

# De behandeling van MDS en AML met DNA-methyltransferaseremmers

Treatment of MDS and AML with DNA methyltransferase inhibitors

L.H. van der Helm, A.A. van de Loosdrecht, E. Vellenga en G. Huls

## Samenvatting

Epigenetische veranderingen spelen een belangrijke rol in het ontstaan van myelodysplastische syndromen (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML). In tegenstelling tot genmutaties zijn epigenetische veranderingen in potentie omkeerbaar, waardoor ze aantrekkelijk zijn voor therapeutische interventie. Middelen die de epigenetica beïnvloeden zijn de DNA-methyltransferaseremmers azacitidine en decitabine. Azacitidine is geregistreerd voor hoger-risico-MDS, chronische myelomonocytaire leukemie en AML (tot 30% blasten). Decitabine is recentelijk geregistreerd voor AML. Beide middelen geven een overlevingsvoordeel ten opzichte van 'best supportive care' en verbeteren de kwaliteit van leven. Door hun relatief geringe bijwerkingen zijn azacitidine en decitabine ook geschikt voor de behandeling van ouderen en patiënten met comorbiditeit. In dit artikel wordt de rol van DNA-methyltransferaseremmers bij MDS en AML besproken.

*(Ned Tijdschr Hematol 2013;10:142-9)*

## Summary

Epigenetic changes play an important role in the development of myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). Unlike gene mutations, epigenetic changes are potentially reversible, which makes them attractive for therapeutic intervention. Agents that affect epigenetics are the DNA methyltransferase inhibitors azacitidine and decitabine. Azacitidine is registered for higher-risk MDS, chronic myelomonocytic leukemia and AML (up till 30% blasts). Decitabine was recently registered for AML. Both drugs offer survival advantage over best supportive care and improve quality of life. Because of their relatively mild side effects, azacitidine and decitabine are also feasible for treatment of older patients and patients with co-morbidities. In this article, we discuss the role of DNA methyltransferase inhibitors in MDS and AML.

## Inleiding

Epigenetische veranderingen zijn per definitie door mitose en meiose overerfbare veranderingen in genexpressie, die niet worden veroorzaakt door veranderingen in de primaire DNA-sequentie. In gezonde cellen zorgen epigenetische veranderingen ervoor dat de juiste genen in de juiste celsoort tot expressie

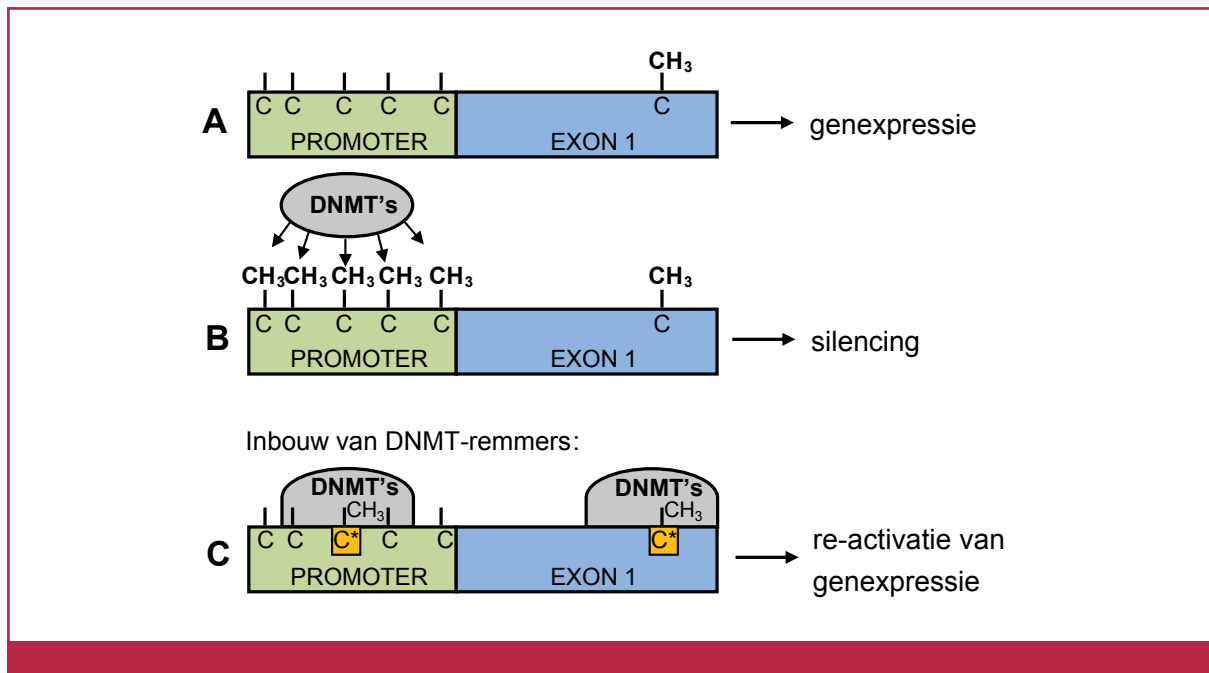
komen. Hierdoor hebben bijvoorbeeld huidcellen een heel ander fenotype dan spiercellen, ondanks het feit dat het DNA in beide celsoorten gelijk is. Epigenetische veranderingen betreffen de ruimtelijke structuur van het DNA, dat opgerold ligt rondom histonen. De ruimtelijke structuur bepaalt of de transcriptiemachinerie, die DNA overschrijft naar

