

# Erste Ergebnisse einer multizentrischen retrospektiven Analyse zur Diagnose und Behandlung von MDS-Patienten in Deutschland

N. Gattermann<sup>1</sup>, A. Kündgen<sup>1</sup>, L. Kellermann<sup>2</sup>, M. Zeffel<sup>3</sup>, N. Lang<sup>3</sup>, U. Germing<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, <sup>2</sup> Oncology Information Service Freiburg, <sup>3</sup> Celgene GmbH München

## Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Erhebung sollte die derzeitige Diagnose- und Behandlungspraxis von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) in Deutschland erfasst werden.

## Methoden

Für diese deutschlandweite Analyse wurde im 3. und 4. Quartal 2009 eine repräsentative Stichprobe hämatologisch/onkologischer Zentren definiert. Dazu wurden in einer Strukturanalyse vor der Patientendokumentation 117 Zentren zum Patientenauftreten befragt, um das heterogene deutsche Gesundheitssystem aus Universitätskliniken, nicht universitären Krankenhäusern und niedergelassenen Hämatologen repräsentativ abzubilden. Es wurde danach eine nach Institutionstyp/Fachrichtung und regional quitierte und geschichtete Stichprobe gezogen. Insgesamt wurden die Daten von 269 MDS-Patienten aus 57 Institutionen (9 Universitätskliniken, 25 städtische Krankenhäuser und 23 niedergelassene Praxen) vollständig dokumentiert und ausgewertet. 41 % der Patienten wurden in niedergelassenen Praxen und 59 % der Patienten in Krankenhäusern behandelt (Abb. 1).

Die behandelnden Ärzte wurden zu ihrem Diagnose- und Therapieverhalten bei MDS befragt. Für die Auswertung infrage kamen solche Patienten, für die innerhalb des letzten Quartals eine Therapieentscheidung getroffen wurde (Beginn, Änderung oder Ende der Therapie). Bei den für die Stichprobe ausgewählten Patienten wurden retrospektiv alle Therapieschritte von der Erstdiagnose bis zur aktuellen Therapie dokumentiert. Die erfassten Daten wurden auf Plausibilität und Vollständigkeit hin überprüft und fehlende oder fragliche Angaben durch Nachfragen ergänzt.

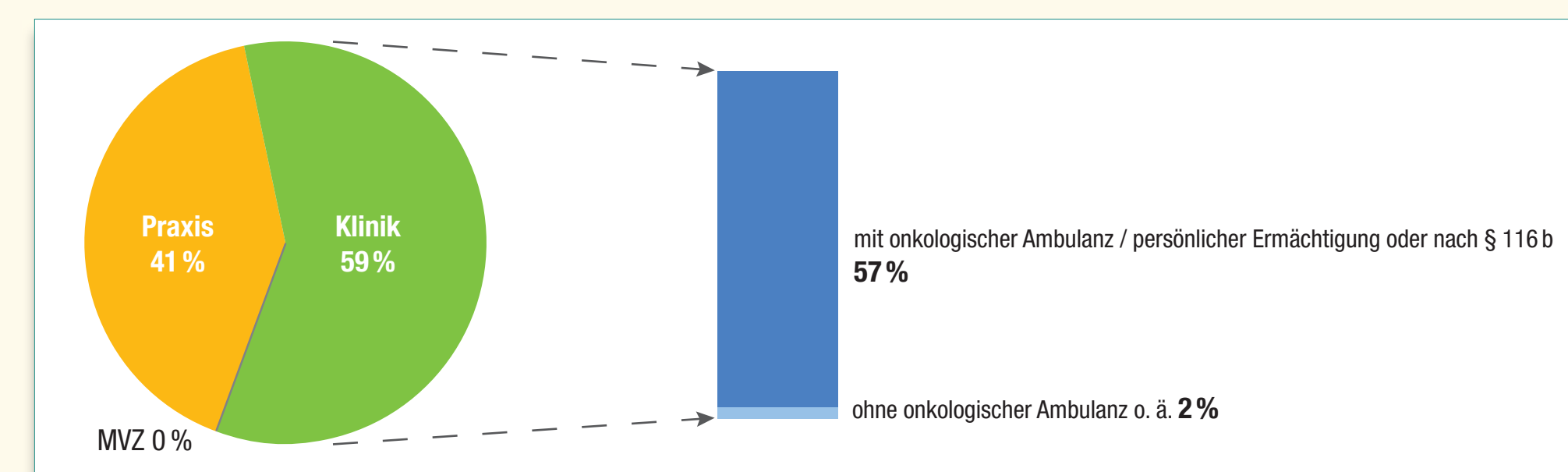


Abb. 1: Stichprobenzusammensetzung der vorliegenden Erhebung

## Ergebnisse

### 1. Patientencharakteristika

Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 70 Jahre, wobei 55 % der Patienten  $\geq 70$  Jahre alt waren. 78 % der Patienten hatten einen Karnofsky Index (KI)  $\geq 80$  %. Die FAB-Klassifikation und die Einteilung nach WHO bei Diagnose sind in Abb. 2 dargestellt. Am häufigsten führte eine Anämie zur Erstdiagnose, 9 % der Patienten waren bei Diagnose asymptomatisch. Die häufigsten Befunde, die zur Erstdiagnose führten, waren:

#### Krankheitssymptome / Befunde (%)

Anämie	79 %	Schwäche	33 %	Infektionen	< 10 %
Müdigkeit	38 %	Thrombozytopenie	32 %	Fieber	< 10 %
Leistungsverlust	36 %	Neutropenie	25 %	Blutungen	< 10 %

