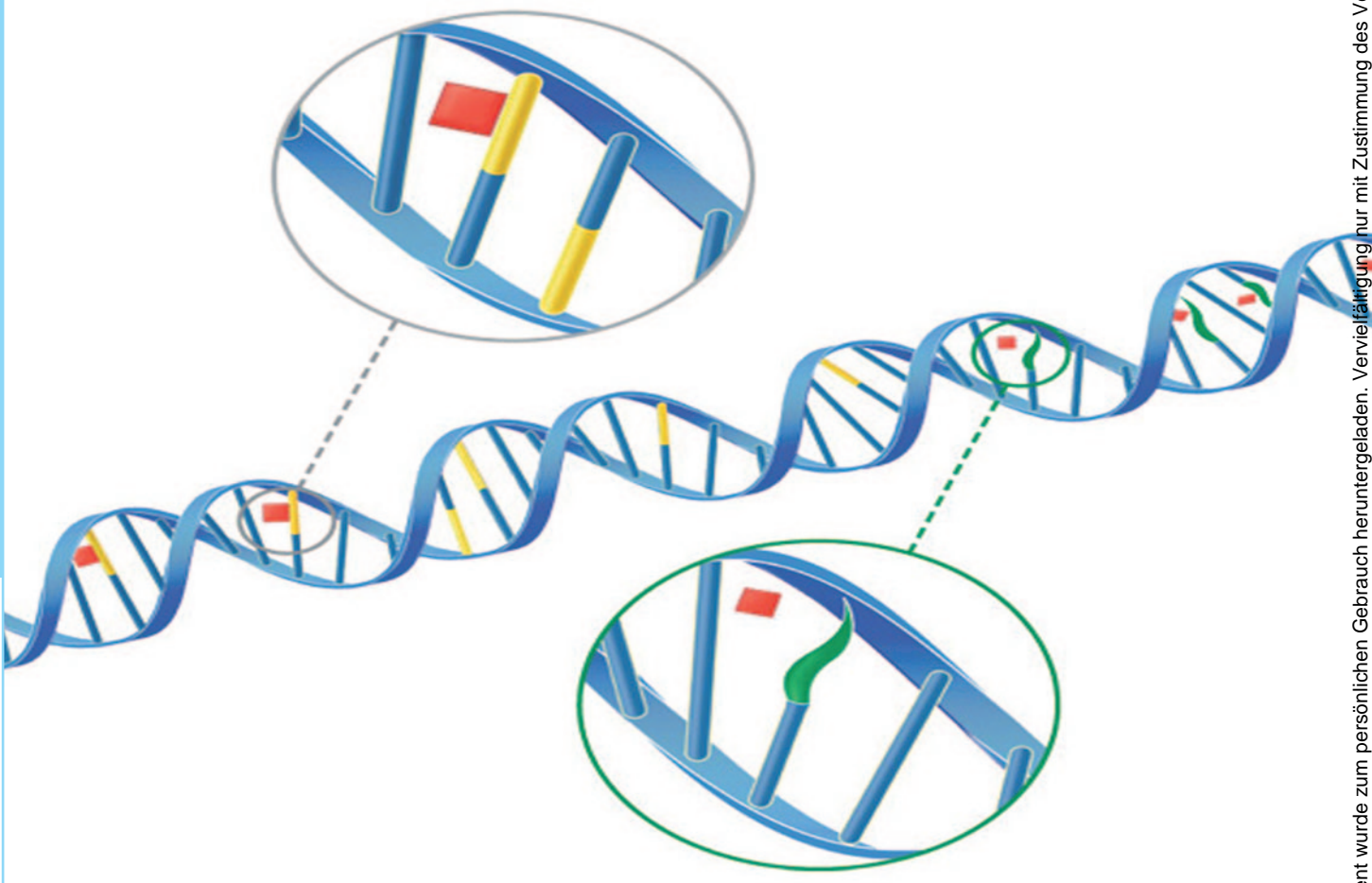


BLICKPUNKT MEDIZIN

TumorDiagnostik & Therapie



**Bei myelodysplastischen Syndromen (MDS):
Mit Azacitidin möglichst lange behandeln!**

Bei myelodysplastischen Syndromen (MDS): Mit Azacitidin möglichst lange behandeln!

