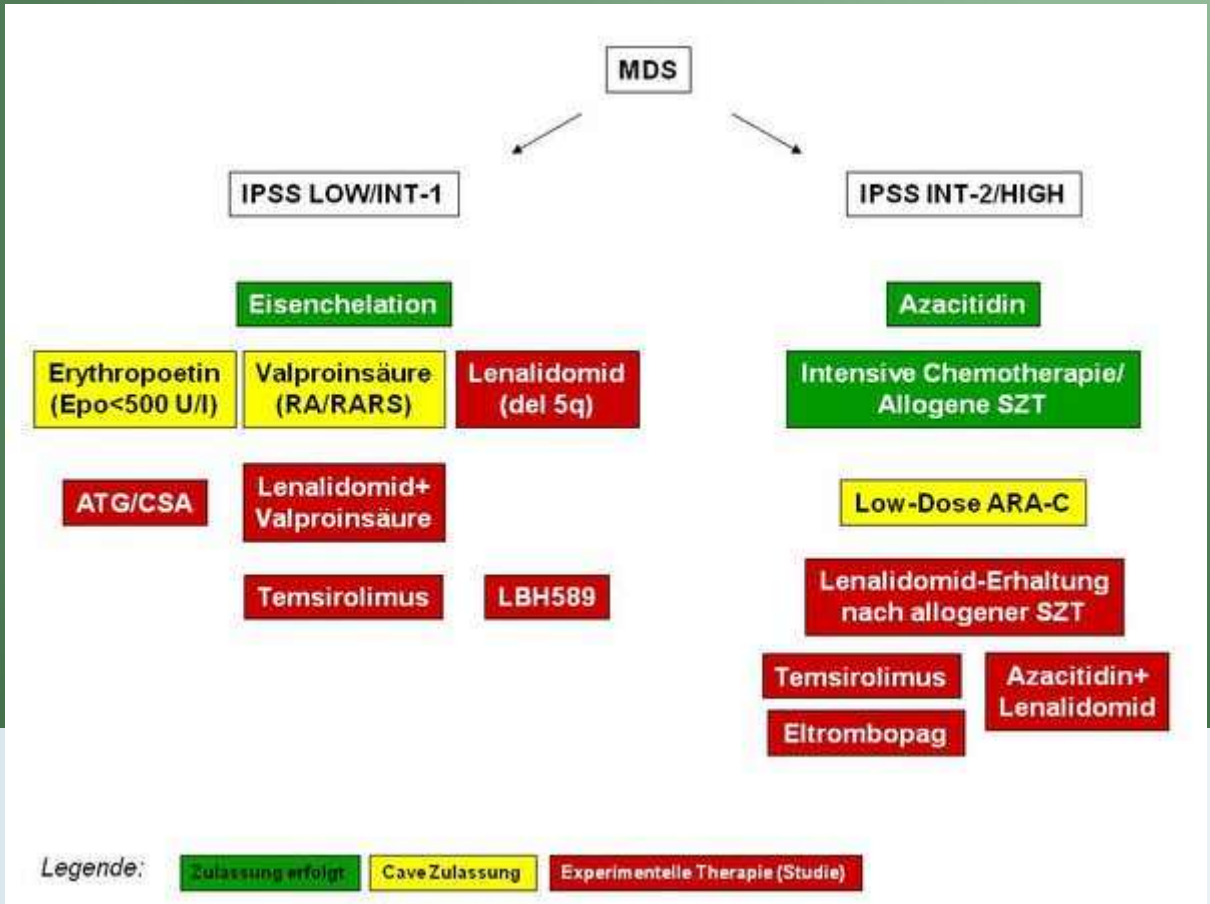
MDS/CMML/AML:
- Azacitidin
- Erste Daten aus den p.i.o. Registern

Dr. Klaus Blumenstengel, Potsdam, 31.03.2012

Acazitidin

http://www.dgho.de/onkopedia/MDS#Myelodysplastische_Syndrome



Azacitidin – Indikationen

Azacitidin (Vidaza®) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen:

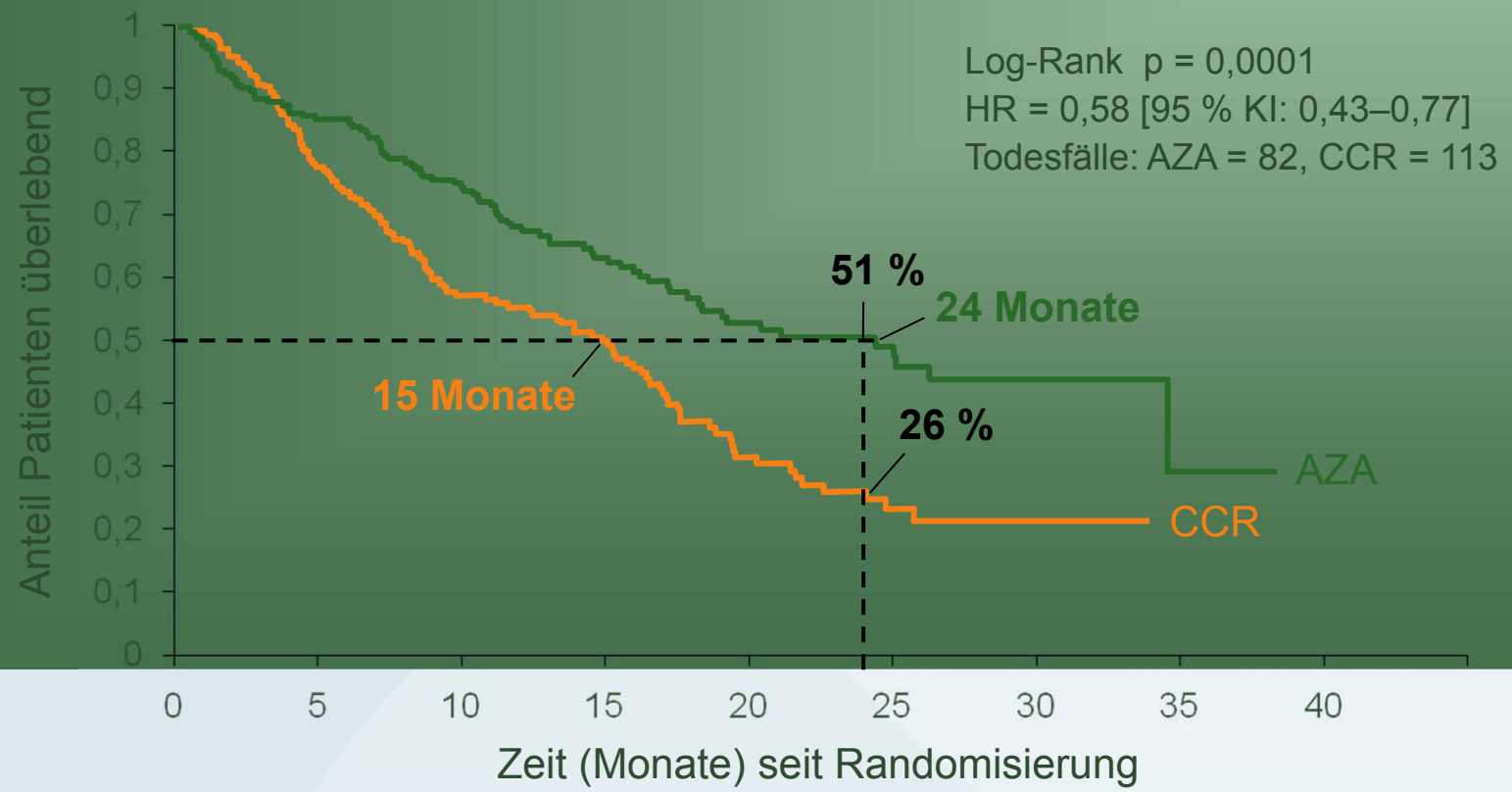
- MDS mit höherem Risiko (IPSS: int-2 oder high)
- CMML mit 10–29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung
- AML mit 20–30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der WHO