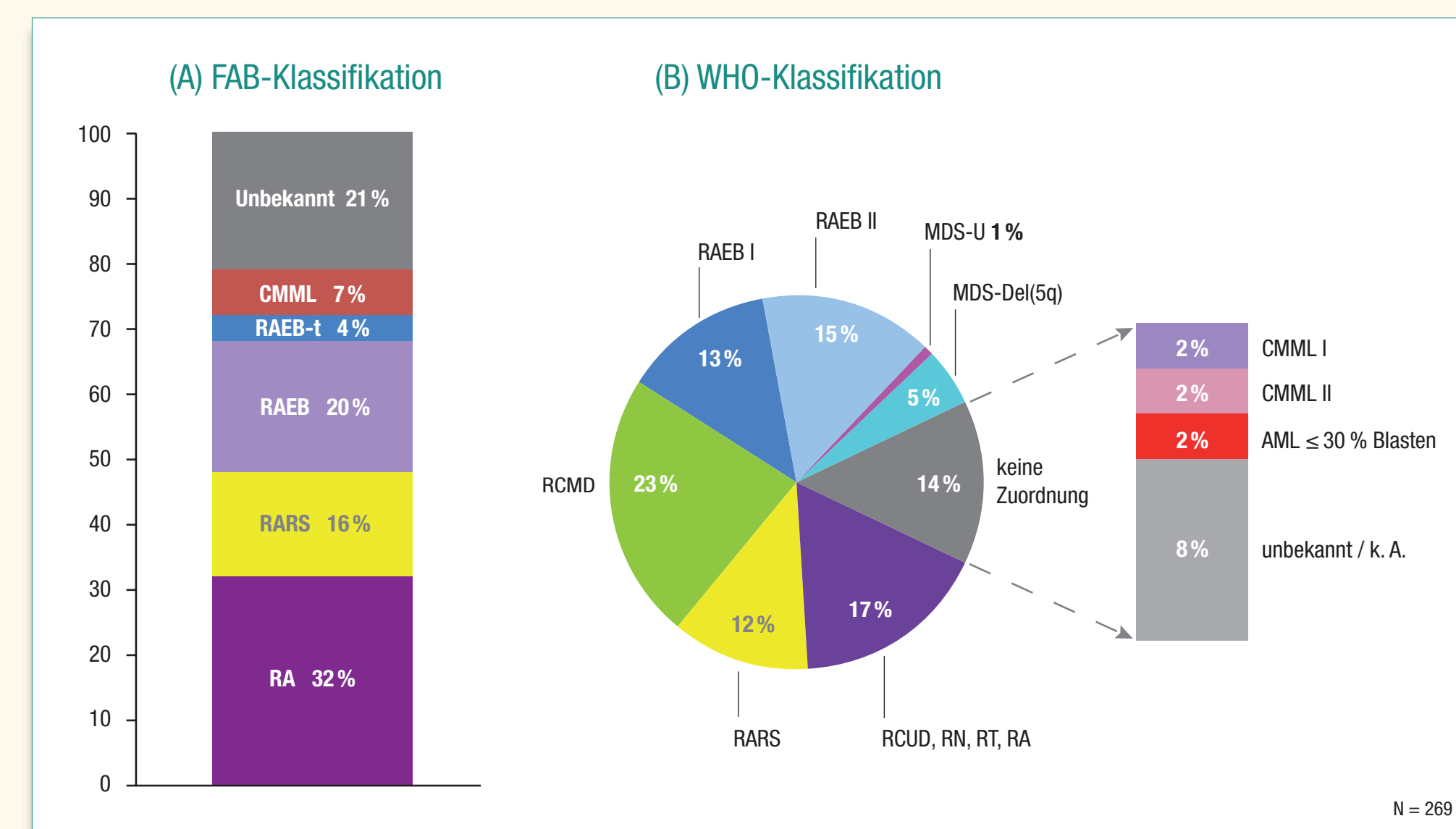


Abb. 2: FAB-Klassifikation (A) und WHO-Klassifikation (B) bei Erstdiagnose

RA: refraktäre Anämie; RARS: refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB-t: refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (in Transformation); RCUO: refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie; RN: refraktäre Neutropenie; RT: refraktäre Thrombozytopenie; RCMD: refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie; MDS-U: unklassifiziertes MDS; CMML: chronisch myelomonozytäre Leukämie; AML: akute myeloische Leukämie

### 2. Diagnose und Prognose

Die Klassifikation nach WHO erfolgt inzwischen routinemäßig bei Erstdiagnose, nur bei 8 % der Patienten wurde mangels Blastenbestimmung keine entsprechende Zuordnung vorgenommen. Bei der Erstdiagnose wird bei zwei Drittel der Patienten eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt. Patienten, die in hämatologisch-onkologischen Praxen oder in städtischen Kliniken diagnostiziert werden oder älter als 75 Jahre sind, erhalten signifikant seltener eine zytogenetische Untersuchung ( $p < 0,001$ ; Abb. 3). Nur bei 61 % der Patienten wird bei der Erstdiagnose der IPSS-Score bestimmt. Der Anteil an Patienten, bei denen eine IPSS-Bestimmung durchgeführt wird, ist an den Universitätskliniken am höchsten (77 %), gefolgt von den städtischen Kliniken (59 %) und den Praxen (51 %; Abb. 4). Die Bestimmung des IPSS-Score erfolgt in der Regel bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose transfusionsabhängig waren (Abb. 5). Bei nicht-transfusionsabhängigen Patienten wird der IPSS-Score nur bei ca. einem Drittel bestimmt.

