

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. R. Kreienberg

Wertigkeit eines geriatrischen Assessments in der Chemotherapie der
älteren onkologischen Patientin

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Raphaela Simone Groh

Geboren am 14.01.1983 in Schwäbisch Hall

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Kreienberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Nikolaus

Tag der Promotion: 19.10.2012

Meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	I
Abkürzungen	II
1. Einleitung	
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Probleme älterer onkologischer Patienten	2
1.3. Geriatrisches Assessment	6
1.4. Geriatrisches Assessment in der Onkologie	7
1.5. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	12
2. Patienten und Methoden	
2.1. Patienten	13
2.2. Methoden	15
3. Ergebnisse	
3.1. Toxizitäten und Verlauf	22
3.2. Ergebnisse des geriatrischen Assessments	26
3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	55
4. Diskussion	
4.1. Diskussion der angewendeten Methoden	58
4.2. Bisherige Erkenntnisse	58
4.3. Kognition, MMSE und DemTect	60
4.4. Depression, GDS	63
4.5. Selbständigkeit und funktioneller Status, Barthel-Index und IADL	65
4.6. Karnofsky-Index	68
4.7. Komorbiditäten, Charlson-Index und Anzahl der Nebendiagnosen	70
4.8. Polymedikation	72
4.9. Schlussfolgerung und Ausblick	74
5. Zusammenfassung	79
6. Literaturverzeichnis	81

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BFI	Brief Fatigue Inventory
BI	Barthel Index
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
CRASH	The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients
CTC	Common Toxicity Criteria
DemTect	Demenz-Detektionstest
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IADL	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MILES	Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study
MMSE	Mini-mental state examination
MNA	Mini-nutritional Assessment
NCI	National Cancer Institute

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

In den letzten Jahren ist die Prävalenz an Krebserkrankungen in der Bevölkerung stark angestiegen. Das Robert-Koch-Institut spricht von einem Anstieg der Prävalenz gegenüber 1990 insgesamt um etwa 35% bei den Frauen und 80% bei den Männern [69]. Als Grund für diese Entwicklung werden verbesserte Überlebensaussichten für viele Krebsarten und der gestiegene Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung angesehen, da Alter für viele Krebserkrankungen als Hauptrisikofaktor gilt. Das mediane Erkrankungsalter liegt in der Bundesrepublik Deutschland bei derzeit fast 70 Jahren. Als Folge dieser Entwicklungen wird der Anteil älterer Patienten, die chemotherapeutisch behandelt werden, zunehmen. Die altersabhängige Prävalenz von Krebserkrankungen ist in Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

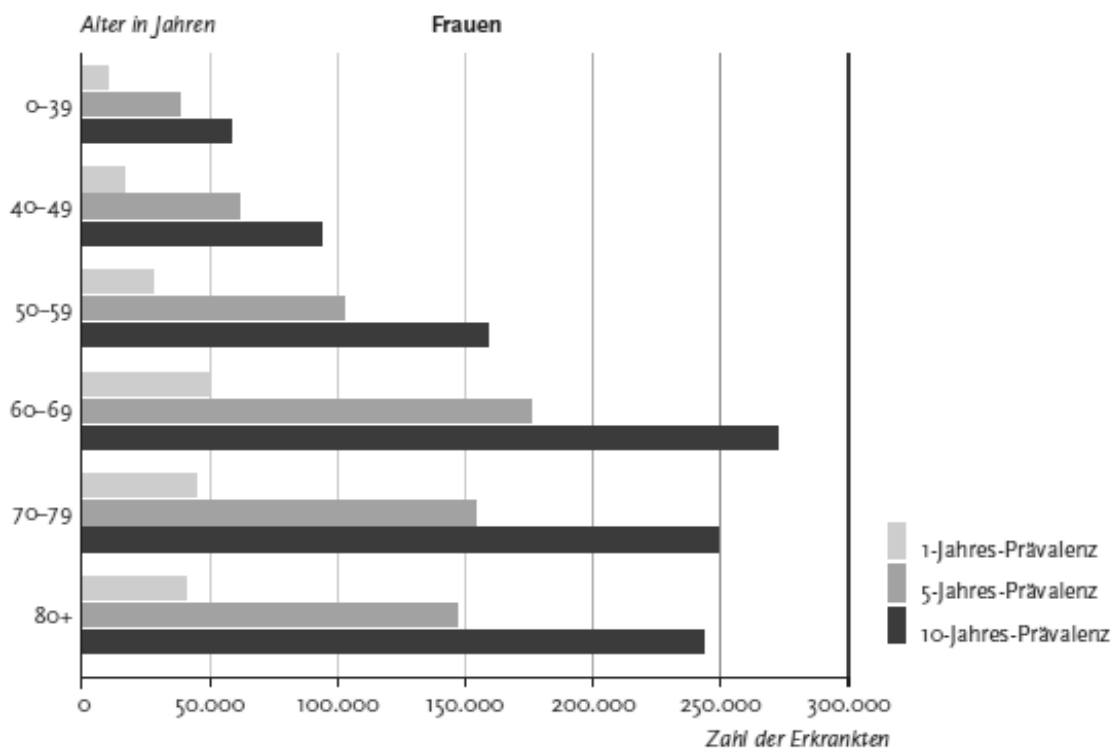


Abbildung 1: 1-, 5- und 10 Jahres Prävalenz ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ausgabe 10) C00-C97 (bösartige Neubildungen) ohne C44 (sonstige bösartige Neubildungen der Haut) bei Frauen [69]

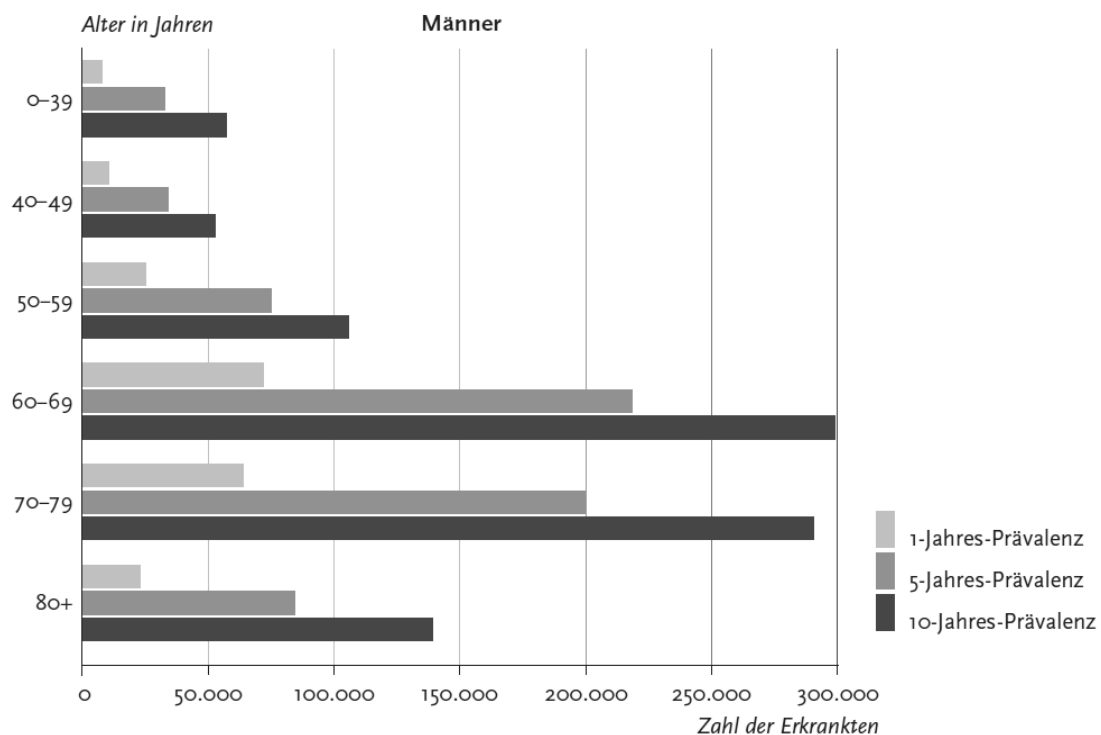


Abbildung 2: 1-, 5- und 10 Jahres Prävalenz ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ausgabe 10) C00-C97 (bösartige Neubildungen) ohne C44 (sonstige bösartige Neubildungen der Haut) bei Männern [69]

1.2. Probleme älterer onkologischer Patienten

1.2.1. Tumorbilogie im Alter

Ältere Krebspatienten können aufgrund anderer Tumorprofile und Interaktionen mit alterstypischen physiologischen Veränderungen aggressivere und weniger

aggressive Tumore im Vergleich mit jüngeren Patienten entwickeln. Die Prognose scheint sich beim Mammakarzinom mit steigendem Alter zu verbessern, beim Ovarialkarzinom jedoch zu verschlechtern [14]. Die einzig gut untersuchte Tatsache ist jedoch, dass ältere Patienten eine weniger ausgedehnte Diagnostik erhalten. Sie haben mehr Tumore mit unbekannter Histologie, Grading, Hormonrezeptorstatus oder Lymphknotenbefall [6, 8, 11, 13, 36, 66, 67]. Eine unklare Tumorcharakteristik erschwert die Auswahl des optimalen Therapieverfahrens zusätzlich.

1.2.2. Nebenwirkungen

Die Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist die Behandlungsoption, die am meisten durch das Alter des Patienten beeinflusst wird. Einige Studien zeigten, dass ältere Patienten, die chemotherapeutisch behandelt wurden, ein höheres Risiko für Mukositis, Neutropenie und Anämie aufwiesen [14, 24, 64, 76]. Eine retrospektive Analyse der Daten von vier klinischen Studien zeigte eine höhere chemotherapiebezogene Mortalität unter älteren Mammakarzinom-Patientinnen [58].

Eine antihormonelle Therapie, z.B. Aromatasehemmer, wird von den meisten älteren Mammakarzinom-Patientinnen gut toleriert [27]. Auch eine Strahlentherapie kann sogar von Patienten, die älter als 80 Jahre alt sind, vergleichsweise gut vertragen werden [14].

Obwohl Operationen bei älteren Patienten mit einem höheren Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko sowie mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden sind [7, 46], gibt es auch Studien, die darauf hinweisen, dass ältere Patienten eine radikale Operation im gleichen Maße tolerieren können wie Jüngere [2, 12]. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang auch, dass Patientinnen mit Ovarialkarzinom bei einem Tumorprogress ein höheres Risiko für Folgeoperationen aufgrund eines Ileus haben [18].

1.2.3. Biologische Faktoren, Studienteilnahme

Eine eingeschränkte Therapiefähigkeit wird durch viele Faktoren bedingt. Häufig wird bei älteren Tumorpatienten auf eine zytostatische Therapie verzichtet. Dabei weisen einige Studien darauf hin, dass eine Chemotherapie z.B. im Hinblick auf das Kolorektale- oder Bronchialkarzinom zu einer Verlängerung der Überlebenszeit sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann [9, 39, 40]. Da ältere Patienten in klinischen Studien unterrepräsentiert sind [51], existieren häufig keine ausreichenden Daten, die zur Auswahl des optimalen therapeutischen Vorgehens herangezogen werden können. In den USA hat das National Cancer Institut (NCI) mittlerweile Studien von der Förderung ausgeschlossen, die eine willkürliche obere Altersgrenze festlegen.

Auch wenn keine Altersgrenze angegeben wird, sind häufig Komorbiditäten und die Sorge vor einer höheren therapiebedingten Toxizität ein Grund, älteren Patienten keine Studienteilnahme anzubieten [80]. Daraus resultiert eine relativ homogene Population an Studienteilnehmern. Allerdings können die Ergebnisse daher häufig nicht auf die heterogene Gruppe älterer Patienten übertragen werden. Neben den Komorbiditäten und der signifikant häufigeren Einnahme von mehreren Medikamenten [54] spielen auch physiologische Veränderungen im Hinblick auf eine Chemotherapie eine Rolle (siehe Tabelle 1). Auch hinsichtlich dieser Veränderungen ist eine hohe Varianz zwischen den Patienten zu beobachten. Eine sorgfältige Nutzen- Risiko-Abwägung wird dadurch erschwert.

Tabelle 1: Veränderungen biologischer Funktionen im Alter und mögliche Konsequenzen für die medikamentöse Tumorthherapie [48]

Parameter	Veränderung beim alten Patienten	Auswirkungen für eine zytostatische Therapie
Renale Funktion	Abnahme der Anzahl funktioneller Nephrone, glomeruläre Filtrationsrate geht zurück	Verlängerte Halbwertszeit und Gefahr der Akkumulation renal eliminierter Substanzen
Leberfunktion	Reduzierter hepatischer Blutfluss, quantitativ verminderte Phase-I-Reaktion der Meta-bolisierung von Substanzen	Nur bei ausgeprägter Leberfunktionsstörung unmittelbare Auswirkung auf Zytostatika Gabe
Lungenfunktion	Abnahme der Lungenkapazität aufgrund Abnahme von Elastizität und Gasaustauschfläche der Lunge	Gefahr einer kritischen Lungenschädigung durch potentiell pulmotoxische Zytostatika
Herzfunktion	Herabgesetzte Überleitungsgeschwindigkeit der Reizleitung, Abnahme der Myozytenzahl, Lipidablagerungen intramyokardial und in den Arterien	Erhöhte Ischämiegefahr und gesteigertes Risiko einer Kardiomyopathie durch potentiell kardiotoxische Zytostatika
Knochenmark	Verringerte Plastizität der Blutbildung, Abnahme der hämatopoetischen Reservekapazität	Potentiell schwere Neuro- oder Thrombopenie, höheres Anämierisiko unter Chemotherapie
Immunsystem	Abnahme der zellulären und humoralen Immunantwort, reduzierte Aktivität von Granulozyten	Erhöhtes Infektrisiko unter Chemotherapie
Gastrointestinaltrakt	Reduktion der intestinalen Mukosaoberfläche, reduzierte Regenerationsfähigkeit der Mukosa nach Schädigung	Verringerte orale Bioverfügbarkeit bestimmter Pharmaka, höheres Risiko für Schleimhauttoxizität
Fettanteil	Zunahme des Fettanteils an der Gesamtkörpermasse	Verlängerte Halbwertszeit und Gefahr der Akkumulation lipophiler Substanzen aufgrund des größeren Verteilungsvolumens
Gesamtkörperwasser	Abnahme des Gesamtkörperwassers	Abnahme des Verteilungsvolumens hydrophiler Wirkstoffe
Serumalbumin	Abnahme der Serumalbuminkonzentration	Zunahme frei verfügbarer Zytostatika mit hoher Plasmaeiweißbindung

Neben den biologischen Funktionen wird die Heterogenität der älteren Patienten durch weitere Faktoren bedingt. Von der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie oder Geriatrie wird ein geriatrischer Patient durch ein höheres Lebensalter sowie typische Multimorbiditäten gekennzeichnet. Als Merkmale geriatrischer Multimorbidität gelten: Immobilität, Sturzneigung und Schwindel, kognitive Defizite, Inkontinenz, Dekubitalulcera, Fehl- und Mangelernährung, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, Depression, Angststörung, chronische Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, herabgesetzte Belastbarkeit, Gebrechlichkeit, starke Seh- oder Hörbehinderung, Medikationsprobleme, hohes Komplikationsrisiko bei medizinischen Maßnahmen [10]. Eine Möglichkeit, diese Veränderungen zu erfassen, ist das geriatrische Assessment.

1.3. Geriatrisches Assessment

Um die heterogene Gruppe älterer Patienten weiter zu unterteilen und die Patienten zu selektieren, die von einer Intervention profitieren, wurde erstmals im Jahr 1946 durch Marjory Warren in England ein spezielles Assessmentformat entwickelt und in Studien überprüft [56].

Weitere Untersuchungen zeigten, dass ein geriatrisches Assessment helfen kann, bei ambulanten Patienten die Patienten herauszufiltern, bei denen durch verschiedene Förderungsmaßnahmen eine Pflegeheimweisung vermieden werden konnte [78].

Mittlerweile hat sich das geriatrische Assessment zu einem festen Bestandteil der Diagnostik und Therapieplanung in der Geriatrie entwickelt. Die am häufigsten gebrauchten Assessmentinstrumente sind im Folgenden, eingeteilt nach den Kategorien, über die sie Aufschluss geben sollen, aufgelistet [77].

- Funktioneller Status:
- Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
 - Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL)
 - Barthel-Index
- Depression:
- Geriatric Depression Scale (GDS)
- Demenz:
- Uhr-Zeichen-Test
 - Mini-Mental-Status-Examination (MMSE)
 - Demenz-Detektionstest (Demtect)
- Ernährung:
- Mini-Nutritional-Assessment (MNA)
- Mobilität:
- Tinetti-Test
 - Timed Up und Go-Test
- Soziale Situation:
- Sozialassessment
 - Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-Sozu)

1.4. Geriatrisches Assessment in der Onkologie

Zentrale Fragen bei der Behandlung älterer Tumorpatienten sind, ob die Erkrankung die Prognose des Patienten bestimmt, welche Toxizitäten tolerabel sind und ob der Patient von der Therapie profitiert. Die Prävalenz von geriatrischen Problemen bei älteren Tumorpatienten wurde in drei Studien von Extermann/Aapro, Repetto und Imgrim et al. erfasst [22]:

Tabelle 2: Prävalenz geriatrischer Probleme bei älteren Tumorkranken [23].
Abkürzungen: ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens), CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), GDS (geriatrische Depressionsskala), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), MMSE (Mini-mental state examination)

	Extermann/Aapro	Repetto	Ingrim et al.
Alter (Jahre)	75 (median)	72,7 (mean)	67,7 (mean)
ECOG Performance	83,2%	68%	
In ADL unabhängig	78,8%	83,2%	31%
In IADL unabhängig	43,8%	62%	42%
GDS positiv	26%	44,6%	HADS 14-26%
MMSE < 26	25%	33,3% (< 24)	
Charlson Score = 0	64%		
CIRS-G = 0	6%		

Balducci und Extermann teilten die Patienten in drei verschiedene Gruppen ein [4]:

Gruppe 1: Unabhängige Patienten ohne schwere Komorbiditäten

Gruppe 2: Patienten mit Abhängigkeit bei ein bis zwei erweiterten Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) und/oder ein bis zwei Begleiterkrankungen

Gruppe 3: gebrechliche Patienten, die in einer oder in mehreren Aktivitäten des täglichen Lebens abhängig sind, drei oder mehrere zusätzliche schwere Erkrankungen haben oder ein bis mehrere geriatrische Symptome aufweisen.

Mit Hilfe dieser Einteilung sollen Behandlungsoptionen für jede Gruppe aufgestellt werden. Das Ziel ist, eine Über- oder Untertherapie zu vermeiden und die Therapie für die heterogene Gruppe der älteren Patienten weiter zu optimieren und an die individuellen Ressourcen und Defizite des einzelnen Patienten anzupassen. Dass die durch das geriatrische Assessment erkannten Veränderungen zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen können,

wurde für ältere Mammakarzinom-Patientinnen in einer Studie von Extermann et al gezeigt [23]. Der Gebrauch eines geriatrischen Assessments im Hinblick auf eine prognostische Relevanz wurde für verschiedene Assessmentinstrumente und unterschiedliche Endpunkte in Studien untersucht.

Ein Zusammenhang bezüglich des Überlebens wurde für Komorbiditäten bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen [55], IADL und ECOG-Skala [19, 55, 68], MMSE [3, 68] und die GDS dargestellt [30].

Auch bezüglich des Endpunktes Therapieabbruch konnte ein Zusammenhang beschrieben werden [3]. Im Hinblick auf die Toxizität konnten Extermann et al keinen Zusammenhang mit den Aktivitäten des täglichen Lebens darstellen [12], während in der Untersuchung von Freyer ein Zusammenhang bestand. Dieser Zusammenhang war in dieser Studie auch für eine depressive Symptomatik nachweisbar [30].

Eine Übersicht über onkologische Studien, die Teile eines geriatrischen Assessments mit einbeziehen, ist im Folgenden dargestellt [25].

Tabelle 3: IADL und ECOG-Skala als unabhängige prädiktive Faktoren für verschiedene Zielgrößen [25]. Abkürzungen: ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens), BFI (Brief fatigue inventory), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), GDS (Geriatrische Depressionsskala), IADL (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), LDH (Laktatdehydrogenase), MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study), MMSE (Mini-mental state examination), MNA (Mini nutritional assessment), NSCLC (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom),

	Prädiktive Faktoren					
Referenz	IADL	ECOG	Andere	Zielgrößen	Krebsart	Kommentar
Extermann [21]	Nein	Nein	MAX2-Index, LDH, diastolischer Blutdruck, Knochenmarkinvasion	Toxizität der Chemotherapie	Alle	Geringe Teilnehmerzahl
Maione [55]	Ja	Ja	Lebensqualität, Anzahl Nebenerkrankungen	Gesamtüberleben	NSCLC	MILES Studie
Audisio [3]	Ja	Ja	Anzahl Nebenerkrankungen, GDS, ADL	Morbidität 30 Tage postoperativ	Alle	ASA-Score kein prädiktiver Faktor
Ramesh [63]	Ja	Ja	BFI	Morbidität 30 Tage postoperativ	Alle	Multicenter-Studie
	Ja	Nein	BFI	Länge des Krankenhausaufenthalts	Alle	
Wedding [19]	Ja	Ja	Nebenerkrankungen	Gesamtüberleben	Alle	
Soubeyran [74]	Nein	Nein	MNA, Nebenerkrankungen	Früher Tod	Alle	

Fortsetzung Tabelle 3

Robb [68]	Ja	Ja	MMSE	Gesamtüberleben	Alle	Behandlung mit Chemotherapie
Freyer [30]	Ja	Ja	Depression	Toxizität der Chemotherapie	Ovarialkarzinom	Multicenter-Studie, Vergleich vollständig unabhängiger Patienten mit ambulant betreuten und im Heim betreuten Patienten
	Nein	Nein	Depression, FIGO IV, suboptimale Operation	Progressionsfreies Überleben		
	Nein	Nein	Depression, FIGO IV, > 6 Medikamente/Tag	Gesamtüberleben		

1.5. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ältere onkologische Patienten stellen im Hinblick auf ihre besonderen Defizite und Ressourcen eine sehr heterogene Gruppe dar. Bisher gibt es wenige Studien, die diese Patienten mit einbezieht. Eine in der Geriatrie gebräuchliche, in der Onkologie aber noch nicht routinemäßig eingesetzte Maßnahme ist der Einsatz eines geriatrischen Assessments. Diese Studie ist, bei begrenzter Teilnehmerzahl, als prospektive Pilotstudie geplant und bearbeitet folgende Fragestellungen:

1. Sind die Ergebnisse in verschiedenen Assessment-Instrumente Prädiktoren im Hinblick auf die Toxizität einer Chemotherapie?
2. Wie verändern sich die im geriatrischen Assessment erfassten Funktionen im Laufe einer Chemotherapie?
3. Unterscheidet sich der Verlauf der Chemotherapie im Hinblick auf Intervallverlängerungen, Dosisreduktion und Therapieabbruch bei Patienten mit auffälligen Assessmentergebnissen und den Patienten mit unauffälligen Ergebnissen?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1 Rekrutierung

Im Zeitraum von November 2006 bis Januar 2009 wurden für die ECHT-Studie (Elderly in Chemotherapie) 24 Patientinnen der Chemotherapieambulanz in der Frauenklinik der Universitätsklinik Ulm rekrutiert.

Die Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium aufwiesen.

Einschlusskriterien:

- gynäkologische Tumorerkrankung
- Chemotherapie
- Unterschriebene Einwilligungserklärung
- Alter ab 65 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Verweigerte Einwilligung
- Verschlechterter Allgemeinzustand, der eine Erhebung nicht erlaubt

2.1.2. Vorgehensweise

Die Patientinnen wurden, bevor sie den ersten Zyklus der Chemotherapie erhielten, ausführlich über die Studie sowie ihren Inhalt und Verlauf informiert. Wenn sie sich zur Teilnahme entschlossen hatten, unterschrieben sie eine Einwilligungserklärung.