Mit Azacitidin (Vidaza®) konnte in der weltweit durchgeführten Phase-III-Studie AZA-001 erstmals eine Verlängerung des Überlebens von Patienten mit int-2/high-risk-MDS gegenüber konventionellen Therapien nachgewiesen werden [1, 2], und das selbst bei Patienten, die keine Knochenmarksremission, sondern lediglich eine hämatologische Verbesserung erreichten [3]. Aufgrund des epigenetischen Wirkmechanismus von Azacitidin muss die Behandlung ausreichend lange fortgeführt werden, um diese Vorteile voll auszuspielen.

Ein 81-jähriger Patient mit Begleiterkrankungen (arterieller Hochdruck, koronare Herzerkrankung, periphere Venenverschlusskrankheit) leidet seit 3 Jahren an einem MDS (refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB-2), mit 20% Blasten im Knochenmark an der Grenze zur sekundären AML). Die Zytogenetik zeigt einen komplex-aberranten Karyotyp. Im International Prognostic Scoring Systems (IPSS) ist er damit als „high-risk“ einzustufen.

In dieser Situation wird eine Behandlung mit Azacitidin begonnen, zunächst über 8 Zyklen, auf die die Erkrankung ausgezeichnet anspricht: Der Patient erreicht eine hämatologische Remission mit Transfusionsfreiheit, einem Anstieg des Hämoglobins auf >10 g/dl und der Thrombozyten auf >100 000/µl sowie eine Verdoppelung der Neutrophilen. Nach 7 Zyklen mit Azacitidin liegt der prozentuale Anteil der KM-Blasten stabil unterhalb des Schwellenwertes von 5%. Der aktuelle Befund lautet somit: „Downstaging“ vom RAEB-2 mit komplex-aberrantem Karyotyp zu einer refraktären Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD).

Diese sehr gute partielle Remission wurde bei insgesamt guter Verträglichkeit von Azacitidin und gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität erzielt. Trotzdem wird auf Wunsch des Patienten nach dem 8. Zyklus eine 3-monatige Therapiepause eingelegt. Nachdem sich peripher erneut eine Panzytopenie sowie ein Anstieg der Knochenmarksblasten auf

20% mit komplex-aberrantem Karyotyp zeigt, wird die Azacitidin-Therapie wieder aufgenommen. Nach 2 Behandlungszyklen verstirbt der Patient im Progress. Am Beispiel der geschilderten Patientenkasuistik wird die Wichtigkeit einer möglichst langen Behandlungsdauer mit Azacitidin deutlich. Um diesen Aspekt näher zu beleuchten, sollte zunächst der Wirkmechanismus von Azacitidin betrachtet werden: Azacitidin hat sowohl zytotoxische als auch epigenetische Wirkeffekte. Auf Letztere ist die gute Wirksamkeit bei MDS vermutlich zurückzuführen. Die Epigenetik spielt in der Pathophysiologie von MDS eine wichtige Rolle: Krankheitsbedingt sind hier wichtige Gene der Zellzykluskontrolle (z.B. Tumorsuppressorgene) durch Hypermethylierungen inaktiviert. Je höher die IPSS-Risikoklasse desto ausgeprägter ist das Ausmaß der Hypermethylierungen (5). Die epigenetische Wirkung von Azacitidin kann diesen Zustand umkehren. Indem es bei einem Replikationsschritt als Baustein in den Tochterstrang der DNA integriert wird, kann es die abgeschalteten Gene durch Demethylierung wieder aktivieren und so zu einer Normalisierung der Blutbildung führen. Hierzu ist allerdings entscheidend, dass Azacitidin bei möglichst vielen Zellteilungen als Baustein zur Verfügung steht.