Azacitidin – Therapie

- **Empfohlene Anfangsdosis*: 75 mg/m², subkutan, täglich für 7 Tage, Wiederholung alle 28 Tage**
- **Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen (z. B. 5-HT_3-Rezeptorantagonisten)**
- **Überwachung der hämatologischen Toxizität**
  - Dosisverzögerung oder -reduktion evtl. erforderlich
- **Beurteilung des Ansprechens erst nach mindestens 6 Therapiezyklen**
- **Fortführung solange der Patient von der Therapie profitiert oder bis Progress**

* Unabhängig von hämatologischen Ausgangswerten

AZA-001 – Gesamtüberleben
Azacitidin vs. CCR ITT Population

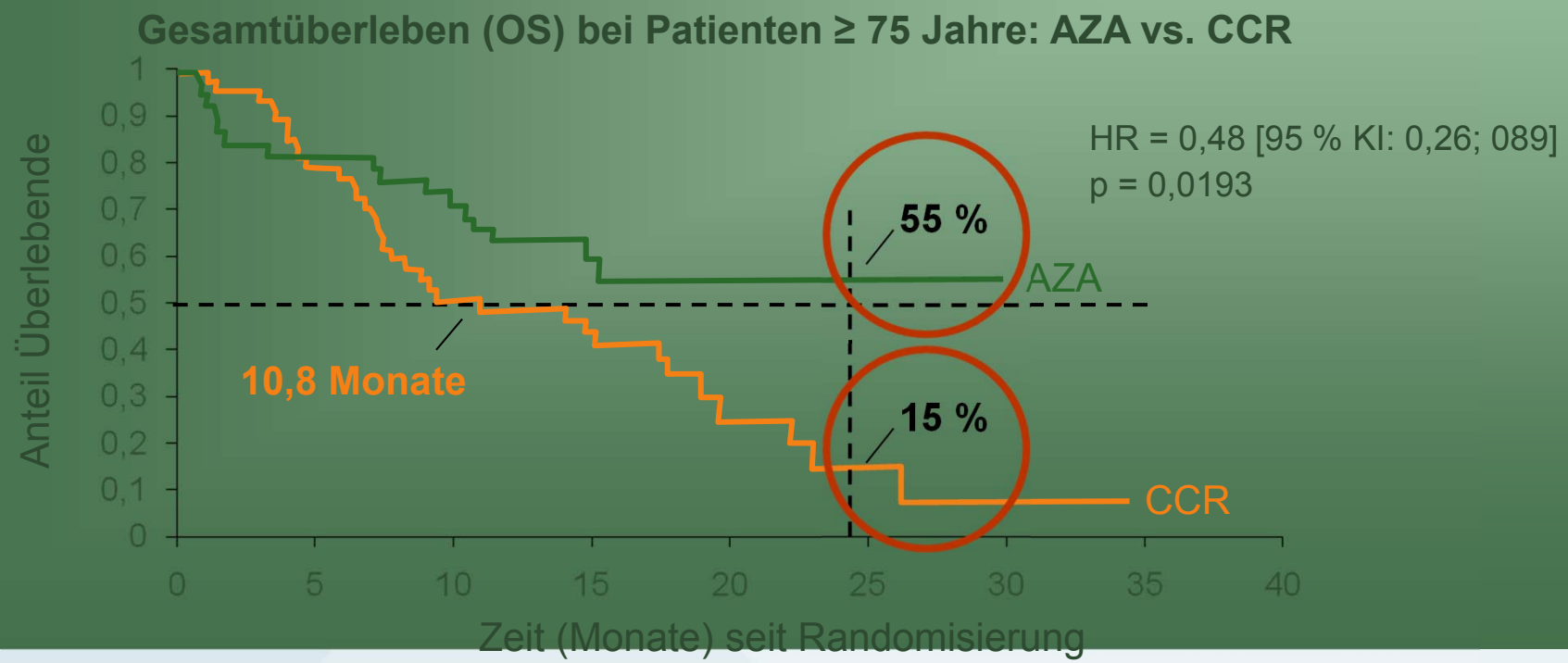


- Unterschied im OS (Median): 9,5 Monate
- Unterschied im 2-Jahresüberleben (Median): 24,6 %

CCR = Conventional Care Regime

Fenaux P et al. Lancet Oncol 2009 Mar; 10(3): 223–232. Epub 2009 Feb 21

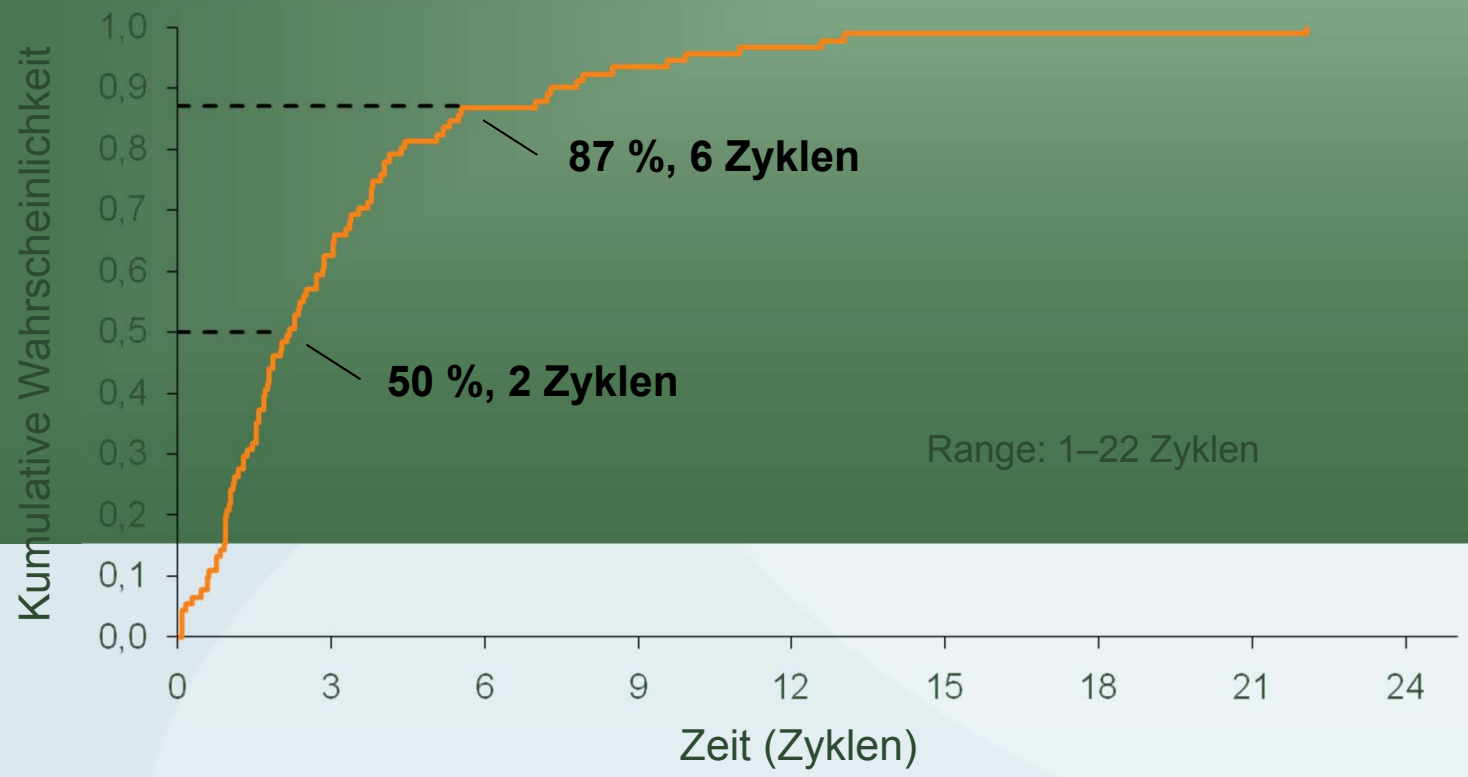
Gesamtüberleben bei älteren Patienten AZA vs. CCR, MDS (≥ 75 Jahre)



