

MDS und der ältere Patient: Therapieziele und Komorbiditäten

Berlin, 3. Oktober 2010

Reinhard STAUDER MD, MSc

Univ.-Klinik für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie)

Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

reinhard.stauder@i-med.ac.at

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

keine

2. Beratungstätigkeit

keine

3. Aktienbesitz

keiner

4. Honorare

Celgene, Genzyme

5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

Celgene

6. Gutachtertätigkeit

keine

7. Andere finanzielle Beziehungen

keine

Warum ist das Alter beim MDS relevant?

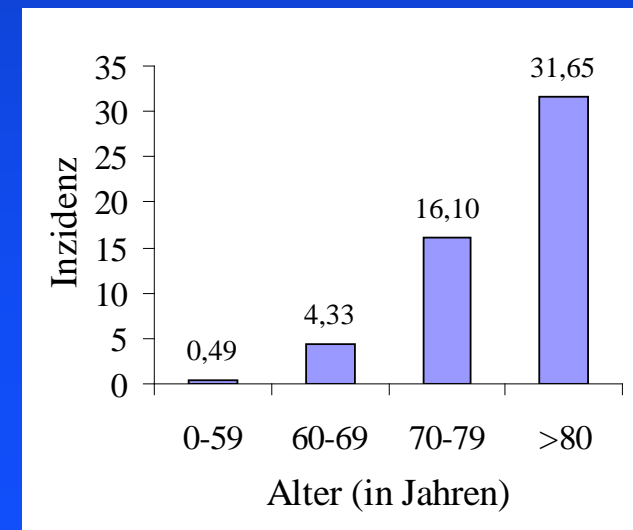
Typische Alterserkrankung mit dem höchsten Alter aller hämatologischen Neoplasien.

- Medianes Alter bei Diagnose ist 70+ (72 yrs Düsseldorf; 76 yrs Tyrol ; 74 yrs European Leukemia Net registry; Bias ?).
- Inzidenz im Alter ↑

Die demographische Entwicklung führt zu einer Zunahme

Wer ist „älter“?

- Mindestens >5 Jahre als der Chef
- >70 Jahre



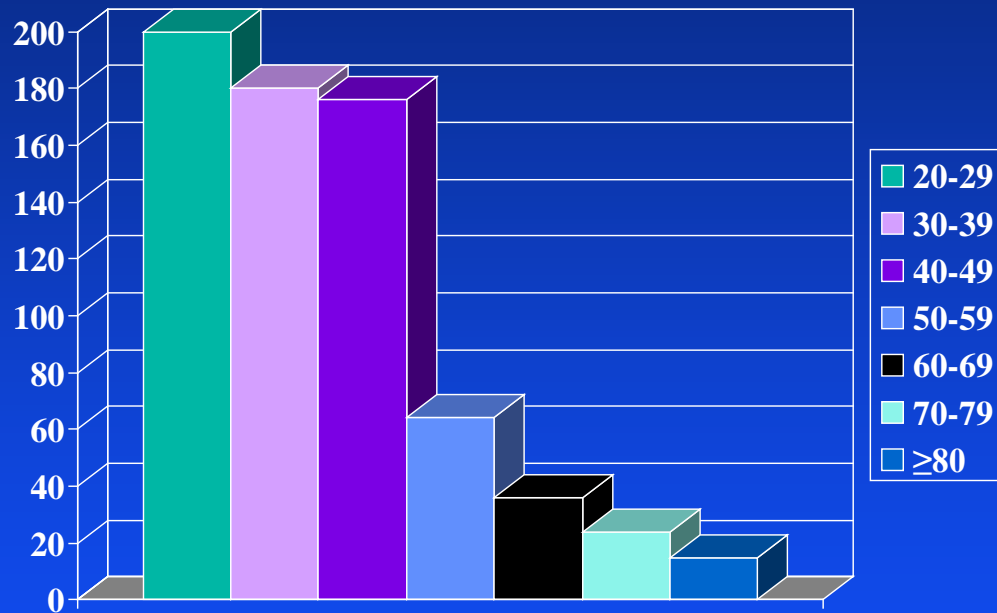
The risk score IPSS (International prognostic scoring system)

Prognostic variable	Score value				
	0	0,5	1	1,5	2,0
Bone marrow blasts (%)	<5	5-10	11-20	21-30
Karyotype ¹	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenia ²	0/1	2/3			

¹ Karyotype: Good: Normal, Y-, 5q-, 20q-; Intermediate: All other; Poor: Chr. 7 aberration and/or ≥ 3 aberrations.
² Cytopenia: Hb<100 G/l; neutrophil count <1,8 G/l; platelet count < 100 G/l

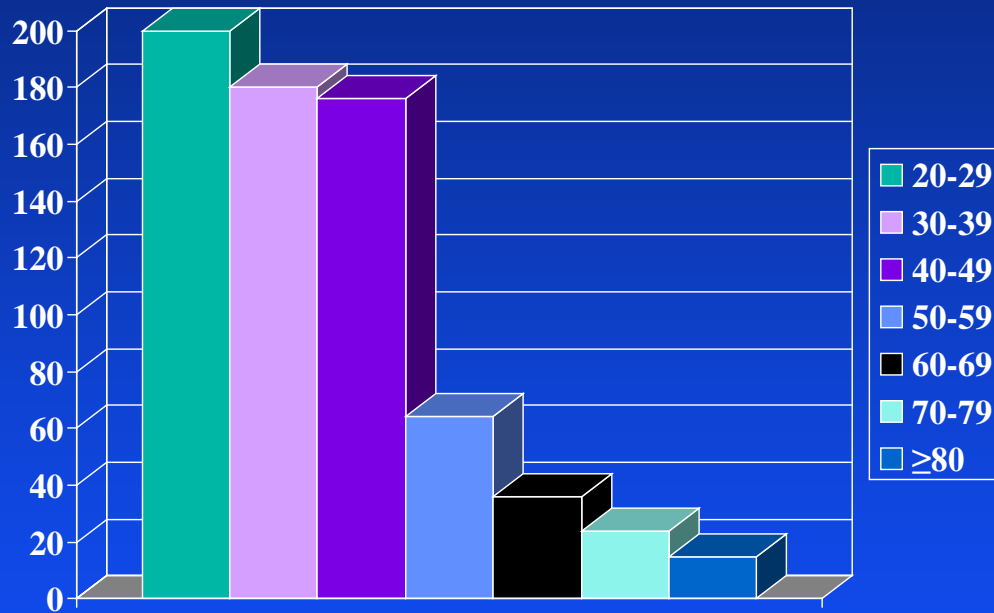
IPSS Group	IPSS Total Score	Survival (median; yrs)		25% AML evolution (yrs)	
		Age at diagnosis		Age at diagnosis	
		≤ 70 yrs	> 70 yrs	≤ 70 yrs	> 70 yrs
Low	0	9	3,9	>9,4 (NR)	>5,8 (NR)
Intermediate-1	0,5-1,0	4,4	2,4	5,5	2,2
Intermediate-2	1,5-2	1,3	1,2	1,0	1,4
High	$\geq 2,5$	0,4	0,4	0,2	0,4