Die Befragungen fanden zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Chemotherapie statt. Die Patientinnen wurden jeweils nach Nebenwirkungen der Chemotherapie, unter Verwendung des CTC nach NCI Version 2.0, befragt und es wurde ein geriatrisches Assessment durchgeführt. Die Erfassung der Toxizitäten von Zyklen, an welchen kein Assessment erhoben wurde, erfolgte durch den zuständigen Arzt der onkologischen Tagesklinik. Die Dokumentation wurde aus der Akte

übernommen. Das Assessment umfasste den Karnofsky-Index, Charlson Komorbiditäts-Index, Barthel-Index, IADL, GDS, MMSE und den DemTect.

Zur Erfassung der Daten wurden fortlaufende Nummern vergeben. Die Datensätze enthalten die Assessment-Bögen zu jedem Zyklus, den Bogen zur Erfassung der Toxizitäten sowie die Diagnose, Nebendiagnosen und Medikamente, einen Ausdruck des Tumorboards und des Abschlussberichts der Chemotherapie.

2.1.3. Allgemeine Beschreibung des rekrutierten Patientenkollektivs

Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie durchschnittlich 72,9 Jahre alt und wurden alle in der Chemotherapieambulanz der Uni-Frauenklinik Ulm behandelt. Von den insgesamt 24 Patientinnen wurden 11 aufgrund eines Mammakarzinoms, 6 wegen eines Ovarialkarzinoms und 7 aufgrund eines Endometriumkarzinoms chemotherapeutisch behandelt. Bei 18 Patientinnen war es die erste Chemotherapie, die sie aufgrund der aktuell vorliegenden Erkrankung erhielten. Für 3 Patientinnen war es bereits die 2., für weitere 2 Patientinnen die 3. und bei einer Patientin die 4. Chemotherapie.

Bei sechs Patientinnen waren keine Metastasen nachgewiesen worden, zehn Patientinnen hatten ausschließlich Lymphknotenmetastasen, eine Fernmetastasierung oder Peritonealkarzinose bestand bei acht Patientinnen.

Die häufigsten Nebendiagnosen waren arterielle Hypertonie (12 Probandinnen), Hypercholesterinämie (5 Probandinnen), Glaukom (3 Probandinnen), Depression (4 Probandinnen), Schilddrüsenfehlfunktion (4 Probandinnen), COPD (3 Probandinnen), Diabetes mellitus (2 Probandinnen), koronare Herzkrankheit/Herzrhythmusstörungen (4 Probandinnen). Als weitere Komorbiditäten traten folgende Erkrankungen auf: Presbyakusis, Sigmadivertikulose, Refluxösophagitis, Zystenleber, polyzystische Nieren, Z.n. Mammakarzinom, Adipositas, Varikosis, Z.n. Thrombose und Lungenarterienembolie, rheumatoide Arthritis, Niereninsuffizienz, Z.n. Nierenzellkarzinom, Z.n. Corpuskarzinom, Hepatitis B, Episkleritis, chronische Osteomyelitis, Osteoporose, Gastritis.

2.2. Methoden

2.2.1 Assessmentinstrumente

Charlson Komorbiditäts-Index

Der Charlson Komorbiditäts-Index ist ein in der onkologischen Literatur gebräuchliches Instrument zur Darstellung und Bewertung unterschiedlicher Nebenerkrankungen. Er wurde von Charlson et al.

[15] 1987 veröffentlicht und umfasst die Anzahl und den Schweregrad von 19 Erkrankungen, basierend auf dem Mortalitätsrisiko. Der Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Therapieentscheidungen sowie Überlebenszeit konnte für viele maligne Erkrankungen nachgewiesen werden, so auch für das Mamma-Karzinom [70].

Die hohe Bedeutung der Evaluation von Komorbiditäten bezüglich der Vorhersehbarkeit von Toxizitäten einer Chemotherapie wurde für Lungenkarzinom-Patienten bereits herausgestellt [29].

Zur Berechnung des Index werden verschiedenen Erkrankungen Punkte zugeordnet, woraus eine Summe gebildet wird. Diese Erkrankungen haben die Gemeinsamkeiten, dass sie die Einjahresmortalität um den Faktor 1,2 erhöhen.

- mit einem Punkt werden Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Kollagenosen, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung und Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) bewertet,
- mit je zwei Punkten Hemiplegie, mäßig schwere und schwere Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, Tumorerkrankungen, Leukämie und Lymphome,
- mit drei Punkten mäßig schwere und schwere Lebererkrankungen und
- mit je sechs Punkten metastasierte solide Tumoren sowie AIDS.

Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status Scale) ist ein Instrument zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines onkologischen Patienten und wurde erstmals bereits 1949 veröffentlicht [44]. Er wird heute als Goldstandard betrachtet [45, 60] und beschreibt Aktivität, Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit zur Selbstversorgung bzw. den Grad der Hilfsbedürftigkeit. Er teilt die Patienten in elf Gruppen ein. Die Leistungsfähigkeit wird von 0% (Tod) bis 100% (Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung) beschrieben.

Die Reliabilität und Validität für onkologische Patienten wurde durch vielfache Untersuchungen bestätigt [57, 60]. Ein niedriger Wert kann mit hoher Sensitivität auf eine schlechte Prognose hinweisen. Hohe Werte sind dagegen kein guter Indikator bezüglich der Prognose [45].

Neben dem ursprünglichen Karnofsky-Index existieren zwei modifizierte Formen, der Thorne-modified Karnofsky (TKPS) und der Australia-modified Karnofsky (AKPS). Der TKPS wurde speziell für die Verwendung in palliativen Situationen, in denen die Patienten zu Hause betreut werden, entwickelt, während der AKPS für den Einsatz sowohl in der Klinik als auch zu Hause geeignet ist. Er besitzt bei niedrigen Werten die höchste Sensitivität zur Prognose der Überlebenszeit [1]. Da in unserem Kollektiv die Werte ausschließlich im oberen Bereich des Indexes lagen, konnten wir, bei gleicher Aussagekraft, den ursprünglichen Karnofsky-Index verwenden.

Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL, nach Lawton MP, Brody EM)

Die IADL-Skala wurde 1969 erstveröffentlicht [50] und erfaßt acht Bereiche des täglichen Lebens: Telephon, Einkaufen, Kochen, Haushalt, Wäsche, Transportmittel, Medikamente und Geldhaushalt. Es können maximal acht Punkte erreicht werden. Innerhalb der Aktivitätsbereiche werden drei bis fünf Stufen differenziert, die Einteilung erfolgt jedoch dichotom, weshalb viele Informationen verloren gehen [52]. Die Vergleichbarkeit zwischen Männern und Frauen ist bei älteren Menschen mit traditioneller Arbeitsaufteilung ebenfalls eingeschränkt

(Männer können maximal 5 Punkte erreichen). Dies kann bei dieser Studie allerdings außer Acht gelassen werden, da alle Teilnehmer Frauen waren.

Barthel-Index (Hamburger Einstufungsmanual)

Der Barthel-Index ist ein Instrument zur Messung der Fähigkeit zur körperlichen Selbstversorgung im Alltag. Die Erstveröffentlichung erfolgte 1965 [53]. Bis heute hat sich der Barthel-Index zu einem, nicht nur in der Onkologie gebräuchlichen, Einstufungsstandard entwickelt und wird auch gemäß der Begutachtungs-Richtlinien Vorsorge und Rehabilitation des MDK [52] verwendet.

Der Barthel-Index erfaßt 10 Bereiche der Selbstversorgung und unterscheidet je Bereich zwei bis vier Stufen. Die Unterteilung erfolgt in 5-Punkt-Abstufungen, so werden in jedem Bereich 0 bis maximal 5, 10 oder 15 Punkte vergeben. Die Einstufung kann auf einer Verhaltensbeobachtung erfolgen oder, wie in dieser Studie, auf Basis einer Befragung des Patienten. Dieses Vorgehen ist mit einem höheren Fehleinstufungsrisiko behaftet, kann aber in diesem Setting kaum anders durchgeführt werden. Es werden die Bereiche Essen, Bett/Stuhltransfer, Waschen, Toilettenbenutzung, Baden, Gehen, Treppensteigen, An- und Auskleiden, Stuhl- und Urinkontrolle erfasst.

Die Ergebnisse können folgendermaßen interpretiert werden [52]:

- 0-30 Punkte: weitgehend pflegeabhängig
- 35-80 Punkte: hilfsbedürftig
- 85-95 Punkte: punktuell hilfsbedürftig
- 100 Punkte: Zustand kompletter Selbständigkeit in den zugrunde liegenden Itembereichen und bezogen auf den jeweiligen Untersuchungskontext.

Geriatrische Depressionsskala (GDS)

Die GDS ist ein Befragungsinstrument zur Erfassung depressiver Störungen. Sie wurde 1982 erstveröffentlicht [81] und umfaßt 15 Aussagen, die vom Patienten mit „eher zutreffend“ oder „eher nicht zutreffend“ bewertet werden. Ab einem Punktwert von sechs Punkten gilt eine depressive Störung als sehr wahrscheinlich. Da dieses Instrument nicht speziell für Chemotherapie-Patienten

entwickelt wurde, werden einige Fragen von dieser Patientengruppe unter der Therapie wahrscheinlich auch ohne depressive Störung häufiger mit „eher nicht zutreffend“ bewertet, z.B. die Frage „Fühlen Sie sich voller Energie?“

Mini-Mental State Examination (MMSE nach Folstein)

Der MMSE ist ein gemischtes Assessment zur Feststellung kognitiver Defizite. Er wurde 1975 von Folstein et al erstveröffentlicht [28] und hat in der Geriatrie einen hohen Bekanntheitsgrad erreicht. Er eignet sich vor allem zur Feststellung von schwereren kognitiven Funktionseinschränkungen. Von Vorteil ist das alltagsnahe Design dieses Instruments. Einschränkungen ergeben sich aus der geringen Sensitivität für frühe Formen kognitiver Beeinträchtigung, den Lerneffekt und die Alters- und Bildungsabhängigkeit der Ergebnisse [52].

Die Ergebnisse werden wie folgt interpretiert:

- 24-30 Punkte: keine oder leichte kognitive Funktionseinschränkung
- 17-23 Punkte: mittlere kognitive Funktionseinschränkung
- 0-16 Punkte: schwere kognitive Funktionseinschränkung

DemTect

Der DemTect ist ein Assessmentverfahren zur Erfassung kognitiver Einschränkungen. Dieses Instrument ist relativ neu (Erstveröffentlichung 2000 [47]), besitzt aber eine höhere Sensitivität und Spezifität als der MMSE [43]. Da in unserem Patientengut schwere kognitive Einschränkungen nicht zu erwarten waren und der DemTect zur Verlaufsbeurteilung geeigneter ist, haben wir uns zusätzlich zum MMSE zur Durchführung dieses Tests entschieden. Im Rahmen dieses Tests werden fünf, schon im Frühstadium einer Demenz beeinträchtigte Leistungsbereiche betrachtet: Neugedächtnisbildung, mentale Flexibilität, Sprachproduktion, Aufmerksamkeit und Gedächtnisabruf.

Die Interpretation ist für die Altersgruppen 40-59 und über 60 Jahren adaptiert [52]

- über 12 Punkte – altersgemäße kognitive Leistung
- 9-12 Punkte – leichte kognitive Störung
- unter 9 Punkte – deutlicher Verdacht auf dementielles Syndrom

2.2.2 NCI Nebenwirkungs- und Toxizitätsindex der Zytostatikatherapie

Zur Erfassung der Nebenwirkungen wurden die allgemeinen Toxizitätskriterien CTC (Common Toxicity Criteria) nach dem NCI (National Cancer Institute) in der Version 2.0, Stand 30. April 1999 verwendet. Die ausgewerteten Zahlen beziehen sich jeweils auf die maximal vorgekommene Toxizität während der gesamten Chemotherapie. Diese Kriterien werden häufig in Studien zu neuen Therapien oder Behandlungsmodalitäten angewendet. Sie wurden erstmals 1982 entwickelt und enthielten ursprünglich 49 Nebenwirkungen, die in 18 Kategorien aufgeteilt waren. In den folgenden Jahren wurde der Index weiterbearbeitet und verbessert. Diese Version beinhaltet 24 Kategorien, in denen verschiedene Nebenwirkungen (Auflistung siehe Anhang) nach ihrem Schweregrad einzeln bewertet werden. Die Schweregrade werden allgemein wie folgt definiert [59]:

- 0 = Keine Nebenwirkung
- 1 = Milde Nebenwirkung
- 2 = Moderate Nebenwirkung
- 3 = Schwere Nebenwirkung
- 4 = Lebensbedrohliche oder zur Invalidität führende Nebenwirkung
- 5 = Tod hängt mit Nebenwirkung zusammen

2.2.3. Statistische Methoden

Die Verarbeitung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2010 und Winstat, ein Add-in für Excel. Als statistisch signifikant erachtet wurden Ergebnisse, wenn $p < 0,05$ berechnet wurde, also eine Irrtumswahrscheinlichkeit bei Fehlern der 1. Art (Nullhypothese trifft zu, wird aber verworfen) von $\alpha < 5\%$ vorlag.

In der deskriptiven Statistik wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, Minimum, Maximum, die 25%- und 75%-Quartile bestimmt und mittels Box- und Whiskerplot für alle drei Termine graphisch dargestellt. Da in allen Assessmentinstrumenten die Merkmalsausprägungen ordinal skaliert sind, wurde Mittelwert und Standardabweichung aus dem Punktescore berechnet.

Um eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der einzelnen Instrumente und der Anzahl der Toxizitäten darzustellen, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Wir entschieden uns für diesen Koeffizienten, da die Assessmentdaten ordinalskaliert vorliegen und der Test keinen linearen Zusammenhang voraussetzt. Ist der Korrelationskoeffizient > 0 besteht ein positiver Zusammenhang. Ist der Korrelationskoeffizient < 0 besteht ein negativer Zusammenhang. Die Interpretation des Koeffizienten erfolgte wie in Abbildung 3 dargestellt. Allerdings ist zu beachten, dass es keine einheitlichen Richtlinien zur Interpretation in der Literatur gibt [71] und die Interpretation auch sachbezogen erfolgen sollte.

Tabelle 4: Interpretation des Spearman-Korrelationskoeffizienten [71]

Spearman-Korrelationskoeffizient

0,0-0,2	kein bis geringer Zusammenhang
0,2-0,5	schwacher bis mäßiger Zusammenhang
0,5-0,8	deutlicher Zusammenhang
0,8-1,0	hoher bis perfekter Zusammenhang

Zur Berechnung der Signifikanz der Veränderungen während des Assessments wurde der Friedman-Test verwendet, da wir die Daten von insgesamt drei Terminen vergleichen wollten.

Da die Fallzahl mit 24 Fällen relativ klein war, wurden die Ergebnisse der Assessmentinstrumente in „auffällig“ und „unauffällig“ unterteilt und mit den Zielgrößen Intervallverlängerung eine Vierfeldertafel erstellt. Die Überprüfung auf Signifikanz erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und Fishers Exact-Test, der bei kleinen Stichproben genauer ist. Bei diesem Test wird ein P-Wert ermittelt, um zu zeigen, wie wahrscheinlich Abweichungen von der erwarteten Häufigkeit sind. Ist diese Überschreitungswahrscheinlichkeit kleiner als die angenommene Irrtumswahrscheinlichkeit (hier 5%) wurde die Nullhypothese verworfen.

Da bei nur zwei Patientinnen ein Therapieabbruch und bei drei Patientinnen eine Dosisreduktion erfolgte, wurden diese Fälle rein deskriptiv beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1. Toxizitäten und Verlauf

3.1.1 Verlauf

Im Verlauf der Studie brachen zwei Patientinnen (Probandin 1 und 15) das Assessment ab, als Grund wurde der höhere Zeitaufwand sowie psychische Belastung angegeben. Bei weiteren zwei Patientinnen (Probandin 14 und 24) wurde die Chemotherapie aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen. Weitere fehlende Assessment-Daten erklären sich durch terminliche Schwierigkeiten. Beim ersten Zyklus konnten bei 24 Patientinnen ein Assessment erhoben werden, nach 6 Wochen bei 19, nach Abschluss der Chemotherapie bei insgesamt 18 Patientinnen. Die Toxizitäten wurden bei jedem Zyklus bei allen Patientinnen erhoben.

Bei drei Patientinnen (Probandin 12,13 und 19) war eine Dosisreduktion notwendig. Eine einmalige Intervallverlängerung erfolgte bei Probandin 7, 10, 11, 15, 22 und 23. Bei Probandin 1 und 14 waren 3 Intervallverlängerungen notwendig. Prozentual ausgedrückt entspricht dies einer Dosisreduktion in 12,5% der Fälle sowie eine mindestens einmalige Intervallverlängerung bei 37,5% der Probandinnen.

Bei 13 Patientinnen (54,17 %) traten Toxizitäten 3. Grades auf, bei 10 Patientinnen in einer Kategorie, bei 2 Patientinnen in zwei Kategorien und bei einer Patientin in 4 Kategorien.

3.1.2. Toxizitäten

Hämatologische Toxizitäten dritten Grades traten in 8,3%, nicht – hämatologische in 66,67% der Fälle auf. Hämatologische Toxizitäten zweiten Grades waren bei 41,67% der Patientinnen zu beobachten, nicht – hämatologische bei 100%. Toxizitäten 4. oder 5. Grades traten unter der Chemotherapie nicht auf.

Die Verteilung ist in Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt.

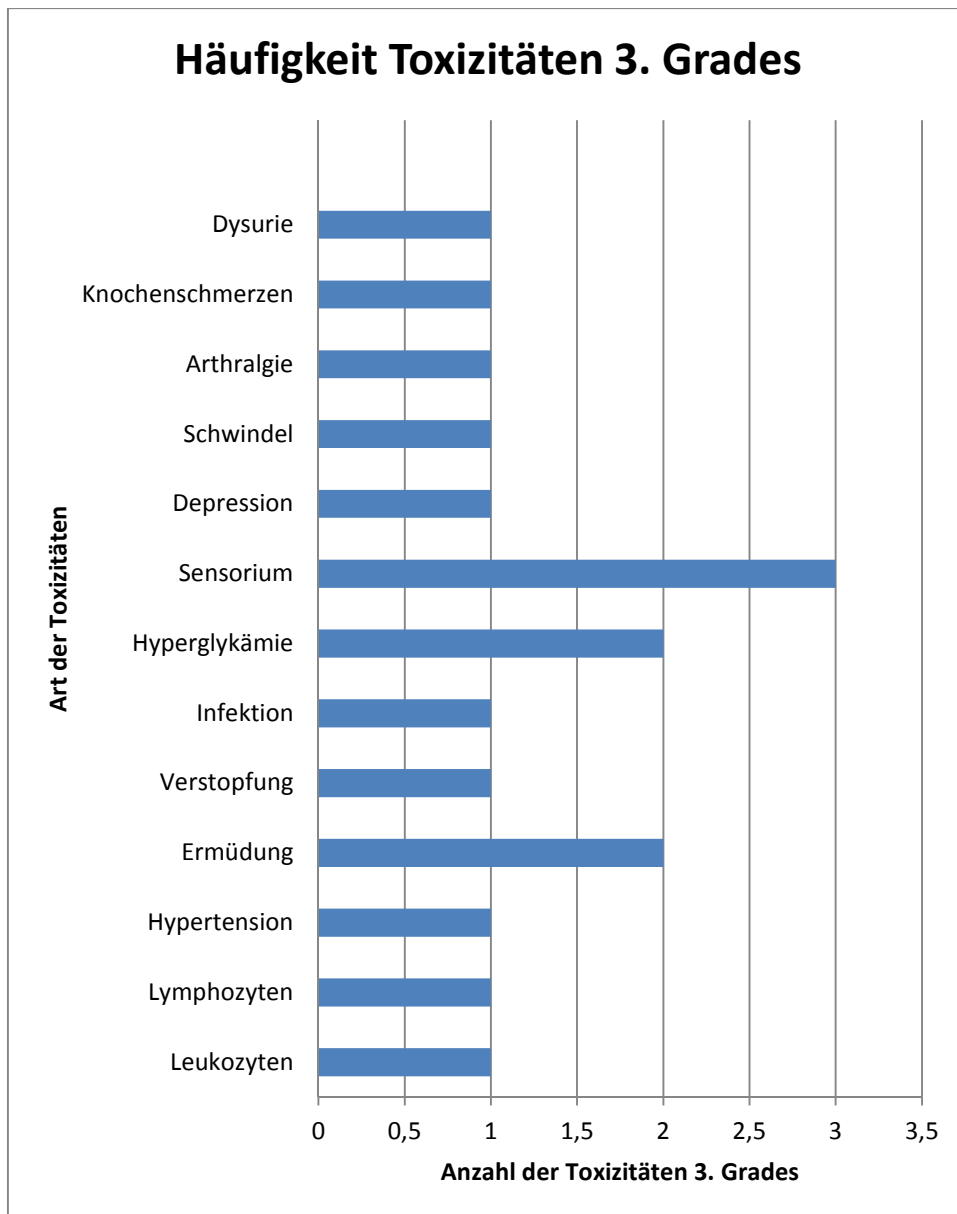


Abbildung 3: Anzahl und Art der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

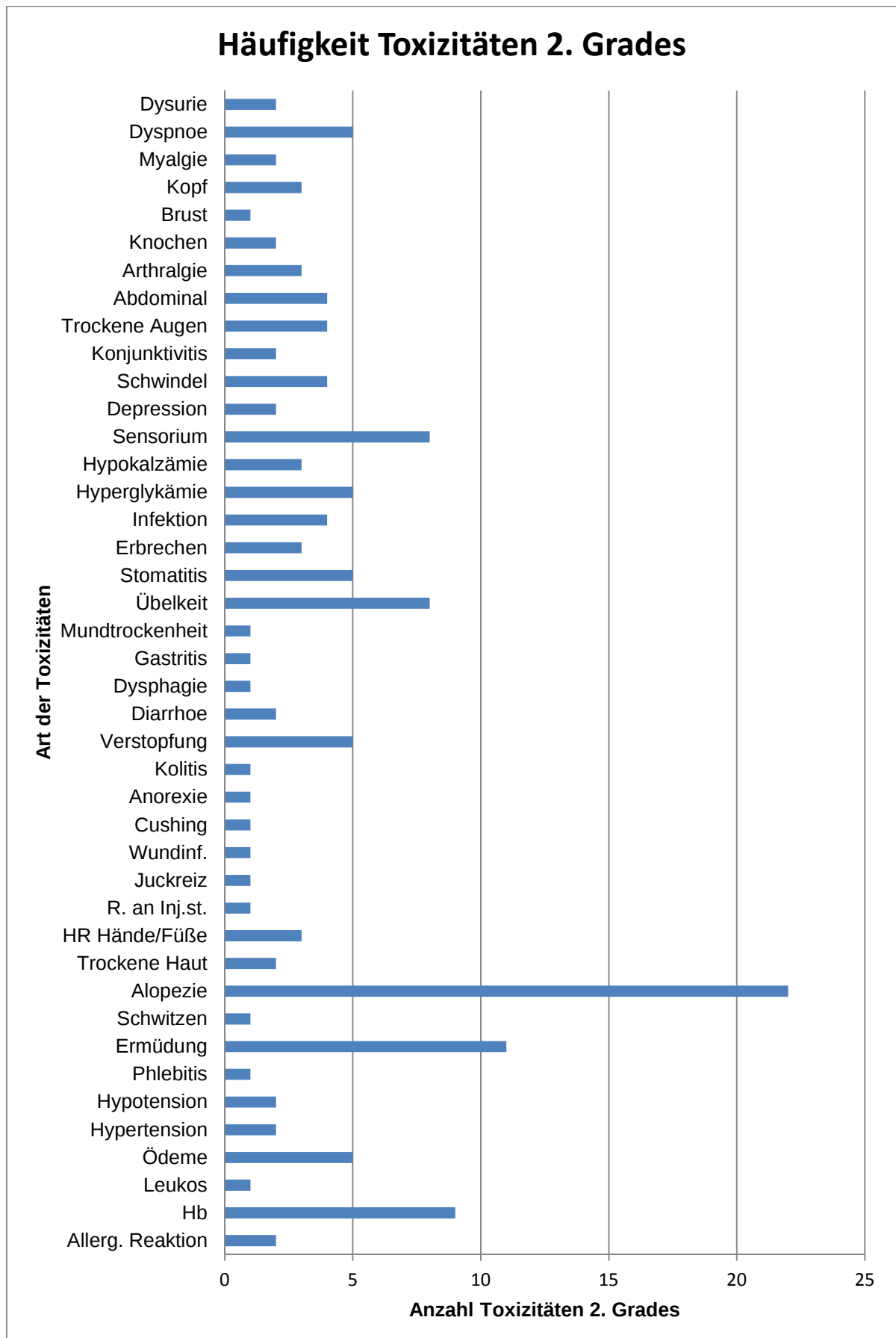


Abbildung 4: Anzahl und Art der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

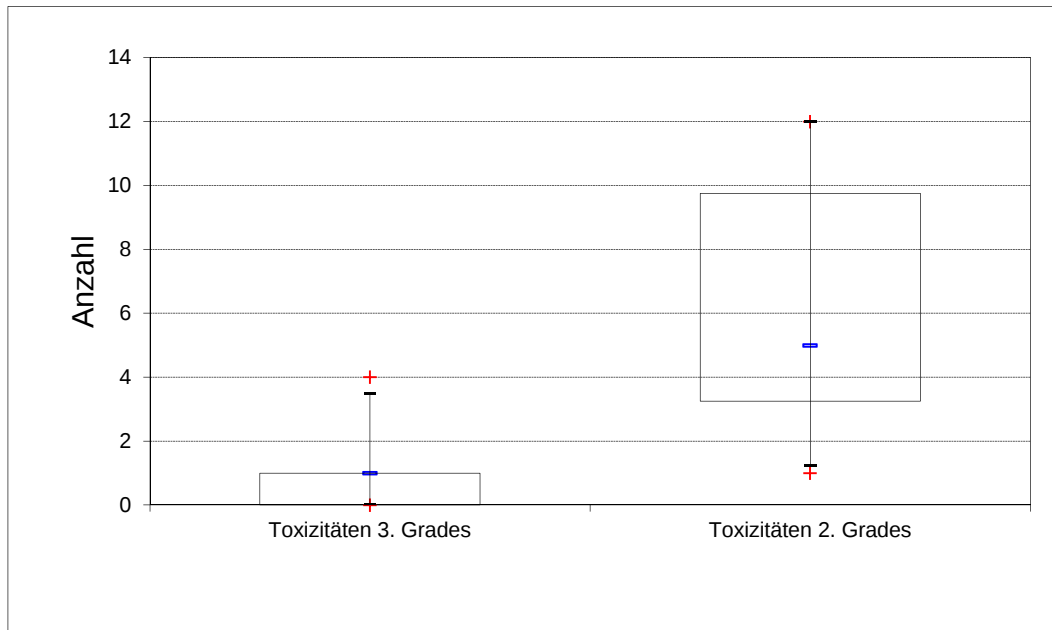


Abbildung 5: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Toxizitäten 2. und 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2. Ergebnisse des Geriatrischen Assessments

3.2.1. DemTect

Bei der ersten Untersuchung vor Beginn der Chemotherapie zeigte sich, dass ein V.a. ein dementielles Syndrom nur bei einer Patientin (Probandin 12) festgestellt werden konnte. Ein V.a. eine leichte kognitive Störung ergab sich in der Erstuntersuchung bei vier Patientinnen (Probandin 10,15, 22, 24). Der größte Anteil der Probandinnen zeigte ein altersgemäßes Testergebnis. Im Verlauf konnte eine leichte, allerdings nicht signifikante ($p = 0,87$) Steigerung der Testergebnisse beobachtet werden.

