

# Akute Leukämie im Alter

## Behandlungsstrategie nach prognostischen Faktoren und Allgemeinzustand

*Felicitas Hitz Deininger*

**Die zunehmende Lebenserwartung und die Tatsache, dass das chronologische Alter alleine keine Behandlungsgrenze darstellt, führen zu einer Zunahme von Leukämiebehandlungen im fortgeschrittenen Alter. Eine umfassende diagnostische Abklärung unter Einschluss der Zytogenetik muss der Therapieentscheidung vorangehen. Die Behandlungsstrategie sollte auf den leukämiebedingten prognostischen Faktoren, dem Allgemeinzustand des Patienten und seinen Komorbiditäten abgestützt werden. Anstelle der intensiven Standardchemotherapien sind neue Substanzen als therapeutische Optionen abzuwägen.**

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine Erkrankung älterer Menschen. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung einer AML liegt bei 65 Jahren (1).



Dr. med. Felicitas Hitz Deininger

Weltweit ist die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie/des myelodysplastischen Syndroms beim älteren Menschen steigend (2). Die allgemein steigende Lebenserwartung führt dazu, dass mehr Menschen als früher ein myelodysplastisches Syndrom (MDS),

das in eine akute Leukämie übergehen kann, erleben werden. Daten aus Schweden und dem Baskenland beziffern die Inzidenz des MDS in Europa zwischen 3,6 und 7,7/100 000 Einwohner pro Jahr (3, 4). Diese Zahlen können auf die Schweiz übertragen werden.

Ein weiterer Grund für die steigende Inzidenz der akuten Leukämie/MDS sind die guten Heilungschancen nach intensiven Chemotherapiekonzepten oder kombinierten Radiochemotherapien bei der Behandlung von Sarkomen, Keimzelltumoren, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen sowie Mammakarzinomen. Die dabei eingesetzten Zytostatika, wie alkylierende Substanzen (Endoxan®, Leukeran®) oder Topoisomerase-II-Inhibitoren (Etoposid®, Adriblastin®), können Jahre nach einer

Erstbehandlung, gelegentlich aber auch nur wenige Monate nach einer primären Chemotherapie, zu einem therapieassoziierten MDS oder einer akuten Leukämie führen.

### Prognostische Faktoren und Überlebensdaten

Die Prognose der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist von dem krankheits- und patientenbezogenen Risikoprofil abhängig.

Die aus einem MDS hervorgehenden akuten Leukämien machen im Alter einen Anteil von 25 bis 50 Prozent aus, während dieser bei jün-

**“Eine vollständige diagnostische Aufarbeitung der akuten Leukämie unter Berücksichtigung der Zytogenetik ist notwendig.”**

geren Patienten unter 10 Prozent liegt. Davon sind im Alter zirka 5 bis 10 Prozent therapieassoziierte MDS (5). Der Übergang von einem MDS in eine sogenannte sekundäre akute Leukämie ist vom Vorliegen zytogenetischer Veränderungen abhängig. Es handelt sich letztendlich um einen kontinuierlichen Prozess, der bei gewissen Subgruppen des MDS rascher und häufiger eintritt. Mehrlinienzytopenien, ein erhöhter Blastenanteil im Knochenmark und eine komplexe Zytogenetik sind Risikofaktoren für die rasche Transformation in eine akute Leukämie.

Im Allgemeinen gelten eine hohe Leukozytenzahl, ein komplexer Karyotyp und Alter über 60 Jahre als prognostisch ungünstige Faktoren für den Krankheitsverlauf bei der Behandlung einer AML. Im Vergleich zu jungen Erwachsenen haben ältere Patienten häufiger einen komplexen zytogenetischen Karyotyp und multimedikamentenresistente Proteine. Proteine dieser Art befinden sich auf den Blasten und kommen bei Altersleukämien sehr viel häufiger vor als bei jungen Leukämiepatienten. Das Therapieansprechen in dieser Hochrisikogruppe liegt bei 40 bis 60 Prozent (6). Die Rezidivrate nach einmal erreichter Remission ist ebenfalls erhöht.