**Auteurs:** mw. L.H. van der Helm, MD/PhD-student, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, dhr. prof. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, dhr. dr. G. Huls, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. G. Huls, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 818 73 84, e-mailadres: g.huls@hemat.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** acute myeloïde leukemie, azacitidine, decitabine, epigenetica, myelodysplastisch syndroom

**Key words:** acute myeloid leukemia, azacitidine, decitabine, epigenetics, myelodysplastic syndromes



**Figuur 1. Werkingsmechanisme van DNMT-remmers.** (A) Onder fysiologische omstandigheden zijn de promoters van tumorsuppressorgenen niet gemethyleerd en kunnen deze genen tot expressie komen. (B) DNA-methyltransferases brengen methylgroepen over op de cytosinebasen in CpG-dinucleotiden in het DNA. In kankercellen wordt vaak hypermethylering van promoters van tumorsuppressorgenen waargenomen, waardoor ‘gene silencing’ optreedt. (C) DNMT-remmers vervangen een deel van de cytosinebasen in DNA. DNMT kan wel een methylgroep overbrengen aan het stikstofatoom, maar kan vervolgens niet meer loslaten van de cytosine-analoog, waardoor DNMT gebonden blijft aan het DNA. Dit resulteert in DNMT-remming met als gevolg hypomethylering en reactivatie van de genexpressie. C=cytosine, C\*=azacitidine/decitabine, DNMT's=DNA-methyltransferases, CH<sub>3</sub>=methylgroep.

RNA, wel of niet aan de promotor van een gen kan binden om transcriptie te initiëren. De bekendste epigenetische veranderingen zijn methylatie en acetylatie van aminozuurresiduen in histonen en methylatie van cytosine(C)basen in het DNA. Het wordt steeds duidelijker dat epigenetische veranderingen een rol spelen in oncogenese. De promoters van tumorsuppressorgenen blijken bijvoorbeeld in kankercellen vaak gehypermethyleerd te zijn, waardoor deze genen niet meer tot expressie komen. In tegenstelling tot genetische veranderingen zijn epigenetische veranderingen, voor zover bekend, omkeerbaar. Dit maakt epigenetische veranderingen een aantrekkelijk kandidaat voor therapeutische interventie.

## Epigenetica in MDS en AML

Er worden steeds meer aanwijzingen gevonden voor een belangrijke rol van epigenetische veranderingen in de pathofysiologie van het myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML).