MDS – Age and Survival



No difference in: FAB, WHO, IPSS, Cytogenetic risk group, LDH (7q- and complex more frequently in elderly)

Age	Median survival untreated primary MDS (mo)
20-29	NR
30-39	180
40-49	176
50-59	64
60-69	36
70-79	24
≥80	15

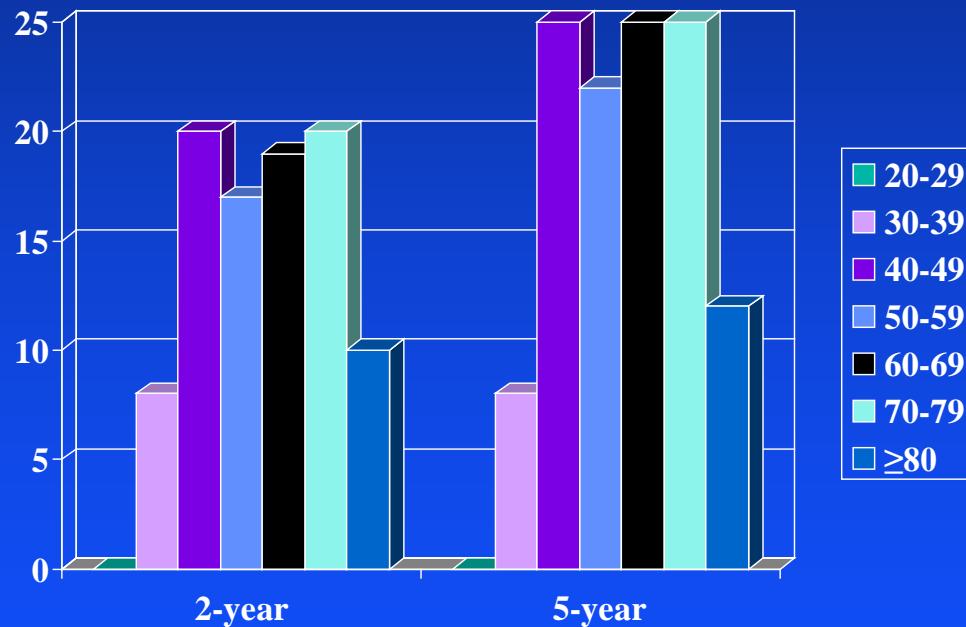


No difference in: FAB, WHO, IPSS, Cytogenetic risk group, LDH (7q- and complex more frequently in elderly)

Modifiziert nach Kuendgen et al., 2006

Age	Median survival untreated primary MDS (mo)	Erwartetes medianes Überleben (mo, yr) <i>Statistik Austria</i>
20-29	NR	564-744 (47-62)
30-39	180	456-624 (38-52)
40-49	176	348-504 (29-42)
50-59	64	240-384 (20-32)
60-69	36	156-288 (13-24)
70-79	24	84-180 (7-15)
≥80	15	80a: 96 (8) 90a: 48 (4)