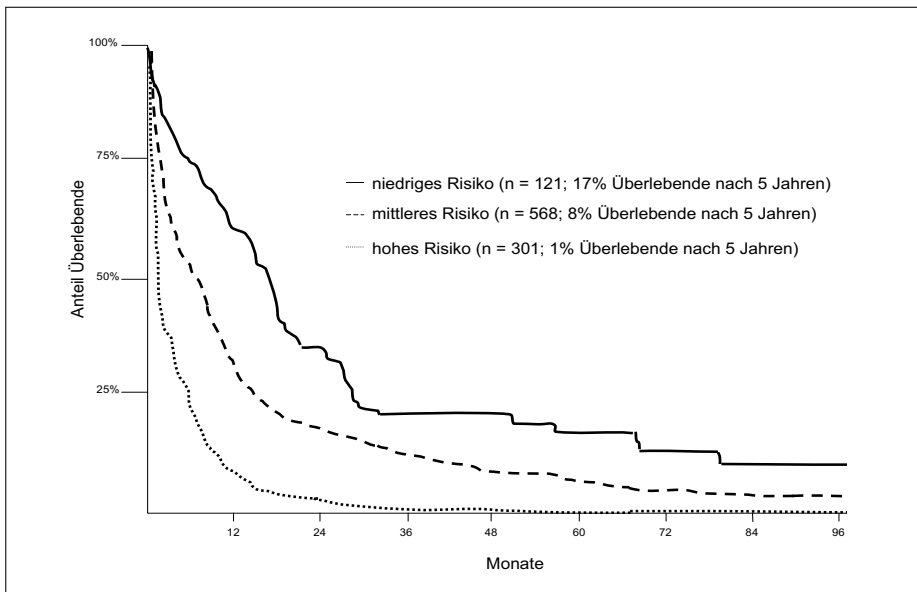
Die Gesamtüberlebensrate wird allerdings nicht nur durch die aggressivere Biologie der Altersleukämie beeinflusst, sondern wesent-

## Therapeutische Optionen

Die Zurückhaltung gegenüber älteren Patienten in der Behandlung mit einer Standardchemotherapie (cytarabinhaltige Therapie) beruht auf den bisher schlechten therapeutischen Ergebnissen ohne Überlebensvorteil der intensiv behandelten Patienten in dieser Altersgruppe (11). Nur sehr wenige Patienten qualifizieren wirklich für eine intensive Chemotherapie, und diese muss sorgfältig mit dem Patient und seinen Angehörigen besprochen werden. Behandelt man diese älteren, komorbiden Patienten analog den jungen, organisch gesunden Patienten, wird der Krankheitsverlauf durch die hohe Morbidität und die damit verbundene Mortalität bestimmt. Vor allem Cytarabin, das in hoher Dosierung einen wichtigen Eckpfeiler in der Leukämiebehandlung darstellt, schädigt die Schleimhaut schwer. Dies führt unter der Behandlung zu meist anhaltender Diarrhö, welche Elektrolytdysbalancen und Flüssigkeitsverschiebungen verursacht. Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienzen sind die Folge. Eine geschädigte Schleimhautbarriere führt aber auch zu vermehrten bakteriellen Infekten mit Keimen aus dem Gastrointestinaltrakt, häufig gefolgt von septischen Zustandsbildern, die wiederum wegen meist schlechter kardiovaskulärer Verhältnisse nicht toleriert werden und einen ungünstigen Verlauf nehmen.

### Niedrig dosiertes Cytarabin und supportive Massnahmen

Wenige Studien haben den Behandlungserfolg nicht intensiver Therapien beim älteren Patienten mit akuter Leukämie untersucht. Eine der wenigen randomisierten Studien, die einen Überlebensvorteil für eine niedrig dosierte Behandlung mit Cytarabin (Cytosar®) versus Hydroxyurea (Litalir®) zeigen konnte, umfasste 217 Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet war (12). Die Remissionsrate von 18 Prozent in der Behandlung mit Cytarabin führte zu einem Überlebensvorteil für die mit niedrig dosiertem Cytarabin behandelten Patienten gegenüber Hydroxyurea. Allerdings galt dieser Vorteil nicht für Patienten mit komplexen zytogenetischen Anomalien. Andere randomisierte Studien konnten keine verbesserten Überlebensraten nachweisen. Supportive Massnahmen wie die Gabe von Wachstumsfaktoren reduzieren die Dauer der Neutropenie unter der Behandlung, führen jedoch nicht zu einer verringerten Mortalität bei AML-Patienten über 65 Jahre und dadurch auch nicht zu einer verbesserten Gesamtüberlebensrate (15).