Bestätigung in klinischen Studien

Dass dieses theoretische Konzept in der Praxis funktioniert, haben klinische Studien mit Azacitidin bei MDS, allen voran

die Zulassungsstudie AZA-001, gezeigt: In dieser Zulassungsstudie hatten Patienten mit MDS mit hohem Risiko (IPSS-Klassen „intermediate-2“ und „high“) Azacitidin subkutan in einer Dosierung von 75 mg/m² an jeweils 7 Tagen eines 4-wöchigen Zyklus erhalten. Die Therapie war für mindestens 12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten fortgeführt worden, solange nicht ein Rezidiv, nicht akzeptable Toxizitäten oder eine Krankheitsprogression aufgetreten waren. Damit wurde bei 49% der Patienten eine hämatologische Verbesserung erzielt. Gegenüber einer konventionellen Behandlung konnte die 2-Jahres-Überlebensrate von 26,2 auf 50,8% annähernd verdoppelt werden. [2]. Voraussetzung war eine Behandlung bis zum Progress: Bisher gibt es keine Evidenz dafür, dass ähnlich gute Ergebnisse auch bei kürzerer Behandlungsdauer erzielt werden können.

Silverman et al. behandelten in der größten früheren Zulassungsstudie mit Azacitidin im median 9,1 Zyklen (alle Patienten erhielten die gleiche Dosierung wie in AZA-001, optional i.v. oder s.c.). Die dabei erreichte Dauer des Ansprechens betrug im median 15 Monate [6]. Anzeichen für ein initiales Ansprechen konnten zwar nach 3 Zyklen detektiert werden, jedoch traten 75% der dokumentierten Remissionen erst nach 4 Zyklen und 90% nach 6 Zyklen auf. In Einzelfällen wurden neue Remissionen noch bis zum 17. Zyklus beobachtet ([8], Abb. 1). Das beste Ansprechen wurde im Mittel erst 2 Zyklen nach dem ersten Ansprechen erreicht.

Silverman et al. ziehen die Schlussfolgerung, dass Azacitidin die Entwicklung der Krankheit auch bei Fehlen einer kompletten Remission beeinflusst, indem das Verhalten des malignen Zellklons moduliert wird, ohne ihn zu eradizieren [7]. Auf der Ebene des Knochenmarks kann Azacitidin bereits im ersten Zyklus seine Wirkung entfalten. Um jedoch die Wirkung in eine klinisch signifikante Erhöhung der peripheren Zellzahlen zu überführen, sind bei der Mehrzahl der Patienten 6 und bei einigen noch deutlich mehr Zyklen erforderlich. Um die Chancen auf ein klinisches Ansprechen nicht zu verspielen, sollte das Medikament deshalb auf keinen Fall zu früh abgesetzt werden – auch weil die Wirkung dann verloren gehen kann.

Die Korrektur der aberranten Hypermethylierung und die dadurch bedingte Aufhebung der Blockierung der Gen-

expression sind reversibel, sobald die Behandlung mit Nucleosidanaloga wie z.B. Azacitidin beendet wird, wie Herman und Baylin in einer Übersichtsarbeit bereits 2003 betonten [9]. Vermutlich, so ihre Schlussfolgerung, ist eine ausreichend lange Behandlung mit hypomethylierenden Medikamenten wie Azacitidin notwendig, um die Hemmung der DNA-Hypermethylierung aufrecht zu erhalten. Molekulargenetische Untersuchungen im Rahmen der AZA-001-Studie zeigten überdies kürzlich, dass das Überleben umso schlechter war, je stärker verschiedene Gene methyliert waren. Umgekehrt verlängerte sich das Überleben bei Patienten mit niedriger Methylierungsrate [10].

Einer längerfristigen Behandlung stehen auch keine schwerwiegenden Toxizitätsbedenken gegenüber: Obwohl Azacitidin potenziell myelotoxisch ist, waren Infektionen und Blutungen während der Behandlung nicht häufiger, als sie aufgrund der Grunderkrankung bereits zu erwarten wären [7].

Besserung der Lebensqualität

In einer dieser 3 Studien wurde auch die Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf der Behandlung mithilfe des EORTC QLQ-C30- und des MHI-Fragebogens untersucht [11]: Sie steigerte sich in mehreren Kategorien wie Fatigue, Dyspnoe, körperliche Funktion und psychologischer Zustand. Diese Verbesserungen fanden nicht nur parallel zur klinischen Verbesserung des Krankheitszustands statt. Vielmehr fanden sich die am stärksten signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Supportivtherapie-Gruppe – sowohl beim klinischen Ansprechen als auch bei der Lebensqualität – bei den Patienten, die mindestens 4 Zyklen Azacitidin erhalten hatten. Die Lebensqualität steigt also mit zunehmender Behandlungsdauer. Im Übrigen konnten Patienten in der Kontrollgruppe bei weiterer Progression in die Azacitidin-Gruppe wechseln, und auch bei ihnen wurde daraufhin eine Verbesserung sowohl des Krankheitszustands als auch der Lebensqualität registriert.