MDS – Age and AML evolution



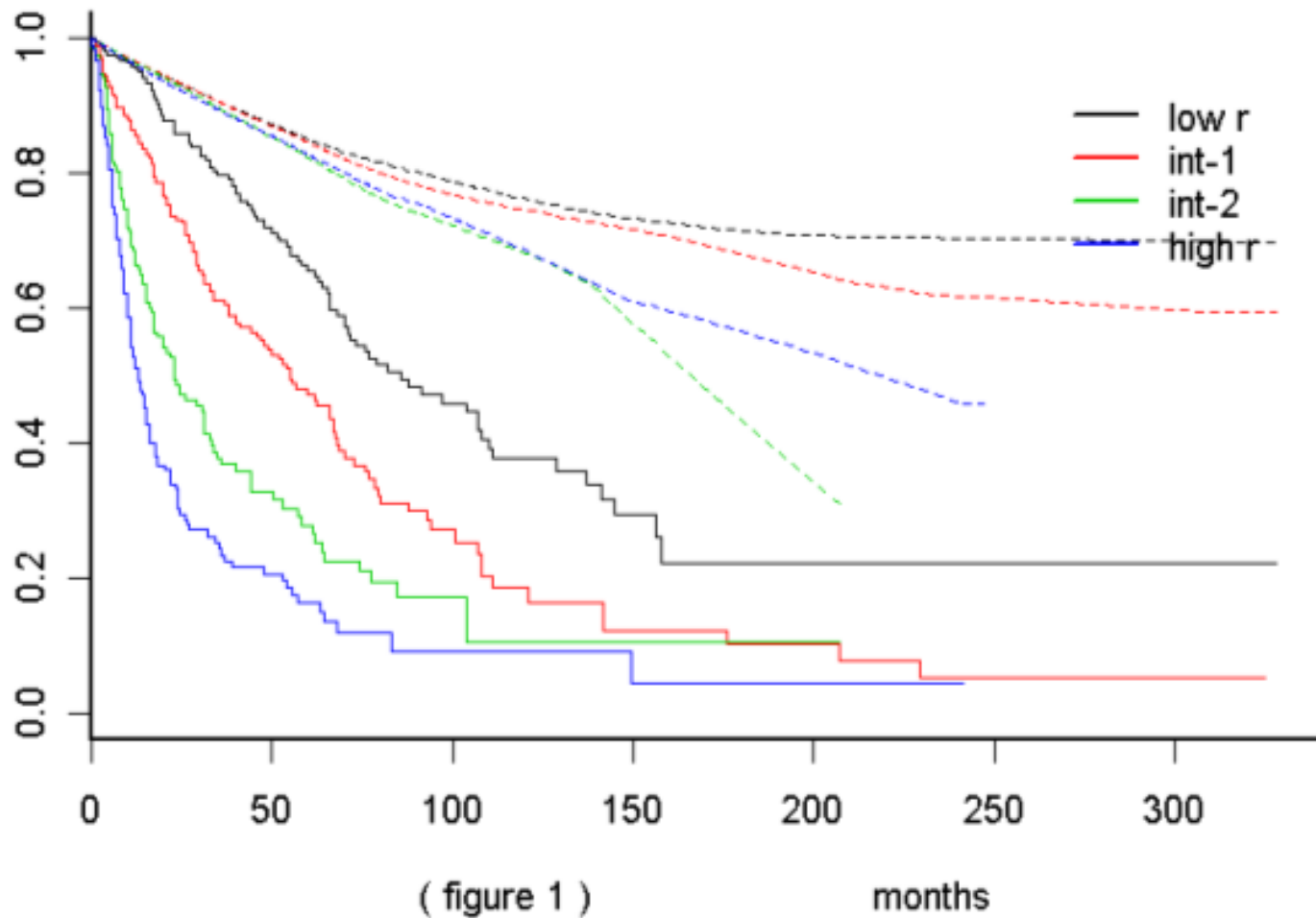
Age (years)	AML evolution (%)	
	2-year	5-year
20-29	0	0
30-39	8	8
40-49	20	25
50-59	17	22
60-69	19	25
70-79	20	25
≥80	10	12

Die altersbezogene Lebenserwartung

Weitere Lebenserwartung in Jahren mit dem Alter x

Alter x	Frau	Mann
0	82,68	77,13
60	24,90	21,04
70	16,40	13,62
80	9,02	7,55
90	4,21	3,68
100	1,74	1,62

Survival in MDS subgroups



Dotted lines represent an age- and sex-matched non-MDS population

The prognostic score WPSS (WHO based Prognostic Scoring System)

Variable	Score value			
	0	1	2	3
WHO Category¹	RA,RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotype²	Good	Intermediate	Poor	-
Transfusion requirement³	No	Regular	-	-

¹ Based on WHO classification (Table 1)

² Karyotype (definition identical to IPSS; Table 2)

³ **Transfusion requirement**

At least one RBC transfusion every 8 weeks over a period of 4 months

WPSS Group (WHO based scoring system)	Standardized mortality rate (SMR)	p-value (Compared to age- and sex-matched population)
All	Significantly >1	<.001
Very high	30,55	<.0001
High	16,18	<.0001
Intermediate	4,9	<.0001
Low	3,47	<.0001
Very low, all	1,8	0.07 n.s.
Very low, 70+	1,5	0.31 n.s.

MDS - Individualisierte Therapie

Biologisches Alter

ENTSCHEIDUNG

Therapie ja/nein ?
Wie und wie viel ?

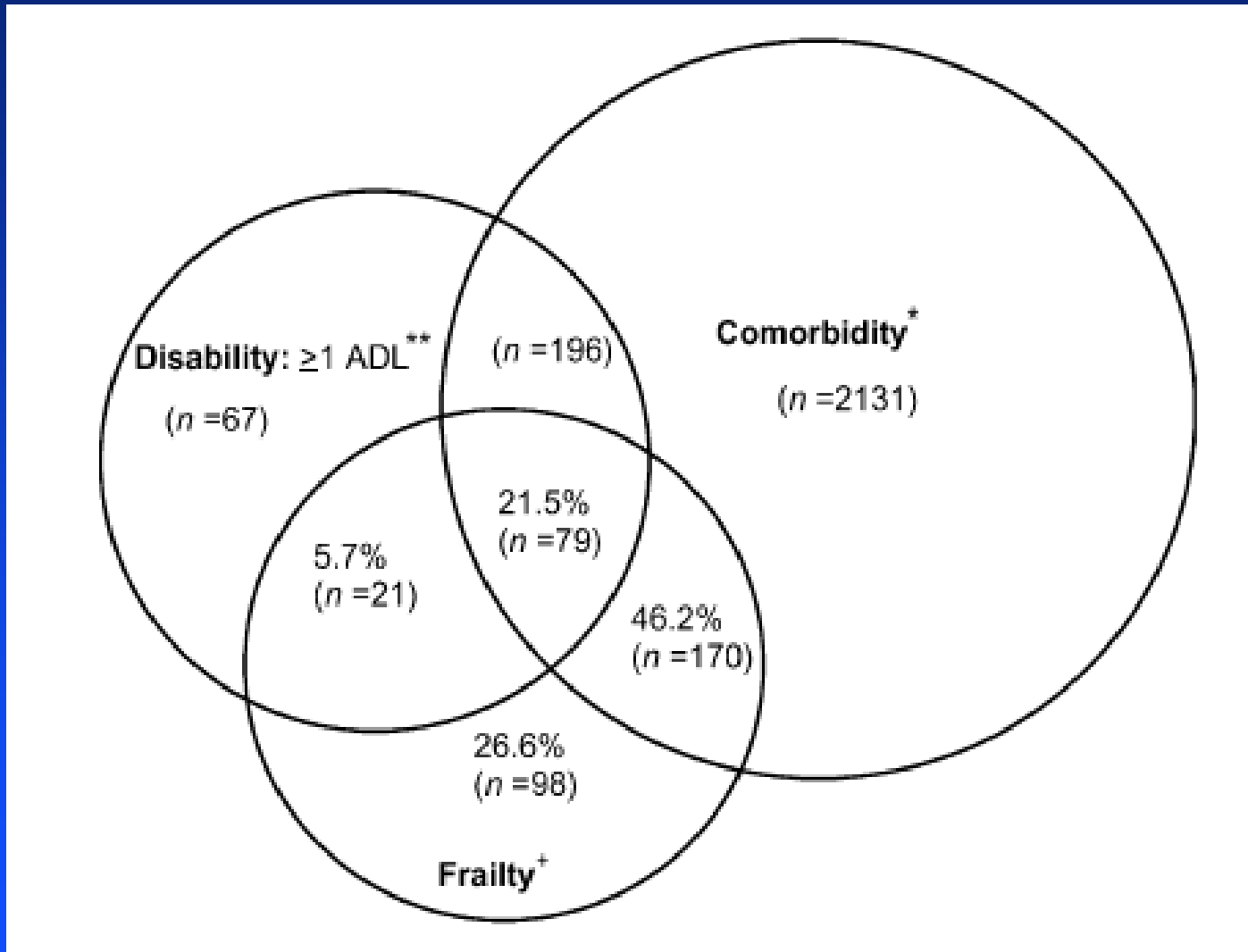
SEED (SAAT)
ERKRANKUNG
KM-Blasten
Zytogenetik
Zytopenie
Serum LDH etc.