- **Mediane Nachbeobachtung: 17,7 Monate**
- **Medianes OS: AZA nicht erreicht vs. 10,8 Monate CCR, p = 0,0193**
- **2-Jahres-Überleben: 55 % AZA vs. 15 % CCR, p = 0,0003**

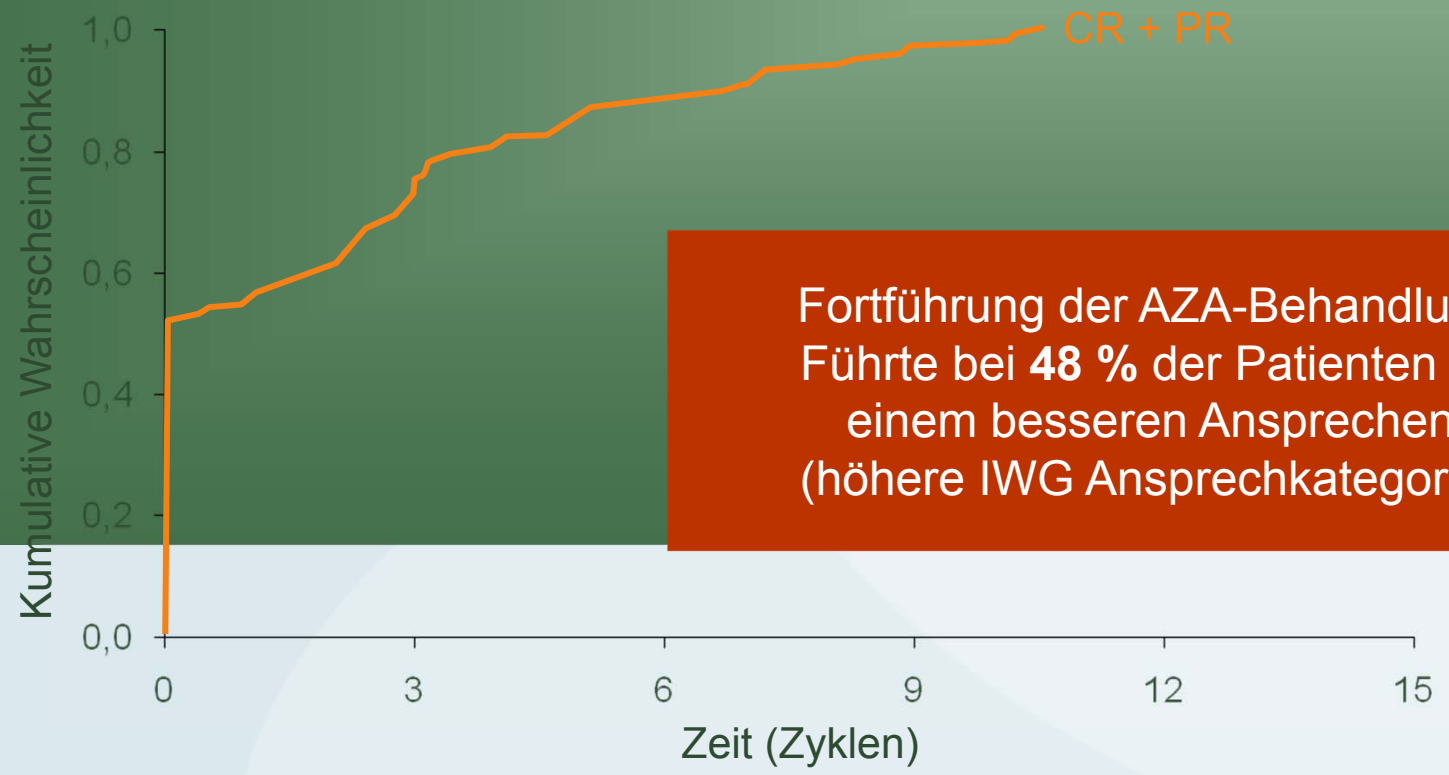
Seymour et al. ASH 2008; # 3629

Zeit bis zum 1. Ansprechen (CR, PR oder HI)



Silverman et al. ASH 2008; # 227

Zeit bis zum besten Ansprechen (nach 1. Ansprechen)



Fortführung der AZA-Behandlung Führte bei **48 %** der Patienten zu einem besseren Ansprechen (höhere IWG Ansprechkategorie)

Silverman et al. ASH 2008; # 227

Schlussfolgerung

- **Diese Analyse (AZA-001) beschreibt, wann mit einem Ansprechen (1. Ansprechen, maximales Ansprechen) bei MDS unter AZA zu rechnen ist:**
  - Patienten erreichten ein erstes Ansprechen nach 2 Zyklen (Median) und ein bestes Ansprechen nach 4 Zyklen (Median)
  - Patienten mit Ansprechen (IWG 2000 ≥ HI) erhielten im Median 14 Zyklen
  - 48 % der Patienten, die ihr Ansprechen unter AZA verbesserten, benötigten bis zu 11 weitere Zyklen für ihr maximales Ansprechen

Silverman et al. ASH 2008; # 227

Erste Daten aus den p.i.o.Registern

Rekrutierung- Alle Indikationen Patienten

Tab.: Patientenstatus nach Therapie

Patientenstatus	angemeldet		bisher auswertbar	
	n	%	n	%
Gesamt	**141**	**100,0**	**42**	**100,0**
Azacitidin	141	100,0	42	100,0

Rekrutierung- MDS

Tab.: Patientenstatus nach Therapie

Patientenstatus	angemeldet		dokumentiert		bisher auswertbar	
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	**87**	**100,0**	**22**	**25,3**	**21**	**100,0**
Azacitidin	87	100,0	22	25,3	21	100,0

Rekrutierung- AML (<30% Blasten)