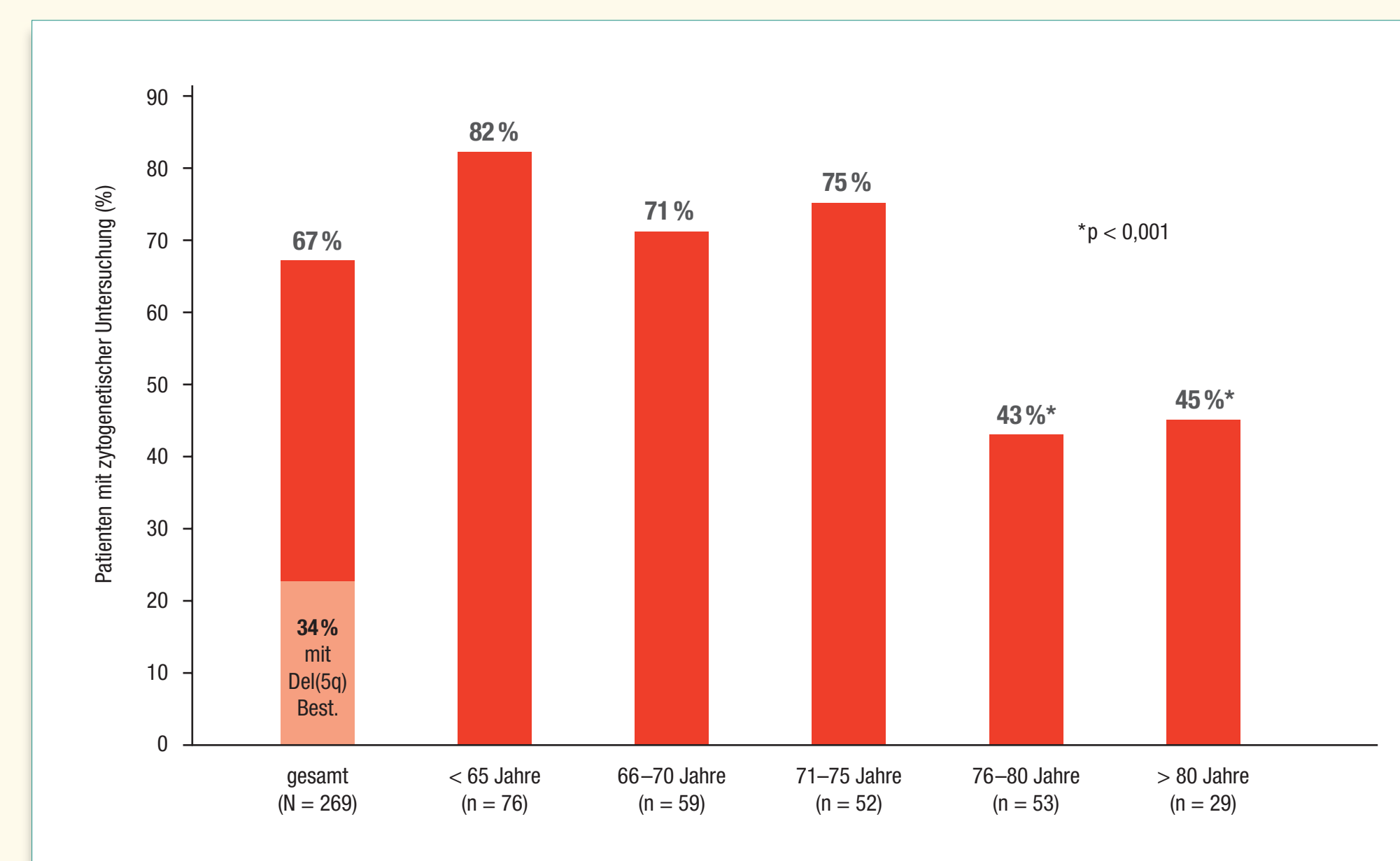


Abb. 3: Zytogenetische Untersuchungen in verschiedenen Altersgruppen

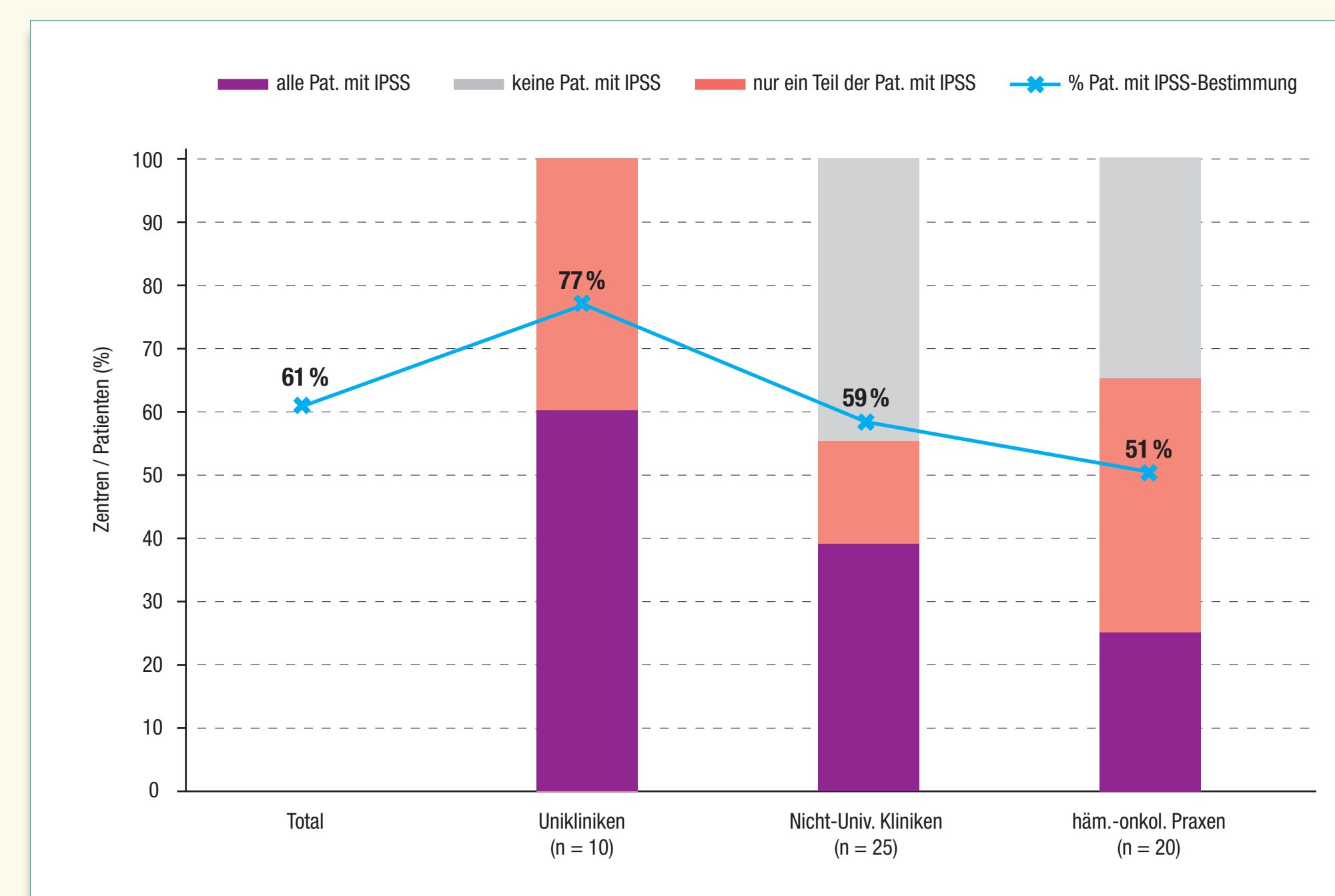


Abb. 4: IPSS-Bestimmung in den verschiedenen Institutionen

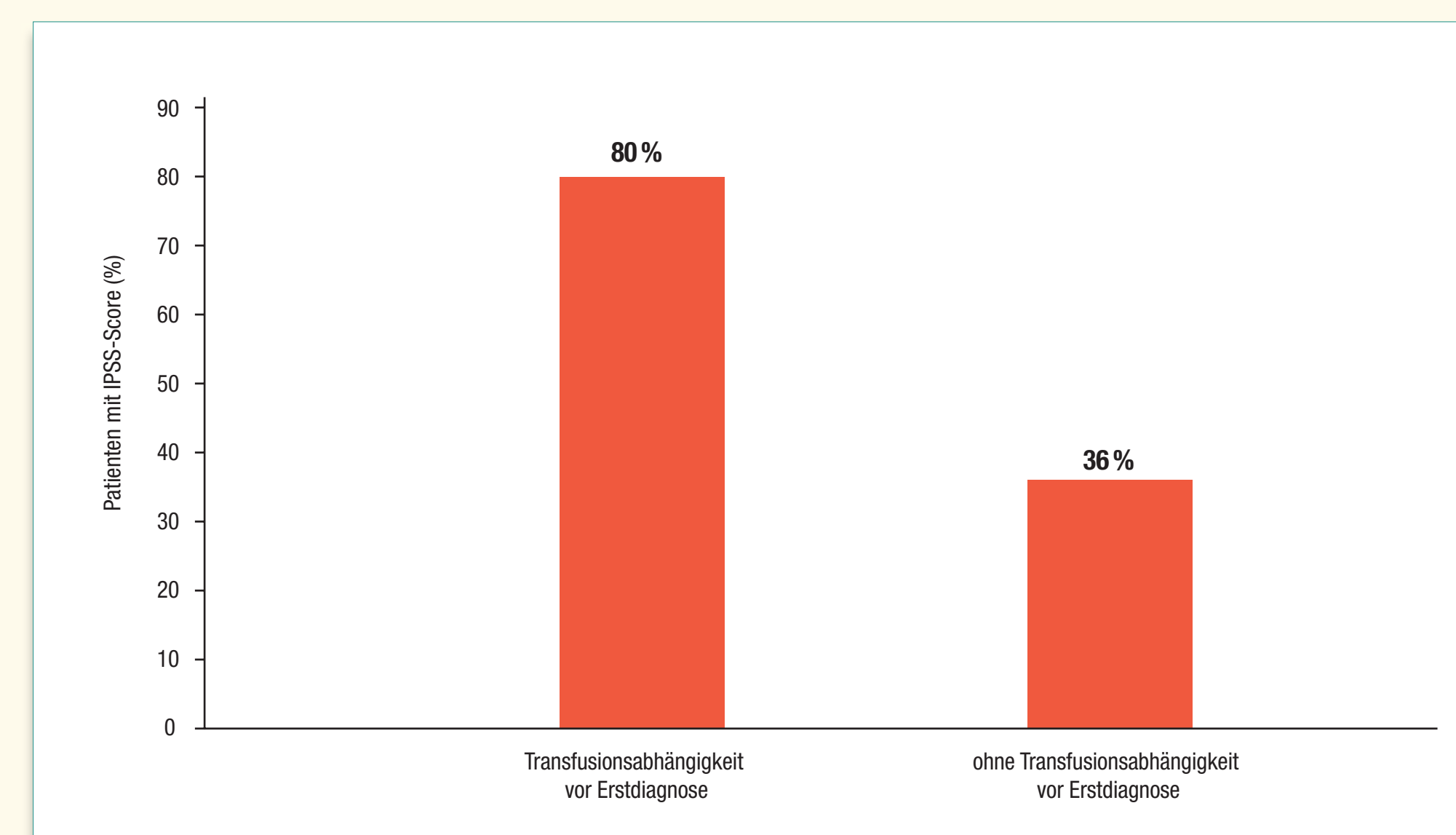


Abb. 5: IPSS-Bestimmung in Abhängigkeit von der Transfusionsbedürftigkeit bei Erstdiagnose (ED)

### 3. Therapieentscheidung

Eine symptomatische Anämie ist der häufigste Grund für die Initiierung der Therapie. Nur bei Patienten im Stadium RAEB-I oder -II ist der IPSS-Score relevant für den Therapiebeginn. Bei Patienten in allen anderen WHO-Stadien wird diese Entscheidung aufgrund der Symptome oder hämatologischer Werte getroffen. Für die Entscheidung zugunsten einer Supportivtherapie ist primär das Vorliegen einer symptomatischen Anämie entscheidend. Eine kausale Therapie wird überwiegend dann durchgeführt, wenn zusätzlich Allgemeinsymptome und / oder Zytopenien vorliegen. Der Risikoscore hingegen ist nur bei weniger als einem Drittel der Patienten ausschlaggebend (Abb. 6).

