

„Geriatrische Onkologie in der ambulanten Praxis“

Autor:

Dr. med. Burkhard Otremba,
Facharzt für Innere Medizin Hämatologie/Onkologie u. Palliativmedizin
Onkologische Praxis Oldenburg/Delmenhorst,
Grüne Str. 11, 26121 Oldenburg
Telefon 0441.770598-0
Fax 0441.770598-10
otremba@onkopraxis-oldenburg.de

Zunächst möchte ich meine potentiellen Interessenkonflikte offen legen. Als Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der IN-GHO-Initiative, die in diesem Vortrag mehrfach erwähnt wird, habe ich Beratungshonorare erhalten sowie Fahrtkostenerstattung zu den entsprechenden Sitzungen. Die IN-GHO-Initiative wird unterstützt durch die Fa. Ortho Biotech, Division of Janssen-Cilag GmbH (Verweis auf Dia 2).

Die Behandlung betagter Patienten in der onkologischen Schwerpunktpraxis oder in der Klinikambulanz erhält eine zunehmende Bedeutung aufgrund der demographischen Veränderung unserer Bevölkerung mit zunehmendem Alter der Patienten. Die Besonderheiten und die praktische Ausgestaltung der Behandlung in der ambulanten Praxis soll in diesem Vortrag dargestellt werden. Es wird zunächst anhand eines Fallbeispiels in die Problematik eingeführt, danach wird die spezielle Studien- und Evidenzlage in dieser Situation beleuchtet, die die Fragestellung für diesen konkreten Fall deutlich macht. Im weiteren Verlauf des Vortrages wird über die IN-GHO-Initiative und das von ihr ausgelöste Patientenregister berichtet. Es wird in diesem Zusammenhang ein geriatrisches Assessment-Tool vorgestellt werden, mit dessen Hilfe man die Behandlungsmöglichkeiten von betagten onkologisch erkrankten Patienten besser abschätzen kann. Die Fallvorstellung wird dann fortgesetzt mit dem weiteren Therapieverlauf der vorgestellten Patientin und es wird ein Fazit gezogen (Dia 3).

Fallvorstellung:

Es handelt sich um eine Patientin H. S., geboren am 12.04.1929, die im August 2003 (somit im Alter von 74 Jahren) erstmals in unserer Praxis vorstellig wurde. Es wurde ein diffus großzelliges B-NHL links cervical gelegen vom Stadium 1 b nach Staging-Untersuchung diagnostiziert. Die bestehenden Komorbiditäten bei der Patientin waren ein Diabetes mellitus, der unter Medikamenten ebenso gut eingestellt war wie der begleitende Hypertonus. Es erfolgt dann von August bis Dezember 2003 die Therapie, zunächst mit einer Vorphase mit Vincristin und Prednisolon. Bei hochzervikalem Sitz kam auch die einmalige intrathekale Prophylaxe mit 15 mg MTX und nachfolgend eine kurativ intendierte Chemo-/Immuntherapie nach dem R-CHOP-Schema mit Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Adriblastin und Prednison zur Anwendung. Es resultierte eine komplette Remission. Von Januar 2004 bis März 2010 ergab sich eine unauffällige Tumornachsorge.

Im März 2010 stellte sich die Patientin erneut im Rahmen der Nachsorge vor. Hierbei fanden sich erneut pathologische Lymphome links cervical. Es erfolgte eine PE zur Histologiegewinnung und im Rahmen des weiteren Stagings die Diagnose eines Rezidivs eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms vom Stadium 3 a nach der Ann-

Arbor-Klassifikation mit links cervical gelegenen Lymphknoten sowie weiteren Lymphknotenschwellungen retroperitoneal, paraaortal und mesenterial (Dia 4).

In diesem Zusammenhang steht man vor folgenden Problemen, bzw. muss sich folgende Fragen stellen:

Handelt es sich um ein Spätrezidiv oder um einen Zweittumor?