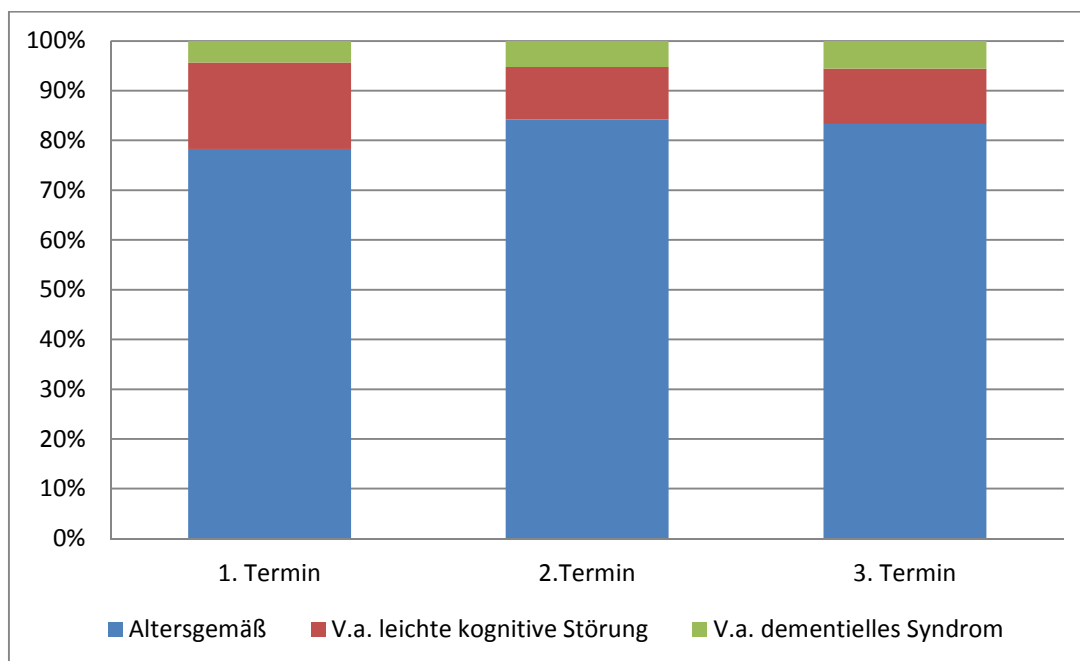


Abbildung 6: Entwicklung der DemTect (Demenz-Detektion Test)-Ergebnisse im Verlauf der Chemotherapie bei 23 Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Probandin 12 mit V.a. ein dementielles Syndrom erhielt Xeloda bei einem metastasierten Mammakarzinom. Die Therapie konnte zeitgerecht durchgeführt werden, jedoch war eine Dosisreduktion notwendig. Bei dieser Patientin traten Toxizitäten 3. Grades in einer Untergruppe, Toxizitäten 2. Grades in 7 Untergruppen auf.

In der Gruppe der Patientinnen mit V.a. eine leichte kognitive Störung wurde bei 75% eine Intervallverlängerung durchgeführt. In der Gruppe mit unauffälligem DemTect wurde hingegen bei 38,46% mindestens eine Intervallverlängerung durchgeführt. Bei einer Patientin (Probandin 24) wurde die Chemotherapie abgebrochen. Eine Dosisreduktion wurde bei keiner Patientin in dieser Gruppe durchgeführt. Durchschnittlich traten in der Gruppe der Patientinnen mit V.a. leichte kognitive Störung Toxizitäten 2. Grades in 7,5 und Toxizitäten 3. Grades in 1,25 Untergruppen auf. Die Unterschiede zwischen der Gruppe mit auffälligem DemTect und unauffälligem DemTect waren allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,21$ im Fishers exact test, $p = 0,18$ im Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 4: Vierfeldertafel. Darstellung der Häufigkeiten von Intervallverlängerungen bei unauffälligem und auffälligem DemTect (Demenz-Detektion Test) bei 23 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

	Keine Intervallverlängerung	Intervallverlängerung	Summe
DemTect unauffällig	13	5	18
DemTect auffällig	2	3	5
Summe	15	8	23

Zur weiteren Auswertung wurde der DemTect-Gesamtscore bei Beginn der Chemotherapie verwendet, da die meisten Daten innerhalb des altersgemäßen Bereichs lagen und die Ergebnisse somit auch eine Aussage über die Korrelation mit den Toxizitäten innerhalb dieser Gruppe mit einbezieht. Die Ergebnisse der deskriptiven statistischen Auswertung sind in Abbildung 7 dargestellt.

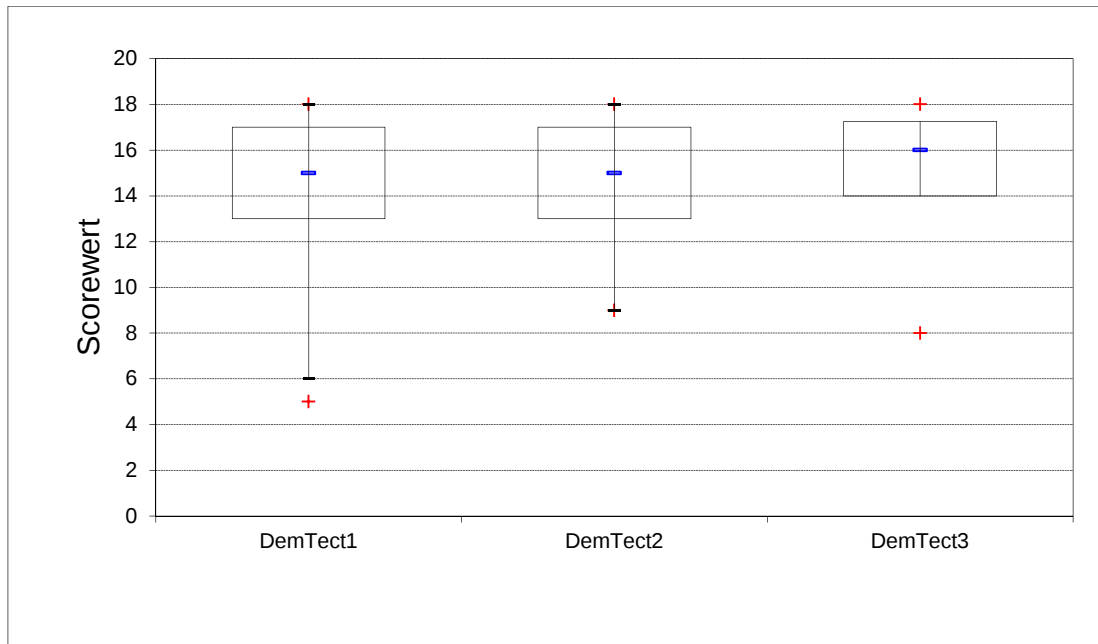


Abbildung 7: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Scorewerte des DemTect (Demenz-Detektion)-Tests zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 23 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Für den DemTect-Test und den Zielwert Toxizitäten 3. Grades ergab sich ein Spearman-Korrelationskoeffizient von $-0,23$, Signifikanz: $0,15$. Dieses Ergebnis weist auf einen schwachen bis mäßigen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des DemTect und Toxizitäten 3 Grades hin. Das negative Vorzeichen weist darauf hin, dass bei steigenden DemTect-Werten die Anzahl an Toxizitäten fallend war. Bei den Toxizitäten 2. Grades ergibt sich ein Spearman-Korrelationskoeffizient von $-0,03$, Signifikanz: $0,04$. Dieses Ergebnis weist auf keinen oder geringen Zusammenhang hin. Betrachtet man die Streudiagramme wird deutlich, dass sich die meisten DemTect-Ergebnisse im oberen Bereich des Gesamtscores befinden. In dieser Gruppe traten sehr unterschiedliche Anzahlen an Toxizitäten auf. Da die Unterschiede zwischen den meisten Probandinnen im Hinblick auf den DemTect relativ gering waren und in Bezug auf die Toxizität die Streubreite ausgeprägter, werden bei Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten im Hinblick auf die Rangfolge im oberen Bereich Mittelwerte gebildet, was das Ergebnis beeinflusst.

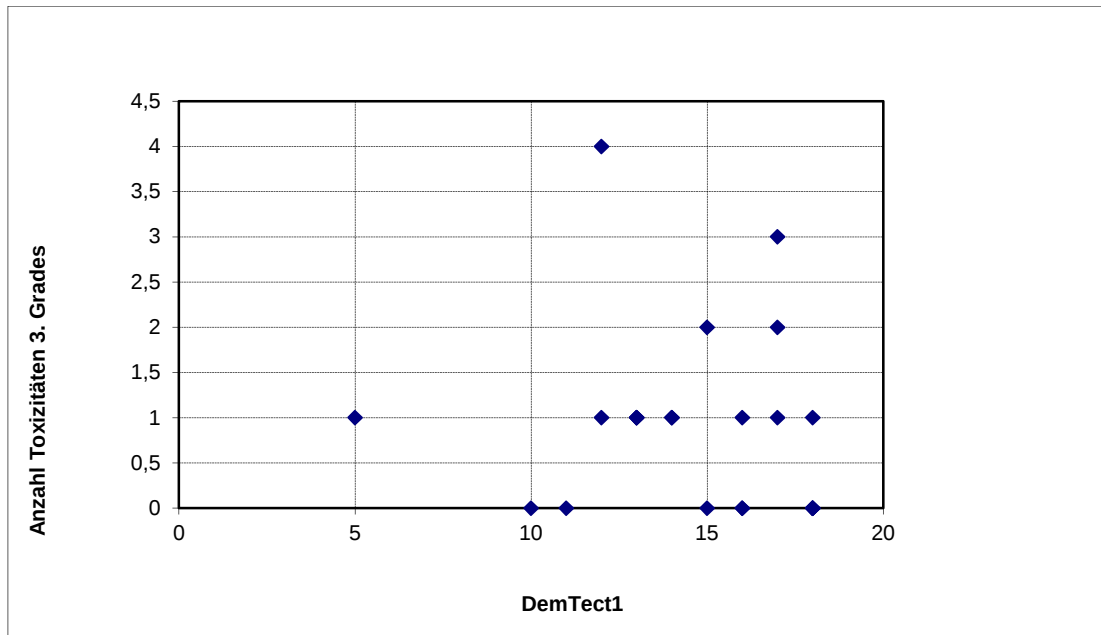


Abbildung 8: Streudiagramm der Werte des DemTect (Demenz-Detektion Test) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 23 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

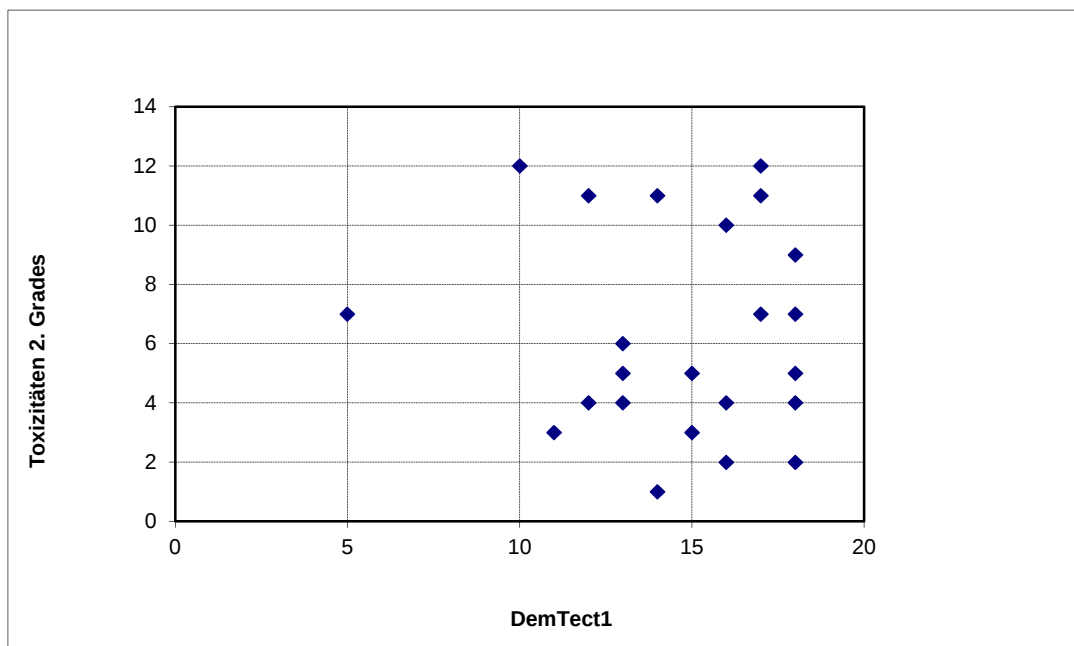


Abbildung 9: Streudiagramm der Werte des DemTect (Demenz-Detektion Test) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 23 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2.2. Mini-Mental State Examination

Im MMSE erzielten am ersten Termin alle Patientinnen einen Wert, der auf keine oder eine leichte kognitive Einschränkung hinweist. Am zweiten Termin lag eine Patientin (Probandin 12) mit einem Punktwert von 23 knapp unterhalb des Normalbereiches, jedoch erreichte auch diese Probandin beim dritten Termin wieder einen Punktwert im Normalbereich.

Tabelle 5: Entwicklung der Mini-mental state examination-Ergebnisse im Verlauf der Chemotherapie bei 25 Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

	Termin 1	Termin 2	Termin 3
keine oder leichte kognitive Funktionseinschränkung	100%	94,74%	100%
mittlere kognitive Funktionseinschränkung	0%	5,26%	0%
schwere kognitive Funktionseinschränkung	0%	0%	0%

Um eine Korrelation mit den Toxizitäten herzustellen, erscheint es auch beim MMSE sinnvoller, den Gesamtpunkte-Score zur weiteren Auswertung zu verwenden, da beim ersten Termin alle Score-Werte in einer Gruppe lagen. Durch die Verwendung des Gesamtscores können die Ausprägungen innerhalb dieser Gruppe in die Analyse miteinbezogen werden. Betrachtet man die Entwicklung der Werte über den gesamten Auswertungszeitraum veränderten sich die Daten nicht signifikant ($p = 0,74$)

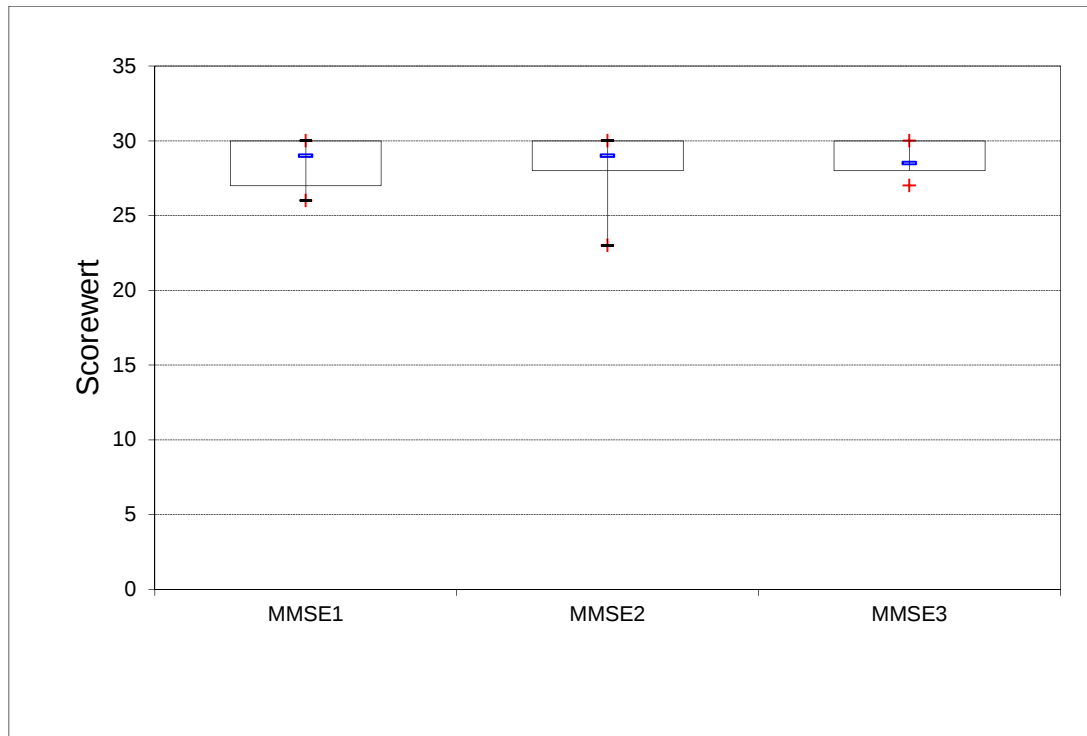


Abbildung 10: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Scorewerte des MMSE (Mini-mental state examination) zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 24 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Zur Darstellung des Zusammenhangs der erreichten Werte im MMSE am ersten Termin und den aufgetretenen Toxizitäten wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Für die Toxizitäten 3. Grades ergab sich ein Spearman-Korrelationskoeffizient von -0,12, Signifikanz: 0,32 und für die Toxizitäten 2. Grades von - 0,1, Signifikanz 0,29. Da in unserer Stichprobe die Werte nur innerhalb einer Merkmalsausprägung vorliegen, kann lediglich eine Aussage über diese Untergruppe getroffen werden. Auch hier weist der Spearman-Korrelationskoeffizient nicht darauf hin, dass die im MMSE erreichten Punktwerte mit den aufgetretenen Toxizitäten korrelieren. Betrachtet man die Streudiagramme, wird deutlich, dass bei jedem Wert des MMSE-Scores unterschiedliche Anzahlen von Toxizitäten beobachtet werden können.