Tab.: Patientenstatus nach Therapie

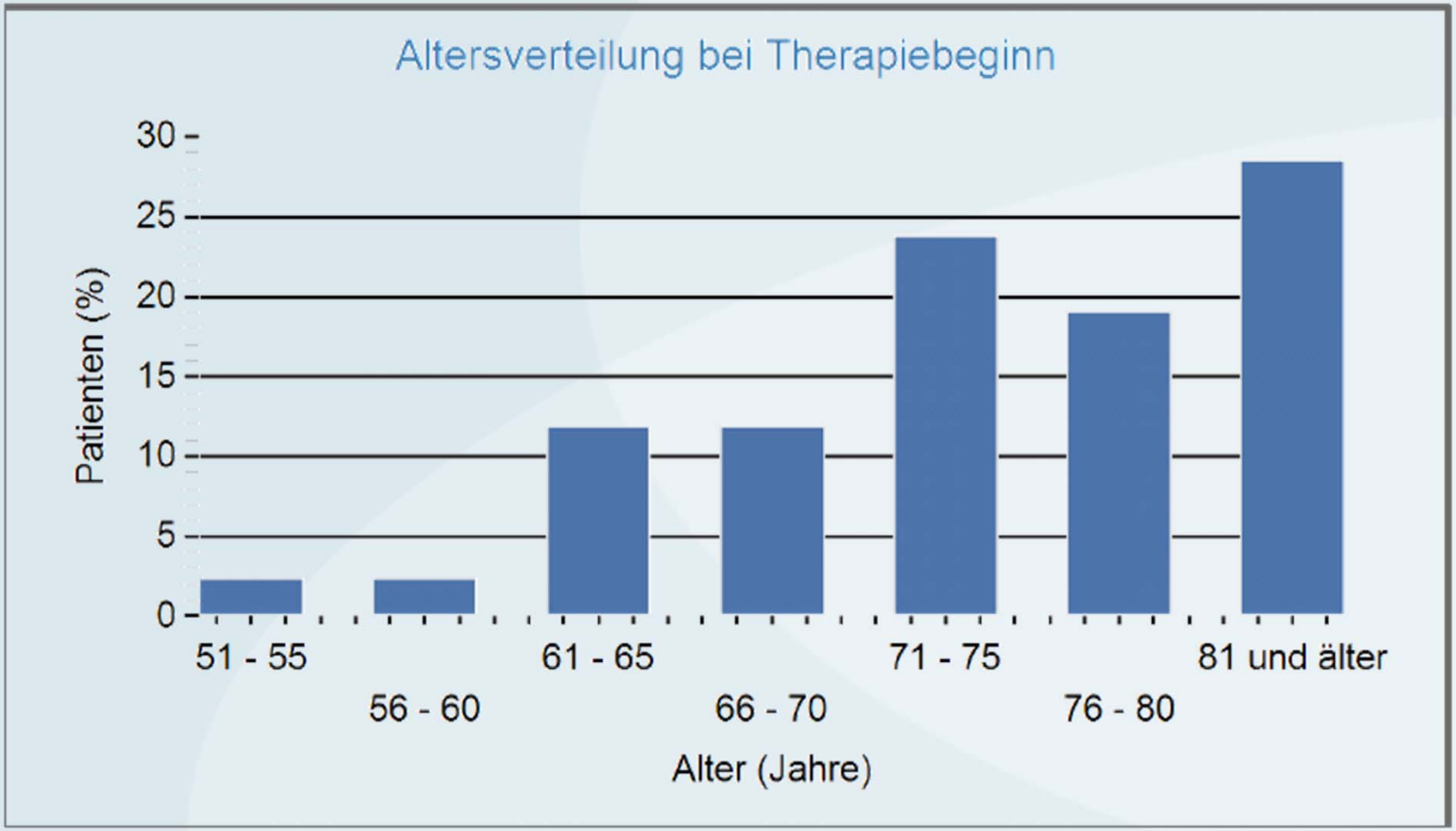
Patientenstatus	angemeldet		dokumentiert		bisher auswertbar	
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	**43**	**100,0**	**12**	**27,9**	**12**	**100,0**
Azacitidin	43	100,0	12	27,9	12	100,0

Rekrutierung- CMML

Tab.: Patientenstatus nach Therapie

Patientenstatus	angemeldet		dokumentiert		bisher auswertbar	
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	**19**	**100,0**	**9**	**47,4**	**9**	**100,0**
Azacitidin	19	100,0	9	47,4	9	100,0