In den von Silverman et al. analysierten frühen Studien hatten nach 6 Zyklen 90% der Responder ihr erstes klinisches Ansprechen auf Azacitidin erlebt [7, 8], in der AZA-001-Studie waren es nach 6 Zyklen 81%, erst nach 9 Zyklen wurden hier 90% der Verbesserungen erreicht [2]. Das

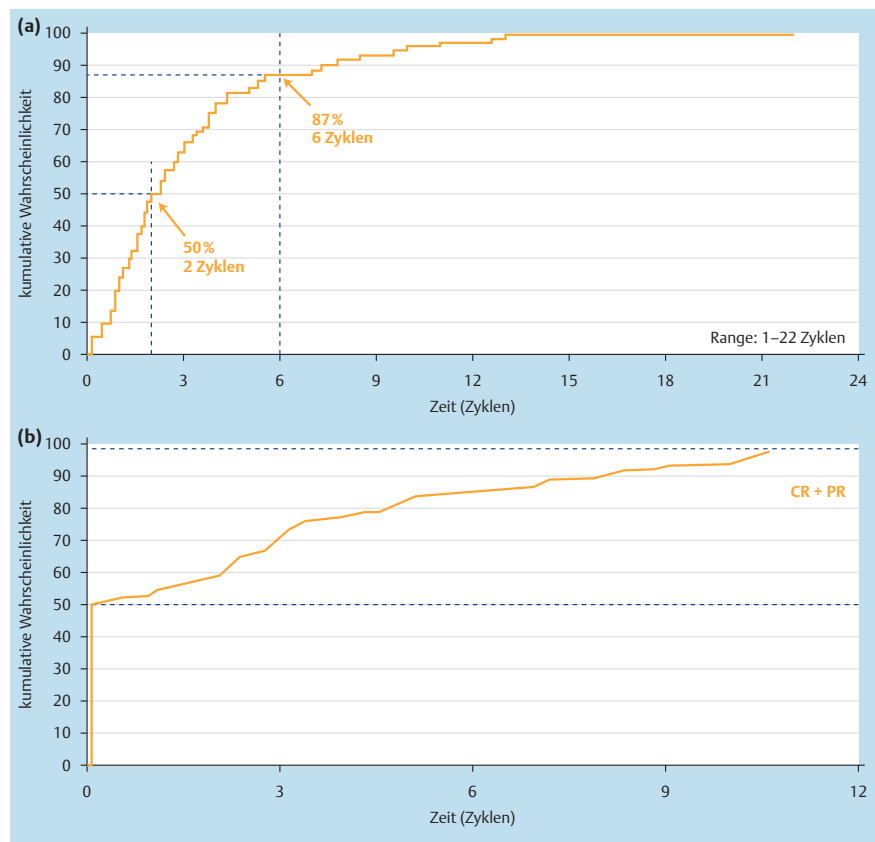


Abb. 1 Zeit bis zum ersten Ansprechen unter Azacitidin (a) und vom ersten bis zum besten beobachteten Ansprechen (b), bestimmt anhand der Kriterien der IWG 2000; nach [7].

ist vermutlich auf den Wirkmechanismus des Medikaments zurückzuführen, der vom Durchlaufen einer Vielzahl von Zellteilungszyklen abhängig ist. Ein internationales Fachgremium aus MDS-Experten empfiehlt deshalb in einer aktuellen Stellungnahme, dass Patienten, sofern sie nicht unter der Behandlung eine offensichtliche Progression ihrer Erkrankung zeigen, mindestens 6 Zyklen Azacitidin erhalten sollen, bevor irgendeine Entscheidung über die Fortführung der Therapie getroffen wird [12].