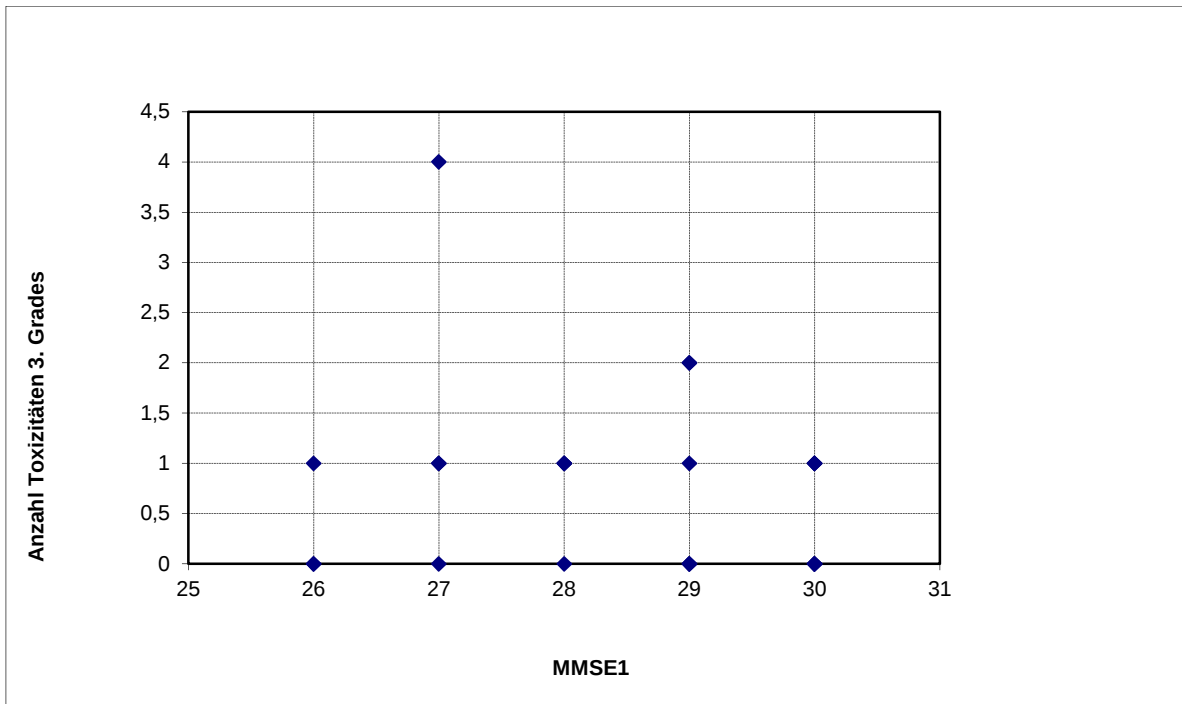


Abbildung 11: Streudiagramm der Werte des MMSE (Mini-mental state examination) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

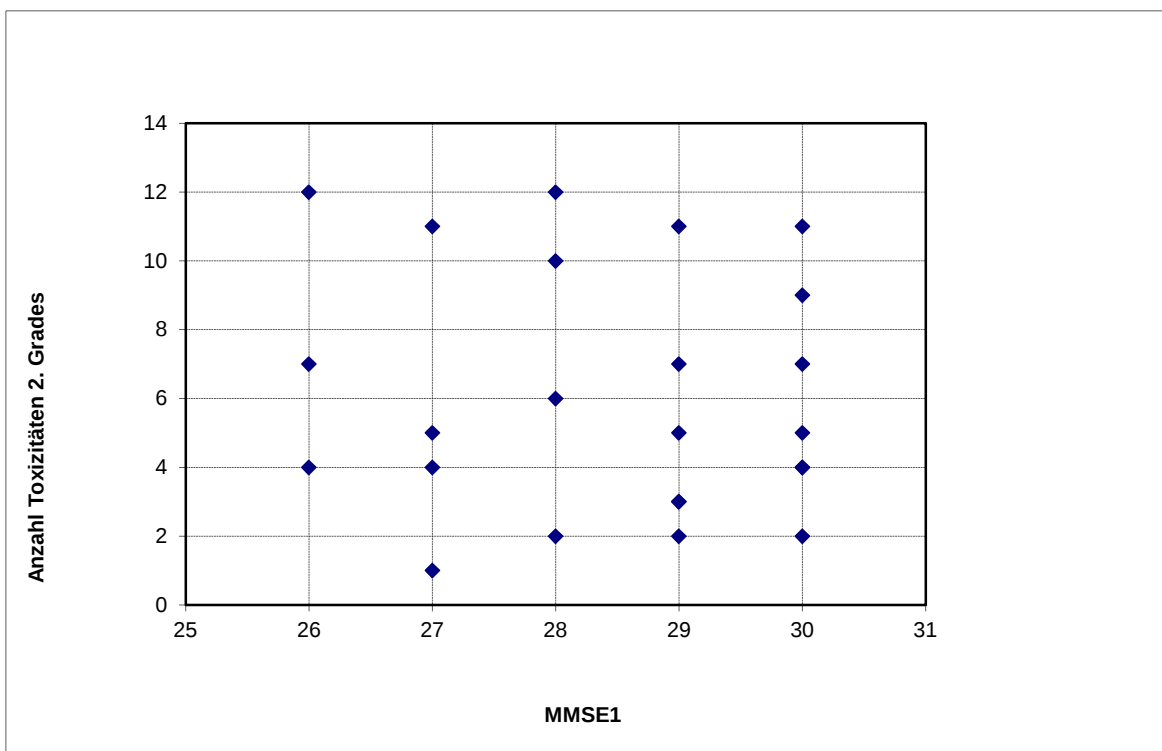


Abbildung 12: Streudiagramm der Werte des MMSE (Mini-mental state examination) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2.3. Geriatrische Depressionsskala

Der Wert auf der Depressionsskala wies bei Probandin 4,13,16, 21 und 24 auf eine depressive Störung hin. Im Verlauf der Chemotherapie wurde dabei bei einer Patientin (Probandin 24) die Chemotherapie abgebrochen und bei einer Patientin (Probandin 13) die Dosis reduziert. Eine Intervallverlängerung wurde bei keiner Patientin dieser Gruppe durchgeführt.

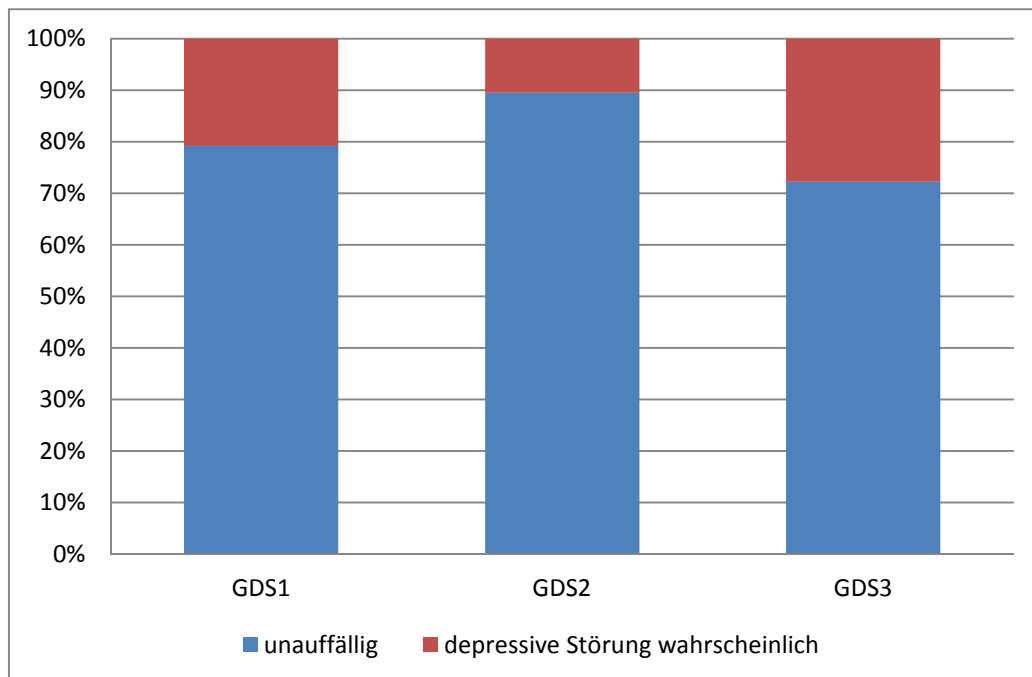


Abbildung 13: Entwicklung der Ergebnisse der geriatrischen Depressionsskala (GDS) zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 24 Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009.

Im Verlauf der Therapie waren die Werte auf der GDS vor allem im Vergleich von Termin 1 zu Termin 3 leicht ansteigend. Auffällig war ein Abfall der Werte zum dritten Termin. Diese Veränderung war allerdings nicht signifikant ($p = 0,82$).

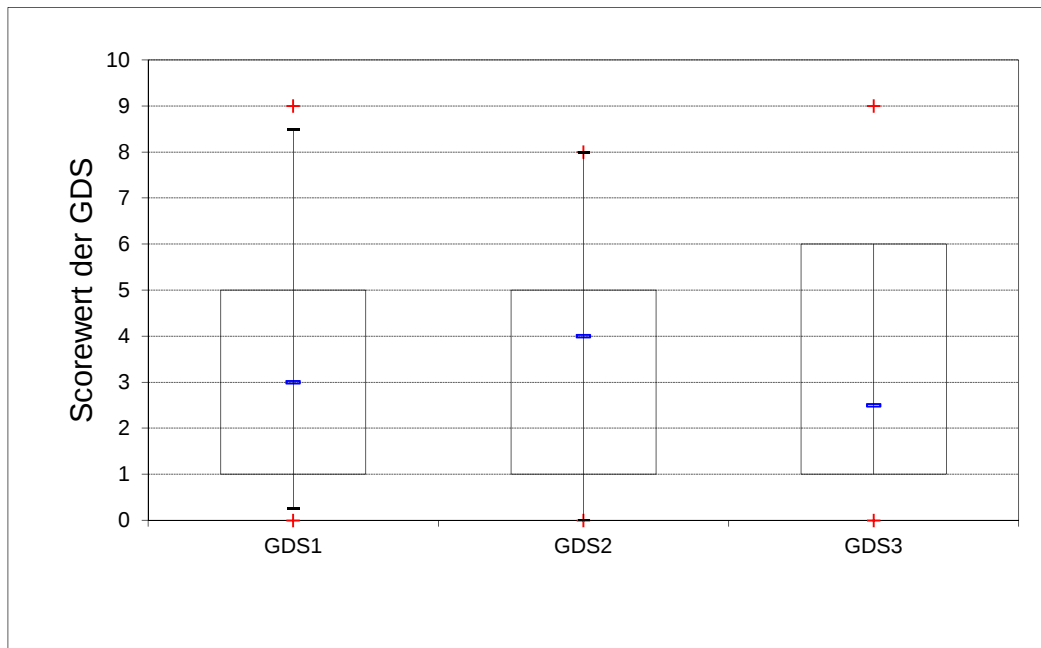


Abbildung 14: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Scorewerte der GDS (geriatrische Depressionsskala) zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 24 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Betrachtet man die Streudiagramme fällt im Vergleich der GDS-Werte zu den Toxizitäten 2. Grades ein Anstieg auf. Bei Berechnung des Spearman-Koeffizienten fällt auf, dass dieser bei den Toxizitäten 3. Grades 0,22 (schwacher bis mäßiger Zusammenhang, Signifikanz: 0,15) und bei den Toxizitäten 2. Grades 0,52 (deutlicher Zusammenhang, Signifikanz: 0,004) beträgt. Dieses Ergebnis kann als signifikant betrachtet werden. Der Mittelwert der Anzahl der aufgetretenen Toxizitäten 2. Grades beträgt in der Gruppe mit auffälligen Testergebnissen 10. Im Durchschnitt traten Toxizitäten 2. Grades in nur 6,13

Untergruppen auf. Der Mittelwert der Toxizitäten 3. Grades betrug in dieser Gruppe 0,6.

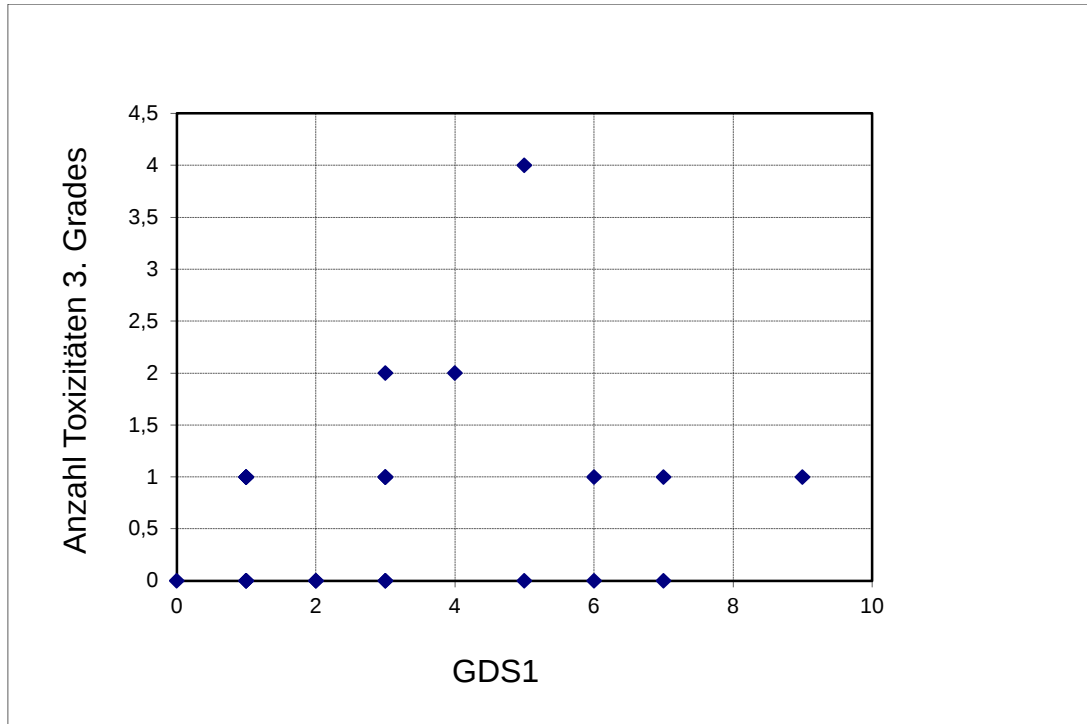


Abbildung 15: Streudiagramm der Werte der GDS (geriatrische Depressionsskala) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

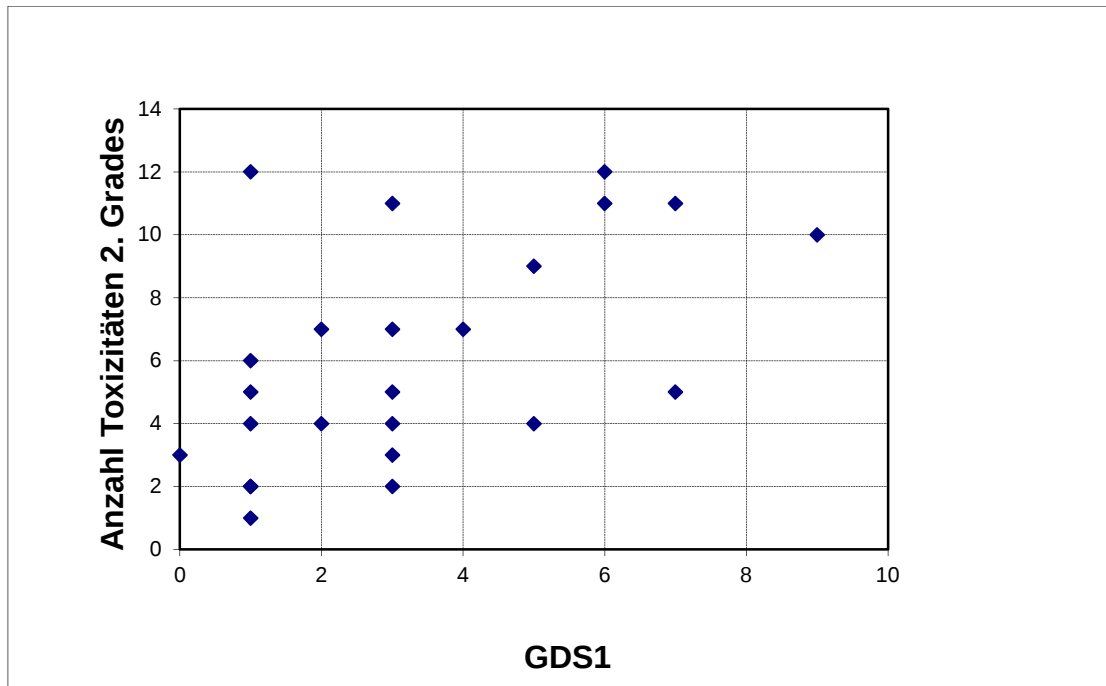


Abbildung 16: Streudiagramm der Werte der GDS (geriatrische Depressionsskala) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2.4. Barthel – Index

Im untersuchten Kollektiv waren die Patientinnen entweder im Zustand kompletter Selbständigkeit in den zugrunde liegenden Itembereichen (Punktwert 100) oder punktuell hilfsbedürftig (85-95 Punkte). Keine Probandin war mittels Barthel-Index als hilfsbedürftig oder pflegebedürftig einzustufen. Im Verlauf waren prozentual etwas mehr Probandinnen selbstständig. Bei zwei Patientinnen erfolgte ein Abbruch der Chemotherapie im Verlauf (Probandin 24 mit einem Barthel-Index von 95 und Probandin 14 mit einem Barthel-Index von 85). Beide waren in der Gruppe der punktuell hilfsbedürftigen Patientinnen. Nach Abbruch erfolgte kein weiteres Assessment mehr, was den prozentualen Anstieg der selbstständigen Patientinnen erklärt. Im Friedman-Test, bei dem ausschließlich die Patientinnen ausgewertet wurden, bei denen an allen ein geriatrisches Assessment erhoben werden konnte, zeigte sich der Unterschied als nicht signifikant ($p = 0,83$). In der

Gruppe der punktuell hilfsbedürftigen Patientinnen war eine Intervallverlängerung bei drei Patientinnen notwendig, eine Dosisreduktion bei zwei Patientinnen.

In der Gruppe der selbständigen Patientinnen waren keine Therapieabbrüche notwendig. Es erfolgte bei einer Patientin eine Reduktion der Dosis sowie bei sechs Patientinnen Intervallverlängerungen.

Tabelle 6: Entwicklung der Ergebnisse des Barthel-Index zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 24 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

	Termin 1	Termin 2	Termin 3
selbstständig	45,83%	47,37%	50%
puntuell hilfsbedürftig	54,17%	52,63%	50%

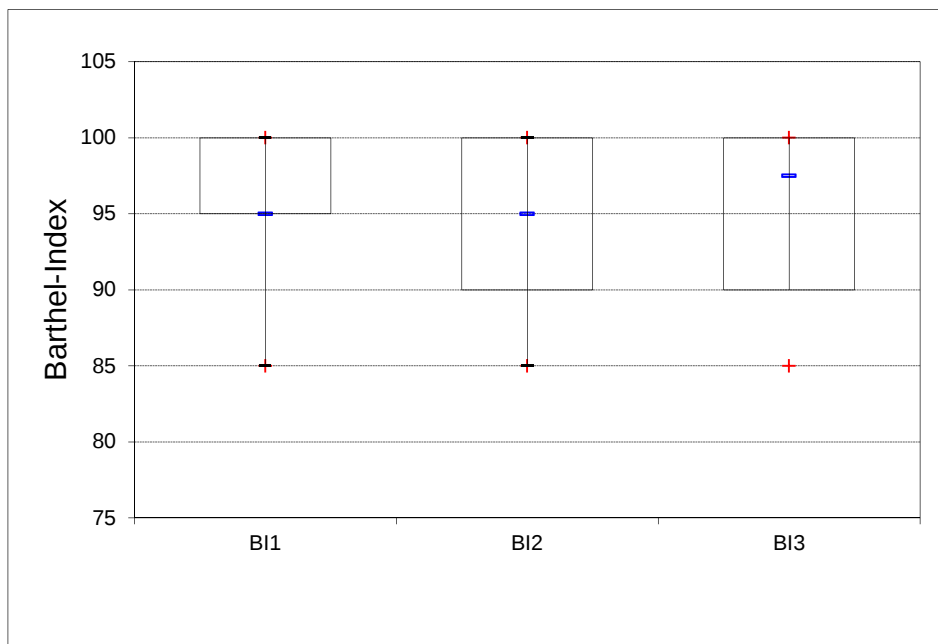


Abbildung 17: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Scorewerte des Barthel-Index (BI) bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Berechnet man den Spearman Korrelationsindex mit den Daten des Barthel-Indexes am ersten Termin und der Anzahl der aufgetretenen Toxizitäten beträgt der Index bei den Toxizitäten 3. Grades – 0,17, Signifikanz 0,22. Der Korrelationsindex bezüglich der Toxizitäten 2. Grades beträgt 0,18, Signifikanz 0,20. Es ergibt sich bei den vorliegenden Daten kein Hinweis auf eine Korrelation der Ergebnisse des Barthel-Indexes und der Anzahl der Toxizitäten. Betrachtet man die Streudiagramme fällt auf, dass die Anzahl der Toxizitäten für den jeweiligen Wert des Barthel-Index bei den Probandinnen sehr unterschiedlich waren. In der Gruppe der Patientinnen mit einem Barthel-Index < 100 traten in durchschnittlich 0,85 Untergruppen Toxizitäten 3. Grades und in 5,46 Untergruppen Toxizitäten 2. Grades auf. In der Gruppe der Patientinnen mit einem Barthel-Index von 100% traten durchschnittlich in 6,9 Untergruppen Toxizitäten 2. Grades und in 0,63 Untergruppen Toxizitäten 3. Grades auf.

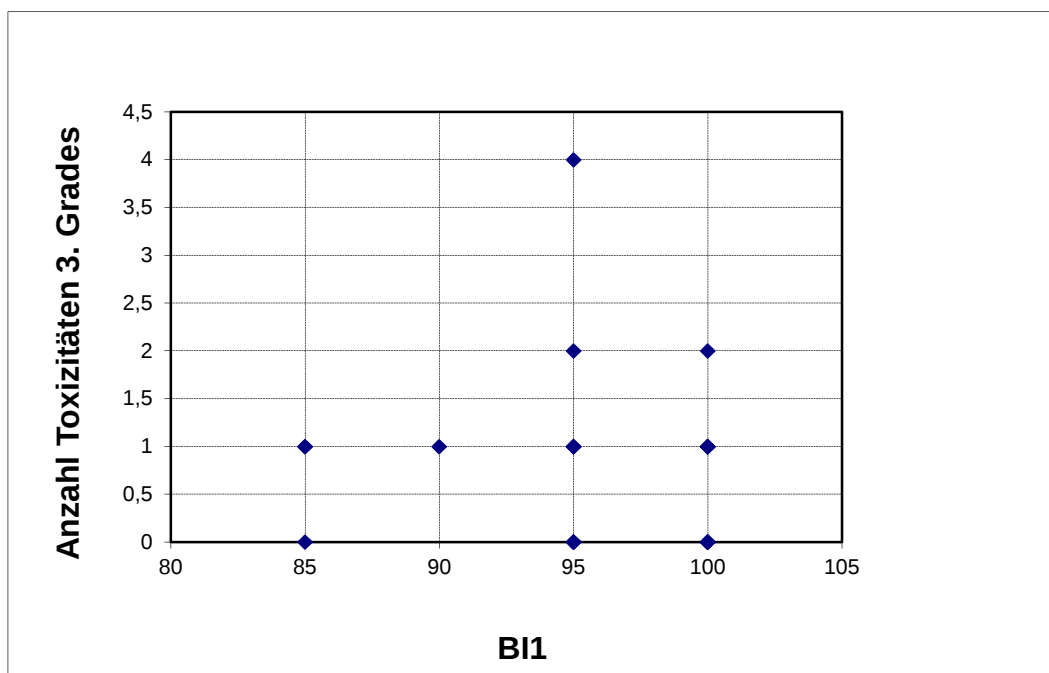


Abbildung 18: Streudiagramm der Werte des Barthel-Index (BI) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

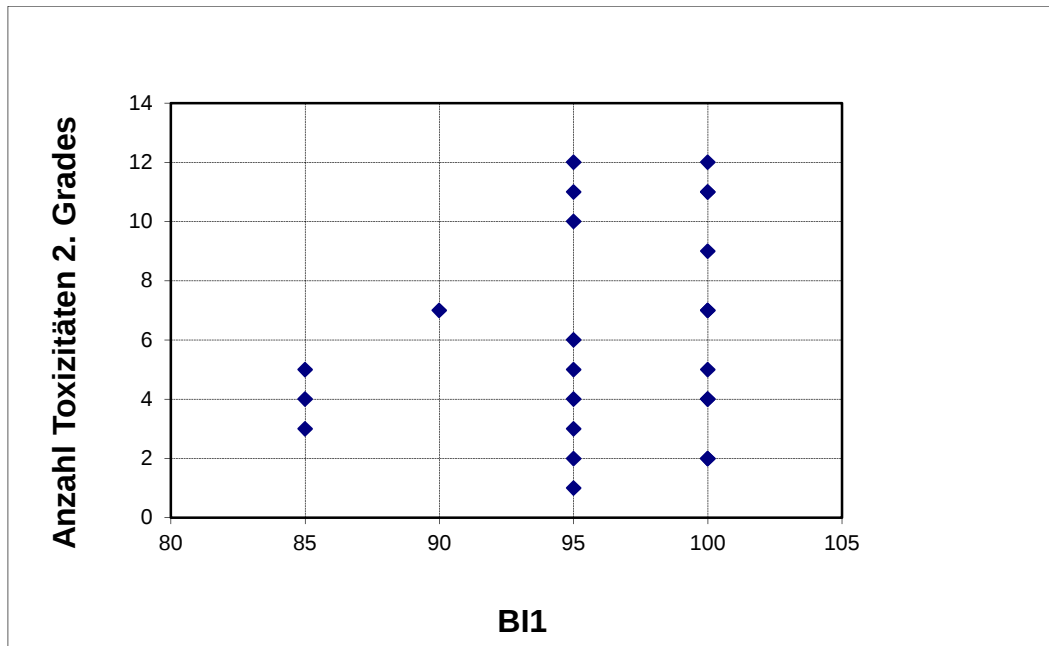


Abbildung 19: Streudiagramm der Werte des Barthel-Index (BI) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2.5. Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens

Die untersuchten Probandinnen erreichten zu einem großen Teil die höchst mögliche Punktzahl im IADL. Für die Einteilung war die Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens zum Zeitpunkt der Erhebung. Da die Tests jeweils an den Chemotherapiezyklen durchgeführt wurden, also mit maximalem Abstand zum letzten Zyklus, wurden kurzfristige, nebenwirkungsbedingte Einschränkungen nicht bewertet. Im Verlauf gab es keine signifikante Zunahme der Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens ($p = 0,72$).