Patientencharakteristika – Alle Indikationen
Alter

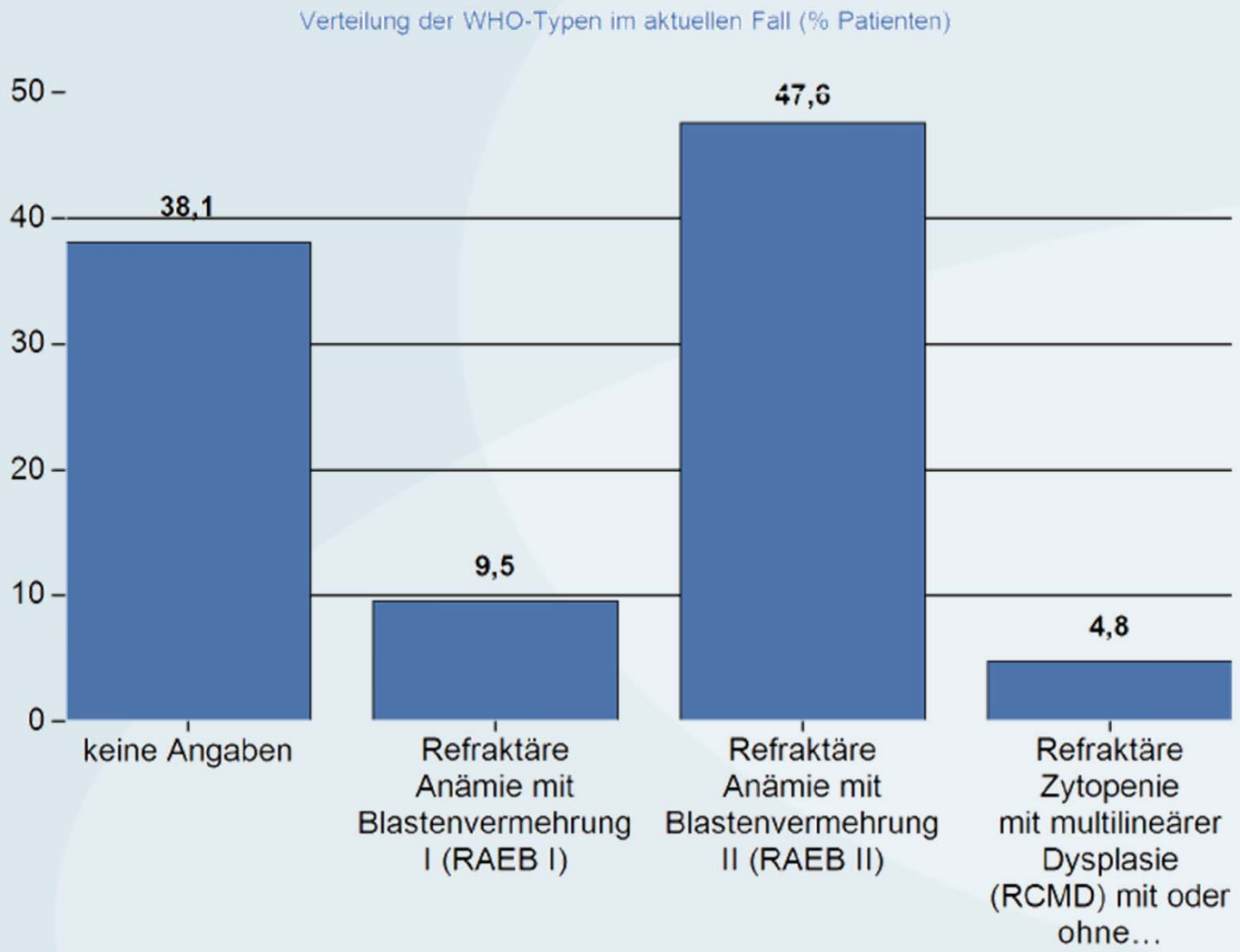


Patientencharakteristika – Alle Indikationen Komorbiditäten

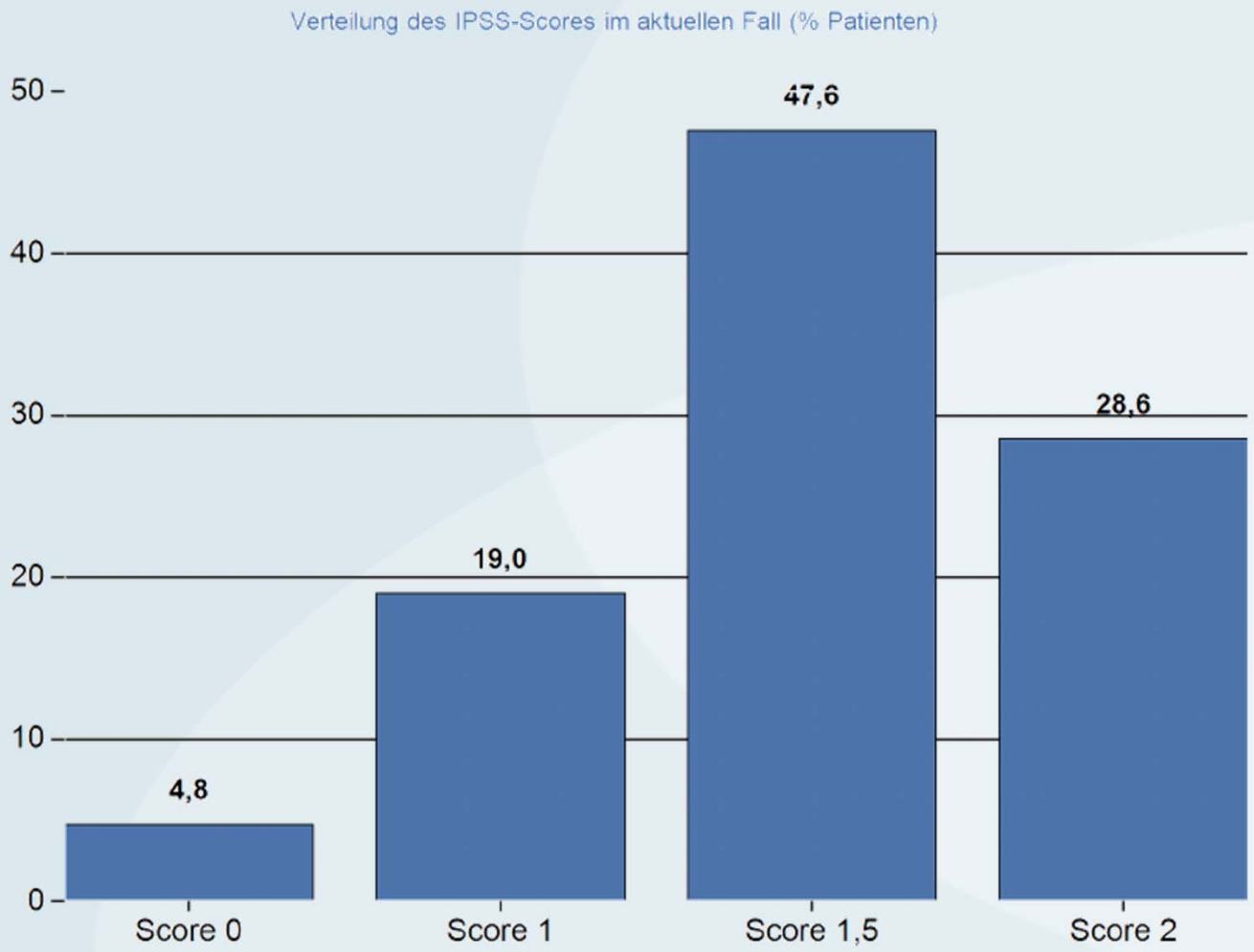
Tab.: Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen (n=68) Patienten (n=42)	Azacitidin		Gesamt	
	n	%	n	%
keine	21	50,0	21	50,0
Hypertonie	13	31,0	13	31,0
Diabetes mellitus [Typ-2]	9	21,4	9	21,4
COPD	3	7,1	3	7,1
Prostatakarzinom	2	4,8	2	4,8
Depression	2	4,8	2	4,8
Neuropathie	2	4,8	2	4,8
Vorhofflimmern	2	4,8	2	4,8
Arrythmie	2	4,8	2	4,8
Periphere Gefäßkrankheit, n.n.b.	2	4,8	2	4,8
Parotiskarzinom	1	2,4	1	2,4
Kolonkarzinom	1	2,4	1	2,4
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz [MGUS]	1	2,4	1	2,4
Demenz	1	2,4	1	2,4
KHK	1	2,4	1	2,4
Hirninfarkt	1	2,4	1	2,4
Varizen der unteren Extremitäten	1	2,4	1	2,4
Psoriasis	1	2,4	1	2,4
Arthrose	1	2,4	1	2,4
Allergie	1	2,4	1	2,4
Gesamt	42	100,0	42	100,0