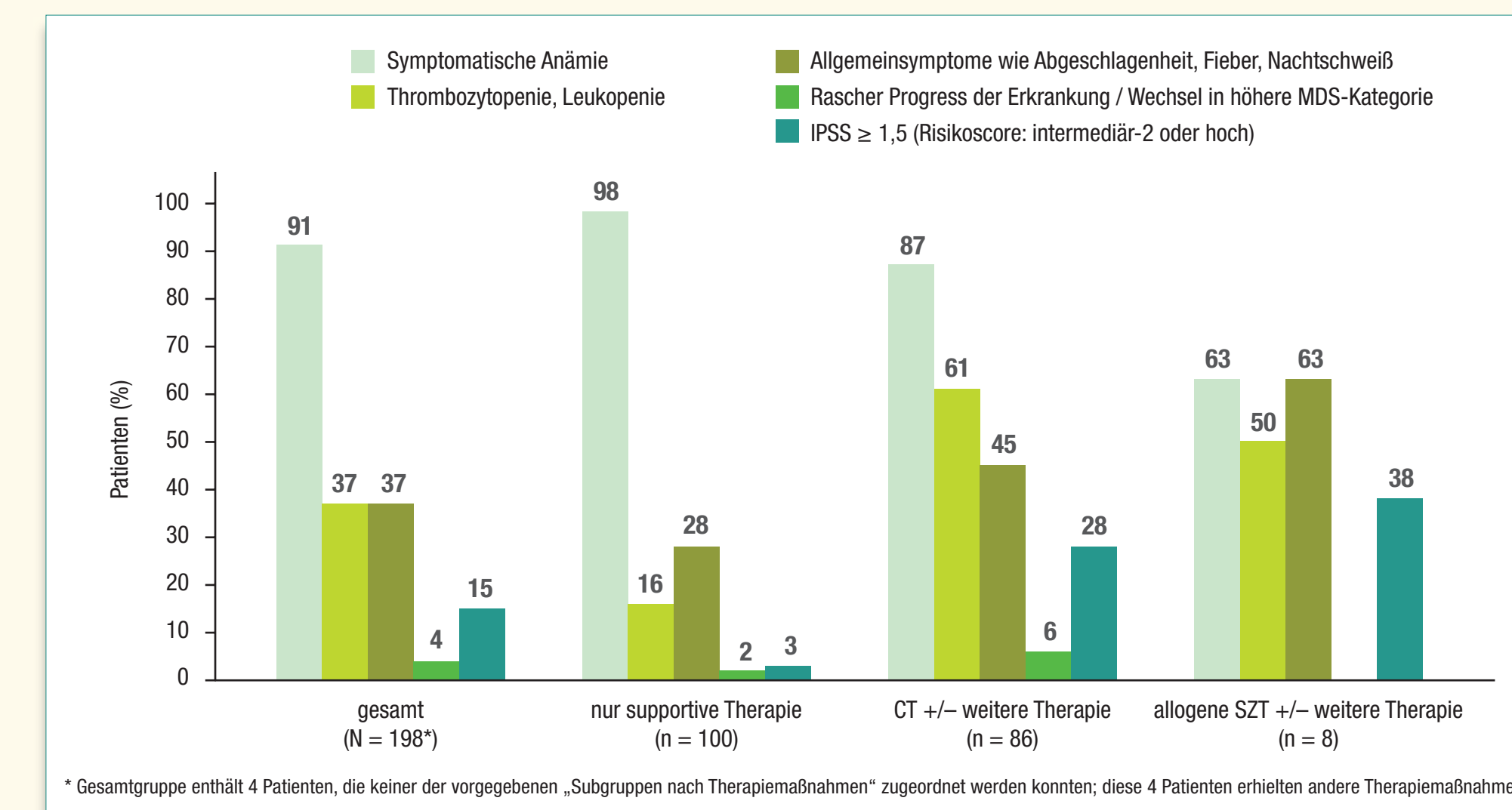


Abb. 6: Patientenprofile für die Therapieentscheidung nach der Erstdiagnose

### 4. Zielsetzung im ersten Therapieverlauf

Die Verbesserung der Lebensqualität steht bei der Mehrheit (rund 2/3) der Patienten im Vordergrund (Abb. 7). Dies sind vor allem Patienten mit IPSS-Score „niedrig“ und „Int-1“ sowie bei unbekanntem Score (Abb. 8). Diese Patienten erhalten überwiegend nur eine supportive Therapie (Abb. 9).