SOIL (SCHOLLE)
PATIENT

Alter, Geschlecht
Funktioneller Status
Komorbiditäten
Kognition
QoL
Soziale Situation
Ernährungssituation

Transfusionsbedarf
Serumferritin

Distinct dimensions in elderly



Komorbiditäten – Ungünstiger Einfluss auf den klinischen Verlauf

Komorbiditäten sind klinisch relevant

- λ Verzögerung der Diagnosestellung
- λ Einschränkung der Therapiemöglichkeiten
- λ Zunahme der nicht-krebsbedingten Mortalität; vor allem bei prognostisch günstigen Tumoren beachtenswert
Stirbt der Patient an seinem Tumor oder mit seinem Tumor?
- λ Potentielle (ungünstige) Interaktionen & Synergien mit der Tumorerkrankung?
- λ Prädiktor der Therapieverträglichkeit?

Die altersbezogene Lebenserwartung

Weitere Lebenserwartung in Jahren mit dem Alter x

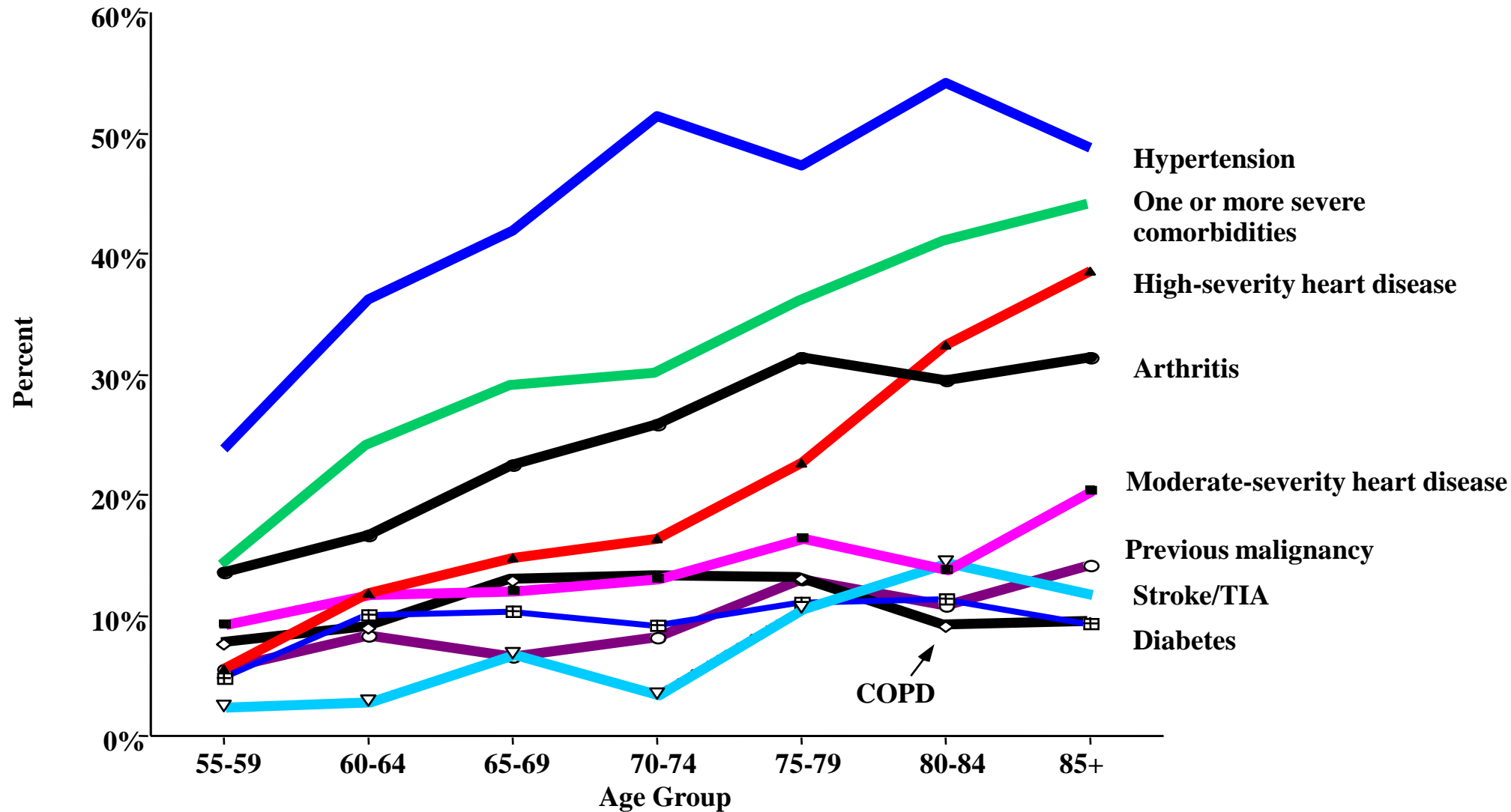
Alter x	Frau	Mann
0	82,68	77,13
60	24,90	21,04
70	16,40	13,62
80	9,02	7,55
90	4,21	3,68
100	1,74	1,62

