, die ich in Zukunft vermissen werde.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Philipp Albrecht für die spontane und unkomplizierte Übernahme der Co-Betreuung.

Besonders danken möchte ich außerdem meiner Familie. Meinen Eltern, dafür dass Ihr die Grundlage für meinen Weg gelegt habt und mich auf diesem unterstützt. Meinen Schwestern Charlotte, Marie und Carine, dafür, dass ich mich immer auf Euch verlassen kann. Für Eure stetige Unterstützung bei dieser Arbeit, insbesondere für das kritische Gegenlesen und die Formatierungshilfen, bin ich Euch sehr dankbar.

Eslam, Dir möchte ich danken für Deine emotionale Unterstützung und den Rückhalt, den Du mir bei der Verfassung dieser Arbeit geboten hast. Besonders danken möchte ich dir außerdem für die Übernahme und großartige Umsetzung der künstlerischen Aspekte dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich meinen Freunden danken, für Eure konstante Begleitung über die gesamte Studiendauer und unsere gegenseitige Unterstützung, auch in schwierigen Zeiten. Mit Euch wurde das Studium zu dieser unvergesslichen Zeit, die ich nicht missen möchte.