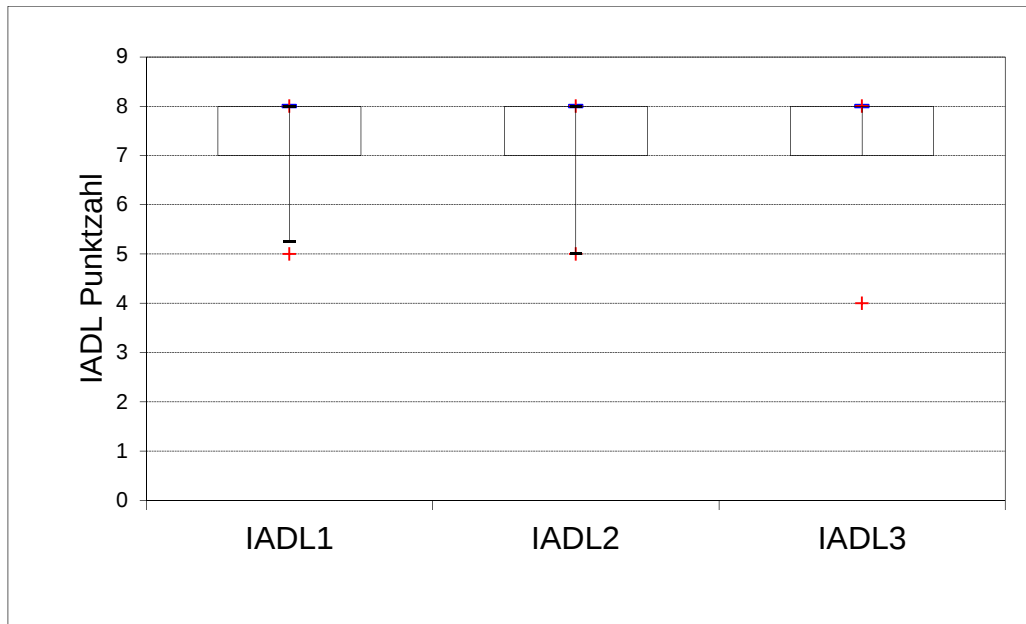


Abbildung 20: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Scorewerte des IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 24 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Einen Punktwert unter 8 war bei Probandin 1, 6, 16, 19, 21,22 und 24 zu beobachten. In dieser Gruppe war während der Chemotherapie bei zwei Probandinnen eine Intervallverlängerung notwendig, bei einer Probandin eine Dosisreduktion und bei Probandin 24 der Abbruch der Chemotherapie.

Probandin 6 erreichte an den ersten beiden Terminen einen Punktwert von 5 und am dritten Termin von 4. Die Chemotherapie konnte wie geplant durchgeführt werden, sie erhielt 6 Zyklen Carboplatin/Taxol.

Tabelle 7: Entwicklung der IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)-Ergebnisse zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 24 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

	Termin 1	Termin 2	Termin 3
Punktwert 8	70,83%	63,16%	72,22%
Punktwert 7	16,67%	26,32%	16,67%
Punktwert 6	8,33%	5,26%	5,56%
Punktwert 5	4,17%	5,26%	0%
Punktwert 4	0%	0%	5,56%

Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt für die Toxizitäten 3. Grades 0,13, Signifikanz 0,28. Für die Toxizitäten 2. Grades beträgt der Koeffizient 0,21 bei einer einseitigen Signifikanz von 0,15. Diese Werte sprechen für keinen bis geringen Zusammenhang mit den Toxizitäten 3. Grades und ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang mit den Toxizitäten 2. Grades. In beiden Fällen war kein signifikanter Zusammenhang nachzuweisen. Betrachtet man die Streudiagramme wird deutlich, dass bei den meisten Probandinnen mit einem Punktwert von 8 sehr unterschiedliche Anzahlen an Toxizitäten zu beobachten waren.

In der Gruppe der Patientinnen mit einem IADL < 8 traten Toxizitäten 3. Grades in 0,86 und Toxizitäten 2. Grades in durchschnittlich 5,7 Untergruppen auf. In der Gruppe der Patientinnen mit einem IADL von 8 Punkten traten Toxizitäten 3. Grades in 0,7 und Toxizitäten 2. Grades in durchschnittlich 6,29 Untergruppen auf.

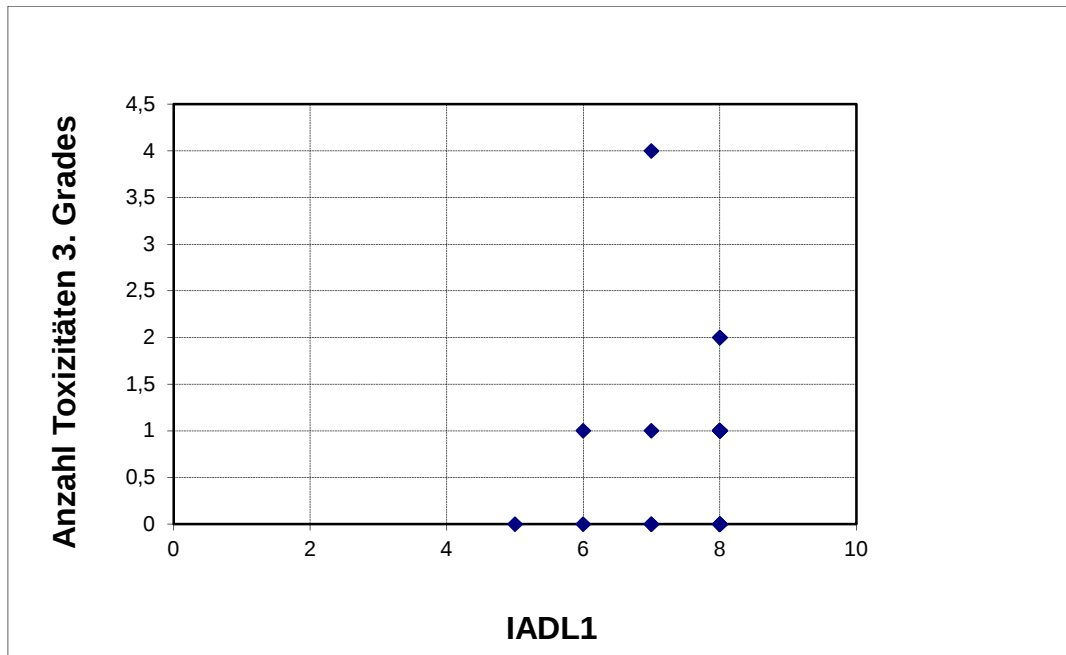


Abbildung 21: Streudiagramm der Werte des IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

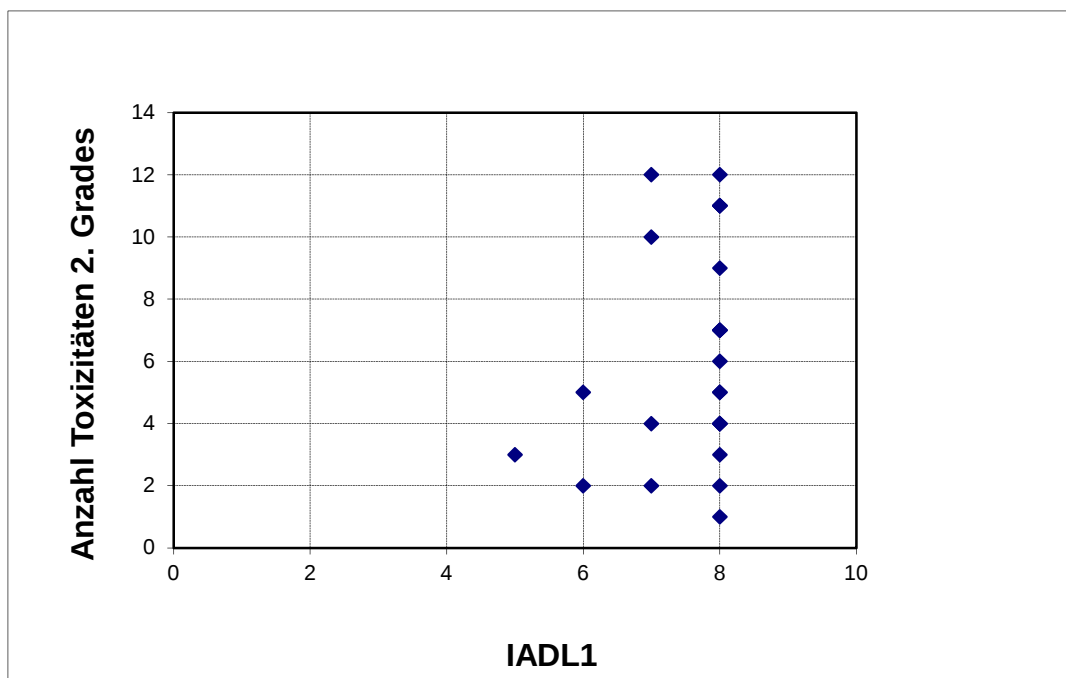


Abbildung 22: Streudiagramm der Werte des IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2.6. Karnofsky-Index

Im Verlauf war ein signifikanter Abfall der Werte feststellbar (Friedemann-Test: $p=0,03$). Unter den Patientinnen, deren Chemotherapie abgebrochen wurde (Probandin 14 und 24), erreicht Probandin 24 am ersten Termin einen KI von 100%, dieser fiel allerdings zum 2. Termin auf 80% ab. Probandin 14 erreichte am ersten Termin einen Karnofsky-Index von 90% und fiel zum 2. Termin auf 80% ab. Bei Beginn der Chemotherapie war aus diesen Daten kein Hinweis auf einen Therapieabbruch abzuleiten.

Tabelle 8: Entwicklung der KI (Karnofsky-Index)-Ergebnisse im Verlauf der Chemotherapie bei 24 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

	Termin 1	Termin 2	Termin 3
KI 100%	37,50%	15,79%	16,67%
KI 90%	29,17%	31,58%	27,78%
KI 80%	25%	36,84%	33,33%
KI 70%	4,17%	10,53%	11,11%
KI 60%	4,17%	5,26%	11,11%

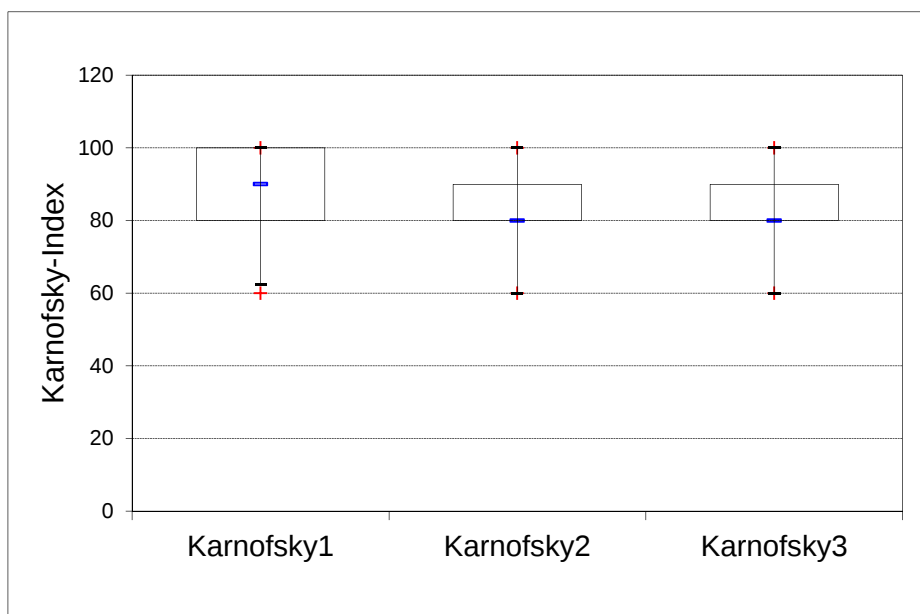


Abbildung 23: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Scorewerte des KI (Karnofsky-Index) zu Beginn, Mitte und Ende der Chemotherapie bei 24 behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Vergleicht man die Häufigkeit der Intervallverlängerungen war in der Gruppe mit einem Karnofsky-Index $< 100\%$ eine Intervallverlängerung bei 46,67% der Probandinnen zu beobachten. In der Gruppe mit einem Karnofsky-Index $> 100\%$ waren dies nur 11,11%. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich $p = 0,07$, im Fishers exact test $p = 0,09$. Das Ergebnis kann nicht als signifikant betrachtet werden.

Unter den Probandinnen, bei denen eine Dosisreduktion erfolgte, erreichten am ersten Termin zwei (Probandin 12 und 13) einen Karnofsky-Index von 80% und Probandin 19 einen Karnofsky-Index von 90%. Auch dieses Ergebnis ist nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,28$, Fishers exact test: $p = 0,22$)

Tabelle 9: Vierfeldertafel. Darstellung der Häufigkeiten von Intervallverlängerungen bei unauffälligem und auffälligem Karnofsky-Index (KI) bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

	Keine Intervallverlängerung	Intervallverlängerung	Summe
KI 100%	8	1	9
KI $< 100\%$	8	7	15
Summe	16	8	24

Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt für die Toxizitäten 2. Grades 0,07, Signifikanz 0,36. Für die Toxizitäten 3. Grades beträgt der Spearman-Korrelationskoeffizient 0,14, Signifikanz: 0,25. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf eine Korrelation des Karnofsky-Indexes mit der Anzahl der aufgetretenen Toxizitäten. Betrachtet man die Streudiagramme fällt auf, dass für jeden Wert des Karnofsky-Index bei den Probandinnen die Unterschiede zwischen den jeweiligen Anzahlen von Toxizitäten sehr groß waren.

In der Gruppe der Patientinnen mit einem KI < 100% traten durchschnittlich 0,8 Toxizitäten 3. Grades und 5,7 Toxizitäten 2. Grades auf. In der Gruppe der Patienten mit einem KI > 100% traten durchschnittlich 0,67 Toxizitäten 3. Grades und 5,7 Toxizitäten 2. Grades auf.

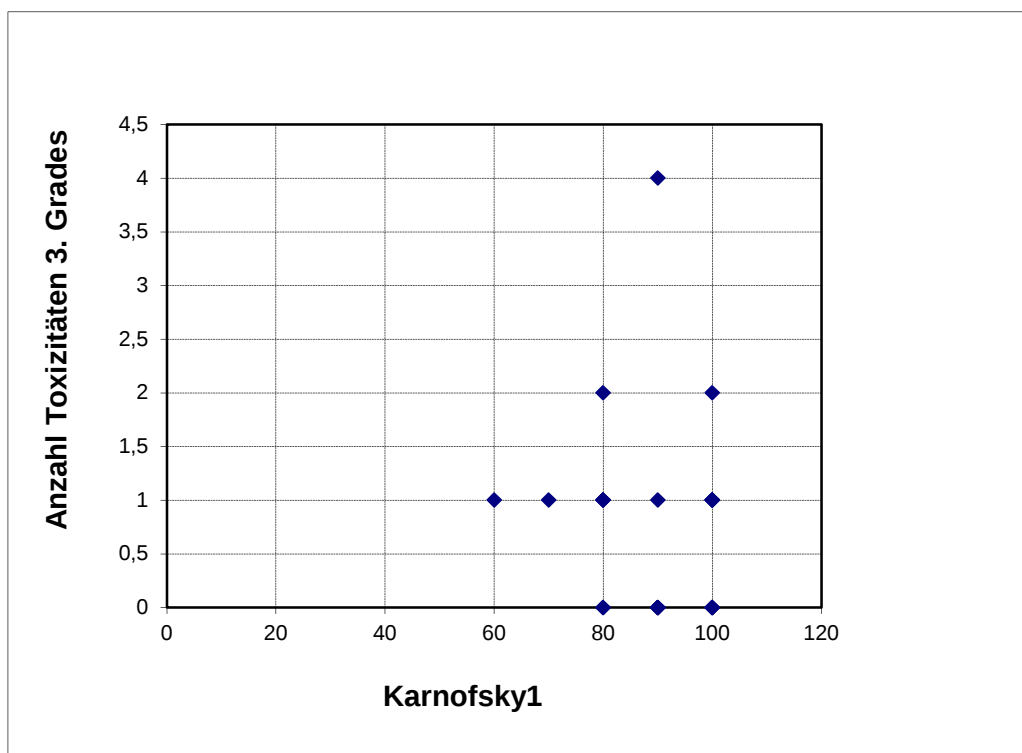


Abbildung 24: Streudiagramm der Werte des KI (Karnofsky-Index) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

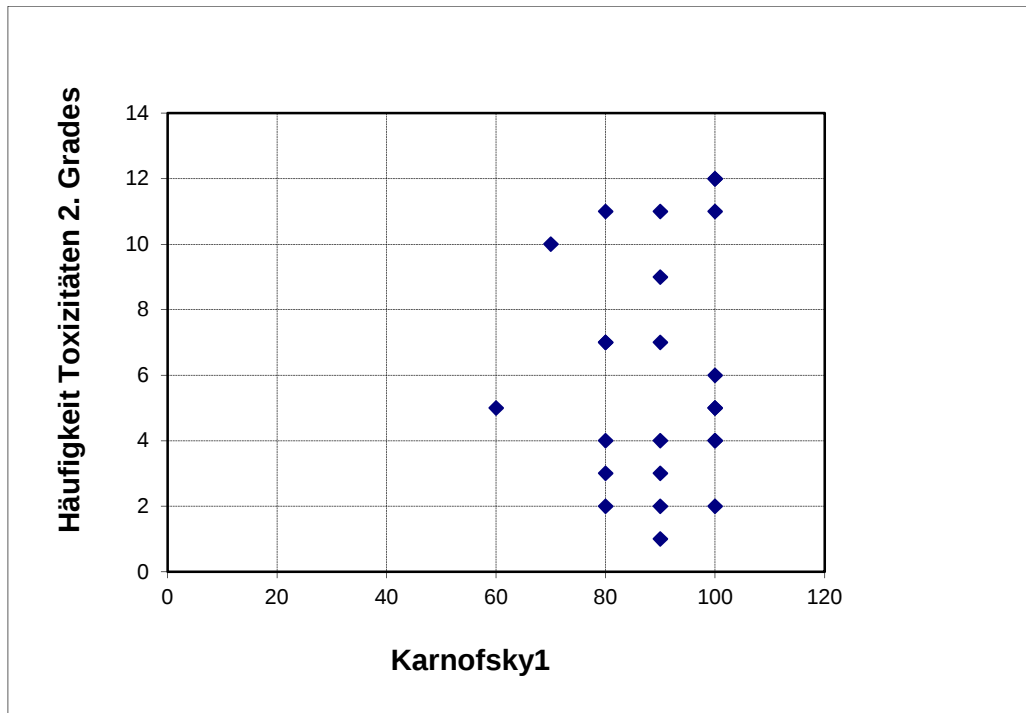


Abbildung 25: Streudiagramm der Werte des KI (Karnofsky-Index) am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2.7. Charlson Komorbiditäts-Index und Nebendiagnosen

Im Verlauf der Chemotherapie blieb der Charlson Komorbiditätsindex bei allen Probandinnen gleich. Vierzehn Probandinnen (58,33%) hatten einen Komorbiditäts-Index von 0, zehn Probandinnen (41,67%) lagen zwischen den Index-Werten 1 und 4. Probandin 2,8,16 und 24 hatten den Index-Wert 1, Probandin 13,21 und 23 den Wert 2, Probandin 11 und 1 den Wert 3 und Probandin 19 den Index-Wert 4. Da bei diesem Instrument ordinalskalierte Index-Werte vorliegen, wird in der deskriptiven Statistik der Mittelwert und die Standardabweichung nicht beschrieben.

In der Gruppe der Probandinnen mit Charlson Komorbiditäts-Index > 0 waren insgesamt bei drei Personen Intervallverlängerungen (Probandin 1,11 und 23), bei zwei eine Dosisreduktion (Probandin 13 und 19) und bei einer Probandin der Abbruch der Chemotherapie im Verlauf notwendig.

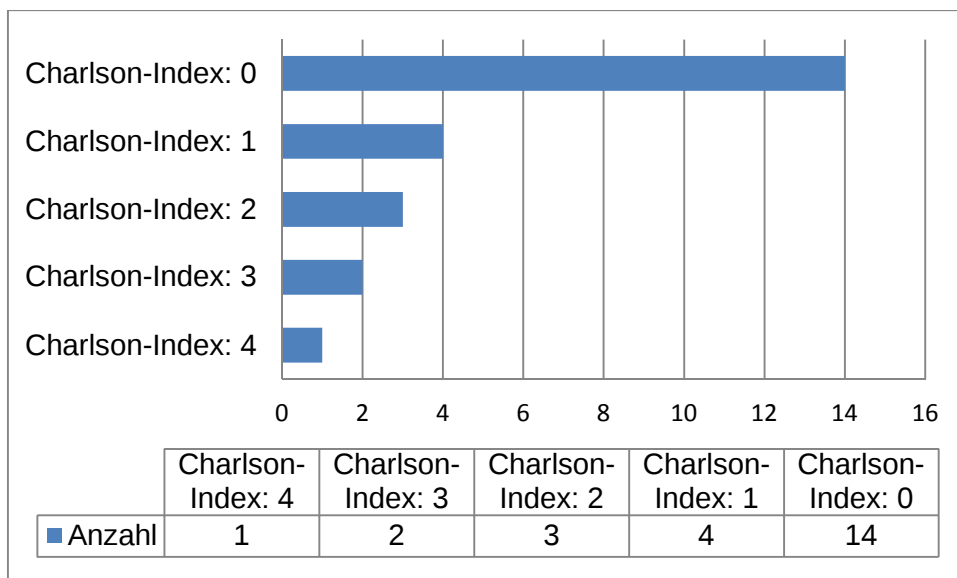


Abbildung 26: Charlson-Index von 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

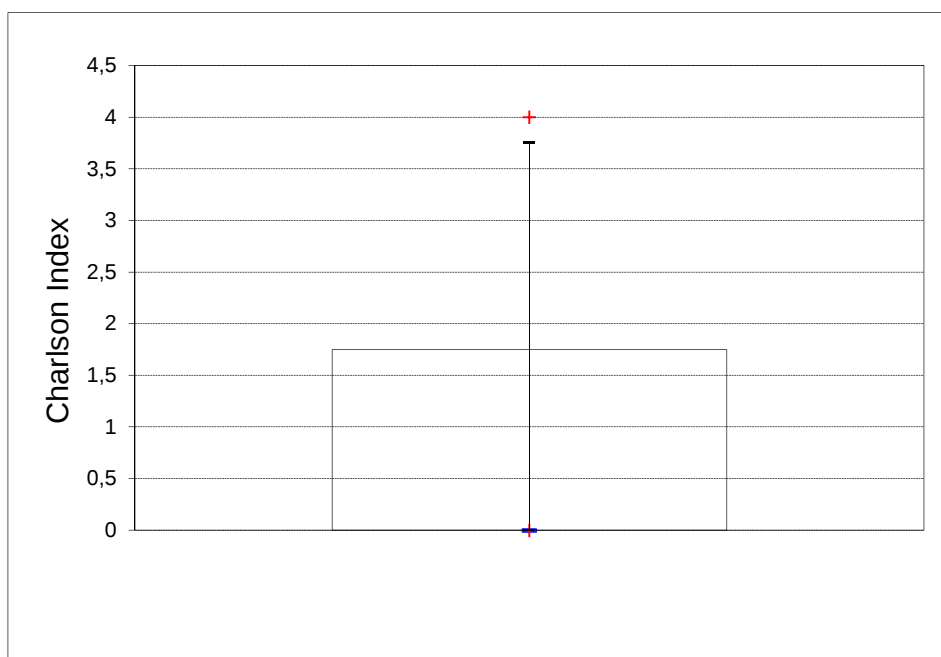


Abbildung 27: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile des Charlson-Index bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt mit den Toxizitäten 3. Grades 0,08, Signifikanz 0,35 und mit den Toxizitäten 2. Grades – 0,23, Signifikanz 0,14. In der Gruppe der Probandinnen mit einem Charlson-Index > 0 traten in durchschnittlich 5,7 Untergruppen Toxizitäten 2. Grades und in 0,7 Untergruppen Toxizitäten 3. Grades auf. In der Gruppe der Probandinnen mit Charlson – Index 0 traten in durchschnittlich 6,43 Untergruppen Toxizitäten 2. Grades und in 0,79 Untergruppen Toxizitäten 3. Grades auf. Auch bei Betrachtung der Streudiagramme ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