Restlebenserwartung für Männer in Abhängigkeit von Komorbiditäten und Alter

Index of Coexisting Disease (ICED) Score	65 a	70 a	75 a
0	17,9	14,8	11,9
1	15,9	12,9	10,1
2	10,8	8,4	6,3
3	4,0	2,8	1,9
Gesamt	15,7	12,7	10,0

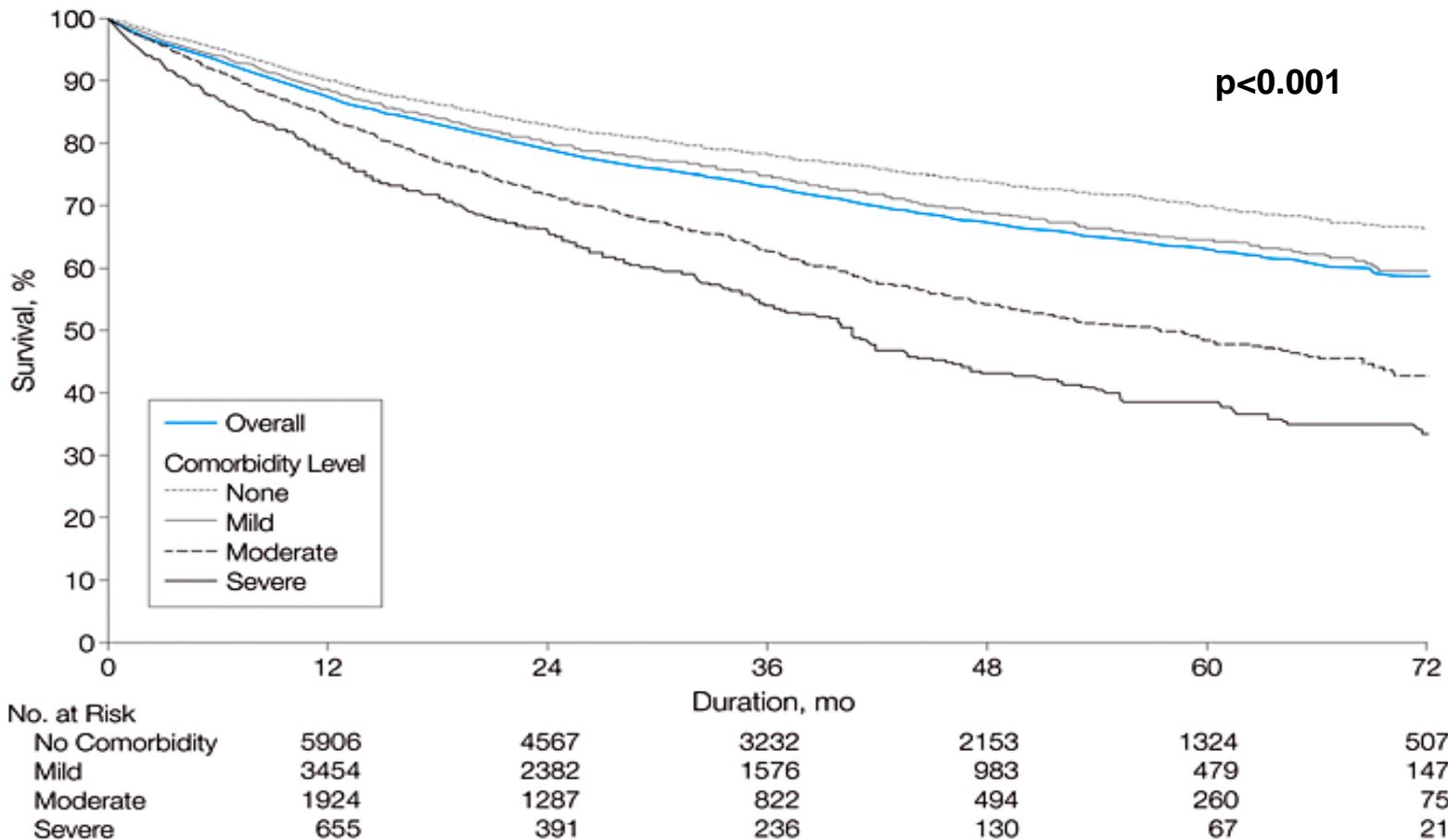
Based on Connecticut life tables, 1986

Comorbidity prevalence and age trends in breast cancer patients



The number of comorbidities in breast cancer patients increases with age ($p < .001$).

Relationship Between Severity of Comorbidity and Overall Survival



Observational prospective cohort study; n=17,712 patients; adjusted for age, race, sex and cancer stage. Classification based on ACE-27

Comorbidity is an important independent prognostic factor for patients with cancer.