Patientencharakteristika – Alle Indikationen WHO-Klassifikation



Patientencharakteristika – MDS IPSS-Klassifikation



Patientencharakteristika – MDS Zytogenetik

Tab.: Zytogenetik

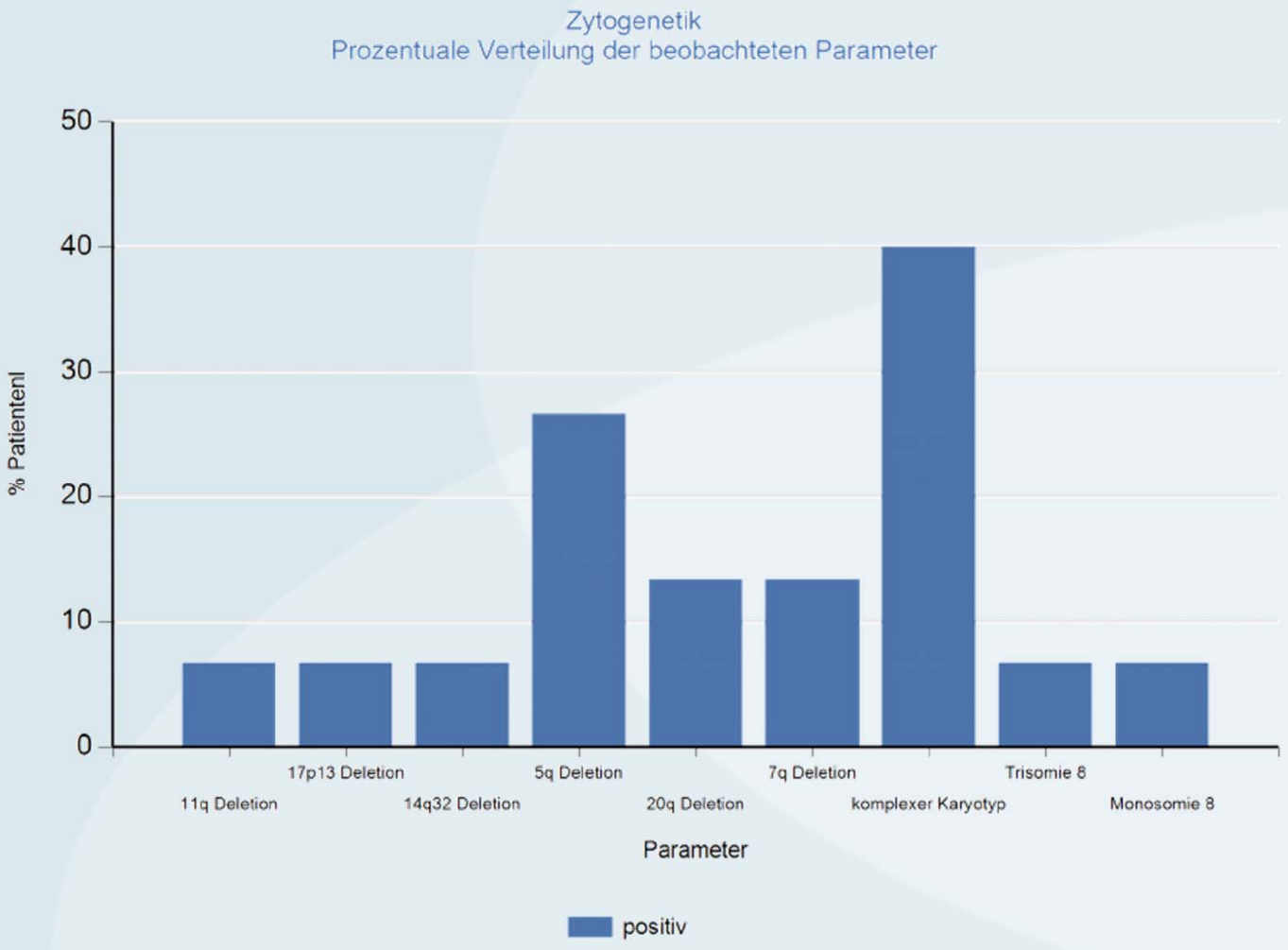
Zytogenetik Patienten (n=15)	11q Deletion		14q32 Deletion		17p13 Deletion		20q Deletion		5q Deletion		7q Deletion		komplexer Karyotyp		Monosomie 8		Trisomie 8		Gesamt	
	positiv		positiv		positiv		positiv		positiv		positiv		positiv		positiv		positiv			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Azacitidin	1	100,0	1	100,0	1	100,0	2	100,0	4	100,0	2	100,0	6	100,0	1	100,0	1	100,0	15	100,0
Gesamt	1	100,0	1	100,0	1	100,0	2	100,0	4	100,0	2	100,0	6	100,0	1	100,0	1	100,0	15	100,0

Rekrutierung- MDS

Tab.: Patientenstatus nach Therapie

Patientenstatus	angemeldet		dokumentiert		bisher auswertbar	
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	**87**	**100,0**	**22**	**25,3**	**21**	**100,0**
Azacitidin	87	100,0	22	25,3	21	100,0

Patientencharakteristika – MDS Zytogenetik



Therapiezyklen – MDS

Tab.: Übersicht über die Anzahl absolvierter Zyklen

Therapie	Patienten	Zyklen
	n	n
Gesamt	21	97
Azacitidin	21	97

Tab.: Statistische Übersicht der Zyklenanzahl

Patienten n= 21	Anzahl Zyklen						
	Mittelwert	Standard-abw.	Minimum	Median	Maximum	Anzahl Werte	Anzahl Zyklen
Azacitidin	4,00	2,80	1	5	10	21	97
Gesamt	4,00	2,80	1	5	10	21	97

Rekrutierung- Alle Indikationen Zentren

Tab.: Patientenzahlen der teilnehmenden Praxen

Praxen (n=36)	Anzahl Patienten					
	angemeldet	%	dokumentiert	%	auswertbar	%
Otremba/Reschke/Zirpel/Kühn; Oldenburg	17	12,1	8	18,6	8	19,0
Göhler/Dörfel; Dresden	9	6,4	5	11,6	5	11,9
Blumenstengel; Eisenach	6	4,3	5	11,6	5	11,9
Domagalski/Hegge; Osnabrück	4	2,8	4	9,3	3	7,1
Tessen; Goslar	13	9,2	3	7,0	3	7,1
Müller; Verden	8	5,7	2	4,7	2	4,8
Schneider-Kappus; Ulm	5	3,5	2	4,7	2	4,8
Eisel; Zwickau	5	3,5	2	4,7	2	4,8
Harich/Kasper; Hof	5	3,5	2	4,7	2	4,8
Rubanov; Hameln	2	1,4	2	4,7	2	4,8
Prügl; Zwiesel	2	1,4	1	2,3	1	2,4
Tschechne/ Broszeit-Luft/ Jordan; Lehrte	4	2,8	1	2,3	1	2,4
Kingreen/Koschuth; Berlin	4	2,8	1	2,3	1	2,4
Däßler; Freital	4	2,8	1	2,3	1	2,4
Maintz/Groschek/Hinske; Würselen	2	1,4	1	2,3	1	2,4
Söling; Kassel	1	0,7	1	2,3	1	2,4
Spohn/Moeller; Halle	1	0,7	1	2,3	1	2,4
Sauer/Gerhardt/Günther/Linde; Potsdam	1	0,7	1	2,3	1	2,4
Müller-Hagen/Bertram/Horstmeyer; Hamburg	5	3,5	0	0,0	0	0,0
Marquard/Titgemeyer; Celle	2	1,4	0	0,0	0	0,0
Petersen; Heidenheim	5	3,5	0	0,0	0	0,0
Buschmann; Bonn	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Uhlig; Naunhof	7	5,0	0	0,0	0	0,0
Mainka/Dietze; Köln	6	4,3	0	0,0	0	0,0
Kröger/Schütz; Bremerhaven	3	2,1	0	0,0	0	0,0
Reichert/Jansen; Westerstede	6	4,3	0	0,0	0	0,0
Ehscheidt; Neuwied	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Priebe-Richter/Stange-Budumlu; Stadthagen	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Hauch; Erfurt	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Schröder; Hannover	2	1,4	0	0,0	0	0,0
Gröpler/Trieglaff; Wismar	2	1,4	0	0,0	0	0,0
Scherpe/Steffens; Stade	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Duda/Eschenburg/Wilhelm; Güstrow	3	2,1	0	0,0	0	0,0
Rieß; Niefern-Öschelbronn	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Rodemer; Wilhelmshaven	1	0,7	0	0,0	0	0,0
Gesamt	141	100,0	43	100,0	42	100,0

http://www.dgho.de/onkopedia/MDS#Myelodysplastische_Syndrome

onkopedia

Website durchsuchen | Suche

LEITLINIEN | ARCHIV | HINWEISE | AUTOREN

onkopedia leitlinien

Inhaltsverzeichnis

Definition und Basisinformationen
Klinisches Bild
Diagnostik und Differentialdiagnosen
Prognose
Therapie der Niedrigrisiko-MDS (IPSS LOW und IPSS INT-1)
Therapieindikation
Supportive Therapie
Eisenchelatoren
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren
Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren)
Immunmodulatorische Substanzen
Immunsuppressive Therapie
Therapie der Hochrisiko-MDS (IPSS INT-2 und IPSS HIGH)
Therapieindikation
Intensive Chemotherapie
Epigenetische Therapie
Nicht - intensive Chemotherapie
Allogene Stammzelltransplantation
Zusammenfassung
Literatur
Medikamentöse Therapie – Protokolle
Anschriften der Verfasser
Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

Druckversion

startseite › leitlinien › myelodysplastische syndrome (mds)

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

MDS-Leitlinien der DGHO

Dies ist die derzeit gültige Fassung der Leitlinie

Stand: März 2011

Autoren: Wolf-K. Hofmann, Uwe Platzbecker, Ulrich Mahlknecht, Reinhard Stauder, Jacob Passweg, Ulrich Germing

1 Definition und Basisinformationen

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind.