In de eerste plaats zijn er de laatste jaren bij MDS en AML verschillende mutaties geïdentificeerd van genen die betrokken zijn bij DNA-methylatie en histonmodificaties. Zo worden bijvoorbeeld mutaties van *DNMT3A*, *TET2* en *IDH* (1 en 2) gevonden bij respectievelijk 8%, 20-25% en 4% van de MDS-patiënten en bij 12-22%, 7-23% en 15-33% van de AML-patiënten.<sup>1</sup> Ook worden er regelmatig mutaties gezien in *ASXL1*-, *EZH2*- en *UTX*-genen, die histonmodificaties beïnvloeden.

In de tweede plaats is het opvallend dat ‘whole genome sequencing’ van verschillende MDS- en AML-samples een relatief beperkt aantal genmutaties opleverde (ongeveer 30-50), terwijl er klinisch een grote heterogeniteit is van MDS en AML. Dit zou kunnen betekenen dat naast genmutaties ook epigenetische veranderingen, al dan niet als directe consequentie van een genmutatie (bijvoorbeeld mutatie van *DNMT3A*), een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie van MDS en AML.

Ten slotte wordt het belang van epigenetische veran-

**Tabel 1.** Geregistreerde indicaties voor azacitidine en decitabine.

Geregistreerde indicaties	
Azacitidine	Volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS met IPSS-score 'intermediair 2' en 'hoog risico'</li> <li>• CMML met 10-29% beenmergblasten zonder myeloproliferatieve aandoening</li> <li>• AML met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, volgens de WHO-indeling</li> </ul>
Decitabine	Volwassen patiënten van ≥65 jaar die niet in aanmerking komen voor standaard inductietherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AML, nieuw-gediagnosticeerd de novo of secundair</li> </ul>

IPSS='International Prognostic Scoring System', WHO='World Health Organization', MDS=myelodysplastisch syndroom, CMML=chronische myelomonocytair leukemie, AML=acute myeloïde leukemie.

deringen in de pathogenese van MDS en AML onderstreept door de klinische effectiviteit van DNA-methyltransferaseremmers bij deze ziekten.

### DNA-methyltransferaseremmers

DNA-methylatie vindt plaats door DNA-methyltransferases (DNMT's), die een methylgroep binden aan cytosinebasen in de context van CpG-dinucleotiden in het DNA. *DNMT1* zorgt voor het behoud van methylatie na DNA-replicatie.<sup>2</sup> *DNMT2* lijkt geen substantiële rol te spelen, maar *DNMT3A* en *DNMT3B* zijn verantwoordelijk voor de-novo-methylatie en worden in veel kankercellen verhoogd tot expressie gebracht.<sup>3,4</sup> Azacitidine (5-azacytidine; Vidaza®) en decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine; Dacogen®) zijn DNA-methyltransferaseremmers. Ze zijn in de jaren 60 van de vorige eeuw gesynthetiseerd als een mogelijk verbeterde versie van cytarabine voor de behandeling van AML.<sup>5</sup> In vitro werd cytotoxische, antineoplastische, mutagene en antimicrobiële activiteit aangetoond, maar bij patiënten bleek de gebruikte hoge dosis azacitidine helaas erg toxisch te zijn, waardoor deze middelen wat in de vergetelheid zijn geraakt.<sup>6</sup> Hernieuwde interesse ontstond, toen men ontdekte dat azacitidine werd ingebouwd in DNA en in lage doseringen een hypomethyleerende werking had.<sup>7</sup> Azacitidine en decitabine zijn beide analogen van cytosine, die een stikstofatoom bevatten op de plaats van het vijfde koolstofatoom. *DNMT* kan wel een methylgroep overbrengen op het stikstofatoom, maar kan vervolgens niet meer loslaten van de cytosine-analoog, waardoor *DNMT* gebonden blijft aan het

DNA. Hierdoor worden DNMT's weggevangen en hebben azacitidine en decitabine een hypomethyleerende werking (zie *Figuur 1*).<sup>8</sup>

In tegenstelling tot decitabine wordt azacitidine primair ingebouwd in het RNA en pas na een enzymatische omzetting ingebouwd in het DNA. In het RNA verstoort azacitidine de eiwitsynthese door te interfereren met de functie en stabiliteit van het RNA, wat leidt tot cytotoxiciteit.<sup>9</sup>

### Klinische studies in MDS en AML

Na de ontdekking van de epigenetische werking van azacitidine en decitabine zijn klinische studies uitgevoerd met laaggedoseerd azacitidine en decitabine met als doel te interveniëren in de epigenetica van de zieke cellen. De initiële studies zijn verricht bij patiënten met MDS.