**Abbildung:** Multivariatanalyse der Überlebensrate in Abhängigkeit von ungünstigen Prognosefaktoren nach intensiver Chemotherapie bei über 65-Jährigen (10).

lich auch durch die Komorbiditäten und den Allgemeinzustand des älteren Patienten. Die therapieassoziierte Mortalität liegt bei über 60-Jährigen mit 10 bis 20 Prozent deutlich höher als bei unter 50-jährigen Patienten, die eine Mortalität von 5 bis 10 Prozent unter intensiver Therapie aufweisen (6).

Das geringe Therapieansprechen und die behandlungsbedingte Mortalität in der Altersgruppe der über 65-Jährigen führt wie erwartet zu einer um die Hälfte verminderten

**„Neue antileukämische Substanzen sind bei Patienten zu erwägen, die einer intensiven Standard-Chemotherapie nicht zugeführt werden können.“**

Fünf-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu jüngeren Patienten. Während bereits bei den jüngeren Leukämiepatienten nach fünf Jahren lediglich noch 30 Prozent leben, sind es gerade noch 5 bis 15 Prozent der über 65-Jährigen im gleichen Zeitraum (7).

Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung wird häufig bereits ausserhalb eines Behandlungszentrums getroffen. Dies ergab eine Untersuchung am Universitätsspital Bern anhand der zwischen 1985 und 1994 eingegangenen diagnostischen Untersuchungen. Ein Fünftel der Patienten mit einer AML – diese waren im Durchschnitt 78-jährig – wurde ausserhalb eines Zentrums betreut und eine Behandlung im Rahmen eines Studienprotokolls somit nicht in Erwägung gezogen (8). Eine

Auswertung der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results) belegt, dass von den über 60-jährigen Patienten mit akuter Leukämie weniger als 40 Prozent eine Leukämiebehandlung erhielten (9).

Für eine gute Entscheidungsfindung gilt es, Komorbiditäten und leukämiespezifische prognostische Faktoren abzuwägen. Das chronologische Alter als alleiniger Faktor genügt nicht und wird gesunden älteren Patienten nicht gerecht. Mithilfe einer retrospektiven Analyse von 998 intensiv behandelten Patienten mit akuter Leukämie oder Hochrisiko-MDS über 65 Jahre konnte man einen differenzierteren Ansatz unter Berücksichtigung der ungünstigen Faktoren mit einer hohen 8-Wochen-Mortalität identifizieren: Alter > 75 Jahre, ungünstiger Karyotyp, schlechter Allgemeinzustand, erhöhtes Kreatinin und vorangehende hämatologische Erkrankung über mindestens zwölf Monate. Obwohl die Behandlung bei konventioneller Chemotherapie üblicherweise nicht unter Laminarbelüftung erfolgt, wurde dies in der Analyse als ungünstiger Faktor miteinbezogen. Daraus ergibt sich ein prädiktives «Outcome»-Modell mit drei Risikokategorien. Die *Abbildung* zeigt eine Niedrigrisikogruppe, eine intermediäre Risikogruppe und eine Hochrisikogruppe mit einer geschätzten Ein-Jahres-Überlebensrate von > 60 Prozent, 35 Prozent respektive < 10 Prozent nach intensiver Chemotherapie (10). Dieser Ansatz ermöglicht die Auswahl von Patienten, die von einer intensiven cytarabinbasierten Standardchemotherapie nicht profitieren und einem alternativen Behandlungskonzept zugeführt werden sollten.