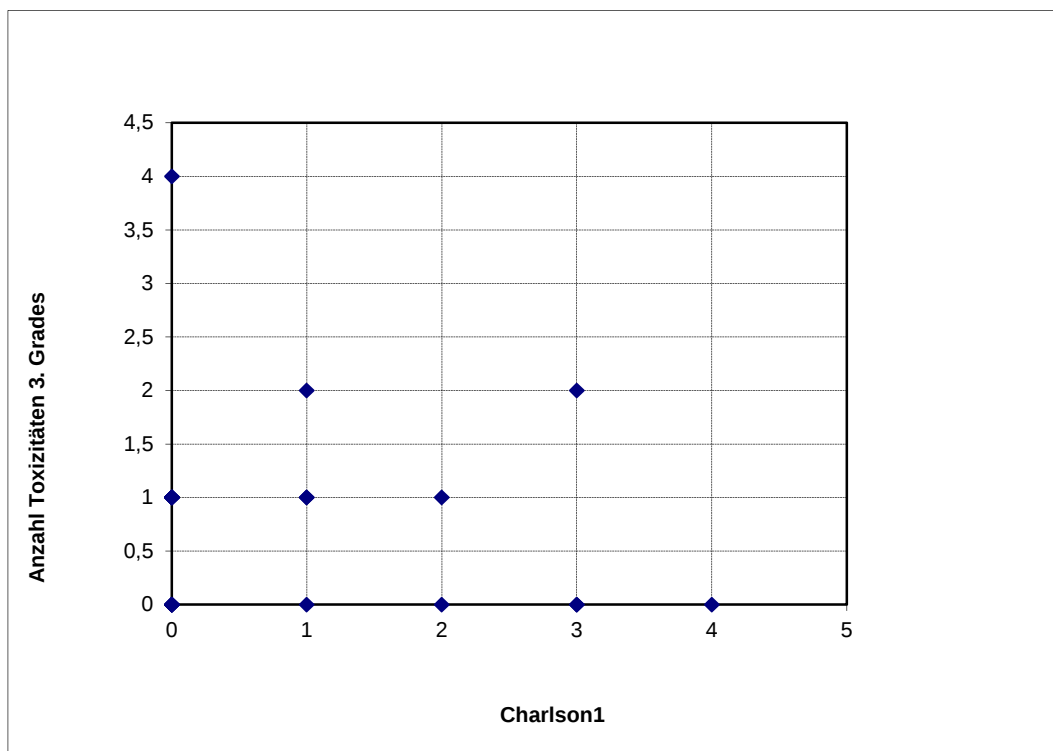


Abbildung 28: Streudiagramm der Werte des Charlson-Index am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

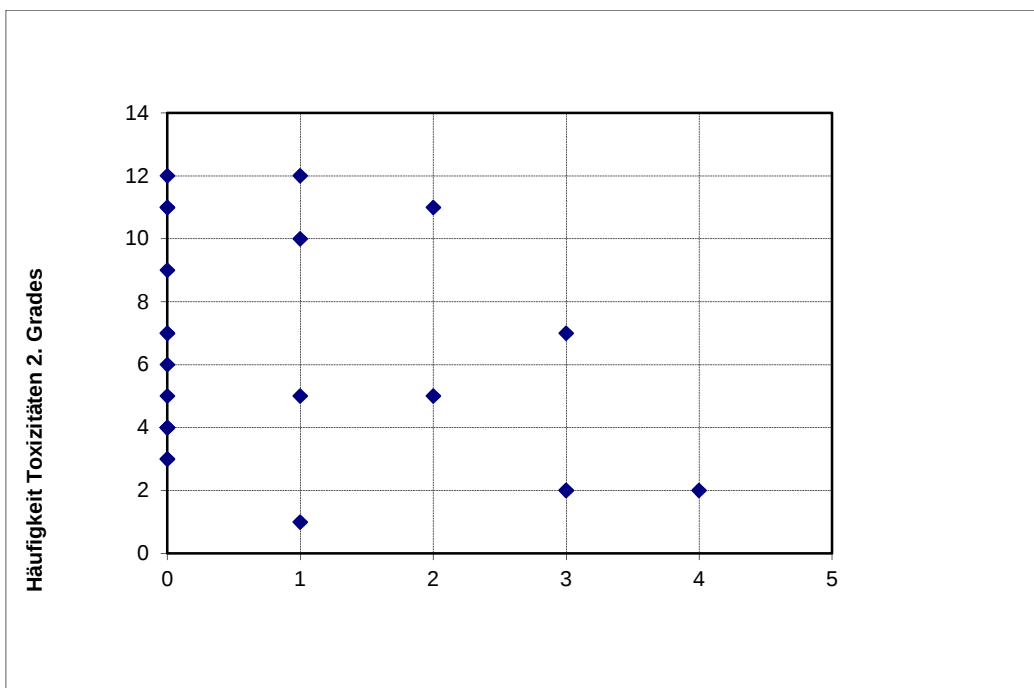


Abbildung 29: Streudiagramm der Werte des Charlson-Index am ersten Termin und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Betrachtet man die Anzahl der Nebendiagnosen ohne Gewichtung ergibt sich ein ähnliches Bild. Die deskriptive Statistik ist in den folgenden Abbildungen und Tabellen dargestellt

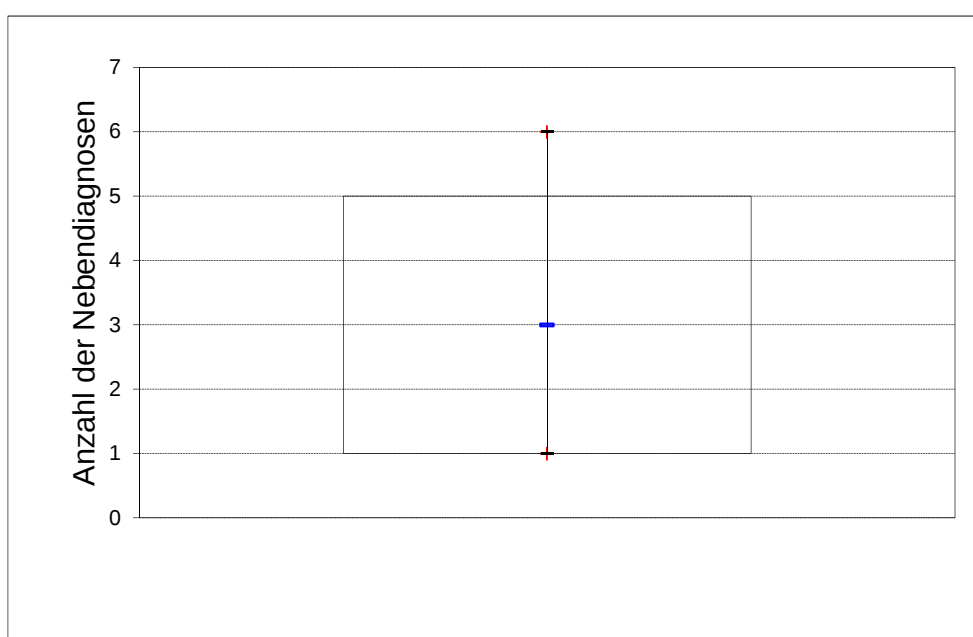


Abbildung 30: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Anzahl der Nebendiagnosen (ND) bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt für die Toxizitäten 3. Grades 0,02, bei einer Signifikanz von 0,45 und für die Toxizitäten 2. Grades 0,01, bei einer Signifikanz von 0,48. Auch dieses Ergebnis weist auf keinen bis einen geringen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Nebendiagnosen und der Anzahl der Toxizitäten hin. Betrachtet man die Streudiagramme fällt im Hinblick auf die Toxizitäten 3. Grades eine nahezu gleichmäßige Verteilung auf. Betrachtet man die Toxizitäten 2. Grades scheint es zu einem Anstieg der Toxizitäten bei einer Anzahl von fünf Nebendiagnosen zu kommen.

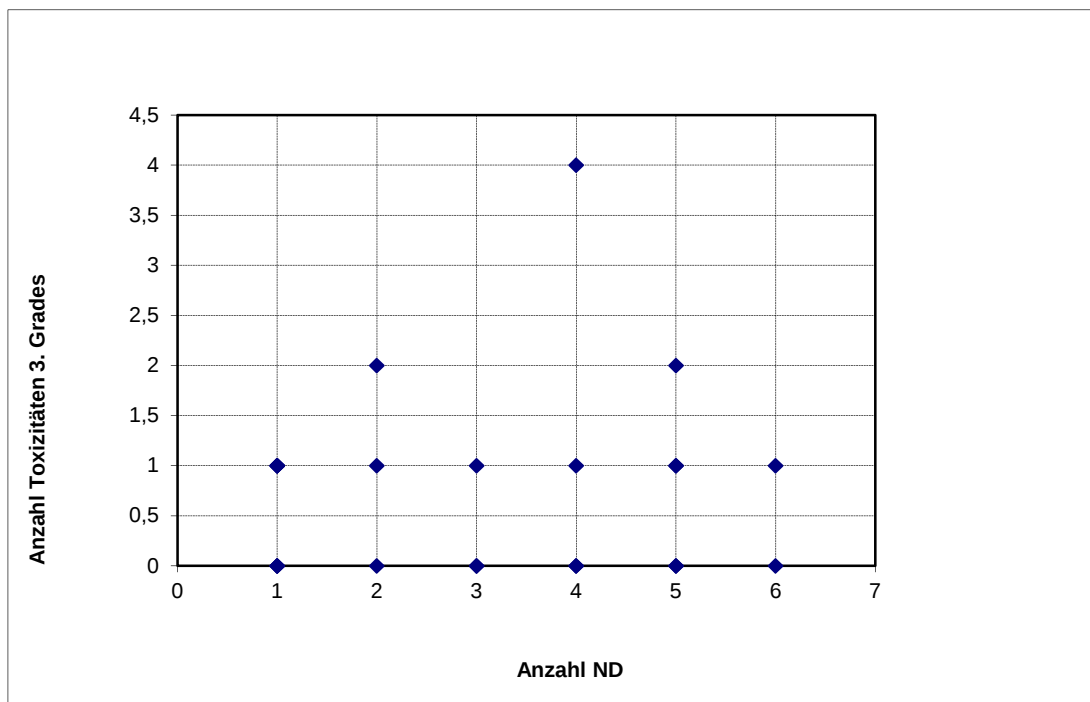


Abbildung 31: Streudiagramm der Anzahl der Nebendiagnosen und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

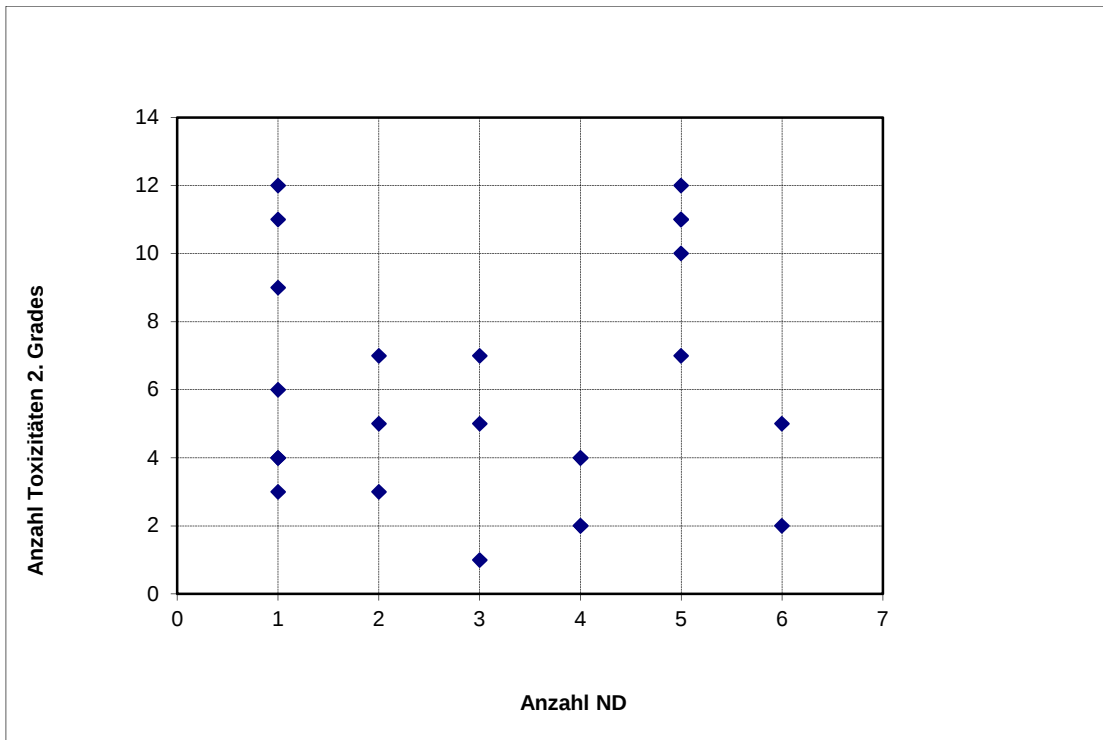


Abbildung 32: Streudiagramm der Anzahl der Nebendiagnosen und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.2.8. Polymedikation

Über 5 Medikamente wurden dauerhaft von den Probandinnen 1,11,13,22 und 24 eingenommen. Dies entspricht einem Anteil von 20,83% der Probandinnen. Bei den Probandinnen 1,11 und 22 erfolgte mindestens eine Intervallverlängerung. Bei einer Patientin wurde eine Dosisreduktion durchgeführt (Probandin 13). Probandin 24 brach die Chemotherapie ab.

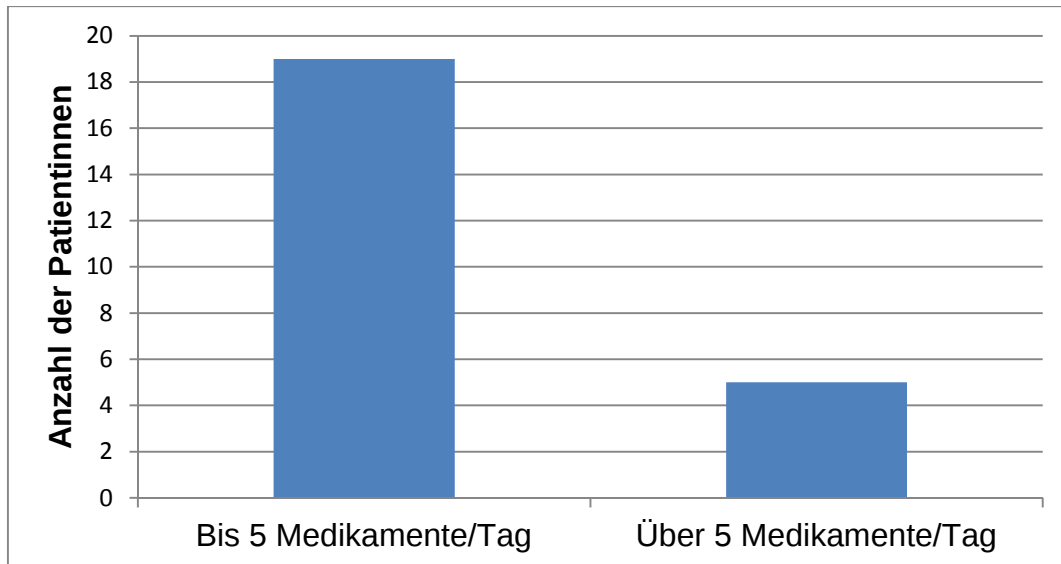


Abbildung 33: Anzahl der eingenommenen Medikamente bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

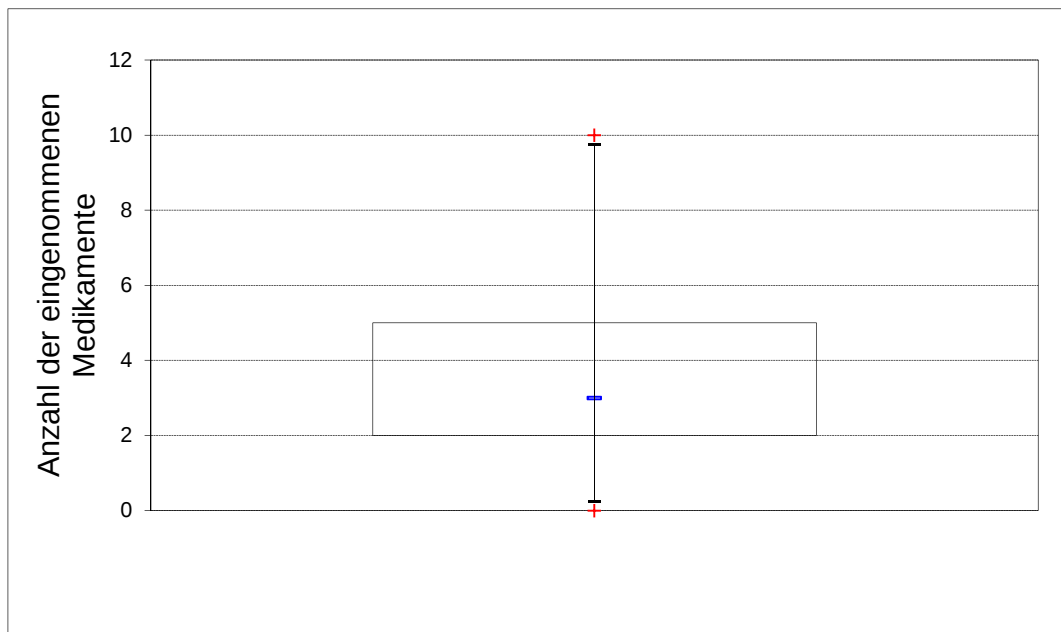


Abbildung 34: Box- und Whiskerplot. Darstellung des Medians, Minimums, Maximums, der 25%-Quartile und der 75%-Quartile der Anzahl eingenommener Medikamente bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt mit den Toxizitäten 3. Grades 0,19, Signifikanz 0,19 und mit den Toxizitäten 2. Grades – 0,03, Signifikanz 0,44. Dies weist auf keinen bis geringen Zusammenhang hin. In der Gruppe der Probandinnen, die über fünf Medikamente einnahmen, traten in durchschnittlich 7,2 Untergruppen Toxizitäten 2. Grades und in 1,2 Untergruppen Toxizitäten 3. Grades auf. In der Gruppe der Probandinnen, die bis fünf Medikamente einnahmen, traten in durchschnittlich 5,84 Untergruppen Toxizitäten 2. Grades und in 0,63 Untergruppen Toxizitäten 3. Grades auf. Betrachtet man die Streudiagramme fällt bei den Probandinnen, die zwischen zwei und sechs Medikamente einnahmen, ein Anstieg der Toxizitäten auf.

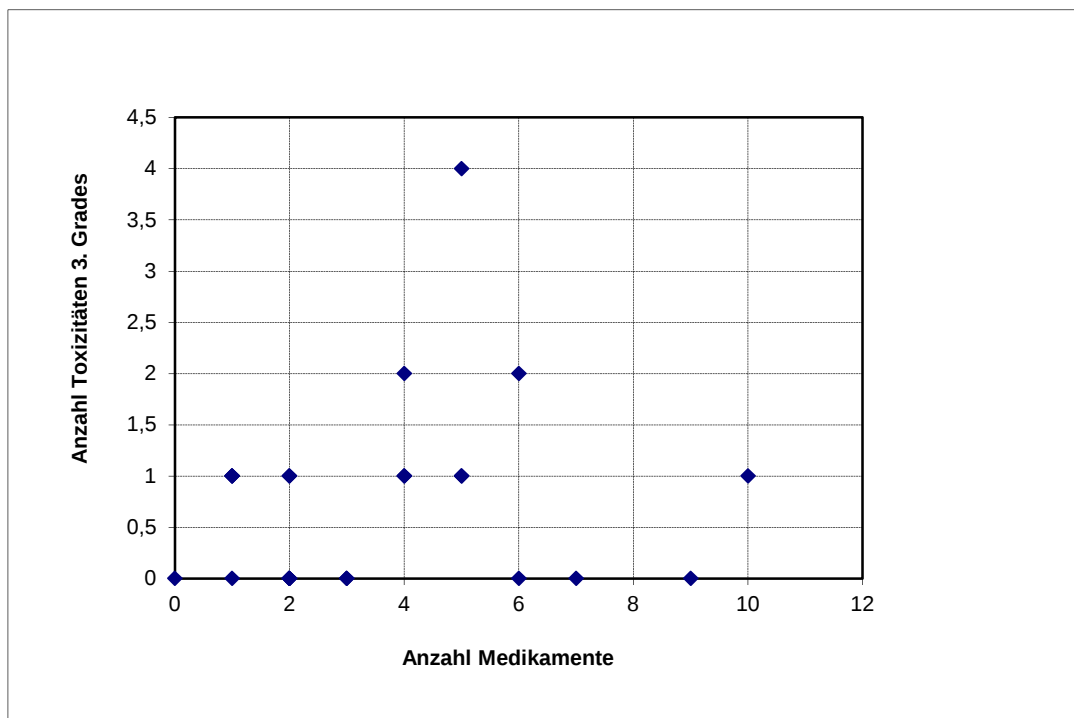


Abbildung 35: Streudiagramm der Anzahl der Medikamente und der Anzahl der Toxizitäten 3. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

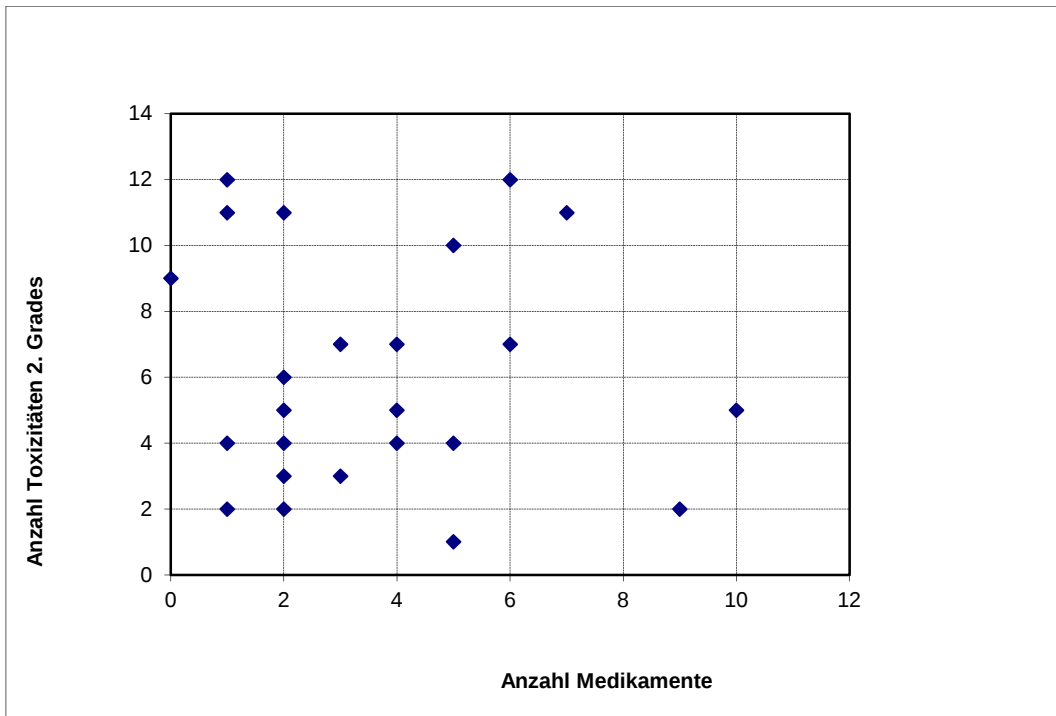


Abbildung 36: Streudiagramm der Anzahl der Medikamente und der Anzahl der Toxizitäten 2. Grades bei 24 chemotherapeutisch behandelten Patientinnen der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum 11/2006 bis 01/2009

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.3.1. Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Assessments und der Toxizitäten

Tabelle 10: Zusammenfassung der Spearman-Korrelationskoeffizienten. Abkürzungen: BI (Barthel-Index), DemTect (Demenz-Detektionstest), GDS (geriatrische Depressionsskala), IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), KI (Karnofsky-Index), MMSE (Mini-mental state examination)

Instrument	Spearman-Korrelationskoeffizient bezgl. Toxizitäten 3. Grades	Spearman-Korrelationskoeffizient bezgl. Toxizitäten 2. Grades
DemTect	-0,23	-0,03
MMSE	-0,12	-0,10
GDS	0,22	0,52
BI	-0,17	0,20
IADL	0,28	0,22
KI	-0,14	0,07
Charlson-Index	-0,08	-0,23
Anzahl Medikamente	0,19	-0,03

Anhand dieser Tabelle ergab sich bezüglich der Toxizitäten 3. Grades kein bis geringer Zusammenhang für die Assessmentinstrumente MMSE, BI, KI, Charlson-Index und die Anzahl der Medikamente. Ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang ergab sich für die Assessmentinstrumente DemTect, GDS, IADL.

