

Ausführungen zum Vortrag: „Möglichkeit und Grenzen der Chemotherapie bei geriatrischen Patienten“ gehalten am 2.10.2010 im Rahmen der Jahrestagung 2010 der DGHO in Berlin

Priv.-Doz. Dr. Ulrich Wedding

Therapieentscheidungen in der Onkologie basieren auf den Charakteristika dreier Bereiche. Zum einen auf den Charakteristika der Krebserkrankung, wie Stadium, Grading, Rezeptorstatus, molekularem Profil, etc. Zum zweiten auf Charakteristika der Therapie, dem Nebenwirkungsprofil, so ist eine allogene Blutstammzelltherapie, eine Induktionschemotherapie bei AML, anders zu bewerten, als eine Monochemotherapie oder eine Hormontherapie. Zum dritten auf Charakteristika der Patienten. In letzterem Bereich finden sich am häufigsten unterschiede zwischen jungen und alten Patienten.

Die nachfolgende Präsentation stellt die zukünftige demographische Entwicklung dar, geht auf Beispiele für Unter- und Übertherapie alter Patienten mit Krebserkrankungen ein, erklärt den Stellenwert des Geriatrischen Assessments in dieser Population. Insbesondere werden aktuelle Daten zum Stellenwert des Assessments zur Prädiktion von chemotherapie-assoziiertes Toxizität berichtet, wie sie auf der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurden. Abschließend erfolgen aktuelle Empfehlungen.

Basierend auf den Daten des statistischen Bundesamtes erfolgte die Vorausberechnung der Bevölkerungsentwicklung im Segment der 60-Jährigen und älteren ausgehend vom Jahr 2005 bis in das Jahr 2030. Bei abnehmender Gesamtbevölkerungszahl wird die absolute und relative Häufigkeit alter Menschen jedoch zunehmen, so wird die Zahl der 80-89 Jährigen von 3,0 auf 4,8 Mio. ansteigen und die Zahl der 90 Jährigen und älteren von 0,5 auf 1,4 Mio, jeweils vom Jahr 2010 bis in das Jahr 2030. Die Inzidenz der Krebserkrankungen steigt altersabhängig deutlich an. Beide Entwicklungen zusammen genommen führen dazu, dass sich die Zahl alter Menschen mit Krebserkrankungen deutlich erhöhen wird. Exakte Berechnungen für Deutschland existieren nicht, Smith und Kollegen haben aber für die US Berechnungen durchgeführt und diese 2010 im Journal of Clinical Oncology publiziert. Die Auswertung der EURO CARE-4 Daten durch Quaglia und Kollegen zeigt, dass die Verbesserung der relativen 5-Jahres-Überlebensraten insbesondere im Segment der 50-69 Jährigen und deutlich geringer im Segment der 70-89 Jährigen ausfällt. Anstrengungen die Effektivität der Verbesserung der Heilungschancen im Rahmen von Krebserkrankungen sollten daher in besonderem Maße alte Patienten in den Blick nehmen.

Die von Hasford und Mitarbeitern durchgeführte Analyse zeigt, dass alte Patienten mit CML in geringerem Umfang mit der neuen, deutlich effektiveren und nicht toxischeren Therapie mit Imatinib behandelt werden als junge Patienten. Dies ist ein Beispiel für die Unterbehandlung alter Patienten, eine Altersdiskriminierung. Kahn und Kollegen zeigten aktuell, dass der Anteil der Patienten die eine adjuvante Chemotherapie im Stadium III nach Diagnose eines Kolonkarzinoms abbrechen, mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Muss und Mitarbeiter zeigen, dass Patientinnen im Alter von 65 Jahren und mehr nur dann von einer adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms mit einer Verbesserung des Überlebens profitieren, wenn es sich um eine hormon-rezeptor-positive Erkrankung handelt. Außerdem sind die Behandlungsergebnisse besser, wenn eine Standardtherapie, AC oder CMF, eingesetzt wird, als wenn eine weniger toxische Therapie, z.B. Capecitabine eingesetzt wird. Diese Erkenntnis war bisher von Registeranalysen berichtet worden, ist allerdings bisher unzureichend in Therapieempfehlungen und die aktuelle Praxis eingeflossen.