Expertengremium: Therapiedauer bis zur Progression

Zur Dauer der Therapie stellen die Autoren fest, dass in der Zulassungsstudie die Patienten in der Verumgruppe median 9, die Responder median 14 Zyklen erhalten hatten [12]. Es gibt keinen Beleg dafür, dass die gleichen Erfolge hinsichtlich des Überlebens mit Azacitidin mit einer kürzeren Behandlungsdauer erzielt werden können. Außerdem habe die fortgesetzte Behandlung nach dem ersten Ansprechen bei 43% der Patienten (nach ungefähr 4 zusätzlichen Zyklen) noch

einmal zu einer Besserung der IWG-Response-Kategorie geführt [4]. Zusammen mit den Beobachtungen von Silverman [7] lasse sich daraus der Schluss ziehen, dass eine ausreichend lange Therapie erforderlich sei. Dabei weisen die Experten ausdrücklich darauf hin, dass unter einem Ansprechen im Sinne dieser Empfehlung auch bereits eine hämatologische Verbesserung zu verstehen ist (v.a. ein Ansprechen der roten Zelllinie mit Unabhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen, seltener ein Ansprechen der Thrombozyten [12]). Da es keine evidenzbasierten Daten zur optimalen Behandlungsdauer gibt, wird ein Fortführen der Therapie bis zur Krankheitsprogression empfohlen, insbesondere bei Patienten mit schlechten Prognosefaktoren wie einer Monosomie 7, einem komplexen Karyotyp, einem erheblichen Blastenzess im Knochenmark oder schweren Zytopenien.

Ob Patienten, die unter Azacitidin eine Krankheitsstabilisierung ohne hämatologische Verbesserung erzielen, davon in Form einer Lebensverlängerung profitieren, war bislang ungewiss. In einer Sub-

Tab. 1 Empfehlungen zur Dauer der Azacitidin-Behandlung; nach [13].

Empfehlungen	
Initiale Therapie	Fortsetzung der Behandlung mit Azacitidin für mindestens 6 Monate vor Bewertung des Ansprechens, sofern keine inakzeptable Toxizität oder Progression zur akuten myeloischen Leukämie auftritt
Patienten, die CR, PR oder HI* erzielen	Wenn CR, PR oder HI nach 6 Zyklen erzielt wurden, Fortsetzung der Therapie mit Azacitidin zur Maximierung des Nutzens, solange der Patient ein bestmögliches Ansprechen aufweist und zur Fortsetzung gewillt ist
Patienten, die eine Krankheitsstabilisierung* erzielen	Wenn nur eine Krankheitsstabilisierung nach 6 Zyklen erzielt wurde, muss eine Entscheidung zur Fortsetzung der Azacitidin-Therapie auf individueller Basis getroffen werden, weil es für eine definitive Empfehlung keine ausreichenden Daten gibt
CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; HI = hämatologische Verbesserung *modifizierte Kriterien der International Working Group (IWG) 2000 für Myelodysplastische Syndrome	

gruppenanalyse der AZA-001-Studie konnten Gore et al. [13] beim letzten ASCO-Kongress nachweisen, dass Patienten, die kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung erreichten auch nicht länger überlebten als Patienten unter konventionellen Behandlungsregimen. Jedoch belegt Gore, dass Patienten mit stabiler Erkrankung als erstem Ansprechen unter laufender Azacitidin-Therapie häufiger noch eine Verbesserung der Ansprechqualität erreichten als unter konventioneller Behandlung. Auch die Deutsche MDS-Studiengruppe spricht sich in ihren jüngst veröffentlichten Empfehlungen [14] für eine Behandlung bis zur Progression aus, sofern eine Knochenmarksremission oder eine hämatologische Verbesserung erzielt werden konnte und keine inakzeptablen Toxizitäten auftreten (Tab.1). Im Falle einer Krankheitsstabilisierung müsse individuell entschieden und beispielsweise auch die Motivation des Patienten mit ins Kalkül gezogen werden. Ganz ähnlich sind die entsprechenden Empfehlungen in der „Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zur Behandlung von MDS“ formuliert [15].