#### Azacitidine bij MDS

In een Amerikaanse fase III-studie werden 191 MDS-patiënten behandeld met azacitidine of 'best supportive care'. Azacitidine werd subcutaan toegediend in een dosering van 75 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 7 dagen elke 28 dagen. In de azacitidine-groep had 23% een remissie (7% compleet, 16% partiël) en 37% een hematologische verbetering.<sup>10</sup> De azacitidine-patiënten hadden bovendien een significante verbetering in kwaliteit van leven.<sup>11</sup> Om de overleving te onderzoeken werd vervolgens de AZA-001-studie uitgevoerd. In deze studie (n=358) hadden azacitidine-patiënten een mediane overleving van 24,5 maanden, terwijl de overleving 15,0 maanden bedroeg

in de conventionele behandelgroep, die bestond uit 'best supportive care', lagedosis-cytarabine of intensieve chemotherapie.<sup>12</sup> Op basis van deze studieresultaten werd azacitidine in december 2008 geregistreerd door de 'European Medicines Agency' (EMA) voor de behandeling van intermediair-2- (int-2) en hoogrisico-MDS, chronische myelomonocytair leukemie (CMML) met 10-29% beenmergblasten zonder myeloproliferatieve aandoening volgens de registratietekst (in de praktijk de meer indolente CMML) en voor AML met 20-30% blasten (zie *Tabel 1*, pagina 144).

In de periode voor Europese registratie zijn in een groot aantal Nederlandse ziekenhuizen 90 patiënten behandeld met azacitidine in het kader van een 'named patient program'. De responspercentages waren vergelijkbaar met genoemde studies, namelijk 48% algehele respons (inclusief hematologische verbetering) en 26% complete of partiële remissie.<sup>13</sup>

### *Azacitidine bij AML*

Met de komst van de nieuwe diagnostische WHO-criteria werd MDS met 20-30% blasten 'AML' genoemd. Een post-hoc-analyse van de AZA-001-studie toonde dat azacitidine ook een overlevingsvoordeel geeft bij AML-patiënten met 20-30% blasten.<sup>14</sup> Een uitbreiding van het Nederlandse 'named patient program' met in totaal 55 AML-patiënten toonde dat azacitidine-behandeling een respons gaf bij 42% van de AML-patiënten en een mediane overleving van 12,3 maanden.<sup>15</sup> Bovendien suggereert deze analyse dat er geen verschil is in respons en overleving tussen patiënten met 20-30% blasten en patiënten met meer dan 30% blasten. Ook in een Italiaans 'named patient program' en in een kleine prospectieve Duitse studie gaf azacitidine positieve resultaten bij AML-patiënten met zowel lage als hogere blastenpercentages.<sup>16,17</sup> Momenteel is de AZA-AML-001-studie gaande die de effectiviteit van azacitidine bij AML-patiënten met meer dan 30% blasten prospectief gerandomiseerd onderzoekt. Daarnaast wordt de toepassing van azacitidine als mogelijke onderhoudstherapie na het bereiken van een remissie onderzocht in de HOVON 97-studie.