Die MDS zählen mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen [1]. Im Alter über 70 steigt die Inzidenz auf >30/100.000 an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer. Therapieassoziierte MDS (ca. 10%) können nach vorangegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie auftreten, in ca. 90% der Fälle läßt sich eine Noxe nicht sicher nachweisen. Leitbefund ist meist eine Anämie, oft auch Bi-oder Panzytopenie. Das Knochenmark ist oft normo- oder sogar hyperzellulär, in ca. 10% der Fälle hypozellulär. Diagnostisch wegweisend sind Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen. Mindestens 10% der Zellen einer Reihe müssen eindeutige Dysplasiezeichen aufweisen, damit die Diagnose eines MDS gestellt werden kann. Über 50% der Patienten weisen bei Diagnosestellung chromosomale Aberrationen auf [2].

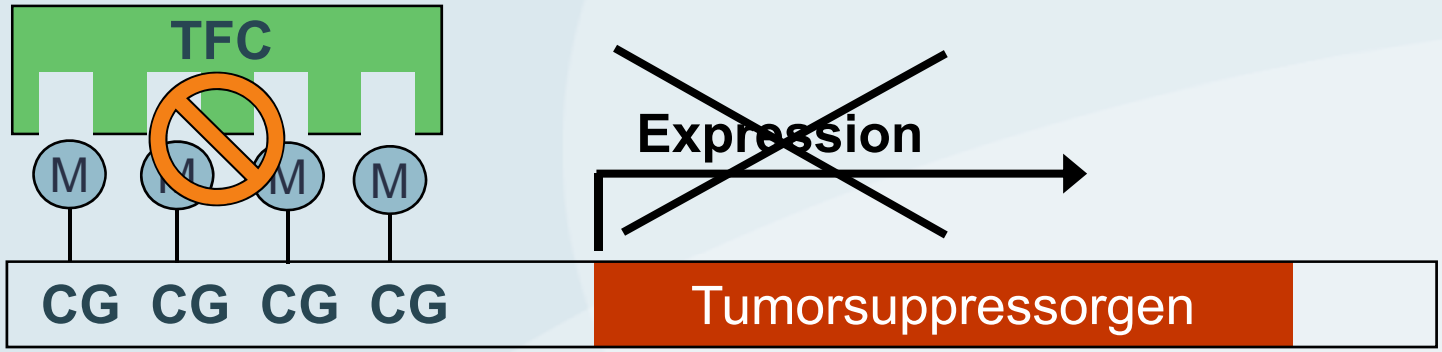
2 Klinisches Bild

Entsprechend den peripheren Zellwerten stehen Anämiesymptomatik, seltener Infektionen und Blutungen im Vordergrund. Eine Organomegalie und Lymphome sind selten. Über die Hälfte der Patienten ist zum Diagnosezeitpunkt transfusionsbedürftig.

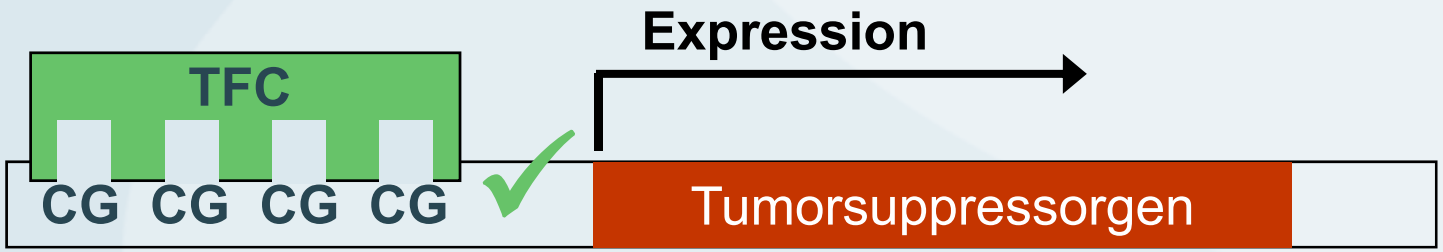
3 Diagnostik und Differentialdiagnosen

DNA-Methylierung
Kontrolle der Genexpression

- **Methylierte CpG islands → Genexpression abgeschaltet**



- **Nicht methylierte CpG islands → Genexpression**



TFC = Transkriptionsfaktor-Komplex
CpG islands = DNA-Abschnitte mit einem hohen Anteil an CpG-Dinukleotiden (häufig in Promotorbereichen)

ASH 2008

The Effects of Continued Azacitidine (AZA) Treatment Cycles on Response in Higher-Risk Patients (Pts) with Myelodysplastic Syndromes (MDS)

ASH 2008 Abstract # 227

Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, Sanz G, List AF, Gore SD, Seymour JF, Backstrom J, McKenzie D and Beach C

