

Vortrag: MDS ältere Patienten, Therapieziele und Komorbiditäten

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Berlin, 2010

Univ.-Prof. Dr. R. Stauder

WARUM SIND ÄLTERE MDS-PATIENTEN RELEVANT?

Bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um eine typische Alterserkrankung mit einem medianen Alter von deutlich über 70 Jahren. So liegt das mediane Alter im Düsseldorf-Register bei 72 und im Register des europäischen Leukämienetz ELN bei 74 Jahren. Diese Daten sind sicherlich noch dadurch gebiast, dass ältere Menschen mit kognitiven Einschränkungen aufgrund der fehlenden Zustimmungsfähigkeit in diesen Registern nicht erfasst werden können. In der täglichen Praxis ist somit das mediane Alter der MDS-Patienten noch höher anzusetzen. Die MDS-Inzidenz im Alter nimmt deutlich zu, das heißt die demographische Entwicklung mit einer Zunahme an älteren Menschen in unseren Gesellschaften führt zu einer deutlichen Zunahme an MDS-Patienten (Folie 3).

BEZÜGLICH DER FRAGE DER DEFINITION ALT:

Ein sinnvolle Grenze ist älter als 70 Jahre (70+), die in meisten Zentren für geriatrische Onkologie verwendet wird.

DIE ENTSCHEIDUNGSFINDUNG BEIM ÄLTEREN KREBSPATIENTEN IST VON FOLGENDEN FAKTOREN ABHÄNGIG:

Folie Nr. 4

Gold-Standard in der Risikoeinschätzung bei MDS-Patienten ist der internationale Prognose-Score IPSS nach Greenberg. Der IPSS ist auch für Patienten älter als 70 Jahre etabliert und validiert worden. Das heißt die Basis der Entscheidungsfindung beim älteren MDS-Patienten stellt sicherlich der IPSS dar. Wenn man sich die Frage stellt wie das Überleben für MDS in verschiedenen Altersgruppen ist, so zeigt sich, dass es durch das MDS zu einer massiven Einschränkung der Lebenserwartung kommt. Dies zeigen Daten aus dem Düsseldorf-Register (Kuendgen et al). (Folie Nr. 5 und 6). Wenn man das Überleben von MDS-Patienten mit dem medianen Überleben von nicht-MDS Patienten (Statistik Austria) vergleicht, so sieht man, dass das MDS für die Mehrzahl der Patienten einen deutlichen Verlust an Lebensjahren bedeutet. Daten aus Düsseldorf zeigen auch, dass die AML-Transformationsrate nach 2 bzw. 5 Jahre für jüngere und ältere Patienten nicht unterschiedlich ist. Lediglich in der Altersgruppe 80+ scheint das Transformationsrisiko niedriger zu sein, dies dürfte jedoch auf die verzögerte Diagnosestellung zurückzuführen sein, das heißt bei Älteren wird auf die diagnostische Knochenmarkpunktion häufig verzichtet.

Als Basis der Überlegungen zur Therapieentscheidung sollte die sogenannte **altersbezogene Lebenserwartung** herangezogen werden. Die altersbezogene Lebenserwartung ist, im Gegensatz zur Lebenserwartung ab der Geburt, für eine 80-jährige Dame immerhin noch bei 9 Jahren anzusetzen. (Folie 8) Auch bei Überlebenskurven sollte ähnlich der Arbeit von Nösslinger et al (Folie 9) der Vergleich mit alters- und geschlechtsgematchten Populationen erfolgen. Malcovati et al haben den WPSS (WHO based prognostic Scoring System) etabliert. Sie konnten zeigen, dass in der prognostisch

günstigsten Subgruppe bei älteren Menschen das Überleben von MDS-Patienten gegenüber MDS-Patienten nicht signifikant verkürzt ist (Folie 10 & 11).

(Folie 12)

DIE BESTIMMUNG DES BIOLOGISCHEN ALTERS BEI MDS-PATIENTEN, INDIVIDUALISIERTE THERAPIE:

Der Verlauf der Erkrankung beim MDS-Patienten wird nicht nur von biologischen Parametern wie der Anzahl der Knochenmarkblasten, zytogenetischen Aberrationen und dem Ausmaß der Zytopenie sondern auch von Patientenfaktoren wie Alter, Geschlecht, funktionellen Kapazitäten, Komorbiditäten, Kognition und sozialer Versorgung beeinflusst. Für die Beurteilung ist es von Bedeutung zu verstehen, dass unterschiedliche Dimensionen wie funktionale Kapazitäten, Komorbiditäten oder Gebrechlichkeit weitgehend voneinander unabhängig beeinträchtigt sein können, wenngleich geringe Überlappungsbereiche bestehen (Folie 13).