### *Decitabine bij MDS*

Decitabine is onderzocht in 2 gerandomiseerde studies, waarin decitabine werd vergeleken met 'best supportive care' bij MDS- en CMML-patiënten ouder dan 60 jaar die niet in aanmerking kwamen voor

intensieve chemotherapie.<sup>18,19</sup> Deze studies gebruikten een schema waarin 15 mg/m<sup>2</sup> decitabine intraveneus werd toegediend voor een totaal van 9 giften in 72 uur. In beide studies was de kwaliteit van leven beter in de decitabine-groep, maar een significant effect op overleving werd niet waargenomen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het mediane aantal decitabine-kuren in de Amerikaanse studie slechts 3 was en dat het driedaagse schema mogelijk niet optimaal was. In een poging om het effectiefste doseringsschema voor decitabine te vinden, hebben Kantarjian en collega's verschillende toedieningsschema's vergeleken.<sup>20</sup> Een schema van 20 mg/m<sup>2</sup>/dag intraveneus gedurende 5 dagen per maand bleek te resulteren in het hoogste percentage complete remissies (39%).

### *Decitabine bij AML*

In een recente fase III-studie bij oudere AML-patiënten die niet in aanmerking kwamen voor intensieve chemotherapie, werd decitabine (20 mg/m<sup>2</sup> intraveneus, dag 1-5; n=242) vergeleken met behandeling naar keuze, die bestond uit 'best supportive care' (n=28) of lagedosis-cytarabine (n=215).<sup>21</sup> De geplande (primaire) analyse van deze studie na 396 overleden patiënten liet geen verschil zien in overleving, maar een ongeplande analyse na 446 overleden patiënten toonde wel een (gering) significant overlevingsvoordeel voor decitabine (7,7 versus 5,0 maanden; hazardratio 0,82; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,68-0,99). Op basis van deze studie is decitabine in september 2012 door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van AML-patiënten van 65 jaar en ouder die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie (zie *Tabel 1*). Opvallend goede resultaten met decitabine zijn gerapporteerd in een fase II-studie waarin 53 oudere AML-patiënten (mediane leeftijd 74 jaar) zijn behandeld met 20 mg/m<sup>2</sup> decitabine intraveneus gedurende 10 dagen.<sup>22</sup> In vervolgekuren is decitabine in deze studie gegeven in 5 dagen of 10 dagen, afhankelijk van de initiële respons. Dit gaf een respons bij 64% van de patiënten (47% complete remissie), een mediane algehele overleving van 12,6 maanden en een ziektevrije overleving van 10,6 maanden.

### *Rol van azacitidine en decitabine in de behandeling van MDS en AML*

Met deze positieve resultaten voor azacitidine en decitabine is de volgende vraag hoe deze behandelin-

**Tabel 2.** Responsscore van azacitidine.

Prognostische variabele	Aantal punten		
	0	1	2
'ECOG performance score'	0-1	≥2	--
Circulerende blasten	afwezig	aanwezig	--
RBC-transfusies	0-3 RBC-eenheden/8 weken	≥4 RBC-eenheden/8 weken	--
Cytogenetisch risico*	laag	intermediair	hoog
	Totaalscore		
	0	1-3	4-5
Risico	laag	intermediair	hoog
Mediane overleving, maanden	NR	15,0	6,1

\* Laag=normaal, -Y alleen, del(5q) alleen, del(20q) alleen; hoog=complex (≥3 abnormaliteiten) of chromosoom 7-anomalieën; intermediair=overige abnormaliteiten, RBC=rode bloedcel, NR='not reached'.

gen zich verhouden tot bestaande behandelingen. Recentelijk is een grote retrospectieve studie uitgevoerd, waarin AML-patiënten van 65 jaar of ouder werden behandeld met azacitidine (n=47), decitabine (n=67) of intensieve chemotherapie (n=557). Dit gaf verrassende resultaten. Hoewel azacitidine en decitabine doorgaans worden gezien als een alternatief voor 'best supportive care', bleek de overleving van de azacitidine- en decitabine-patiënten gelijk te zijn aan de overleving van patiënten die waren behandeld met intensieve chemotherapie.<sup>23</sup> Het aantal remissies was wel lager in de azacitidine/decitabine-groep, maar kennelijk maakte dat niet uit voor de overleving. Deze resultaten kunnen worden bevestigd door een analyse van 213 opeenvolgende oudere AML-patiënten uit het Universitair Medisch Centrum Groningen.<sup>24</sup>

