

MDS und WHO-AML

Weiterhin Verbesserungsbedarf bei der aktiven Therapie älterer MDS-Patienten

22.12. 2011 – Wie eine auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Hematology (ASH) in San Diego vorgestellte Analyse zeigt, erhalten über 75-jährige Patienten mit myeloplastischen Syndromen (MDS) in Deutschland nach wie vor deutlich seltener eine aktive Therapie als jüngere Betroffene. Hierzu trägt bei, dass trotz des gestiegenen Anteils zytogenetischer Untersuchungen bei älteren Patienten die Verwendung darauf beruhender Prognoseabschätzungen nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) stagniert. Da diese Risikoklassifizierung eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz aktiver Therapien ist, werden diese älteren Patienten folglich seltener angeboten. Schwerwiegend ist dies besonders bei Betroffenen mit MDS höheren Risikos, deren schlechte Prognose durch den Einsatz von Azacitidin (Vidaza®) deutlich verbessert werden kann. Dass auch ältere Patienten mit einer nach den WHO-Kriterien definierten akuten myeloischen Leukämie (AML) von Azacitidin profitieren, belegen zwei weitere auf dem ASH vorgestellte Studien. Sie zeigen, dass nicht für eine intensive Chemotherapie geeignete Patienten unter einer Behandlung mit Azacitidin ein vergleichbar gutes Ergebnis erreichen, wie Patienten ohne Kontraindikationen für eine intensive Chemotherapie.

Zum Status der Versorgung von MDS-Patienten in Deutschland wurde bereits 2009 eine erste Analyse durchgeführt. Auf dem ASH wurden nun die Ergebnisse der neuen Analyse¹ aus dem Jahr 2010 präsentiert und mit denen der vorhergehenden verglichen. In die Untersuchung gingen die Daten von 365 Patienten ein, die im dritten Quartal 2010 an 46 Zentren (12 Universitätskliniken, 15 kommunale Krankenhäuser, 19 niedergelassene Hämatologen) behandelt wurden. Diese Kohorte war hinsichtlich der Patientencharakteristika mit der 2009 untersuchten vergleichbar. Im Vergleich zum Vorjahr ergab sich, dass insgesamt bei mehr Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine zytogenetische Untersuchung vorgenommen worden war (86 % vs. 67 %). Hierbei zeigte sich bei der Gruppe der Patienten >75 Jahre der stärkste Anstieg mit einer Steigerung von 44 % auf 75 %, jedoch lag dieser Prozentsatz immer noch signifikant unter dem der Patienten ≤75 Jahren, der von 77 % auf 92 % anstieg ($p < 0,0001$). Die deutliche Zunahme der zytogenetischen Untersuchungen bei der Gruppe der über 75-Jährigen führte aber nicht dazu, dass in dieser Altersgruppe häufiger eine Prognoseabschätzung mittels des IPSS für weitere klinische Entscheidungen vorgenommen wurde (2009: 51 %, 2010: 53 %), während bei allen Altersgruppen insgesamt ein Anstieg von 61 % auf 71 % zu verzeichnen war.