Prevalence of comorbidities across the age spectrum

Disease (%)	Age (yrs)		
	54-64	56-73	74-102
Hypertension	35	44	46
Previous solid tumour	9	14	20
Angina / Artery disease	8	14	18
Respiratory disease	10	15	17
Diabetes mellitus	11	15	15
Myocardial infarct	5	8	11
Congestive heart failure	2	3	7

EU-MDS Register

- **Prospektives, multizentrisches Register des European Leukemia Net (ELN)**
- **Neu diagnostizierte Patienten mit primärem MDS IPSS low und intermediate-1**
- **Follow-up für PatientInnen 5 Jahre. Ziel: $n > 1.000$; aktuell 800**
- ***Koordinator für Österreich: R. Stauder***

Concurrent Medical History & Treatment

- Cardiac Disease 28%
- Pulmonary Disease 13%
- Diabetes Mellitus 16%
- Thyroid Disease 12%

- Anti-Hypertensive Drugs 37%
- Anti-Platelet 16%
- Cholesterol Lowering 14%

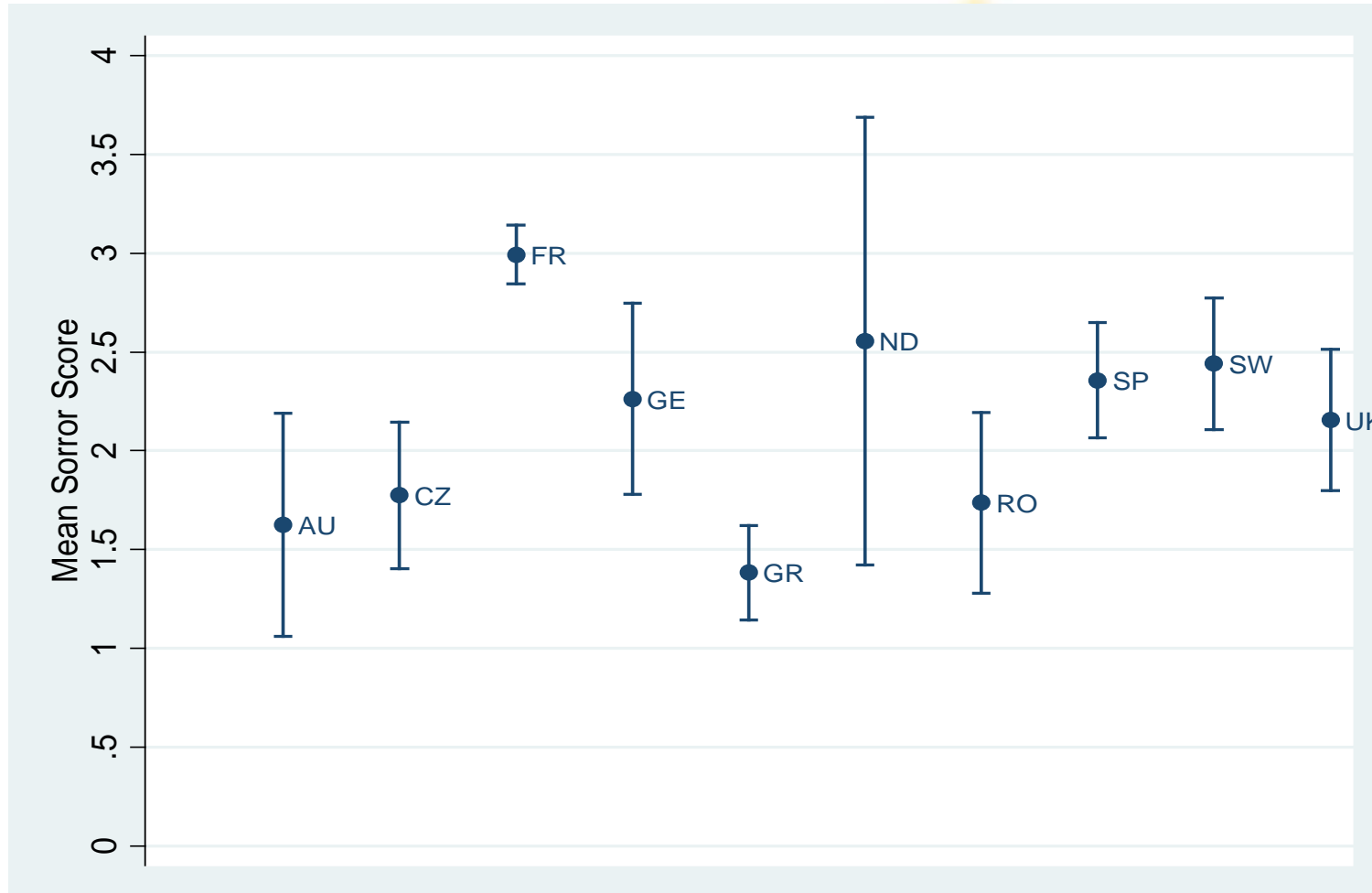
Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI)

KOMORBIDITÄT	PUNKTESCORE
KHK, Myocardinfarkt, Kongenitale Herzfehler , Ejektionsfraktion $\leq 50\%$	1
Herzrhythmusstörungen	1
Herzfehler	3
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Milde Lungenerkrankung	0
Moderate Lungenerkrankung	2
Schwere Lungenerkrankung	3
Milde Lebererkrankung	1
Moderate-schwere Lebererkrankung	3
Moderate-schwere Nierenerkrankung	2
Primärer solider Tumor	3
Diabetes mellitus	1
Rheumatologische Erkrankungen	2
Peptische Ulzera	2
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1
Adipositas	1
Infektionen	1
Psychiatrische Erkrankungen	1