Voor een 'zuivere' vergelijking van azacitidine met intensieve chemotherapie moet de gerandomiseerde AZA-AML-001-studie worden afgewacht. Uit de genoemde studies is al wel duidelijk geworden dat oudere patiënten met hoogrisico-MDS of -AML baat hebben bij behandeling met azacitidine of decitabine door een verbeterde kwaliteit van leven en overleving. Daarom is het advies om alle patiënten met int-2/ hoogrisico-MDS en -AML die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en een relatief

indolente ziekte hebben (leukocyten <15 x 10<sup>9</sup>/l), te behandelen met azacitidine of decitabine volgens de behandelrichtlijnen voor MDS (zie de richtlijnen van HOVON en de Nederlandse Vereniging voor Hematologie) en AML (volgen binnenkort). Decitabine is overigens niet geregistreerd voor de behandeling van MDS. Bij dit behandeladvies is het goed om op te merken dat iemand van 75 jaar zonder MDS of AML nog een levensverwachting heeft van ongeveer 12 jaar. Patiënten die wel in aanmerking komen voor intensieve therapie, dienen in principe in opzet curatief te worden behandeld met intensieve chemotherapie, eventueel gevolgd door allogene stamceltransplantatie (volgens de HOVON102/103-studie-protocollen). Azacitidine en decitabine vallen beide onder de dure geneesmiddelen. Volgens de kostenprognose van het College voor Zorgverzekeringen van 29 mei 2009 bedragen de gemiddelde kosten per patiënt per azacitidine-behandelcyclus € 5.334 (uitgaande van 7 dagen 2 ampullen van 100 mg (totaal 14 ampullen)). Een cyclus van 5 dagen decitabine (uitgaande van 5 dagen 1 ampul van 50 mg (totaal 5 ampullen)) kost € 7.271.

Voor patiënten met hoogrisico-MDS of -AML die in aanmerking komen voor intensieve chemokuren zijn de HOVON 102- en de HOVON 103-studie open voor inclusie.

## Voorspellers voor respons

Omdat (slechts) ongeveer 50% van de MDS- en AML-patiënten een respons krijgt na het ondergaan van ten minste 6 kuren is er behoefte aan voorspellers voor de respons. Door Itzykson en collega's is een azacitidine-specifiek prognostisch model voor de overleving van MDS-patiënten opgesteld met als variabelen het cytogenetisch risico, de 'performance score', de aanwezigheid van circulerende blasten in de handdifferentiatie en afhankelijkheid van rode bloedceltransfusies (zie *Tabel 2*, pagina 146).<sup>25</sup> Patiënten met een hoge score hebben nauwelijks baat bij azacitidine. Interessant is de observatie dat ook patiënten met een monosomie 7 of een monosomaal karyotype baat kunnen hebben bij behandeling met azacitidine of decitabine.<sup>12,15,26,27</sup> Uit de analyse van het Nederlandse 'named patient program' kwam een interessante factor naar voren die was geassocieerd met een verbetering van de overleving. Patiënten die een snelle respons van de trombocyten hadden, namelijk ten minste een verdubbeling van het aantal trombocyten voor start van de tweede azacitidinekuur, bleken een superieure overleving te hebben.<sup>13</sup> Ongeveer 15-20% van de patiënten heeft zo'n trombocytenverdubbeling. Omgekeerd is het niet zo dat patiënten zonder deze vroege trombocytenverdubbeling geen effect van de behandeling kunnen hebben.