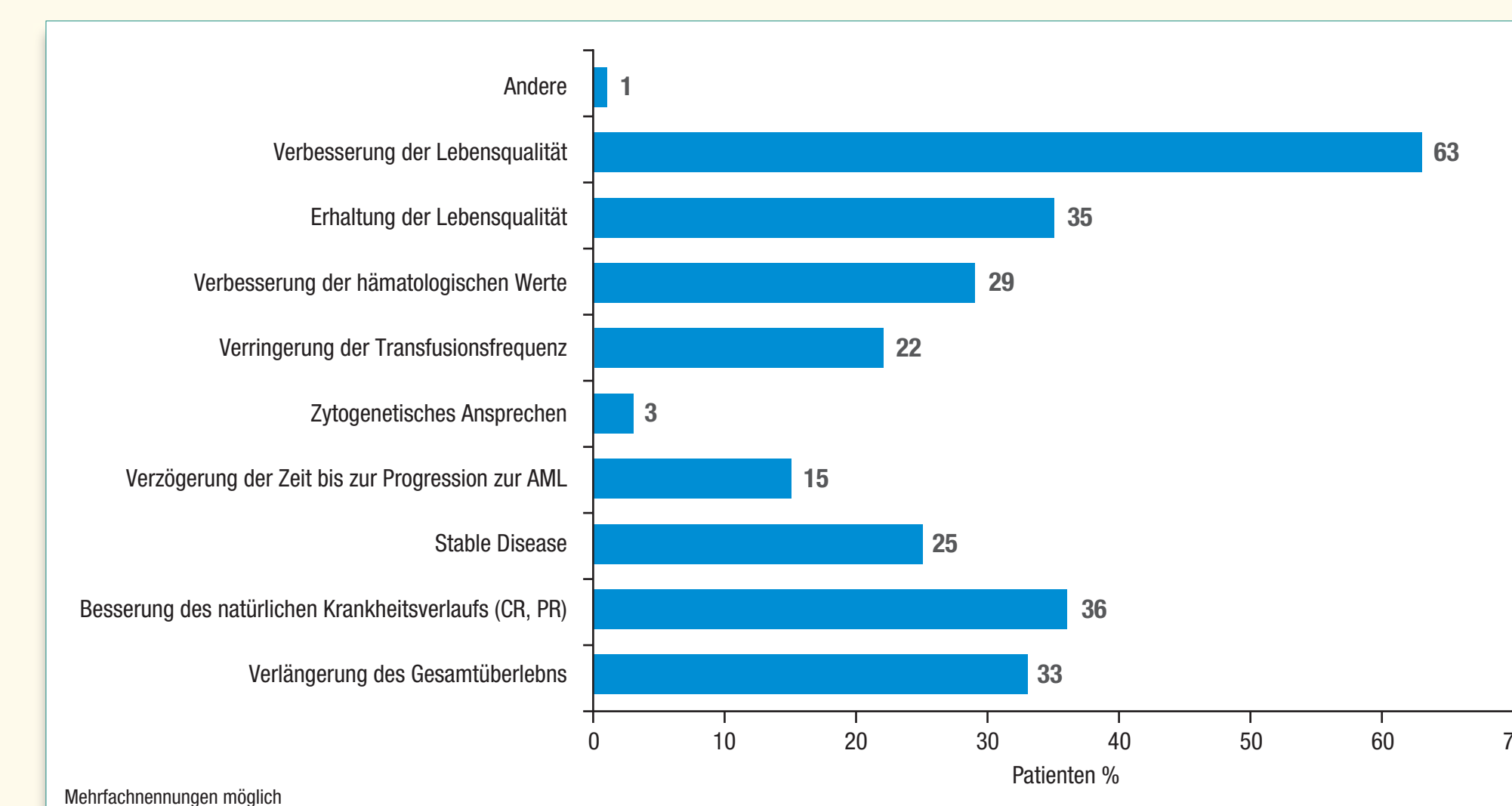


Abb. 7: Zielsetzung im ersten Therapieverlauf

Nur bei einem Drittel der Patienten wird eine Überlebenszeit-Verlängerung angestrebt (Abb. 7). Dies sind primär Patienten der Gruppen „Hochrisiko“ und „Int-2“ nach IPSS (Abb. 8). Diese Patienten erhalten eher eine kausale Therapie, wie Chemotherapie, epigenetische Therapie oder Immunsuppression (Abb. 9).