Die Patientin ist inzwischen 81 Jahre alt, die Komorbiditäten sind geblieben, allerdings hat sie bereits eine Chemo-/Immuntherapie vor sechs Jahren hinter sich gebracht. Der Behandlungsbedarf ist gegeben durch Bauchbeschwerden. Es stellt sich die Frage nach dem Therapieschema. Die kumulative Adriamycindosis wäre bei der erneuten Gabe des zunächst erfolgreichen R-CHOP-Regimes überschritten, sodass dies nicht in Frage kommt.

Gibt es Studien in dieser Situation, an der die Patientin teilnehmen könnte?

Sind überhaupt Studienergebnisse vorhanden in dieser Situation (Rezidiv bei einer älteren Patientin eines diffus großzelligen B-Zell-NHLs)?

Gibt es überhaupt Evidenz für die erneute Behandlung einer Patientin mit Rezidiv in dieser Altersgruppe (Dia 5)?

Bei der aktuellen Recherche zum Vortrag ergab sich, dass es im deutschsprachigen Raum aktuell für die konkrete Situation der Patientin im Rezidiv in diesem Alter keine verfügbare Studie gibt, in die die Patientin eingeschlossen werden könnte. Wenn man dann medizinische Datenbanken nach Publikationen untersucht, finden sich zumindest zwei neuere Publikation, z. B. von Ishii et al.: „VNCOP-B + Rituximab in elderly patients with aggressive NHL“. Arch.Gerontol.Geriatr.2010,51 (2) 209–15 und eine Übersichtsarbeit Caimi et al.: NHL in the elderly. Drugs aging 2010, 27 (3); 211–38. Bei weltweiter Suche sind unter Clinicaltrials.gov drei Studien zu finden, die konkret auf die Situation unserer Patientin angewendet werden könnten. Hierbei handelt es sich um eine Studie unter Einschluss einer Knochenmarktransplantation bei Älteren sowie Studien unter Verwendung von neueren Substanzen jeweils der Phase 1 bzw. 2. Ein Einbringen der Patientin in einer dieser Studie war natürlich kurzfristig nicht möglich - im Übrigen von der Patientin auch nicht gewünscht (Dia 6).

Was kann nun in dieser Situation weiter helfen?

Ausgehend von der Arbeitsgruppe geriatrische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie hat sich die sogenannte Initiative Geriatrische Hämatologie/Onkologie, abgekürzt IN-GHO, gegründet. Die Initiative wird von der Fa. Ortho Biotech, Division of Janssen Cilag GmbH, ohne Einflussnahme auf die Inhalte unterstützt. Die Aufgabe der Initiative ist die Sensibilisierung von Fachkreisen und Öffentlichkeit für das Thema „Krebs im Alter“. Dies soll erreicht werden durch Aufklärung, Fortbildungsmaßnahmen, Dokumentation empirischer Daten und wissenschaftlicher Forschungen in diesem Bereich. Der wissenschaftliche Beirat besteht aus elf Ärzten aus Klinik und Praxis (zum Teil Geriater, zum Teil Onkologen). Die Arbeit wird gefördert durch die DGHO. In dem Beirat finden sich maßgebliche Experten wie im Dia 9 dargestellt (Bezug zu Dia 7, 8 und 9).

Die Behandlung von onkologischen Erkrankungen im Alter stellt besondere Anforderungen an die Therapeuten. Die Prognose und Therapiestrategie bei jüngeren Patienten werden vor allem von Parametern des Tumors bestimmt wie

Krankheitsstadium, Grading, Rezeptorstatus und weitere. Bei älteren Patienten erhöht eine Reihe altersspezifischer Faktoren, wie körperliche, mentale, funktionale und emotionale Einschränkungen die Komplexität der Behandlung. Insbesondere hierdurch stellt sich eine besondere Herausforderung für alle Beteiligten dar, letztendlich auch für die Patienten und ihre Angehörigen (Dia 10).

