

Comparison Between 5-Azacytidine Treatment and Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Advanced MDS According to Donor Availability (VidazaAllo Study)

J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39(30):3318-3327. doi: 10.1200/JCO.20.02724.

Zusammenfassung

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) ist eine Erkrankung von Patienten im höheren Lebensalter. Das mediane Überleben dieser Patienten kann von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren, abhängig von bestimmten Prognosefaktoren, variieren. Diese, wie z.B. das Alter, die Blastenzahl im Knochenmark bzw. auch genetische Veränderungen werden in Risikostratifikationsmodellen, wie dem IPSS (International Prognostic Scoring System) oder dem IPSS-R (International Prognostic Scoring System Revised) dargestellt. Bisher ist die allogene Stammzelltransplantation die einzige kurative Therapie. Da diese mit einem hohen Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko einhergehen kann, wird die allogene Stammzelltransplantation besonders für ältere Patienten kontrovers diskutiert.

5-Azacytidin (Vidaza®), eine hypomethylierende Substanz, hat in einer vergleichenden Studie für ältere Patienten mit MDS ein Überlebensvorteil im Vergleich zu einer supportiven Therapie gezeigt. Bisher fehlten Studien, welche die Therapie mit 5-Azacytidin mit der allogenen Stammzelltransplantation bei älteren MDS-Patienten vergleichen.

Unsere prospektive multizentrische Phase-2 Studie sollte die Überlegenheit der allogenen Stammzelltransplantation gegenüber der Therapie mit der konventionellen Therapie mit 5-Azacytidin zeigen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben der Patienten nach drei Jahren. Patienten (n= 190) mit einem MDS im Alter von 55 – 70 Jahren wurden eingeschlossen. Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (n=162), erhielten eine Induktionstherapie mit 5-Azacytidin 75 mg/m² Tag 1 bis 7 alle 28 Tage. Die Spendersuche wurde eingeleitet. Patienten (n=27), für die kein 10/10 HLA-kompatibler Spender zur Verfügung stand, wurden mit 5-Azacytidin bis zum Krankheitsprogress bzw. bis zur Unverträglichkeit der Therapie kontinuierlich behandelt. Bei den Patienten (n=81) mit vorhandenen HLA-kompatiblen Spender wurde nach Abschluss des 4. Zyklus der 5-Azacytidintherapie die allogene Stammzelltransplantation nach einer dosisreduzierten Konditionierung durchgeführt. Während der Induktionstherapie mit 5-Azacytidin wurden 54 Patienten vorab ausgeschlossen, wegen einer Krankheitsprogression (n=26), schwerer letaler Infektionen (n=12), anderer Toxizitäten (n=7) bzw. anderer Gründe (n=9). Die Patienten im kontinuierlichen 5-Azacytidin-Arm zeigten keine therapieassoziierte Sterblichkeit (TRM). 19% der Patienten nach der allogenen Stammzelltransplantation verstarben durch therapieassoziierte Komplikationen. Alle Patienten im kontinuierlichen 5-Azacytidinarm zeigten im Verlauf einen Krankheitsprogress. Nach der allogenen Stammzelltransplantation trat bei 13,6% der Patienten ein Krankheitsprogress auf. Die Studie konnte zeigen, daß das ereignisfreie 3-Jahres-Überleben im Arm der allogenen transplantierten Patienten mit 95% signifikant höher war als bei den Patienten im kontinuierlichen 5-Azacytidinarm mit 34%.

Die Arbeit zeigte das auch bei älteren Patienten mit einem MDS die allogene Stammzelltransplantation der konventionellen Therapie überlegen ist.

Eine weitere Beobachtung der Studie war, daß eine Zahl an Patienten in der Induktionsphase an schweren Infektionen verstarben (7%). Aufgrund der niedrigen Remissionsrate durch die vorangegangene Induktionstherapie mit 5-Aza und der hohen Letalitätsrate (7%) während dieser Phase sollte die Transplantation für diese Patientenpopulation, sobald ein passender Spender vorhanden ist, zeitnah durchgeführt werden.