Bezüglich der Toxizitäten 2. Grades bestand kein bis geringer Zusammenhang für die Assessmentinstrumente DemTect, MMSE, BI, KI und die Anzahl der Medikamente. Ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang ergab sich für die Assessmentinstrumente IADL und Charlson-Index. Ein deutlicher Zusammenhang

ergab sich für die GDS. Das einzig signifikante Ergebnis war der Zusammenhang zwischen GDS und den Toxizitäten 2. Grades.

3.3.2. Assessmentergebnisse in Bezug auf Intervallverlängerungen, Dosisreduktion und Abbruch der Chemotherapie

Tabelle 11: Zusammenfassung der Verläufe bei auffälligem Ergebnis. Abkürzungen: BI (Barthel-Index), DemTect (Demenz-Detektionstest), GDS (geriatrische Depressionsskala), IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), KI (Karnofsky-Index), MMSE (Mini-mental state examination)

Instrument	Anzahl auffälliger Ergebnisse	Intervallverlängerung bei auffälligem Ergebnis	Dosisreduktion bei auffälligem Ergebnis	Therapieabbruch bei auffälligem Ergebnis
DemTect	5	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
MMSE	0	-	-	-
GDS	5	0	1 (20%)	1 (20%)
BI	13	3 (23%)	2 (15,38%)	2 (15,38%)
IADL	7	2 (28,57%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)
KI	15	7 (46,67%)	1 (6,67%)	1 (6,67%)
Charlson-Index	10	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)
Polymedikation	5	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)

Insgesamt wurden bei acht Probandinnen (33,33% aller Probandinnen) Intervallverlängerungen, bei drei Probandinnen eine Dosisreduktion (12,5%) und bei zwei Probandinnen ein Abbruch der Chemotherapie (8,33%) durchgeführt. Prozentual wurde bei auffälligem DemTect, KI und einer Polymedikation häufiger eine Intervallverlängerung durchgeführt als in der gesamten Gruppe. Eine Dosisreduktion erfolgte häufiger als bei allen untersuchten Patientinnen bei den Probandinnen mit auffälligem DemTect, GDS, BI, IADL, Charlson-Index und der Polymedikation. Ein Therapieabbruch war im Hinblick auf alle

Assessmentinstrumente häufiger, wenn ein auffälliges Ergebnis vorlag. Da die Fallzahlen sehr klein waren, sind die Unterschiede nicht signifikant.

3.3.3. Verlauf der Assessment-Ergebnisse

Im Verlauf kam es nur in Hinblick auf den Karnofsky-Index zu einem signifikanten Abfall der Werte. Die Ergebnisse der anderen Instrumente blieben gleich oder änderten sich nicht signifikant.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der angewendeten Methoden

Aufgrund des Pilotcharakters der Studie und der daher geringen Anzahl an Probandinnen ist die Aussagekraft der Signifikanz eingeschränkt. Wir entschieden uns trotzdem für diese Berechnung, um auch im Hinblick auf folgende Studien Vergleichbarkeit herzustellen und um die grundsätzliche Eignung der angewandten Methoden für unsere Fragestellung in der praktischen Anwendung zu überprüfen.

Für den Spearman-Korrelationskoeffizienten entschieden wir uns, da die Assessmentdaten-Daten ordinalskaliert vorliegen und der Test keinen linearen Zusammenhang voraussetzt, der nicht bei allen Assessment-Instrumenten vorlag. Die Überprüfung auf Signifikanz erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und Fishers Exact-Test, der bei kleinen Stichproben genauer ist. Veränderungen während des Assessments wurden mittels Friedman-Test verwendet, da Daten von insgesamt drei Terminen vorlagen.

4.2. Bisherige Erkenntnisse

Das Geriatriische Assessment im Zusammenhang mit onkologischen Fragestellungen war bisher wiederholt Gegenstand verschiedener publizierter Arbeiten. Die in dieser Promotionsarbeit generierten Ergebnisse spiegeln teilweise die bisher veröffentlichten Ergebnisse wieder, widersprechen ihnen allerdings auch in einigen Punkten.

Im Folgenden werden diese Punkte in Bezug auf die verschiedenen Kategorien eines geriatrischen Assessments ausführlich dargestellt und diskutiert. Darauf aufbauend soll ein umfassender Überblick über die verschiedenen Problemfelder dieses Forschungsgebiets und Hinweise auf zukünftige interessante Fragestellungen gegeben werden.

In der Literatur sind von bisher insgesamt drei Autoren Studien mit ähnlichem Forschungsschwerpunkt beschrieben, auf die im Folgenden Bezug genommen wird.

Zwei der aktuellsten Studien stammen von Extermann et al [21, 26]. Die erste prospektive Pilotstudie über den Zusammenhang eines geriatrischen Assessments und die Toxizität einer Chemotherapie wurde 2003 erstveröffentlicht (es wurden die Daten von 37 Patienten ausgewertet). Die nachfolgende Studie (CHRASH-Studie) wurde erstmals auf der Jahrestagung der ASCO 2010 vorgestellt. Es gab keine Einschränkungen in den Krebsarten oder erhaltenen Chemotherapieregimen, Vergleichbarkeit wurde mittels des MAX-2-Scores hergestellt. Das geriatrische Assessment umfasste die Instrumente ECOG, IADL, MMSE, GDS, MNA, Charlson-Score, CIRS-G, FACT-G sowie Laborergebnisse, Blutdruck, Knochenmarksbefall und Ansprechen der Chemotherapie. Die Zielgröße waren hämatologische Toxizitäten Grad 4 und nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3-4. Einen prädiktiven Wert hatten bezüglich der hämatologischen Toxizität der diastolische Blutdruck, die IADL, LDH und die Toxizität des Regimes. Bezüglich der nicht-hämatologischen Toxizität wurde der ECOG-PS, der MMSE, das MNA und die Toxizität des Regimes als prädiktive Faktoren identifiziert. In der Pilotstudie hatten lediglich der MAX2-Index, LDH, der diastolische Blutdruck und die Knochenmarkinvasion einen prädiktiven Wert. Eine andere Studie über prognostische Faktoren bezüglich der Toxizität, Überleben und Effizienz einer Chemotherapie bei insgesamt 83 Ovarialkarzinompatientinnen wurde 2005 von Freyer et al erstveröffentlicht [30]. Das Assessment umfasste: Unabhängigkeit (unabhängige Patientinnen, mit Unterstützung zuhause lebende Patientinnen und in Institutionen lebende Patientinnen), Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente, BMI, MMSE, Symptome einer Depression nach Einschätzung des Untersuchers. Als Zielgröße wurde im Hinblick auf die Toxizität der CTC, herausgegeben vom NCI, in der Version 1 verwendet. Es wurden febrile Neutropenie, Neutropenie Grad 4 und behandlungsbedürftige Grad 3 und 4 Toxizitäten erfasst. Als Prädiktoren bezüglich der Toxizität wurden Depression und Abhängigkeit herausgestellt. Prädiktive Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens waren Depression, FIGO IV und die Einnahme von > 6 Medikamente/Tag.

Depression, FIGO IV und eine suboptimale Operation waren Prädiktoren bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Eine weitere prospektive Multicenter Studie über prädiktive Faktoren bezüglich der Toleranz einer Chemotherapie wurde 2010 von Hurria et al erstveröffentlicht [41]. Es wurden 500 Patienten mit verschiedenen Krebsarten untersucht. Das geriatrische Assessment umfasste den Karnofsky-Index, IADL, Komorbiditäten, Timed up and go, Anzahl der Stürze in den letzten 6 Monaten, Blessed Orientation-Memory-Concentration test, Hospital Anxiety and Depression Scale, MOS Social Activity Limitations Measure, Seeman and Berkman Social Ties, Body mass index, prozentualer Anteil ungewollten Gewichtsverlustes in den letzten sechs Monaten. Als Zielgröße waren Grad 3-5 Toxizitäten definiert. Anhand der Ergebnisse wurden Risikofaktoren identifiziert und gewichtet. Als Risikofaktoren wurde ein Alter > 73 Jahre, ein gastrointestinaler oder urogenitaler Tumor, Standarddosierung, Polychemotherapie, Hämoglobin, Kreatinin-Clearance, Stürze, Hörstörungen, Gehen < 1 Block, Hilfe bei der Medikamenteneinnahme und eine eingeschränkte soziale Aktivität beschrieben.

4.3. Kognition

Studien, die einen Test auf kognitive Fähigkeiten bei geriatrischen Patienten miteinbezogen, zeigten bei älteren Krebspatienten in 25-50% auffällige Werte [19, 21, 30, 55, 68, 74]. Eine Studie von Gorin et al [35] zeigte, dass bei Patientinnen mit Alzheimer-Demenz eine Mammakarzinom-Erkrankung erst in einem vergleichsweise späteren Stadium der Erkrankung diagnostiziert wurde und diese Patientinnen weniger häufig eine Operation, Chemotherapie oder Strahlentherapie erhielten. Auf der anderen Seite konnte eine Studie der Moffitt Gruppe [68] zeigen, dass in einem spezialisierten Programm für geriatrisch-onkologische Patienten, kognitiv eingeschränkte Patienten die gleichen Behandlungen erhielten wie Patienten die nicht kognitiv eingeschränkt waren. Allerdings betrug ihre Überlebensdauer ungefähr ein Drittel der nicht kognitiv eingeschränkten Patienten. Wie wichtig den älteren Patienten ein Erhalt ihrer kognitiven Fähigkeiten ist, zeigt, dass bei einer Studie [31] 88,8 % der schwer kranken Patienten eine Behandlung

ablehnen wollten, wenn sie das Überleben verlängern, aber zu einer schweren kognitiven Beeinträchtigung führen würde. In der Behandlung von Krebserkrankungen konnten verschiedene Studien zeigen, dass es zu keiner signifikanten Änderung der kognitiven Leistungen durch eine Chemotherapie [16, 47] oder antihormonelle [23] Therapie kommt.

4.3.1. Ergebnisse des MMSE und Demtect, Interpretation in Zusammenhang mit der Toxizität

Ein auffälliger Wert im Demenztest als Prädiktor für das Auftreten von schweren Toxizitäten (Grad 3-5) konnte weder in Studien von Extermann et al [21], Freyer et al [30] oder Hurria et al [41] nachgewiesen werden. In der Folgestudie von Extermann et al [26] wurde der MMSE als Prädiktor für die nicht-hämatologische Toxizität beschrieben. Auch in unserer Studie war lediglich ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang darstellbar. In der Studie von Robb et al [68] wurde ein auffälliger Wert im MMSE als Prädiktor für das Gesamtüberleben bezeichnet. Andere Studien mit dem Gesamtüberleben als Zielgröße konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht darstellen [19, 55].

4.3.2. Ergebnisse des MMSE und Demtect, Interpretation in Zusammenhang mit dem Therapieverlauf

Auffällig war, dass in der Gruppe der Patientinnen mit leichter kognitiver Störung häufiger, wenn auch nicht signifikant, eine Intervallverlängerung durchgeführt wurde. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die kognitive Störung im Umgang mit der Patientin auffiel und eine Intervallverlängerung bereits bei einem den unauffälligen Patientinnen ähnlichen Nebenwirkungsprofil durchgeführt wurde, da die Patientin als weniger fit eingeschätzt wurde.

4.3.3. Veränderungen der Ergebnisse des MMSE und Demtect

Eine signifikante Änderung der Ergebnisse während des Beobachtungszeitraums konnte nicht beobachtet werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [16, 38]. Demnach hatte die Chemotherapie keinen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der Patientinnen während des Beobachtungszeitraums. In der individuellen Wahrnehmung können möglicherweise eine ausgeprägte Fatigue-Symptomatik oder eine Depression, im Sinne einer Pseudodemenz, ein Nachlassen kognitiver Fähigkeiten während der Chemotherapie imitieren und vom Patienten falsch interpretiert werden.

4.3.4. MMSE und DemTect: mögliche Fehlerquellen, Vergleich zu anderen Studien

Als mögliche Fehlerquelle, im Sinne eines Fehlers der 2. Art, kommt in Betracht, dass nur ein relativ kleiner Anteil der Patientinnen im auffälligen Bereich waren und diese ein weniger toxisches Regime erhielten. In dieser Studie bestand bei einer Patientin der Verdacht auf ein dementielles Syndrom, sie erhielt Capecitabine bei einem metastasierten Mammakarzinom. Während der Therapie musste die Dosis reduziert werden.

In den meisten Studien wurde der MMSE zur Darstellung kognitiver Fähigkeiten verwendet [21, 22, 30, 41]. In unserem Kollektiv lagen alle Ergebnisse der Probandinnen beim ersten Termin im unauffälligen Bereich. Dies unterscheidet sich deutlich von den Literaturangaben (25-50% auffällige Ergebnisse). In der Studie der Moffit-Gruppe [68] wurden die Probanden in einem speziellen Programm für geriatrische Onkologie behandelt, wo möglicherweise eine größere Anzahl an kognitiv eingeschränkten Patienten behandelt wurde. Die Unterschiede in der Prävalenz einer kognitiven Einschränkung zu anderen Studien [21, 22, 30] kann bei ähnlichem medianen Alter auch nicht auf ein Ansteigen der

Demenz Erkrankungen mit zunehmendem Alter begründet werden und muss hier als Charakteristikum dieses Kollektivs gewertet werden.

4.4. Depression, GDS

Studien über das geriatrische Assessment sprechen von einer Prävalenz depressiver Symptome von 14-40 % bei älteren Patienten [74]. Depressionen bei älteren Patienten sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Hilfsbedürftigkeit [49, 61] und können auch mit dem outcome zusammenhängen [34]. Eine große epidemiologische Studie mit älteren Mammakarzinompatientinnen zeigte, dass Frauen mit einer diagnostizierten Depression eine geringere Überlebensrate aufwiesen als Frauen ohne Depression [49].

4.4.1. Ergebnisse der GDS, Interpretation in Zusammenhang mit der Toxizität

In unserer Studie war ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang der Ergebnisse der GDS und den Toxizitäten 3. Grades sowie ein deutlicher Zusammenhang mit den Toxizitäten 2. Grades darstellbar. Möglicherweise ist der Zusammenhang mit den Toxizitäten 2. Grades mit einer anderen subjektiven Bewertung der Intensität der Beschwerden durch die Patientinnen mit depressiven Symptomen erklärbar. Unzusammenhängende Beschwerden mehrerer Organsysteme können ein Hinweis auf eine depressive Erkrankung sein, ohne dass eine organische Ursache gefunden werden kann. In der Studie von Freyer et al [30] waren depressive Symptome der stärkste prognostische Faktor, der sowohl mit der Toxizität (Grad 3-5), des progressionsfreien Intervalls und dem Gesamtüberleben korrelierte. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang nicht nachweisen [21]. Auch in der aktuellsten Multicenter-Studie mit 500 Patienten, die 2010 von Hurria et al veröffentlicht wurde, wurde eine depressive Symptomatik nicht als Risikofaktor für Grad 3-5 Toxizitäten identifiziert [41].

4.4.2. Ergebnisse der GDS, Interpretation in Zusammenhang mit dem Therapieverlauf

In unserer Studie erfolgte unter den Patientinnen mit V.a. depressive Symptome bei einer Patientin ein Therapieabbruch und bei einer Patientin eine Dosisreduktion. Auffällig war, dass trotz depressiver Symptomatik bei keiner der Patientinnen eine Intervallverlängerung durchgeführt wurde. In einer anderen Studie konnten Unterschiede in der Behandlung depressiver Patientinnen im Vergleich zu nicht-depressiven Patientinnen mit Mammakarzinom nachgewiesen werden [49]. Allerdings wurden in dieser Studie Patientinnen mit einer bereits diagnostizierten Depression betrachtet. Eine antidepressive Therapie erfolgte bei unserem Kollektiv bei nur zwei Patientinnen, die auch einen auffälligen Wert in der GDS aufwiesen. Auf der anderen Seite wurden auch zwei Patientinnen mit Antidepressiva behandelt, die keinen auffälligen Wert in der GDS zeigten. Da eine depressive Erkrankung allerdings häufig nicht kontinuierlich verläuft, kann diese Beobachtung auch in einem Intervall liegen, in dem es der Patientin im Hinblick auf die depressiven Symptome trotz Krebserkrankung besser geht.

4.4.3. Ergebnisse der GDS, Veränderungen im Verlauf

In unserer Studie war im Verlauf unter Betrachtung des Gesamtscores keine signifikante Veränderung der Werte darstellbar. Allerdings waren am zweiten Termin weniger Patientinnen im auffälligen Bereich. Möglicherweise liegt dies an einer Adaptation an die Therapie-Situation. Gegen Therapieende scheint dieser Effekt allerdings nachzulassen.

4.4.4. Mögliche Fehlerquellen, Unterschiede im Vergleich zu anderen Studien

Die Prävalenz depressiver Symptome war in unserer Studie vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur. In der Studie von Freyer [30] wurden ausschließlich Patientinnen mit Ovarialkarzinom betrachtet, die eine platinhaltige Chemotherapie erhielten. Die Einschätzung bezüglich depressiver Symptome erfolgte durch den Untersucher ohne Verwendung eines Assessmentinstruments. In unserem Kollektiv waren allerdings nur zwei Patientinnen, bei denen mittels GDS ein Verdacht auf eine Depression gestellt wurde, auch vorher als depressiv diagnostiziert. In anderen Studien wurden mehrere Karzinomarten untersucht [21, 41]. Ein Vergleich ist also nur eingeschränkt möglich, obwohl in diesen Studien ebenfalls die Geriatrische Depressionsskala verwendet wurde.

4.5. Selbständigkeit und funktioneller Status, Barthel-Index und IADL

Obwohl der Barthel – Index eines der gebräuchlichsten Instrumente in der Pflege ist, wurde er in keiner vergleichbaren Studie mit einbezogen. Der funktionelle Status im Rahmen der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens wurde dafür in der Studienpopulation häufiger verwendet [3, 19, 21, 30, 55, 62, 68, 74]. Abhängigkeit in mehreren Aktivitäten des täglichen Lebens ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz innerhalb der nächsten zwei Jahre verbunden [5]. Außerdem spielen Abhängigkeiten in den IADLs auch eine Rolle bei der prognostizierten Lebenserwartung [42, 65, 73]. In einer Studie von Reuben et al zeigte sich eine Lebenserwartung bei Patienten, die in mehreren Bereichen Abhängigkeiten zeigten, von weniger als drei Jahren [73].

4.5.1. Ergebnisse des Barthel-Index und IADL, Interpretation im Zusammenhang mit den Toxizitäten

Bei den von uns untersuchten Probandinnen ergab sich kein Hinweis auf eine Korrelation des Barthel-Index mit den Toxizitäten. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die meisten Probandinnen mittels dieses Indexes als komplett oder weitgehend selbstständig einzustufen waren.

Auch was die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens betrifft, ergab sich kein bis ein geringer Zusammenhang mit den Toxizitäten. In der Literatur zeigt sich ein uneinheitliches Bild. In der Studie von Extermann [21] ergab sich ebenfalls kein prädiktiver Wert des IADL bezüglich der Toxizität, während in der Nachfolgestudie ein Zusammenhang hinsichtlich der hämatologischen, nicht jedoch der nicht-hämatologischen Toxizität bestand [26]. Freyer [30] und Hurria [41] konnten einen Zusammenhang zwischen Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens und der Toxizität herstellen. Bei Freyer [30] ergab sich allerdings kein Hinweis auf einen Zusammenhang hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens. Bei Hurria [41] ergab sich sogar eine Inzidenz von Grad 3-5 Toxizitäten von 90% bei Patienten, die bei den Aktivitäten des täglichen Lebens Hilfe bedurften. In unserem Kollektiv lediglich bei ca. 43 % der Probandinnen mit einem IADL < 8, obwohl die Prävalenz an Toxizitäten Grad 3 vergleichbar häufig auftraten (Hurria: 50%, bei uns: 54%). Ein Grund könnten die unterschiedlichen verwendeten Chemotherapie – Regime und Grunderkrankungen sein. So erhielten in unserem Kollektiv ca. 43% der Probandinnen mit einem IADL > 8 eine Chemotherapie mit nur einer Substanz. In der Studie von Hurria, in welcher die Probanden vorwiegend mit Polychemotherapien behandelt wurden, sind erwartungsgemäß auch die Toxizitäten ausgeprägter.

4.5.2. Ergebnisse des Barthel-Index und des IADL, Interpretation im Zusammenhang mit dem Therapieverlauf

In unserer Studie lagen die Patientinnen, welche im Verlauf die Therapie abbrachen, im Barthel – Index < 100 . Eine Dosisreduktion erfolgte bei zwei Patientinnen. Dies sind mehr Patientinnen als in der Gruppe mit einem Barthel-Index von 100. Dies könnte ein Hinweis sein, dass bei Patienten, welche einen reduzierten Score beim Barthel-Index aufweisen, häufiger ein Therapieabbruch erfolgt oder eine Dosisreduktion erforderlich wird. Auch eine Intervallverlängerung erfolgte im Vergleich zum Gesamtkollektiv häufiger.

Bei den Ergebnissen des IADL war das Ergebnis weniger deutlich. Von den zwei Patientinnen, bei denen ein Therapieabbruch erfolgte, war nur eine Patientin in der Gruppe mit einem IADL < 8 . Auch eine Dosisreduktion erfolgte nur bei einer Patientin. Ein Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass leichtere Einschränkungen nicht zu einer Änderung in den IADL führen. So können z.B. Patienten, die nur bei schweren Arbeiten Hilfe benötigen die gleiche Punktzahl erreichen, wie Patienten, die in allen Haushaltsverrichtungen Hilfe benötigen. In der Literatur gibt es zwar Hinweise, dass ältere Patienten häufig nicht die volle Dosis erhalten können [72]. Ein Zusammenhang mit dem IADL wurde bisher nicht beschrieben.

4.5.3. Ergebnisse des Barthel-Index und des IADL, Veränderungen im Verlauf

Im Verlauf der Erhebung kam es zu keiner signifikanten Änderung der Ergebnisse des Barthel-Index und des IADL. Eine Ursache könnte sein, dass nebenwirkungsbedingte Einschränkungen zum zweiten und dritten Erhebungszeitpunkt schon rückläufig waren. Es ergab sich in unserer Studie kein Hinweis auf eine dauerhafte Einschränkung in den IADL und im Barthel-Index überprüften Items durch die Chemotherapie im Beobachtungszeitraum.