Zurückhaltung in der Therapie älterer Patienten mit Krebserkrankungen kann auf 3 verschiedenen Ebenen basiert sein. Zum einen auf der medizinischen Ebene, mit dem Argument, dass ältere Patienten eine höhere Toxizität erfahren, oder dass sie auf Grund begleitender Erkrankungen keinen oder einen geringeren Nutzen durch die Therapie haben. Zum zweiten auf der Einstellung des Arztes oder des Patienten und zum Dritten auf Grund politischer oder ethischer Argumente, dass die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr höher seien, dass das qualitätsadjustierte Überleben geringer sei, oder mit dem Argument, dass ältere Patienten bereits ihre Chance hatten und die begrenzten Ressourcen jungen Patienten zur Verfügung stehen sollen.

Alte Menschen sind eine sehr heterogene Population, während es 90-Jährige gibt, die sportlich fit sind und an Turnieren teilnehmen, sind andere in den basalen Aktivitäten des täglichen Lebens auf Hilfe angewiesen. In der Onkologie wurde dieser Heterogenität durch die Erfassung des Karnofsky-Performance-Status (KPS) Rechnung getragen, die Geriatrie verwendet sehr viel umfangreichere Instrumente. Überträgt man das in der Geriatrie etablierte Geriatriischen Assessments auf die Situation alter Patienten mit Krebserkrankungen, so ist die Frage, ob es Veränderungen entdeckt, ob diese neu sind, ob diese Informationen prognostische oder für Therapieentscheidungen von Bedeutung sind, und ob die Integration des Assessments in die onkologische Betreuung letztlich zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse, sprich der Lebensqualität und / oder der Lebenslänge führt. Anhand einer in einer onkologischen Schwerpunktpraxis durchgeführten Erhebung konnten wir zeigen, dass ein solches Assessment auch im Rahmen der ambulanten Betreuung praktikabel ist.

Marine Extermann stellte auf der diesjährigen ASCO-Tagung die Ergebnisse der CRASH Studie erstmals vor. Der Beitrag wurde als Vortrag angenommen. Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Studie. Primärer Endpunkt war das Auftreten von Grad 4 hämatologischer Toxizität oder einer Grad 3-4 nicht hämatologischen Toxizität. Die Patienten konnten nur eingeschlossen werden, wenn sie mit einem publizierten Therapieregime, dessen Toxizitätsdaten bekannt waren behandelt wurden. Diese waren über den MAX-2 Score (Extermann et al. 2004) vergleichbar. Eine Reihe unabhängiger Variablen, u. a. des geriatrischen Assessments, wurde auf seine Fähigkeit zur Prädiktion des primären Endpunkts untersucht. 585 Patienten wurden eingeschlossen, 518 waren auswertbar, das mediane Alter betrug 76 Jahre, 23 unterschiedliche Tumorerkrankungen wurden mit 121 verschiedenen Therapieregimen behandelt. 32% der Patienten hatten eine Grad 4 hämatologische Toxizität, 52% eine Grad 3-4 nicht-hämatologische Toxizität und 68% mindestens eine von beiden. Hämoglobin, Albumin, Creatinine-Clearance und das Vorliegen von schweren Komorbiditäten im CIRS-G Score waren die besten Prädiktoren der Gesamt-Toxizität. Allerdings lies sich keine überzeugenden Modell etablieren, so dass die Autoren basierend auf früheren Daten, getrennte Modelle für die Prädiktion der hämatologischen und die nicht-hämatologischen Toxizität berechneten. Beste Prädiktoren der hämatologischen Toxizität (Grad 4) waren der diastolische Blutdruck, Albumin, LDH und Einschränkungen in den Instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL). Beste Prädiktoren der nicht-hämatologischen Toxizität (Grad 3-4) ECOG-PS, Hämoglobin, Albumin, MMS, selbst eingeschätzter Gesundheitszustand, MNA und schwere Komorbiditäten im CIRS-G. Auf Grund der Bedeutung der unterschiedlichen Prädiktoren wurden diese mit einem Punktwert gewichtet. Daraus ergibt sich ein Modell, das Patienten mit niedrigem, intermediär-niedrigem, intermediär-hohem und hohem Risiko jeweils für das Auftreten einer Grad 4 hämatologischen bzw. einer Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizität erkennt. Eine ähnliche Studie wurde von Hurria und Mitarbeitern durchgeführt und ist ebenso zur Präsentation als Vortrag im Rahmen der 2010er Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology angenommen wurde. Sie identifizierten verschiedene Variable als Prädiktoren für Toxizität und gewichteten diese