Neben den rein medizinischen Aspekten, wie z.B. welche Therapie kann dem Patienten zugemutet werden, haben wir hier eine kurative Chance oder behandeln wir rein symptomorientiert, letztendlich auch Kostenfaktoren und ethische Fragen bei der Behandlung älterer Menschen, stehen nicht zuletzt auch Umfeldaspekte im Vordergrund der Behandlung älterer Patienten, wie die Erwartung des Patienten an sein Leben, die Verfügbarkeit von Angehörigen im Falle einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und natürlich auch der zumutbare Mehraufwand, wie regelmäßige Fahrten zum Arzt, Blutbildkontrollen etc. (Dia 11).

Insofern hat sich für die Behandlung älterer Patienten herausgestellt, dass neben dem krankheitsspezifischen Assessment, prognostischen Parametern genauso wichtig das Patienten-Assessment ist. Hierbei wird die Gesamtsituation des Patienten, insbesondere die möglichen Ressourcen und auch die bereits bestehenden Defizite berücksichtigt (Dia 12).

Bei allgemein akzeptiertem Vorgehen des geriatrischen Assessments ist aber auch das entsprechende Tool hierfür noch nicht klar definiert. Die Ziele des Assessments bei alten Patienten mit Krebserkrankungen bestehen zum einen in der Abschätzung der Restlebenserwartung, der Möglichkeit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens tumorbedingter Symptome im Verlauf der Erkrankung vorherzusagen sowie der Wahrscheinlichkeit die Einschränkung der Lebensqualität im Verlauf vorherzusehen. Abgeschätzt werden soll auch die voraussichtliche Verträglichkeit der Therapie; die Möglichkeit, die Therapie zeitgerecht und vollständig durchzuführen (denn nur dann ist sie auch entsprechend wirksam) und eine Abschätzung der Lebensqualitätseinschränkung durch die Therapie und nicht durch den Tumor vorzunehmen (Dia 13). Aus der Literatur ist bekannt, dass das geriatrische Assessment bei onkologischen Patienten je nach verwendeten Methoden ca. 20 bis 60 Minuten Zeitaufwand kostet. Verschiedene Assessmentinstrumente sind hier anwendbar und werden in unterschiedlichen Varianten auch angewendet, sodass ein standardisiertes Vorgehen bislang hier nicht bekannt ist. Es bestehen allerdings hohe Übereinstimmungen der Daten verschiedener Arbeitsgruppen, z. B. aus USA und Italien hinsichtlich der Prävalenz depressiver Syndrome von ca. 24 – 26 % und Einschränkungen in den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens von 56 – 58 % die gefunden werden können und ohne die spezifische Aufarbeitung mit dem Assessment-Tool nicht gefunden worden wären.

Literaturhinweise: Velikova et al, 1999; Extermann and Aapro, 2000; Ingram et al, 2002.

Der Performance Status und die Komorbidität sind nicht assoziiert. Patienten mit einem guten Performance Status nach ECOG oder Karnofsky haben in 9 % Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und in 38 % Einschränkungen in den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (iADL). In 28 % zeigen diese Patienten mit dem guten Performance Status kognitive Einschränkungen und sind zu etwa 32 % depressiv (Repetto et al, 2002). Diese Daten wären ohne die systematische Durchführung eines geriatrischen Assessments

nicht zutage getreten (Dia 14). Die Anforderungen für ein ideales geriatrisch onkologisches Assessment ergeben sich dadurch, dass dieses Assessment möglichst valide, reliabel und objektivierbar sein muss. Bei der Erhebung soll der Datensatz vollständig erhoben werden und es soll eine hohe Trennschärfe, bzw. Diskriminierungsfähigkeit zwischen drei Patientengruppen ermöglicht werden, wie im weiteren dargestellt. Die Erhebung soll standardisiert sein und möglichst elektronisch zu verschlüsseln, um später eine erleichterte statistische Auswertung herbeiführen zu können und natürlich muss der Aufwand von zeitlicher und personeller Seite gering sein und möglichst delegierbar an das medizinische Assistenzpersonal (Dia 15).