Der Einfluss des IPSS auf die Entscheidung zum Einsatz aktiver Behandlungen (Azacitidin, Chemo- oder immunmodulatorische Therapie) konnte in der Analyse ebenfalls gezeigt werden. So erhielten 2010 deutlich mehr Patienten mit Hochrisiko-MDS nach dem IPSS eine aktive Therapie als 2009 (96 % vs. 64 %). Hingegen sank der Einsatz bei Patienten mit niedrigem IPSS-Risiko (von 34 % auf 20 %), während er beim Fehlen einer Prognoseabschätzung gleich blieb. Bei den Patienten >75 Jahre spielte der IPSS jedoch offenbar nur eine untergeordnete Rolle. Von ihnen erhielten nach wie vor nur 27 % eine aktive Therapie (2009: 28 %), während der Anteil bei den Patienten ≤75 Jahren von 52 % auf 56 % anstieg.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung tragen zur Entscheidung für den Einsatz aktiver Therapien neben dem IPSS noch weitere Faktoren bei. So zeigt eine hierzu durchgeführte multivariate Analyse, dass die wichtigsten Einflussfaktoren ein Alter von ≤75 Jahren ($p < 0,001$) und ein Karnofsky-Index von ≤80 % waren. Die Autoren folgern daraus, dass die Nutzung dieser Kriterien anstatt des IPSS zu einer Unterversorgung älterer Patienten führen kann. Der standardmäßige, unabhängig vom Patientenalter erfolgende Einsatz des IPSS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose könnte dem entgegenwirken, da so eine objektivere Therapieentscheidung möglich wird. Ältere Patienten mit MDS höheren Risikos sind zwar für eine aktive Behandlung mit intensiver Chemotherapie häufig nicht mehr geeignet, können aber von einer Therapie mit Azacitidin deutlich profitieren.

Auch ältere AML-Patienten profitieren von Azacitidin

Azacitidin führt bei Patienten mit Hochrisiko-MDS einschließlich AML nach WHO-Definition mit 20-30 % Blasten im Knochenmark zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Aufgrund dieser guten Ergebnisse untersuchten Serrano et al.² die Wirksamkeit von Azacitidin bei älteren AML-Patienten mit ≥20 Blasten im Knochenmark im Vergleich zu einer intensiven Chemotherapie (ICT) bzw. Best Supportive Care (BSC). In die retrospektive Analyse gingen 182 AML-Patienten ein, deren medianes Alter 71 Jahre betrug und die nicht für eine ICT geeignet waren. Sie erhielten an den Tagen 1-7 eines 28-Tage-Zyklus jeweils 75-100 mg/m² Azacitidin (Median: 6 Zyklen). Die Ergebnisse der Azacitidin-Gruppe wurden mit denen einer historischen Kohorte von 115 Patienten verglichen, von denen 68 eine BSC (Transfusionen, Antibiotika etc.) erhalten hatten, während 47 mit einer ICT aus Cytarabin und Idarubicin therapiert

worden waren. Hiervon erhielten neun Patienten eine autologe und vier eine allogene Stammzelltransplantation (ASCT). Die Patienten, die eine ICT erhalten hatten, waren mit im Median 65 Jahren signifikant jünger als die der Azacitidin- oder BSC-Gruppe und wiesen einen deutlich besseren ECOG-Score auf (Anteil ECOG \geq 2: BSC: 88 %, ICT: 15 %, AZA: 67 %). Hingegen lagen bei den mit Azacitidin behandelten Patienten signifikant niedrigere Zahlen an weißen Blutkörperchen (med. Leukozytenzahl $\times 10^6/l$: BSC: 17,6, ICT: 28,6, AZA: 4,4) und Knochenmarksblasten (BSC: 47 %, ICT: 64 %, AZA: 34 %) vor.

Nach einem medianen Follow-up von 5, 13 und 7,4 Monaten in der BCS-, ICT- und Azacitidin-Gruppen ergab sich jeweils ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von 9%, 52% und 43%, wobei der Unterschied zwischen den letzten beiden Gruppen nicht signifikant war ($p=0,75$). Die 2-Jahres-Überlebensraten betragen jeweils 0 %, 20 % und 18 %. Während die Patienten unter BSC im Median nur 2,03 Monate überlebten, waren es unter ICT und Azacitidin 11,2 bzw. 13,7 Monate ($p=0,75$). Einziger signifikanter Faktor mit negativem Einfluss auf das Überleben der Patienten war ein hoher ECOG-Score ($p=0,01$).

Nach Ansicht der Autoren weisen diese retrospektiven Daten darauf hin, dass Azacitidin eine wirksame Option für ältere AML-Patienten ist, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen, da hierdurch vergleichbare 2-Jahres-Überlebensraten wie bei für eine ICT geeigneten Patienten erreicht werden können.