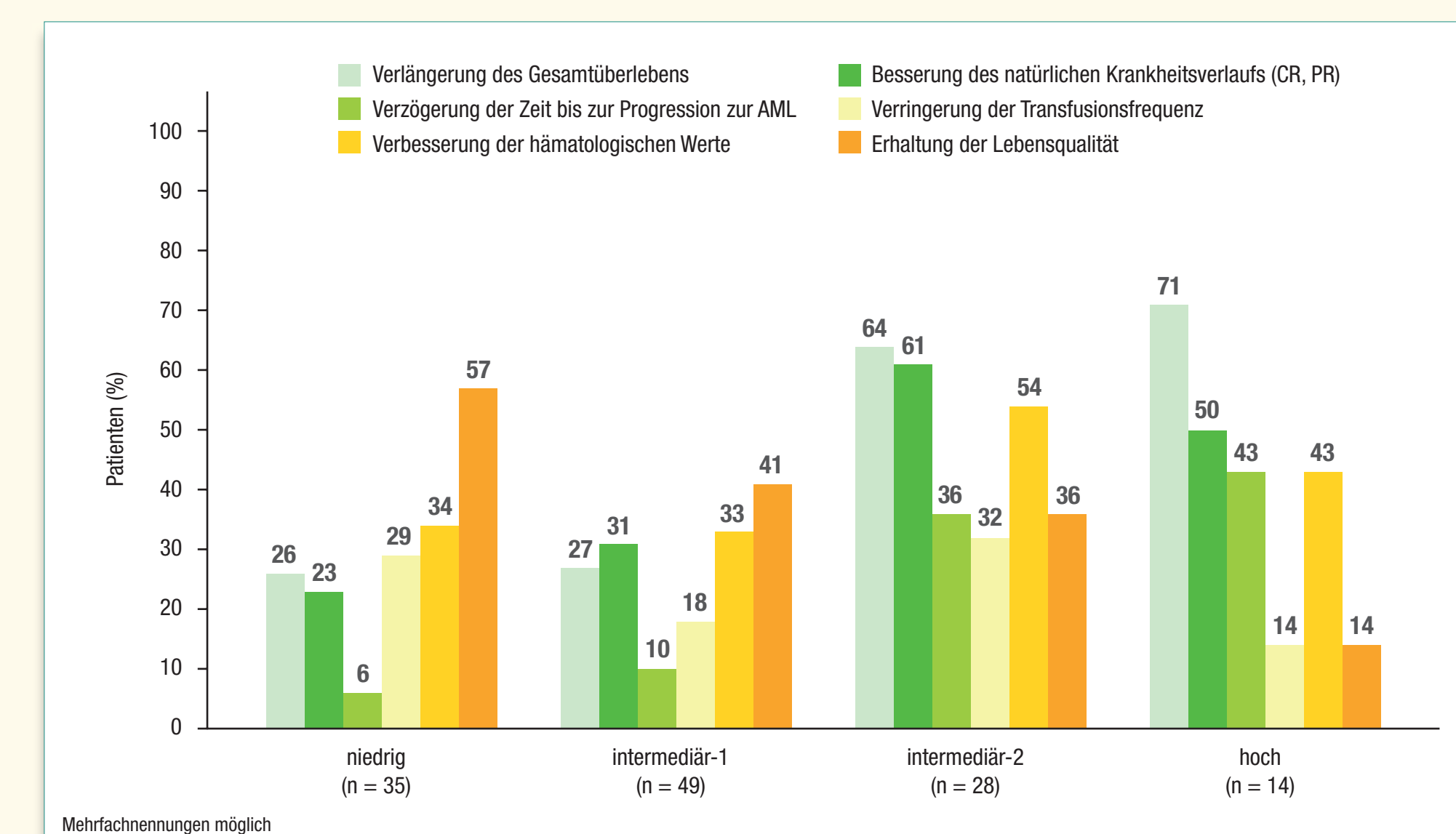


Abb. 8: Therapeutische Zielsetzung nach IPSS-Zuordnung im ersten Therapieverlauf

### 5. Therapiemaßnahmen

Eine kausale Therapie (Chemotherapie, epigenetische Therapie, Immunsuppression) wird bei Patienten mit einem IPSS-Score „Int-2“ in 75 % bzw. bei „Hochrisiko“ in 64 % der Fälle durchgeführt, dagegen nur bei rund 1/3 der Patienten der Gruppen „Int-1“, „niedrig“ und „unbekannt“ (Abb. 9). Ab einem Alter von 70 Jahren geht der Anteil der Patienten, die eine kausale Therapie erhalten, kontinuierlich zurück. Bei Patienten älter als 75 Jahre erhält nur eine Minderheit eine kausale Therapie (Abb. 10).