0...low risk; 1-2...intermediate risk; ≥ 3 ...high risk

Modifiziert nach Sorror; Blood, 2005

Co-morbidities in MDS in different European countries



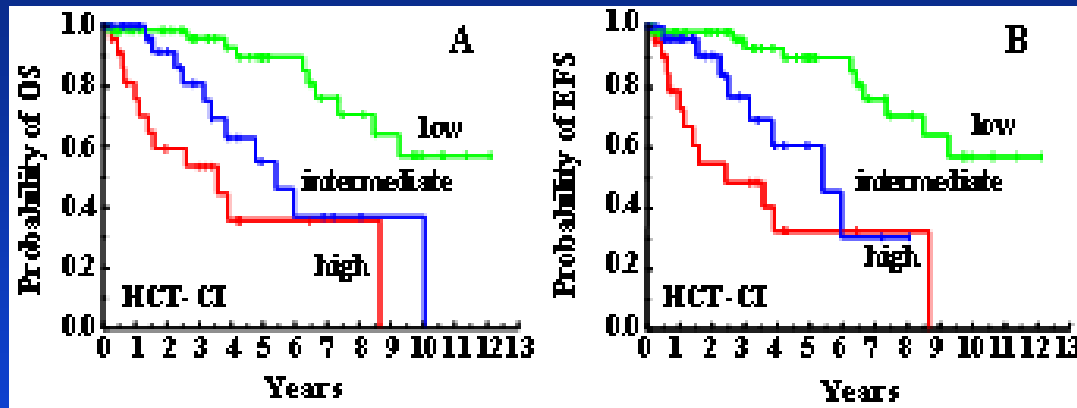
Sorrow-score: mean 2.4, median 2, range (0 to 11); 0...low risk; 1-2...intermediate risk; ≥ 3 ...high risk

Komorbiditäten bei österreichischen MDS-Patienten bei der Erstdiagnose (n=419)



Komorbidität (nach Sorrow-Index)	N (%)	Komorbiditäten im Detail
Herzerkrankungen	128 (30,6)	Myokardinfarkt, n=38; KHK ohne Infarkt, n=23; Kardiomyopathie, n=15; Arrhythmie, n=40; Herzklappenerkrankungen, n=12;
Gefäßerkrankungen	50 (12,0)	A. carotis interna Stenose n=28; pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) n=22
Diabetes mellitus	47 (11,2)	ohne Endorganschädigung n=35; mit Endorganschädigung n=12
Zusätzliche Krebserkrankungen	35 (8,4)	
Ulcus im GI	26 (6,2)	
Chronische Lungenerkrankung	17 (4,1)	mittelgradig, n=16; schwer, n=1
Lebererkrankung	14 (3,3)	mittelgradig, n=9; schwer, n=5
Psychische Störungen	12 (2,9)	
Rheumatologische Erkrankungen	9 (2,2)	Connective tissue disease n=7; other, n=2
Infektion	8 (1,9)	
Nierenerkrankung	7 (1,6)	
Adipositas	6 (1,4)	
Demenz	6 (1,4)	
Hemiplegie	3 (0,7)	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	2 (0,5)	

Comorbidity as Prognostic Variable in MDS: Comparative Evaluation of the HCT-CI and CCI in a Core Data Set of 419 Patients of the Austrian MDS Platform.



Low-risk 53%
Intermediate-risk 27%
High-risk 20%

Comorbidities are an independent prognostic factor for OS and EFS in uni- & multivariate analyses.

Score		Overall survival (OS)	Event-free survival (ES)	AML-free Survival (AFS)
HCT-CI	Univariat	P<0.05	P<0.05	n.s.
	Multivariat	P<0.05	P<0.05	n.s.

Komorbiditäten – Strukturierte Erfassung

- λ Am besten zeitnahe an der Patientenvorstellung
- λ Einige Scores sind auch retrospektiv aus den Charts erfassbar
- λ Komorbiditäten sollten von Tumor-bedingten Komplikationen unterschieden werden

Comorbidity scales in geriatric oncology

Index	Items	Endpoint	Comment	Reference
Charlson Comorbidity Index (CCI)	19 conditions weighted 1-6	1-yr mortality in hospitalized internal medicine patients	Simple most widely used in oncology; under-detects significant ailments like anemia, decreased lung function	Charlson 1987
CCI age	Each decade 50+, add 1 point	5-yr mortality in surgery patients	Composite index	Charlson 1994
Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)	13 organ systems weighted 0-4		Detailed and comprehensive list of diseases	Linn 1968
Cumulative Illness Rating Scale-geriatric (CIRS-G)	14 organ systems rated 0-4 (weighted)	Geriatric outpatients	Adapted for elderly	Miller 1992
Satariano	Myocardial infarction, other types of heart disease, diabetes, other forms of cancer and respiratory, gallbladder, liver conditions	3-yr survival in 936 breast cancer patients based on SEER registry	Simple, qualitative valuation	Satariano 1994
Kaplan-Feinstein	12 ailments weighted including functional activity (“locomotive impairment”), “alcohol” and “miscellaneous”	5-yr survival in diabetes mellitus	Composite index	Kaplan-Feinstein 1974
ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation - 27)	27 items; 12 organ systems rated weighted 1-3 (severe, moderate, mild)	OS in cancer patients	Composite index	Bang 2000
Index Of Coexisting Disease (ICED)	Includes 14 diseases (0-4) and a functional index of 12 conditions (0-2)	2-yr survival in breast cancer patients	Composite index	Greenfield 1987
Prognostic Index	Composite index based on 12 items (age, sex, self-reported comorbidity, functional measures)	4-yr mortality established in community-dwelling US adults	So far not validated in oncology patients	Lee 2006

Charlson Comorbidity Scale

Komorbidität	Punkte	Bewertung
Myokardinfarkt (1)	1	
Herzinsuffizienz (2)	1	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (3)	1	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (4)	1	
Demenz (5)	1	
Chronische Lungenerkrankung (6)	1	
Kollagenose (7)	1	
Ulkuskrankheit (8)	1	
Leichte Lebererkrankung (9)	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) (10)	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung (11)	2	
Diabetes mellitus (12)	2	
Solider Tumor ohne Metastasen (13)	2	
Leukämie (14)	2	
Lymphom, multiples Myelom (15)	2	
Mässig schwere und schwere Lebererkrankung (16)	3	
Solider Tumor mit Metastasen	6	
AIDS	6	
GESAMTPUNKTE		