Bereits hämatologische Verbesserung verlängert Überleben

Diese positiven Ergebnisse bei älteren AML-Patienten unter Azacitidin werden von einer weiteren ebenfalls auf dem ASH vorgestellten französische Studie bestätigt.³ Sie umfasste 98 Patienten mit WHO-AML ($\geq 20\%$ Blasten im Knochenmark), die für eine ICT nicht geeignet waren, wobei 88 Patienten älter als 65 Jahre waren. Sie erhielten jeweils an den Tagen 1-7 eines 28-Tage-Zyklus 75 mg/m² Azacitidin, wobei im Median sechs Zyklen durchgeführt wurden. Insgesamt sprachen 50 Patienten auf die Behandlung an, wobei 24 die Kriterien der International Working Group (IWG) erfüllten. Hierbei handelte es sich um 13 Komplettremissionen (CR), 5 Komplettremissionen ohne ausreichendes hämatologisches Ansprechen (CRi) und 6 partielle Remissionen (PR). Patienten mit CR/CRi erreichten eine mediane Remissionsdauer von 9,5 Monaten. Einziger Faktor, der das Ansprechen beeinflusste, war das zytogenetische Risiko. So erreichten 18 Patienten mit intermediärem Risiko eine CR, CRi oder PR, während dies nur bei 6 Patienten mit ungünstigem Risiko der Fall war. Von den 74 Patienten, die nicht die IWG-Kriterien für ein Ansprechen erfüllten, zeigten 26 eine hämatologische Verbesserung in einer oder mehreren Zelllinien. In der Gesamtgruppe betrug das mediane 1-Jahresüberleben 50 %, während 28 % der Patienten 2 Jahre überlebten. Hierbei war das Erreichen einer CR, CRi oder PR mit einem längeren Überleben assoziiert, wobei jedoch auch die Patienten mit alleinigem hämatologischem Ansprechen in dieser Hinsicht profitierten. Im Vergleich zu Teilnehmern, die nur ein oder zwei Therapiezyklen erhalten hatten, erreichten Patienten mit höheren Zykluszahlen ebenfalls ein signifikant längeres Überleben. Sowohl das Erreichen eines Ansprechens als auch die Therapiedauer sind als wichtige Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg mit Azacitidin bei MDS bekannt.

„Ältere Patienten mit MDS oder AML sind in der Regel nicht mehr für intensivere Therapiemaßnahmen geeignet und die verbleibenden Behandlungsoptionen sind meist nicht zufriedenstellend. Umso wichtiger ist es, diesen Betroffenen wirksame Alternativen zur Verfügung zu stellen“, so Dr. Robert Schupp, Geschäftsführer von Celgene Deutschland. „Die präsentierten Ergebnisse sind ein vielsprechender Hinweis darauf, dass Azacitidin künftig eine neue Behandlungsoption für AML-Patienten mit $\geq 20\%$ Blasten im Knochenmark sein könnte. Auf dem ASH wurden darüber hinaus vielversprechende Ergebnisse in der Therapie transplantationsfähiger Patienten vorgestellt, die auf das Potential von Azacitidin bei MDS und AML als Bridging-Therapie vor einer Stammzelltransplantation⁴ bzw. als Salvage-Therapie im Falle eines danach erlittenen Rezidivs⁵ hinweisen.“

Literatur:

1. Gattermann N. et al. 53. ASH, San Diego 2011, Abstract 510
2. Serrano J. et al. 53. ASH, San Diego 2011, Abstract 2612
3. Bories P. et al. 53. ASH, San Diego 2011, Abstract 2614
4. Damaj G. et al. 53. ASH, San Diego 2011, Abstract 160
5. Schroeder T. et al. 53. ASH, San Diego 2011, Abstract 656

Quelle:

Celgene Deutschland, 20. Dezember 2011

[+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++](#)