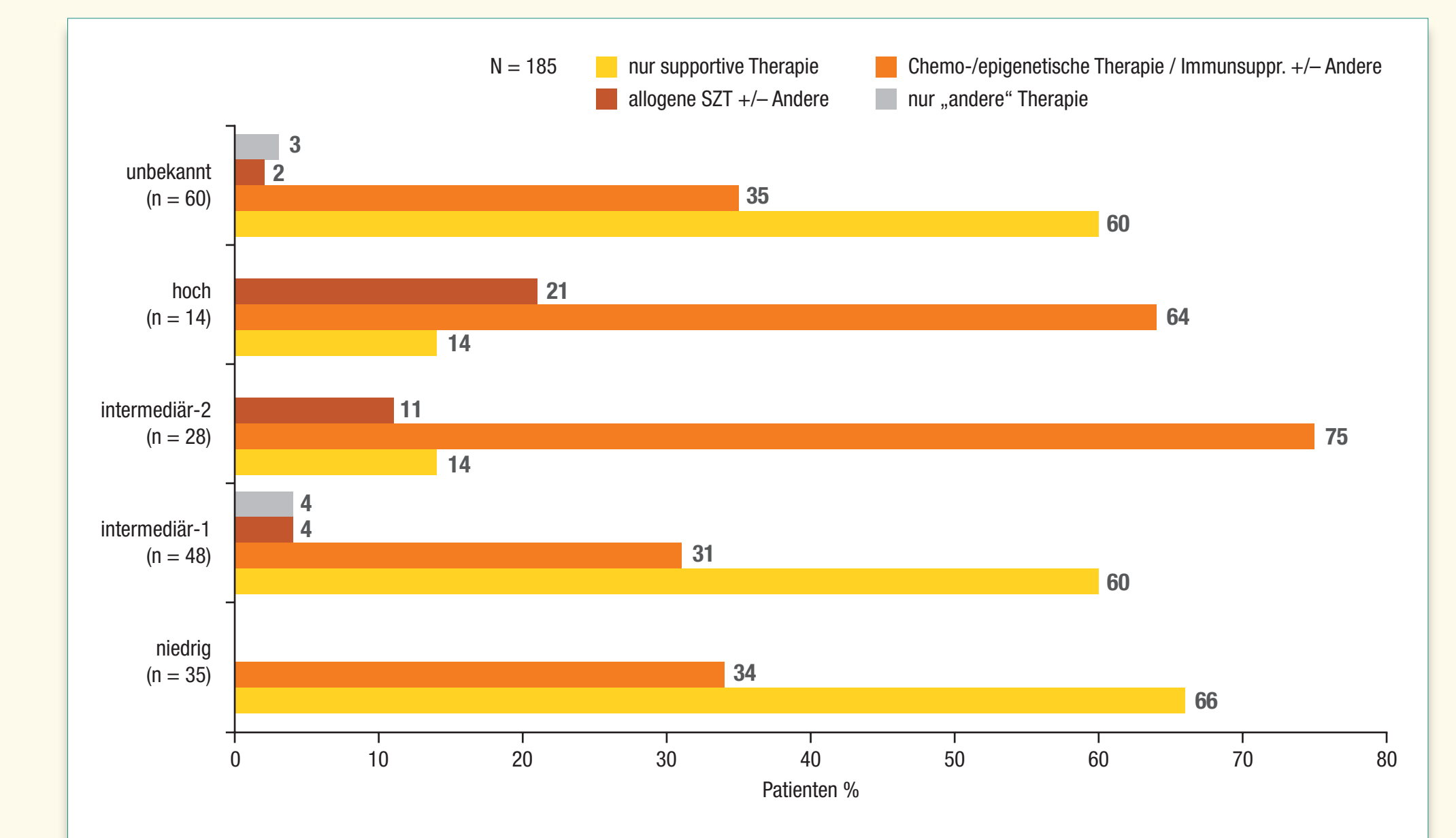


Abb. 9: Wahl der Therapiemaßnahmen unterteilt nach IPSS

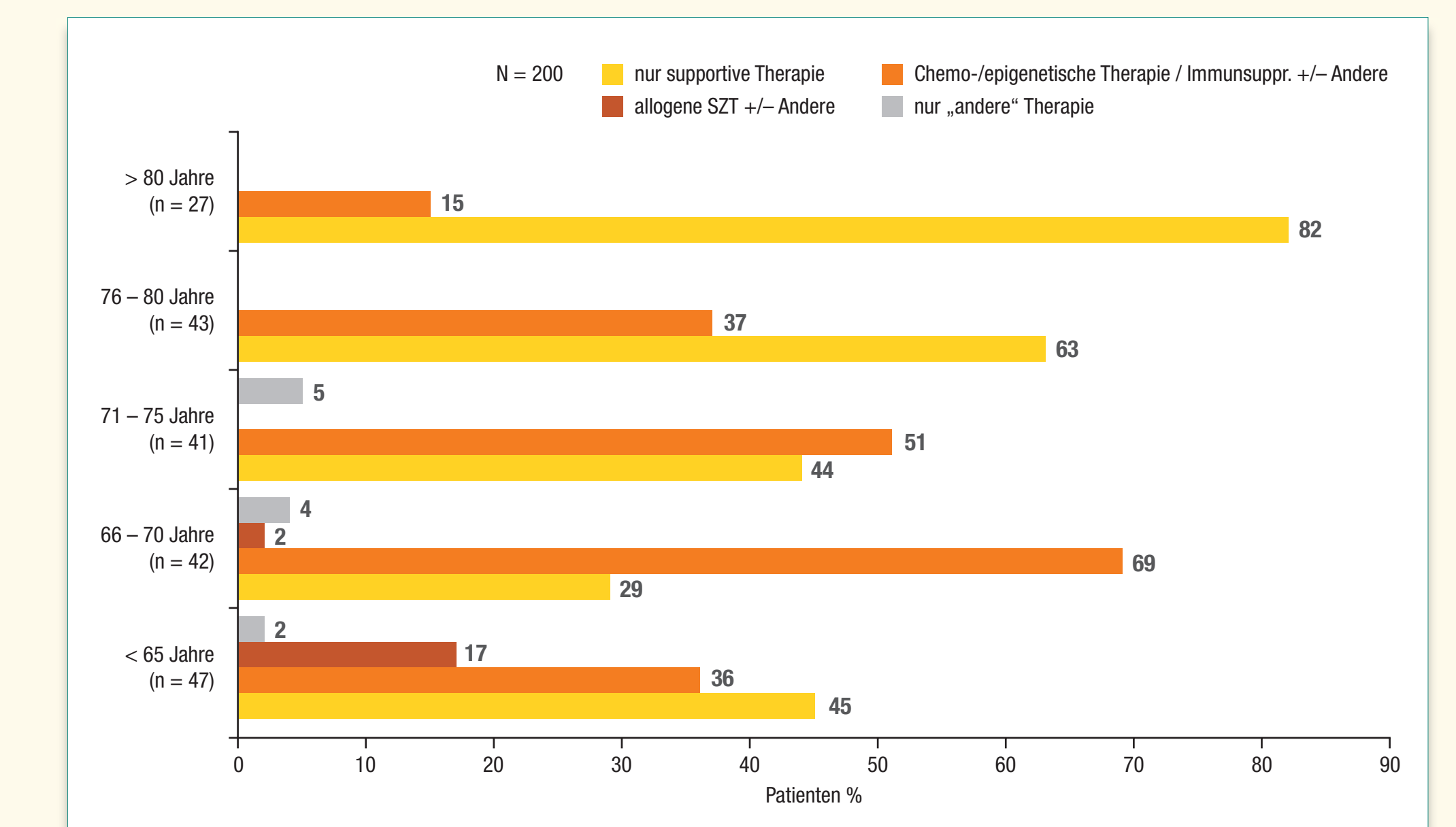


Abb. 10: Wahl der Therapiemaßnahmen gegliedert nach Altersgruppen

## Zusammenfassung

Die hier erfassten demographischen Daten entsprechen weitgehend denen des Düsseldorfer MDS-Registers (Germing U et al. 2008).

Die symptomatische Anämie führt am häufigsten zur Diagnose eines MDS und ist auch in den meisten Fällen der Anlass für einen Therapiebeginn. Während bei der Diagnose die WHO-Klassifikation routinemäßig Anwendung findet, wird eine zytogenetische Untersuchung nur bei 67 % der MDS-Patienten durchgeführt und der IPSS-Score nur bei 61 % bestimmt. Dieser relativ hohe Anteil an Patienten mit unbekannter Prognose ist überraschend, da die o. g. Untersuchungen erheblichen Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen, insbesondere den Beginn einer kausalen Therapie, haben können. Aus diesem Grund wäre eine konsequenter Bestimmung des IPSS in Deutschland durchaus wünschenswert.

Entsprechend gab in dieser Befragung der IPSS-Score nur bei etwa einem Drittel der Patienten den Ausschlag für eine Therapieentscheidung.

Ebenfalls bemerkenswert ist, dass bei 2/3 aller MDS-Patienten das vorrangige Ziel im ersten Therapieverlauf die Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität ist, und nicht eine Besserung der Krankheit oder eine Verlängerung des Überlebens. Letzteres ist nur bei einem Drittel der Patienten das primäre Therapieziel.

## Literatur

Germing U, Aul C, Niemyer CM, Haas R, Bennett JM. Ann Hematol. 2008 Sep; 87(9): 691–699.