Outcome	Categories (points)			
	0	1-2	3-4	≥5
1-year mortality (%)	12	26	52	85
Death due to cm (%)	8	25	48	59

Advantage: valid, simple, wide used, obtainable retrospectively from charts
Disadvantage: tumours represent relevant item, ceiling effect, relevant cm not included

Charlson, 1987

Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI); Sorrow-Index

KOMORBIDITÄT	PUNKTESCORE
KHK, Myocardinfarkt, Kongenitale Herzfehler , Ejektionsfraktion $\leq 50\%$	1
Herzrhythmusstörungen	1
Herzfehler	3
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Milde Lungenerkrankung	0
Moderate Lungenerkrankung	2
Schwere Lungenerkrankung	3
Milde Lebererkrankung	1
Moderate-schwere Lebererkrankung	3
Moderate-schwere Nierenerkrankung	2
Primärer solider Tumor	3
Diabetes mellitus	1
Rheumatologische Erkrankungen	2
Peptische Ulzera	2
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1
Adipositas	1
Infektionen	1
Psychiatrische Erkrankungen	1

0...low risk; 1-2...intermediate risk; ≥ 3 ...high risk

Modifiziert nach Sorrow; Blood, 2005

Komorbidität - Cumulative illness rating scale for geriatricians (CIRS-G)

14 Organsysteme

Beeinträchtigung nach Schweregrade gewichtet von 0-4 (ähnlich CTC-Kriterien)

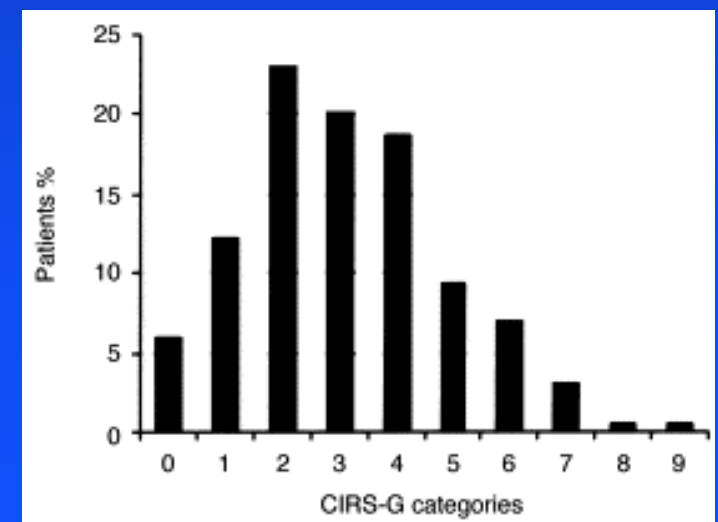
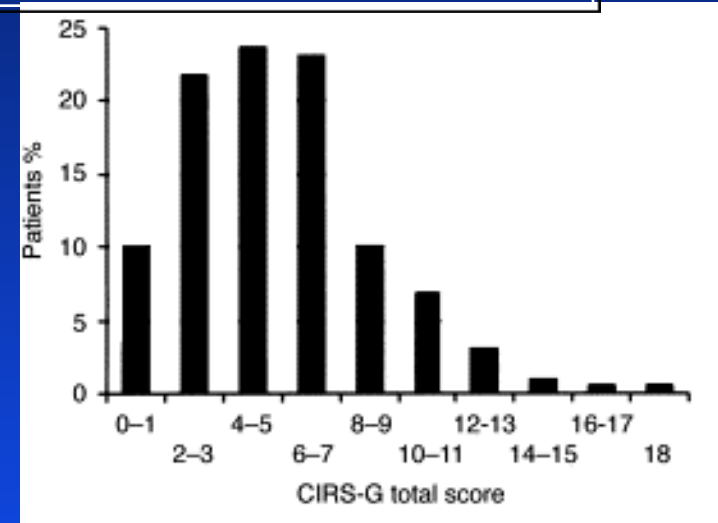
- 0 Punkte keine Beeinträchtigung
- 1 Punkt leichte Beeinträchtigung, exzellente Prognose
- 2 Punkte mittelstarke Beeinträchtigung oder Behinderung
- 3 Punkte schwere/dauerhafte Beeinträchtigung oder schwer kontrollierbare Symptome
- 4 Punkte schwerste Beeinträchtigung, Organversagen oder maligne Erkrankung

Komorbidity - Cumulative illness rating scale for geriatricians (CIRS-G)

λ Erfordert mehr Erfahrung als Charlson Scale
λ Ergebnis

- Total score
- Total number of categories
- Number of categories at level 3 severity
- Number of categories at level 4 severity

Ca. 40% Grad 3 & 4 Komorbidität



Komorbiditäten – Zusammenfassung

- λ Ältere mit MDS nehmen zu
- λ Die individualisierte Einschätzung und Therapieplanung ist essentiell (personalized medicine)
- λ CM sind bei MDS relevant
 - Prognose
 - Therapieplanung
 - Prediktor der Therapieverträglichkeit?
 - Synergie mit Tumorbiologie?



**THE 11TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
MYELODYSPLASTIC SYNDROMES**

EDINBURGH, UK, MAY 18 – 21, 2011

www.kenes.com/mds





SIORG

**INTERNATIONAL SOCIETY OF GERIATRIC
ONCOLOGY (SIORG)**

www.siog.org/

**Empfehlungen zur Therapie bei Älteren z.B.
Nieren- oder Herzinsuffizienz**

Task force MDS ist geplant

**INTERNATIONAL SOCIETY OF GERIATRIC
ONCOLOGY (SIORG)**

11th Int. Congress, Paris, Nov. 4-5, 2011

Kontakt Österreich: reinhard.stauder@i-med.ac.at

Kontakt Deutschland: U. Wedding, Jena