## Klinische praktijk

Azacitidine is in de dosering van 75 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 7 dagen per 28 dagen een relatief mild medicijn dat meestal ook goed wordt verdragen door ouderen en door mensen met comorbiditeit.<sup>14,28,29</sup> Daarom kan dit middel in het bijzonder worden overwogen bij patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie of die dit niet willen. Bijwerkingen die het vaakst optreden zijn pancytopenieën, met name tijdens de eerste kuren. Over het algemeen kunnen deze worden ondervangen door het geven van transfusies en antibioticaprofylaxe en vormen ze geen belemmering om door te gaan met de behandeling. In verband met de kans op misselijkheid is het raadzaam ondansetron (8 mg) te geven voorafgaand aan de injectie (cave obstipatie). Een andere bijwerking is het ontstaan van spuitinfiltraten, waarvan patiënten in de praktijk nauwelijks last hebben. Omdat de AZA-001-studie aantoonde dat het mediaan 3 kuren duurde tot de eerste res-

pons optrad en omdat 81% van de responderende patiënten na 6 kuren respons bereikte (en 90% na 9 kuren), wordt geadviseerd om 4-6 kuren te geven alvorens te besluiten om te stoppen. Aangezien de azacitidine-studies die een duidelijk effect aantoonen, zijn uitgevoerd met het zevendaagse schema, is het advies dit schema te gebruiken. Ook bij persisterende pancytopenie na de eerste kuren is het belangrijk de kuren op tijd en in de standaarddosering voor te schrijven. Dosisaanpassing is in de klinische praktijk niet of nauwelijks aan de orde. Wanneer de patiënt na een aanvankelijk goede respons (bijvoorbeeld hematologische verbetering) opnieuw transfusiebehoefte krijgt of infecties krijgt door een ontstane neutropenie, oftewel wanneer ziekteprogressie optreedt, is het advies om de behandeling te staken.

Ook voor decitabine geldt dat het in de dosering van 20 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende 5 dagen per 28 dagen een relatief mild medicijn is dat meestal goed wordt verdragen en in principe ook via dagbehandeling kan worden gegeven. Decitabine is niet of nauwelijks emetogeen. Vergelijkbaar met azacitidine is het belangrijk een aantal kuren decitabine te geven alvorens te concluderen dat het middel niet effectief is. Ook voor decitabine is het in het begin van de behandeling belangrijk om het middel, ondanks cytopenieën, in de normale dosis te continueren en betekent het niet bereiken van een complete remissie niet dat het middel geen impact kan hebben op de overleving. Dit betekent in de praktijk dat herstel van het bloedbeeld en kwaliteit van leven belangrijkere redenen zijn voor continuering van decitabine en azacitidine dan daling van het percentage beenmergblasten.

## Conclusie

Epigenetische veranderingen spelen een belangrijke rol in het ontstaan van MDS en AML. De DNA-methyltransferaseremmers azacitidine en decitabine geven bij hoogrisico-MDS-, CMML- en AML-patiënten een verbetering van de overleving en van de kwaliteit van leven ten opzichte van 'best-supportive care'. Uit retrospectief onderzoek blijkt dat de effectiviteit bij oudere patiënten mogelijk vergelijkbaar is met intensieve chemotherapie. Bij ongeveer de helft van de patiënten treedt na ten minste 6 kuren azacitidine of decitabine remissie of hematologische verbetering op. Het niet bereiken van complete remissie betekent niet dat het middel geen impact kan hebben op de

### Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Epigenetica speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML). Dit wordt geïllustreerd door het hoge percentage mutaties dat bij deze ziekten wordt gevonden in genen betrokken bij epigenetica.
- 2.** In Nederland zijn 2 DNA-methyltransferaseremmers geregistreerd: azacitidine en decitabine. Azacitidine is geregistreerd voor hoogrisico-MDS, chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML) en AML (tot 30% blasten). Decitabine is geregistreerd voor oudere AML-patiënten (≥65 jaar) die geen kandidaat zijn voor intensieve chemotherapie.
- 3.** Van azacitidine is in prospectieve gerandomiseerde studies aangetoond dat het de overleving en kwaliteit van leven verbetert van int-2/hoogrisico-MDS, CMML en AML (tot 30% blasten).
- 4.** Van decitabine is in prospectieve gerandomiseerde studies geen effect op de overleving aangetoond bij int-2/hoogrisico-MDS en CMML. Een belangrijke prospectieve studie bij AML-patiënten toonde uiteindelijk een overlevingsvoordeel aan. Ook decitabine heeft een gunstig effect op de kwaliteit van leven.
- 5.** Beide middelen dienen te worden gegeven voor 4-6 kuren, voordat wordt geconcludeerd dat het middel niet effectief is. Het is in het begin belangrijk om, ondanks cytopenieën, de middelen in normale dosis te continueren. Het niet bereiken van complete remissie betekent niet dat het middel geen impact kan hebben op de overleving.
- 6.** Het advies is om alle patiënten met int-2/hoogrisico-MDS, CMML en AML die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en een relatief indolente ziekte hebben, te behandelen met azacitidine of decitabine.