entsprechend ihrer Relevanz. Dies führte zu einem ähnlichen Modell wie die Arbeiten von Extermann und Kollegen, mit dem es möglich ist, alte Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko für das Auftreten von Toxizitäten im Rahmen einer Chemotherapie zu identifizieren. In wie weit diese Einschätzung zu einer Änderung der Therapieentscheidung oder zu einer Anpassung der supportiven Therapie geführt hätte, ist offen.

Bereits 2006 publizierten Nicole Kuderer und Mitarbeiter eine beachtenswerte Arbeit, die zeigte, dass das Vorliegen und die Zahl der Komorbiditäten ganz wesentlich das Risiko bestimmt im Rahmen einer febrilen Neutropenie zu sterben. Es steigt mit zunehmender Zahl der Komorbiditäten sowohl für Patienten mit nachgewiesener Infektion als auch für solche ohne nachgewiesene Infektion an.

Die meisten Parameter des Geriatriischen Assessment sind assoziiert mit der Lebensqualität der Patienten. Patienten mit Einschränkungen im Geriatriischen Assessment haben eine schlechtere Lebensqualität. Dies konnte die eigene Arbeitsgruppe jeweils für IADL-Einschränkungen, das Vorliegen von Symptomen einer Depression und für Komorbiditäten zeigen. Die Daten sind in einer Übersichtsarbeit des European Journal of Cancer zusammengefasst worden.

Veronique Girre und Mitarbeitern konnten zeigen, dass die Kenntnis der Ergebnisse des Assessments bei 38,7% der Patienten zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führte.

Zusammenfassend konnte bisher gezeigt werden, dass der Einsatz des geriatrischen Assessments in der Onkologie Veränderungen entdeckt, dass diese Veränderung gegenüber dem bisherigen Vorgehen neu sind, dass sie prognostisch relevant sind für das Überleben (nicht dargestellt), die Toxizität, den frühen Therapieabbruch und die Lebensqualität der Patienten. Die Ergebnisse können zu einer Veränderung des Behandlungsplans führen. Offen ist, ob der Einsatz des Geriatriischen Assessments mit den daraus resultierenden Maßnahmen zu einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Lebenslänge der Patienten führt. Ziel ist es, die Einteilung alter Patienten mit Krebserkrankung in Zukunft assessmentgestützt vornehmen zu können, in fitte alte Patienten die mit einer Standardtherapie, wie sie für jüngere Patienten etabliert wurde behandelt werden können („go-go“), in eine Gruppe von Patienten mit Einschränkungen, die spezieller Therapieprotokolle bedarf („slow-go“) und in eine Gruppe von stark eingeschränkten Patienten, die von einer primär palliativmedizinisch ausgerichteten rein supportiven Therapie profitieren („no-go“).

Entsprechende Empfehlungen zum Vorgehen und zum Einsatz des Geriatriischen Assessments sind von der Task Force Cancer in the Elderly der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) aktuell publiziert worden.