Im nun folgenden Bild (Dia 16) findet sich dann die Differenzierung älterer Patienten in drei Gruppen durch das Assessment. In der Gruppe 1 besteht eine Gruppe von Patienten, die unabhängig von fremden Personen leben können und keine wesentliche Komorbidität haben. Hier sollte in jedem Fall über eine lebensverlängernde Behandlung nachgedacht und entschieden werden. In der Gruppe 2, finden sich Patienten, die im Allgemeinen Abhängigkeiten zeigen in ein bis zwei instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens und evtl. zusätzlich ein bis zwei Komorbiditäten haben. Wenn die weitere Lebenserwartung bestimmt wird durch die tumorbedingte Prognose, dann sollte als nächster Entscheidungsschritt überlegt werden, ob die Behandlung so wie vorgesehen toleriert werden kann. Wenn dies bejaht wird, sollte die Behandlung durchgeführt werden, wenn dies verneint wird, käme eher eine palliative Behandlung in Betracht. Und bei denselben Patienten, deren Lebenserwartung vermutlich durch die Begleiterkrankungen bzw. durch die jetzt bereits bestehenden Einschränkungen bedingt ist und nicht durch die tumorbedingte Prognose beeinflusst wird, sollte in jedem Fall ebenfalls eher auf ein palliativ supportives Vorgehen ausgewichen werden. Und schließlich gibt es die Gruppe 3, im Sprachgebrauch auch gebrechlich oder frail, mit Abhängigkeiten in größer als einer Aktivität des täglichen Lebens oder mit mehr als drei Komorbiditäten bei denen wahrscheinlich eine Behandlung mehr Schaden als Nutzen anrichten würde, sodass hier ein rein supportiv palliatives Vorgehen gerechtfertigt ist.

Die IN-GHO-Initiative hat auf der Grundlage dieser Überlegung einen Vorschlag erarbeitet zur systematischen Durchführung des geriatrischen Assessments bei älteren onkologisch erkrankten Patienten. Die Assessment-Tools wurden zusammengestellt und ein sogenanntes Patientenregister ins Leben gerufen. Hierbei wurden systematisch Daten von beteiligten Ärzten in Praxis und Klinik erfasst, um eine möglichst breite Darstellung der Behandlungsrealität in Deutschland zu erhalten. Das IN-GHO-Patientenregister strukturiert sich in einer Ausgangserhebung, bei der Stammdaten, Vorgeschichte, Therapieentscheidung erhoben werden sowie der Patientenstatus mit folgenden Assessment-Tools festgestellt wird: Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (iADL), der Timed-Up & Go-Test als Sturztest und Mobilitätstest, der MMSE (Mini Mental Status Exam), der Charlson-Komorbiditäts-Score und der SCID zur Abfrage einer depressiven Situation. Es erfolgte dann eine Verlaufserhebung ca. 8 bis 12 Wochen nach der Ausgangserhebung. Hierbei wurden vor allen Dingen der Therapieverlauf für die Therapiebeurteilung sowohl durch Patienten als auch Arzt erfasst sowie der Patientenstatus für das Assessment-Tool ADL und iADL. Schließlich erfolgte sechs Monate nach der Ausgangserhebung die Abschlusserhebung bei dem eine allgemeine Beurteilung des Patientenstatus erfolgte sowie eine Beurteilung des Therapieergebnisses und eine Darstellung von evtl. aufgetretenen Nebenwirkungen. Weitere Assessments wurden hier nicht durchgeführt (Dia 17).

Im Folgenden sehen Sie einen kurzen Screenshot der Ausgangserhebung (Dia 18) sowie die verschiedenen Punkte, die bei den Aktivitäten des täglichen Lebens ADL (Dia 19) bzw. bei den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens iADL (Dia 20) abgefragt werden.