overleving. Azacitidine en decitabine zijn relatief milde middelen die vaak goed worden verdragen door ouderen en patiënten met comorbiditeit. In afwachting van gerandomiseerde studies met intensieve chemotherapie en DNA-methyltransferaseremmers, is het advies om alle patiënten met int-2/hoogrisico-MDS, CMML en AML die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en een relatief indolente ziekte hebben, te behandelen met azacitidine of decitabine (binnen de kaders van de registratie-indicaties).

### Referenties

1. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer* 2012;12(9):599-612.
2. Bestor TH, Ingram VM. Two DNA methyltransferases from murine erythro-leukemia cells: purification, sequence specificity, and mode of interaction with DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(18):5559-63.
3. Okano M, Xie S, Li E. DNMT2 is not required for de novo and maintenance methylation of viral DNA in embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res* 1998; 26(11):2536-40.
4. Xie S, Wang Z, Okano M, et al. Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene* 1999;236(1):87-95.
5. O'Dwyer K, Maslak P. Azacitidine and the beginnings of therapeutic epigenetic modulation. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(11):1981-6.
6. Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. 5-Azacitidine. A new anticancer drug with effectiveness in acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1976;85(2):237-45.
7. Taylor SM, Jones PA. Multiple new phenotypes induced in 10T1/2 and 3T3 cells treated with 5-azacytidine. *Cell* 1979;17(4):771-9.
8. Santi DV, Norment A, Garrett CE. Covalent bond formation between a DNA-cytosine methyltransferase and DNA containing 5-azacytosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81(22):6993-7.
9. Christman JK. 5-Azacitidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene* 2002;21(35):5483-95.
10. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2429-40.
11. Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2441-52.

12. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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):223-32.
13. Van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, et al. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme. *Br J Haematol* 2011;155(5):599-606.
14. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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):562-9.
15. Van der Helm L, Veeger N, Van Marwijk Kooy M, et al. Azacitidine results in comparable outcome in newly diagnosed AML patients with more or less than 30% bone marrow blasts. *Leuk Res* 2013 Apr 26 [Epub ahead of print].
16. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer* 2012;118(4):1014-22.
17. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghans C, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase III study. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):110-7.
18. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106(8):1794-1803.
19. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(15):1987-96.
20. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, 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):52-7.
21. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, 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):2670-7.
22. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, 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 USA* 2010;107(16):7473-8.
23. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;120(24):4840-5.
24. Van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol* 2013;6(1):29.
25. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011;117(2):403-11.
26. Ruter B, Wijermans P, Claus R, et al. Preferential cytogenetic response to continuous intravenous low-dose decitabine (DAC) administration in myelodysplastic syndrome with monosomy 7. *Blood* 2007;110(3):1080-2; author reply 1083.
27. Lubbert M, Suci S, Hagemeyer A, et al. Decitabine (DAC) vs. best supportive care in elderly patients with intermediate- and high-risk MDS with or without monosomal karyotypes: results of the EORTC-LG/German MDS-SG randomized phase III trial 06011. 54th ASH annual meeting and exposition 2012; abstract 2804 (Session 633. Myelodysplastic Syndromes: Poster II).
28. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (>= 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76(3):218-27.
29. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haematol* 2010;85(2):130-8.

*Ontvangen 11 maart 2013, geaccepteerd 10 mei 2013.*