Übersicht

- **Erste Daten aus den p.i.o. Registern**
- **Acazitidin**

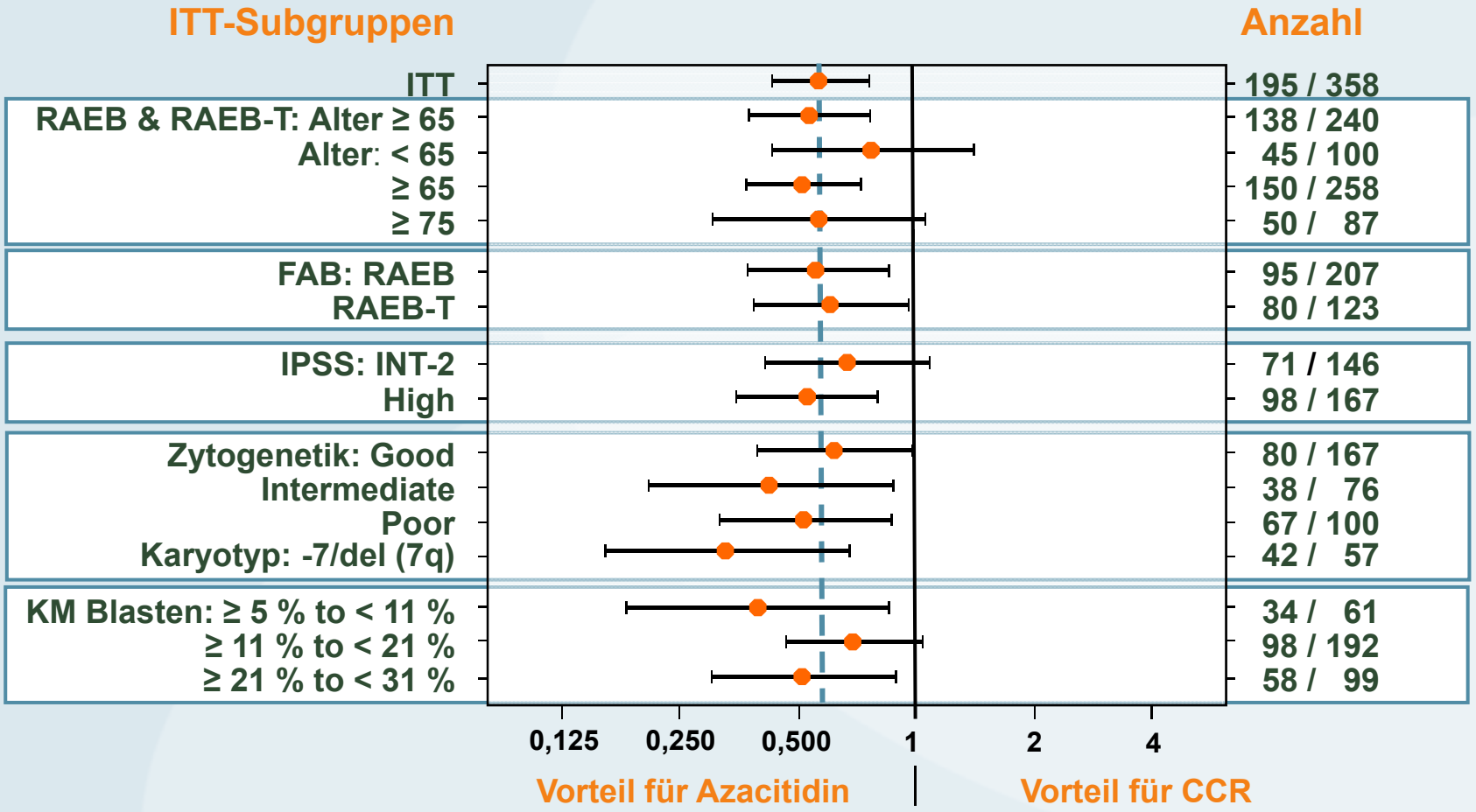
Übersicht

- **Erste Daten aus den p.i.o. Registern**
- **Acazitidin**

Übersicht

- Erste Daten aus den p.i.o. Registern
- **Acazitidin**

AZA-001 – Gesamtüberleben
Hazard Ratio und 95 % Konfidenzintervall



CCR = Conventional Care Regime

Fenaux P et al. ASH 2007; Abstract # 817

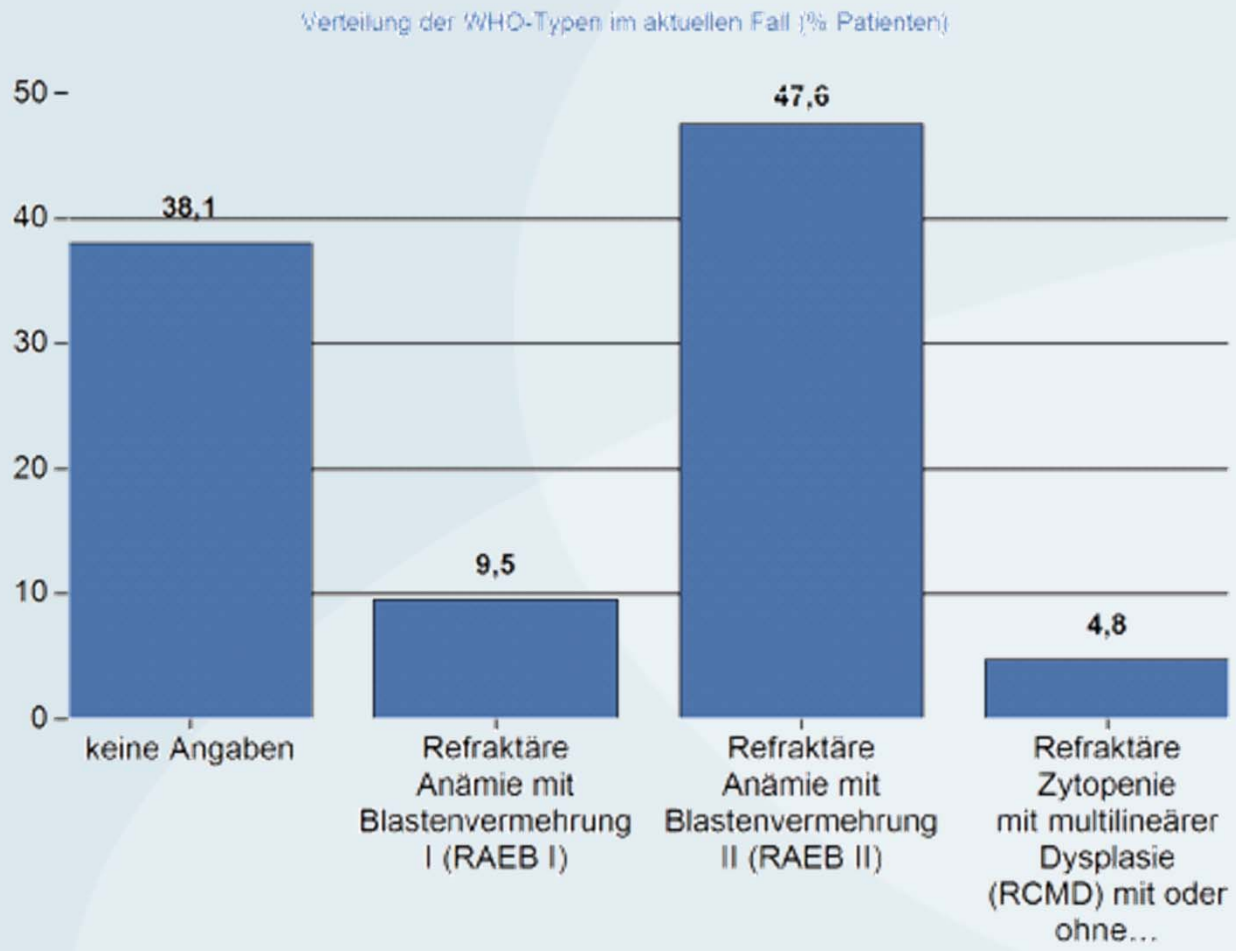
Behandlungszyklen mit AZA

	AZA-Zyklen	
IWG 2000-Ansprechen	**Median**	**Range**
Overall (n = 91)	**14,0**	**2–30**
CR (n = 30)	16,5	5–30
PR (n = 21)	14,0	2–27
HI (n = 40)	11,5	3–25

- **51 % (n = 91) der Patienten im AZA-Arm (n = 179) erreichten ein IWG 2000-Ansprechen (CR, PR oder HI)**

Silverman et al. ASH 2008; # 227

Patientencharakteristika –MDS WHO-Klassifikation



Therapieplanung – Hochrisiko-MDS

- **Unbehandelt ungünstige Prognose**
  - Hohes Risiko der Transformation in eine AML
  - 12 Monate medianes Überleben
- **Bis auf wenige Ausnahmen* Behandlung angestrebt**
  - SCT – sofern möglich einzige potentiell kurative Option
  - Azacitidin – zugelassene Substanz mit nachgewiesenem Überlebensvorteil (Evidenzstärke 1b, Empfehlungsgrad A)
  - Klinische Studien bei Progress

*asymptomatische Patienten mit stabiler Zytopenie
SCT = Stammzelltransplantation

nach DGHO-Leitlinien zum MDS 2009