## Neue Substanzen in der AML/MDS-Therapie

Ein Lichtblick am Horizont für die Behandlung von Patienten, die sich nicht für eine cytarabinbasierte Therapie eignen, sind die neuen Substanzen zur Behandlung des Hochrisiko-MDS und der akuten Leukämie. Deren Einsatz ist aber von einer vollständig durchgeführten diagnostischen Abklärung abhängig. Eine Knochenmarkpunktion für die zytologische/histologische Diagnostik wie auch eine zytogenetische Abklärung (aus dem Knochenmarkaspirat) sind wichtige Voraussetzungen für den Therapieentscheid. Die Erfassung von MDS-

**“Die individuelle Therapieentscheidung erfolgt unabhängig vom chronologischen Alter. Sie beruht auf krankheitsbezogenen prognostischen Kriterien und Komorbiditäten.”**

Patienten mit günstiger Prognose, die keiner zytotoxischen Behandlung bedürfen, wie auch diejenige von Risikopatienten mit rascher Progression in eine akute Leukämie sind damit möglich. In Studien wird derzeit Azacitidin (Vidaza™) zur Behandlung bei akuten Leukämien im Alter geprüft. Bereits zugelassen ist die Substanz zur Behandlung von Hochrisiko-MDS, wie beispielsweise der refraktären Anämie mit Blastenexzess. In dieser Indikation zeigte sich bei den behandelten Patienten ein Überlebensvorteil (14). Azacitidin ist ein Cytidinanalogon. Es inhibiert die DNA-Methyltransferase und führt über die Regulierung der Methylierung der DNA und durch direkte Zytotoxizität zur Wachstumshemmung maligner Zellen der Hämatopoese. Im Gegensatz zu Cytarabin hat Azacitidin kaum toxische Wirkungen auf die Schleimhaut und ist daher sehr viel besser verträglich. Das Risiko von neutropem Fieber bleibt bei erwünschter Häma-

totoxizität aber bestehen. Viele Studien mit neuen Chemotherapeutika, wie beispielsweise Clofarabin (Evoltra®, in der Schweiz noch nicht zugelassen) sind derzeit in Prüfung. Dadurch werden sich in naher Zukunft deutlich mehr Möglichkeiten für eine sinnvolle Behandlung der Altersleukämie ergeben.

## Rein supportiv behandeln?

Patienten, die nach Prüfung der Komorbiditäten und der krankheitsassoziierten prognostischen Faktoren ein sehr ungünstiges Risiko-profil aufweisen, sollten rein supportiv behandelt werden. Eine lange Hospitalisation mit vielen Komplikationen zugunsten einer kurzen, aber lebenswerten Zeit im Rahmen der Familie ist eine Entscheidung, die es im Einzelfall abzuwägen gilt (14). Für diejenigen Patienten, die ein günstiges Risikoprofil aufweisen, kann eine Chemotherapie mit neuen Substanzen in Betracht gezogen werden. ♦

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. Felicitas Hitz Deininger  
Oberärztin  
Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen  
E-Mail: felicitas.hitz@kssg.ch

**Potenzielle Interessenkonflikte:** keine

## Literatur:

1. Sekeres M.A. et al.: Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2004; 18: 809–816.
2. Xie Y. et al.: Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1975–1998). *Cancer* 2005; 97: 2229–2235.
3. Radlund A. et al.: Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995; 54: 153–156.
4. Bauduer F. et al.: Epidemiology of myelodysplastic syndromes in a French general hospital of the Basque country. *Leuk Res* 1998; 22: 205–208.

5. Grimwade D. et al.: The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98: 1312–1320.

6. Estey E.: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1908–1915.

7. Goldstone A.H. et al.: Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98: 1302–1311.

8. Mengis C. et al.: Assessment of differences in patient populations selected or excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *J Clin Oncol* 2005; 21: 5935–5939.

9. Lang K. et al.: Trends in the treatment of acute myeloid leukaemia in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22: 945–955.

10. Kantarjian H. et al.: Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006; 106: 1090–1098.

11. Pulsoni A. et al.: Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89: 296–302.

12. Burnett A.K. et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109: 1114–1124.

13. Dombret H. et al.: A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1678–1685.

14. Silverman L.R. et al.: Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5895–5905.