Damit sprechen sich 3 verschiedene Gremien, eine gesamteuropäische Expertengruppe [12], die Deutsche MDS-Studiengruppe [14] und die zuständige Kommission der DGHO [15], nahezu unisono dafür aus, dass die Behandlung eines Hochrisiko-MDS mit Azacitidin zunächst über wenigstens 6 Zyklen und darüber hinaus bei einem zumindest hämatologischen Ansprechen bis zu einer Progression erfolgen sollte. Eine offene Frage, zu der es nicht viele Daten gibt, gilt den Therapiepausen und einer eventuellen Wiederaufnahme der

Therapie. Eindeutig dagegen spricht beispielsweise eine kleine retrospektive deutsche Studie [16], in der Patienten, die nach 4 Zyklen Azacitidin ein Ansprechen gezeigt hatten, lediglich 2 weitere Zyklen zur Konsolidierung erhalten hatten. Obwohl die Patienten auch von dieser begrenzten Behandlung profitierten, war die Remissionsrate geringer, und das Gesamtüberleben kürzer als in der AZA-001-Studie, in der bis zur Progression behandelt wurde. In der eingangs geschilderten Kasuistik führte die Wiederaufnahme der Azacitidin-Therapie im Anschluss an die Behandlungspause zu einem therapeutischen Misserfolg.

Fazit

Die Therapie des Hochrisiko-MDS mit Azacitidin führt erstmals in der therapeutischen Historie dieser Erkrankungen zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens. Da der Behandlungserfolg bei Azacitidin über epigenetische Effekte erzielt wird, können solche Therapieerfolge nur bei längerer Therapiedauer erreicht werden: In den betroffenen Zellen muss eine ausreichende Anzahl von Replikationszyklen erfolgen, um die methylierten Cytidin-Reste durch Azacitidin zu ersetzen. Es gibt zwar bislang keine kontrollierten Studien zur optimalen Therapiedauer, jedoch wurden die guten Ergebnisse unter Azacitidin nur bei Behandlung bis zur Progression erzielt. Bisher gibt es keine Evidenz dafür, dass ähnlich gute Therapieerfolge auch mit einer kürzeren Behandlungsdauer zu erreichen wären. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, dass nach Absetzen von Azacitidin der Methylierungsgrad wieder zunimmt. Neben diesen publizierten Daten, die für eine längere Therapiedauer sprechen, befürwor-

ten auch ein internationales Fachgremium, die deutsche MDS-Studiengruppe und die DGHO-Leitlinien Azacitidin zunächst mindestens 6 Zyklen zu geben, bevor über eine Weiterführung der Therapie entschieden wird. Hat sich eine Knochenmarksremission oder eine hämatologische Verbesserung eingestellt, so legen die Empfehlungen eine Fortführung der Behandlung bis zur Progression nahe.

Literatur

- 1 Fenaux P et al. Blood 2007; 110: 817 (ASH 2007, Abstract #817)
- 2 Fenaux P et al. Lancet Oncol 2009; 10: 223–322
- 3 List AF et al. J Clin Oncol 2008; 26 (S15 I): 373s (ASCO 2008, Abstract #7006)
- 4 Silverman LR et al. Blood 2008; 112: 91 (ASH 2008, Abstract #227)
- 5 Lin J et al. Leuk Res 2008; 32: 1541–1545
- 6 Silverman LR et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2429–2440
- 7 Silverman LR et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3895–3903
- 8 Silverman LR et al. Blood 2005; 1106: 709a (ASH 2005, Abstract #2526)
- 9 Herman JG, Baylin SB. N Engl J Med 2003; 349: 2042–2054
- 10 Herman JG et al. American Association for Cancer Research, Annual Meeting 2009, Abstract #4746
- 11 Kornblith AB et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2441–2452
- 12 Fenaux P et al. Leuk Res 2010; Jul 5 [Epub ahead of print]
- 13 Gore S et al. J Clin Oncol 2010; 28 (S15 I): 487s (ASCO 2008, Abstract #6503)
- 14 Götze K et al. Ann Hematol 2010; 89: 841–850
- 15 Hoffmann WK et al. Leitlinie der DGHO zur Behandlung von Myelodysplastischen Syndromen. <http://www.dgho.de/onkopedia/MDS>
- 16 Müller-Thomas C et al. Ann Hematol 2009; 88: 213–219

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie, 31. Jahrgang, Heft 5, Oktober 2010
 Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie.
 Berichterstattung: J. Gulden, Grafthart
 Redaktion: Dr. Isabelle Berndt, Stuttgart
 Titelbild: Epigenetisch modifizierte DNA; Celgene GmbH
 Eine Sonderpublikation unterstützt von Celgene GmbH, München.
 Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**
 © 2010 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.