Im Dia 21 sehen Sie eine schematische Darstellung des Timed-Up & Go-Test als Möglichkeit die Mobilität und das Sturzrisiko eines Patienten zu beurteilen. Der auf einem Stuhl sitzende Patient wird aufgefordert aufzustehen, drei Meter gerade aus zu gehen, sich dann umzudrehen und sich erneut auf den Stuhl wieder hinzusetzen. Diese Übung sollte bei gesunden, fitten Patienten nicht länger als 10 Sekunden dauern, in einer Zeitspanne von 11 bis 20 Sekunden gilt der Patient als eingeschränkt und bei einer Zeitdauer von > 20 Sekunden für die Übung als erheblich eingeschränkt und somit auch wenig mobil und sturzgefährdet.

Im Dia 22 sehen Sie die Auflistung des sogenannten Charlson-Score. Hier werden Komorbiditäten mit weiteren Erkrankungen erfasst und entsprechend ihrer Bedeutung gewichtet und einem Punkt-Score-System versehen.

In Dia 23 erneut ein Screenshot des IN-GHO-Patientenregisters wie dann der Charlson-Score eingegeben werden muss mit dem Hinweis, dass auch ein entsprechender elektronischer Link zur Verfügung steht, mit dem man den Score dann auch richtig eintragen kann(Dia 23).

Im Dia 24 sehen Sie die Fragen des Kognitionstests MMSE (Mini mental Status Exam).

Durch diese Erhebung der Patientencharakteristika und die Eingruppierung des Patienten anhand dieser Assessment-Tools erfolgt unserer Meinung nach eine objektivere Beurteilung des möglichen Therapieerfolges bei älteren Patienten mit Tumoren. So ist es auch bei unserer Patientin im Rahmen dieses Assessments dazu gekommen, dass die Patientin keine wesentlichen Einschränkungen in den Assessment-Tools hatte, sodass wir aufgrund der Therapiebedürftigkeit und der Aggressivität des Tumors gemeinsam mit der Patientin entschieden haben, eine Behandlung durchzuführen. Wie schon oben näher dargestellt, war in dieser Situation natürlich ein streng evidenzbasiertes Vorgehen schwierig. Wir entschieden uns hier aufgrund guter Erfahrungen und auch andernorts bereits publizierter Ergebnisse zu einer Behandlung mit Bendamustin und Rituximab. Die Patientin erhielt von April bis August 2010 fünf Kurse, dann mussten wir einen Abbruch vornehmen bei zunehmender hämatologischer Toxizität mit Leukopenie, Thrombopenie, Anämie sowie einem zunehmenden Fatigue-Syndrom. Klinisch kam es zu einer sehr guten partiellen Remission – möglicherweise kompletter Remission. Neben den bereits erwähnten Nebenwirkungen traten zunehmend flächige Verdichtungen in beiden Lungenoberlappen im Computertomogramm auf, am ehesten im Sinne einer Pneumonitis. Ohne weitere Therapie waren diese allerdings jetzt rückläufig. Aktuell geht es der Patientin gut. Ein Rezidiv ist noch nicht wieder eingetreten (Dia 25).

Zusammenfassend möchte ich somit betonen, dass auch ältere Patienten mit hämatologisch/onkologischen Erkrankungen prinzipiell zu behandeln sind. Eine Abschätzung von Nutzen und Risiko in der Behandlung kann durch ein geriatrisches

Assessment in der Praxis relativ sicher erfolgen. Auch in der ambulanten Arztpraxis oder in der Klinikambulanz sind die von uns vorgestellten Assessment-Tools der IN-GHO-Initiative gut und schnell (ca. 20 min. Zeitbedarf) durchführbar.

Aus unserer Sicht sind Datenerhebungen, in wie fern ältere Patienten behandelt werden und vor allen Dingen wie sie behandelt werden, wichtig, sodass das Patientenregister der IN-GHO-Initiative, welches bislang schon mit fast 3.000 Patienten gefüllt ist, wichtige Hinweise hierauf geben wird. In der Konsequenz soll nach der Datenerhebung auch eine Aufarbeitung erfolgen mit dem Ziel, vielleicht in Zukunft spezielle Studien für ältere Patienten anzubieten (Dia 26).