Komorbiditäten bei MDS-Patienten (Folie 14) sind von großer Bedeutung weil sie die Diagnose verzögern, die Therapiemöglichkeiten beeinträchtigen und die nicht MDS-bedingte Mortalität erhöhen. Ob es zu ungünstigen Interaktionen und Synergien mit der MDS-Erkrankung kommt ist fraglich. In wie weit Komorbiditäten einen Prädiktor der Therapieerträglichkeit darstellen ist Thema von Untersuchungen. Komorbiditäten sind in der Lage die altersbezogene Lebenserwartung weiter aufzuschlüsseln, das heißt in der obigen angeführten altersbezogenen Lebenserwartung (Folie 8) ist zu berücksichtigen, dass eine ältere Dame, die keine oder nur geringe Komorbiditäten hat noch eine mediane Lebenserwartung hat die im Bereich von 12 bis 13 Jahren liegt. Die Restlebenserwartung für Männer wurde beispielsweise in Daten aus Connecticut demonstriert. (Folie 16).

Prinzipiell nehmen Komorbiditäten mit dem Alter zu (Folie 17), wobei die häufigsten arterieller Hypertonus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind. Komorbiditäten sind von sehr großer Bedeutung was das Überleben von Tumorkranken betrifft (Folie 18). Komorbiditäten sind in ihrer Ausprägung altersabhängig, so nimmt beispielsweise der Hypertonus mit dem Alter eher zu, ebenso nehmen Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Alter zu. Bemerkenswert ist der hohe Anteil an vorbestehenden Tumorerkrankungen, er beträgt im jüngeren Alter um die 10% und steigt bei Patienten älter als 74 Jahre auf 20% an. Dies ist bemerkenswert und betont die Relevanz des internistischen Onkologen und Hämatologen. Gerade bei älteren Patienten stellt sich nämlich die Frage, in wie weit der Primärtumor unter Kontrolle ist und in wie weit es durch vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapien zu einer Einschränkung der Knochenmarkreserve oder beispielsweise zu einer kumulativen kardialen Toxizität durch Anthrazykline gekommen ist. (Folie 18)

(Folie 19) Ein Beispiel für die strukturierte Erfassung von Komorbiditäten stellt das EU-MDS-Register dar, in dem prospektiv neu diagnostizierte Patienten mit IPSS low- und intermediate-1 Risk MDS erfasst werden. Es zeigt sich (Folie 21) ein beträchtlicher Anteil von Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ein guter Teil der Patienten ist unter antihypertensiver Medikation. Wenn man den sogenannten Sorrow-Index zur Erfassung von Komorbiditäten anwendet (Folie 22) so zeigt sich (Folie 23) dass die Mehrzahl der Patienten Komorbiditäten aufweist. Zu erwähnen ist, dass im Sorrow-Index der Score 0 keine Komorbiditäten und gutes Risiko bedeutet, 1-2 bedeutet mittleres Risiko und ≥ 3 bedeutet hohes Risiko. Das heißt ein Mittelwert von 2.4 bzw. ein Median von 2 weist daraufhin, dass in einem Großteil der Patienten relevante Komorbiditäten vorliegen. Ähnlich

sind die Ergebnisse der österreichischen MDS-Plattform (Folie 24) bei MDS-Patienten in Österreich. In der Analyse der Überlebensdaten hat sich gezeigt, dass die Komorbiditäten sowohl in der Uni- als auch in der Multivariantanalyse einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben darstellen. Das AML-freie Überleben wird hingegen nicht beeinflusst.

In der täglichen Praxis sollte die Erfassung der Komorbiditäten am besten strukturiert und zeitnahe an der Patientenvorstellung erfolgen. Einige der Scores sind auch retrospektiv erfassbar und des weiteren sollte zwischen tumorbedingten Komplikationen und vorbestehenden Erkrankungen unterschieden werden. In Folie 27 sind gängige Comorbidity-Scores im Überblick dargestellt. Folie 28 zeigt den sogenannten Charlson-Score, es handelt sich hierbei um eines der ältesten und am weitesten verbreiteten Instrumente. In Folie 3 ist das sogenannte CIRS-G dargestellt, welcher einerseits die Organsysteme erfasst und andererseits eine Gewichtung nach Schweregrade durchführt. Als Ergebnis ergibt sich somit ein Gesamt-Score, eine Anzahl der involvierten Kategorien sowie eine Anführung oder eine Auflistung der Kategorien nach Schweregrad 3 oder 4 (Folie 31).

Zusammenfassend ergibt sich, dass ältere Patienten mit MDS deutlich zunehmen. Die individualisierte Einschätzung und Therapieplanung, ausgehend von Assessment Scores ist essentiell und stellt einen wichtigen Schritt in Richtung personalised-medicine dar. Komorbiditäten sind bei myelodysplastischen Syndromen relevant, was die Prognose, die Therapieplanung und eventuell auch die Prädiktion der Therapieverträglichkeit und eine mögliche Synergie mit der Tumorbiologie betrifft.

Univ.-Prof. Dr.med. Reinhard STAUDER MSc
Univ.-Klinik für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie)
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich

Reinhard STAUDER MD, MSc, Associate Professor
Department of Internal Medicine V (Haematology and Oncology)
Innsbruck Medical University
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Austria

phone +43 512 504 23255
reinhard.stauder@i-med.ac.at