4.5.4. Mögliche Fehlerquellen, Vergleich mit anderen Studien

In unsere Studie waren 29% der Probandinnen in mindestens einem Item der IADL abhängig. Im Vergleich zur Prävalenz in der Literatur (ca. 40-60%) war dies ein niedrigerer Wert. Eine mögliche Erklärung wäre das ambulante Umfeld der Studie. Alle Probandinnen lebten zu Hause und kamen in die ambulante Einrichtung, was eine relativ große Selbständigkeit erfordert. Diese unterschiedliche Selektion der Probanden durch die verschiedenen Umfelder beeinflusst auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Unterschiede ergeben sich auch bezüglich der Auswahl der Instrumente. In der Studie von Freyer et al [30] wurden z.B. ausschließlich zwischen vollständig unabhängig zuhause lebenden und mit Hilfe von Pflegekräften oder im Pflegeheim lebenden Probandinnen unterschieden, also ohne Einsatz des IADL.

4.6. Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index stellt eigentlich kein Instrument des geriatrischen Assessments dar, wird aber routinemäßig bei jedem onkologischen Patienten im Rahmen der Therapiefestlegung erhoben. Als Alternative kommt die ebenfalls häufig eingesetzte ECOG-Skala in Betracht. Der Karnofsky – Index erlaubt durch die Einteilung in mehrere Gruppen eine bessere Differenzierung der Unterschiede.

4.6.1. Ergebnisse des Karnofsky-Index, Interpretation in Zusammenhang mit der Toxizität

In unserer Studie konnte kein bis ein geringer Zusammenhang zwischen dem Karnofsky-Index und den Toxizitäten 3. Grades hergestellt werden. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Literaturangaben konnte auch in der bisher größten Studie [41] der Karnofsky-Index nicht als Risikofaktor für Grad 3-5 Toxizitäten identifiziert werden. Auch in der Pilotstudie von Extermann [21] ergab sich kein Hinweis für einen Zusammenhang für die Toxizität der Chemotherapie und der

hier verwendeten ECOG-Skala. In der Folgestudie ergab sich ein Zusammenhang mit den nicht-hämatologischen Toxizitäten [26]. Ein prädiktiver Wert bezüglich der Toxizität für die ECOG-Skala konnten auch Freyer et al [30] nachweisen. Dieser Zusammenhang konnte für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben allerdings nicht hergestellt werden, wobei andere Studien [19, 55, 68] für den Endpunkt Gesamtüberleben die ECOG-Skala als prädiktiven Faktor bestätigen konnten. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben ist dieser Zusammenhang erklärbar, auch aufgrund der Tatsache, dass Einschränkungen im täglichen Leben mit einer geringeren Lebenserwartung verbunden sind [42, 65, 73].

4.6.2. Interpretation der Ergebnisse des Karnofsky-Index mit dem Therapieverlauf

Obwohl kein Zusammenhang mit der Toxizität hergestellt werden konnte, wurde in der Gruppe der Patientinnen mit einem Karnofsky-Index $< 100\%$, häufiger eine Intervallverlängerung durchgeführt. Dieses Ergebnis zeigte mit $p = 0,07$ eine Tendenz zur statistischen Signifikanz. Auch erreichten alle Patientinnen, bei denen eine Dosisreduktion durchgeführt wurde, einen Karnofsky-Index von $< 100\%$. Bei den Patientinnen mit Therapieabbruch erreichte eine Patientin einen Wert von 100% am ersten Termin, die zweite Patientin lag $< 100\%$. Dies macht den Anschein, dass eine Reaktion des behandelnden Arztes auf die Toxizitäten bei Patientinnen, die als weniger fit eingeschätzt wurden, früher erfolgte oder dass bereits eine niedrigere Toxizität von der Patientin als nicht tolerabel betrachtet wurde.

4.6.3. Interpretation des Karnofsky-Index, Veränderungen im Verlauf

Im Verlauf kam es zu einem signifikanten Abfall der Karnofsky-Index Werte, $p = 0,03$. Vergleicht man dieses Ergebnis mit dem Verlauf der IADL – Werte (gleichbleibend) wäre eine mögliche Erklärung, dass die Abstufung beim

Karnofsky-Index insgesamt genauer ist. Eine normale Leistungsfähigkeit kann bei einem Karnofsky-Index von 80%-100% angenommen werden. Dass die Probandinnen zur Aufrechterhaltung ihrer Leistungsfähigkeit während der Chemotherapie eine größere Anstrengung auf sich nehmen müssen, ist durch die Nebenwirkungen, auch wenn sie im für die Patientin tolerablen Rahmen blieben, erklärbar.

4.6.4. Mögliche Fehlerquellen in der Interpretation

Da in vielen Studien die ECOG-Skala verwendet wurde, ergibt sich hieraus eine eingeschränkte Vergleichbarkeit. Da die ECOG-Skala die Patienten in nur 5 Gruppen aufteilt, ist mittels des Karnofsky-Index eine genauere Beschreibung der Leistungsfähigkeit möglich. Da bei einem auffälligen Karnofsky-Index häufiger Dosisreduktionen und Intervallverlängerungen erfolgten, kann angenommen werden, dass bei diesen Probandinnen die Toxizitäten in den nachfolgenden Zyklen aufgrund dieser Interventionen geringer ausgeprägt waren. Dies könnte zu einer verminderten Vergleichbarkeit mit den Patientinnen, die die Chemotherapie zeitgerecht und mit voller Dosis erhielten, führen, da die Toxizität bei voller Dosis ausgeprägter war. Die Standarddosierung wird auch in der Literatur [41] als Risikofaktor für eine höhere Toxizität beschrieben und könnte als Störfaktor in dieser Studie fungiert haben.

4.7. Komorbiditäten, Charlson-Index und Anzahl der Nebendiagnosen

Die Anzahl an Komorbiditäten steigt mit zunehmendem Alter überproportional an [32, 79]. Begleiterkrankungen sind mit einer reduzierten Lebenserwartung assoziiert [62] und einige Studien belegen einen Einfluss der Komorbiditäten auf das krankheitsfreie Intervall und das Überleben von älteren Krebspatienten [62, 70]. Der Schweregrad der Komorbidität kann ein limitierender Faktor der Chemotherapie sein [32]. Die Komorbiditäten können im Hinblick auf die Lebenserwartung außerdem einen Konkurrenzfaktor darstellen. Für einige

Krankheiten wurde ein Zusammenhang zwischen Nebenerkrankungen und Prognoseverschlechterung des Karzinoms gezeigt. So kann eine Hyperinsulinämie zu einer Verschlechterung der Prognose des Prostata-, Colon- und Mammakarzinoms führen [37].

4.7.1. Interpretation der Ergebnisse des Charlson-Index in Zusammenhang mit den Toxizitäten

Bei unserer Studie ergab sich kein bis ein geringer Zusammenhang zwischen dem Charlson-Index und der Toxizität. Das gleiche Ergebnis wurde für die Anzahl der Nebendiagnosen berechnet. Betrachtet man die Angaben in der Literatur konnte bisher in keiner Studie ein Zusammenhang zwischen den Komorbiditäten und der Toxizität dargestellt werden [21, 30, 41]. In anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und der postoperativen Morbidität [3] bzw. zwischen einigen Komorbiditäten und Komplikationen bei thoraxchirurgischen Eingriffen [33] festgestellt werden. Ein Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und dem Gesamtüberleben konnte auch in einigen Studien bestätigt werden [19, 55]. Eine Untersuchung von Extermann und Balducci konnte feststellen, dass die Komorbiditäten auch nicht mit dem funktionellen Status bei älteren Krebspatienten zusammenhängen [20]. Diese Studie untersuchte sowohl den Charlson-Index als auch die CIRS-G Skala im Zusammenhang mit ADL und IADL. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass aus den Komorbiditäten alleine kein komplettes Bild des Patienten entsteht.

4.7.2. Interpretation der Ergebnisse des Charlson-Index und der Nebendiagnosen in Zusammenhang mit dem Therapieverlauf

Auch im Hinblick auf Therapieabbruch oder Intervallverlängerungen unterschieden sich die Gruppen mit einem Charlson-Index > 0 nicht signifikant von den anderen Patientinnen. Von den drei Patientinnen, die eine Dosisreduktion benötigten,

hatten zwei Patientinnen einen Charlson – Index > 0 . Ein Grund für diese Beobachtung könnte sein, dass die Komorbiditäten bereits bei der Therapieplanung berücksichtigt wurden und so aufgrund der Auswahl der Chemotherapie keine erhöhten Toxizitäten beobachtet wurden.

4.7.3. Interpretation der Ergebnisse der Charlson-Index und der Nebendiagnosen, Veränderungen im Verlauf

Während der Chemotherapie trat bei keiner Patientin eine neue Erkrankung auf. Dies erklärt sich durch den relativ kurzen Beobachtungszeitraum.

4.7.4. Mögliche Fehlerquellen in der Interpretation

In unserer Studie, wie in den meisten anderen zum geriatrischen Assessment, wurden die Patientinnen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen behandelt. Bei der Auswahl des Regimes spielten natürlich auch die Nebendiagnosen eine Rolle. Die einzige Ausnahme bildet die Studie von Freyer, in der ausschließlich Probandinnen mit Ovarialkarzinom und platinbasierten Chemotherapien eingeschlossen waren. Auch diese Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Nebenerkrankungen und Toxizität genau wie für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben darstellen.

4.8. Polymedikation

Als Polymedikation wird von der WHO die Einnahme von > 5 Medikamenten pro Tag definiert. Trotzdem unterscheiden sich die Angaben, ab wie vielen täglich eingenommenen Medikamenten eine Polymedikation vorliegt, erheblich. In der Pilotstudie von Extermann wurde diese beispielsweise ab ≥ 3 Medikamenten/Tag festgelegt [21].

Die Erhebung der Begleitmedikation ist ein wichtiger Bestandteil des geriatrischen Assessments. Während verschiedene Interaktionen einzelner Medikamente mit Chemotherapeutika regelmäßig veröffentlicht werden, ist die Datenlage in Bezug auf den Einfluss der Polymedikation auf die Toleranz einer Chemotherapie sehr gering [17]. Eine Übersichtsarbeit der Moffitt Cancer Center stellte fest, dass ältere Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, die von Cytochrome p 450 metabolisiert wird, gleichzeitig im Durchschnitt sechs Medikamente einnahmen, davon zwei die ebenfalls von Cytochrome p 450 metabolisiert werden [75].

4.8.1. Interpretation der Polymedikation in Zusammenhang mit den Toxizitäten

In unserer Studie ergab sich kein bis ein geringer Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingenommenen Medikamente und der Toxizität. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. So konnte auch in der Studie von Extermann et al kein Zusammenhang zwischen Polymedikation und Toxizität gefunden werden, obwohl die Definition der Polymedikation mit ≥ 3 Medikamenten äußerst niedrig angelegt war. Auch in der Studie von Freyer konnte kein Zusammenhang mit der Toxizität gefunden werden, allerdings bestand ein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben. Ein Zusammenhang mit den Komorbiditäten bestand allerdings nicht. Möglicherweise kann ein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben mit Wechselwirkungen oder Arzneimittelnebenwirkungen zusammenhängen. Obwohl andere Medikamente über ähnliche Stoffwechselwege wie die einiger Chemotherapeutika verstoffwechselt werden [75], scheint es zu keiner größeren Toxizität zu kommen. Ob ein Zusammenhang der Polymedikation mit der Wirksamkeit einer Chemotherapie besteht, muss noch in anderen Studien geklärt werden.

4.8.2. Interpretation der Polymedikation in Zusammenhang mit dem Therapieverlauf

Prozentual waren in der Gruppe der Patientinnen, die über fünf Medikamente einnahmen, mehr Intervallverlängerungen zu beobachten. In dieser Gruppe kam es zu einem Therapieabbruch und einer Dosisreduktion. Diese sind, wenn auch nicht signifikant, mehr als in der Gruppe der Patientinnen, die weniger Medikamente einnahmen. Möglicherweise werden bei Patienten, die viele Medikamente einnehmen, auch bei im Vergleich geringer Toxizität Maßnahmen ergriffen, welche einen Anstieg der Toxizitäten verhindern sollen.

4.8.3. Mögliche Fehlerquellen der Interpretation

Eine Fehlerquelle in der Interpretation ist sicherlich, dass die Compliance der Medikamenteneinnahme in unserer Beobachtung keine Rolle spielte. Dies könnte zu einer Verfälschung der Daten führen.

4.9. Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Pilotstudie konnte keinen starken Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des geriatrischen Assessments mit der Toxizität einer Chemotherapie nachweisen. Während der Chemotherapie veränderten sich die Assessmentergebnisse nicht signifikant. Es ergab sich kein Hinweis auf eine therapiebedingte Verschlechterung der im geriatrischen Assessment überprüften Fähigkeiten. Im Verlauf scheinen im Hinblick auf Therapieabbruch, Dosisreduktion und Anzahl der Intervallverlängerungen Unterschiede zwischen im geriatrischen Assessment komplett uneingeschränkten und eingeschränkten Patientinnen zu bestehen. Bei auffälligem DemTect, KI und einer Polymedikation wurde häufiger eine Intervallverlängerung durchgeführt als im Gesamtkollektiv. Eine Dosisreduktion erfolgte häufiger als bei allen untersuchten Patientinnen bei den Probandinnen mit auffälligem DemTect, GDS, BI, IADL, Charlson-Index und der Polymedikation. Ein Therapieabbruch war im Hinblick auf alle

Assessmentinstrumente häufiger, wenn ein auffälliges Ergebnis vorlag. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei auffälligem Ergebnis früher eine Reaktion im Sinne einer Intervallverlängerung, Dosisreduktion oder einem Therapieabbruch erfolgte, da die Patientinnen durch den Arzt als weniger belastbar eingeschätzt wurden. Damit könnte auch zusammenhängen, dass höhergradigen Toxizitäten durch die Veränderung der Therapie zuvor gekommen wurde. Bisher ist in der Literatur diese Fragestellung noch nicht untersucht worden. Die meisten Ergebnisse waren aufgrund des Pilotcharakters der Studie und der damit einhergehenden Teilnehmerzahl nicht signifikant, können aber einen Hinweis auf die Relevanz und zu erwartende Ergebnisse späterer Studien geben. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den Angaben aus der Literatur ist auffällig, dass die wenigen bisher vorliegenden Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen, vor allem im Hinblick auf die IADL und Depressionsskalen. Auch in dieser Studie ergab sich, verglichen mit den anderen Assessmentinstrumenten, der stärkste Zusammenhang der Toxizitäten mit dem IADL und der GDS. Probleme ergeben sich auch durch die mangelnde Vergleichbarkeit der bisher zu diesem oder ähnlichen Themen durchgeführten Studien.

- Unterschiedliche untersuchte Krebsarten. In der Studie von Freyer wurden beispielsweise nur Patientinnen mit Ovarialkarzinom betrachtet. In den Studien von Extermann und Hurria wurden Probanden mit allen Krebsarten eingeschlossen. Wir untersuchten Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen und Mammakarzinom.
- Daraus ergibt sich auch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, da andere Chemotherapie-Regime verwendet wurden.
- Aus der Verwendung vieler Chemotherapie-Regime folgt das Auftreten vieler Störgrößen. So wird in der Therapieentscheidung der Allgemeinzustand der Patienten mit beachtet. Patienten, die auch ohne geriatrisches Assessment als gebrechlich eingestuft werden, erhalten so auch weniger toxische Regime bzw. nicht die volle Dosierung.

- Weiterhin wird in bisherigen Studien nicht zwischen adjuvanter und palliativer Situation unterschieden, was einen Einfluss auf die Toleranz der Toxizitäten haben könnte.
- In den Studien wurden teilweise andere Assessmentinstrumente eingesetzt, z.B. im Hinblick auf Karnofsky-Index und ECOG-Skala oder die Erfassung der Einschränkungen im täglichen Leben und der unterschiedlichen Definition einer Polymedikation.
- Unterschiedliche Beobachtungsorte. In unserer Studie wurden ausschließlich ambulant behandelte Probandinnen beobachtet, was Unterschiede in der Prävalenz unterschiedlicher Einschränkungen bedingt, z.B. im Hinblick auf die geringe Anzahl auffälliger Ergebnisse im MMSE.
- Andere statistische Methoden. Zur Darstellung des Zusammenhangs wurde in der Literatur häufig eine Regressionsanalyse verwendet. Da bei einigen Tests in unserem Kollektiv keine Normalverteilung zugrunde lag, entschieden wir uns, um die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Items zu verbessern, zur Verwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten.
- Unterschiedliche Definition der Zielgröße (Toxizitätsindex, Unterscheidung hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität).
- In der Literatur ist ein starker Zusammenhang zwischen Assessmentergebnissen und der Lebenserwartung beschrieben. Auch ohne direkten Einfluss auf die Toxizität könnte ein geriatrisches Assessment bezüglich der Definition des Therapieerfolgs (Lebensqualität, Verbesserung der Prognose) eine Hilfestellung bieten. Diesen interessanten Aspekt konnten wir in unserer Studie aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums nicht berücksichtigen.

Betrachtet man die Methoden der unterschiedlichen Studien wird deutlich, dass auch bei größeren Studien eine eingeschränkte Aussagekraft aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der untersuchten Probanden entsteht. Allerdings ist das Ziel auch, eine Aussage über die Wertigkeit eines geriatrischen Assessments für möglichst viele ältere Patienten mit Krebserkrankungen zu treffen. Auffällig ist, dass ein Zusammenhang zwischen IADL und der Toxizität nur in der Studie mit einer größeren Teilnehmerzahl nachweisbar war. Derzeit laufende Registerstudien, z.B. von der Initiative geriatrische Onkologie und Hämatologie (InGHO) werden in dieser Hinsicht mehr Aufschluss geben.

Im Hinblick auf den praktischen Nutzen der Anwendung eines geriatrischen Assessments sollten weitere Studien folgende Fragen berücksichtigen:

- Haben die Ergebnisse eines geriatrischen Assessments Einfluss auf die Therapieentscheidung oder decken sie sich mit Entscheidungen, die mit Hilfe des Karnofsky – Indexes und einer üblichen Anamnese getroffen werden?
- Wenn ein Einfluss auf die Therapieentscheidung nachgewiesen werden kann, ob diese Entscheidungen im Hinblick auf Therapieerfolg und Toxizität für die Patienten Vorteile bringen können.
- Eignet sich das geriatrische Assessment für alle älteren onkologischen Patienten oder sollte es nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die Einschätzung durch den Arzt nicht eindeutig ist?
- In der bisherigen Literatur werden verschiedene Instrumente zur Darstellung der Funktionen verwendet. Welche Instrumente sind für onkologische Fragestellungen geeignet?

Die Entscheidung für eine geeignete Chemotherapie bei älteren Karzinompatientinnen stellt wiederholt den Therapeuten vor Herausforderungen. In Zukunft sollten "Bauchentscheidungen" zunehmend von validierten

Assessmentmethoden ergänzt werden – ohne dabei eine klinische Expertise zu untergraben.

Diese Studie soll einen Beitrag dazu leisten, Entscheidungshilfen und prädiktive Faktoren für die Behandlung älterer onkologischer Patienten zu finden. Obwohl kein starker Zusammenhang eines geriatrischen Assessments mit der Toxizität herausgestellt werden konnte, wurde deutlich, dass dieses komplexe und in Zukunft noch relevanter werdende Problemfeld weiterer Forschung bedarf, um in Zukunft bessere Therapieentscheidungen unter der Berücksichtigung der individuellen Ressourcen, Defizite und Zielen der älteren onkologischen Patienten treffen zu können.

5. Zusammenfassung

Aufgrund der demografischen Entwicklung und dem Anstieg der Prävalenz von Krebserkrankungen im Alter ist in den nächsten Jahren mit einer steigenden Anzahl älterer Chemotherapiepatienten zu rechnen. Dies stellt die behandelnden Ärzte vor die Herausforderung, für den einzelnen Patienten mit unterschiedlichen Einschränkungen und Ressourcen die geeignete Therapie zu finden. Ein Problem stellt auch dar, dass ältere Patienten in klinischen Studien unterrepräsentiert sind und deshalb die Verträglichkeit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe häufig nur schwer abschätzbar ist. Eine Möglichkeit die heterogene Gruppe älterer Patienten in verschiedenen Kategorien zu beschreiben ist das geriatrische Assessment.

Bisher wird ein geriatrisches Assessment nicht routinemäßig vor Therapiefestlegung durchgeführt. Es gibt bisher wenige Studien, die sich mit der Identifikation von Parametern zur Prädiktion der Toxizität einer Chemotherapie bei älteren Patienten beschäftigen.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Prädiktion der Toxizität durch ein geriatrisches Assessment möglich ist und ob die Assessmentergebnisse einen Einfluss auf den Verlauf der Chemotherapie haben. Es wurde bei 24 Patientinnen jeweils zu Beginn, zur Mitte und am Ende der Chemotherapie ein geriatrisches Assessment durchgeführt. Die Toxizitäten wurden zu jedem Zyklus mittels der allgemeinen Toxizitätskriterien CTC (Common Toxicity Criteria), veröffentlicht durch das NCI (National Cancer Institute), Version 2.0, ermittelt. Bezüglich Toxizitäten 3. Grades ergab sich kein bis geringer Zusammenhang für die Assessmentinstrumente Mini-mental state examination, Barthel-Index, Karnofsky-Index, Charlson-Index und die Anzahl der Medikamente. Ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang ergab sich für die Assessmentinstrumente Demenz-Detektionstest, geriatrische Depressionsskala, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens. Bezüglich der Toxizitäten 2. Grades bestand kein bis geringer Zusammenhang für die Assessmentinstrumente Demenz-Detektionstest, mini-mental state examination, Barthel-Index, Karnofsky-Index und die Anzahl der Medikamente. Ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang ergab sich für die Assessmentinstrumente instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens und Charlson-Index. Ein deutlicher Zusammenhang ergab sich für die geriatrische

Depressionsskala. Aufgrund der geringen Probandenzahl waren die meisten Ergebnisse nicht signifikant.

Im Verlauf der Chemotherapie kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Assessmentergebnisse bei allen Instrumenten. Prozentual wurde bei auffälligem Demenzdetektions-Test, Karnofsky-Index und einer Polymedikation häufiger eine Intervallverlängerung durchgeführt als in der gesamten Gruppe. Eine Dosisreduktion erfolgte häufiger als bei allen untersuchten Patientinnen bei den Probandinnen mit auffälligem Demenzdetektions-Test, geriatrische Depressionsskala, Barthel-Index, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, Charlson-Index und der Polymedikation. Ein Therapieabbruch war im Hinblick auf alle Assessmentinstrumente häufiger, wenn ein auffälliges Ergebnis vorlag.

Anhand dieser Studie ergeben sich einige Einsichten in die Durchführbarkeit und über die Aussagekraft eines geriatrischen Assessments sowie in die Problematik bei der Untersuchung eines sehr heterogenen Patientenkollektives. Es bleiben offene Fragestellungen, die in Folgestudien untersucht werden sollten, z.B. welche Assessmentinstrumente für onkologische Patienten geeignet sind, inwiefern sich die Therapievorschlüsse mit einem geriatrischen Assessment im Vergleich zu einer herkömmlichen Anamnese ändern und ob dies für den Patienten Vorteile im Hinblick auf Prognose und Lebensqualität bringt.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abernethy A, Shelby-James T, Fazekas B, Woods D, Currow D: The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice. BMC Palliat Care 4: 7 (2005)
- [2] Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Koperna T, Longo WE, Wiggers T, Zbar AP: The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. Eur J Cancer 40: 4926-4938 (2004)
- [3] Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D: Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. Oncologist 10: 262-268 (2005)
- [4] Balducci L, Extermann, M: Management of Cancer in the older Person: A Practical Approach. Oncologist 5: 224-237 (2000)
- [5] Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF: Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia? J Am Geriatr Soc. 47: 456-462 (1999)
- [6] Barchielli A, Balzi D: Age at diagnosis, extent of disease and breast cancer survival: A population based study in Florence, Italy. Tumori 86: 119-123 (2000)
- [7] Berger DH, Roslyn JJ: Cancer surgery in the elderly. Clin Geriatr Med 13:119-141 (1997)
- [8] Bergman L, Kluck HM, Van Leeuwen FE, Crommelin MA, Dekker G, Hart AA, Coebergh JW: The influence of age on treatment choice and survival of elderly breast cancer patients in southeastern Netherlands: A population-based study. Eur J Cancer 28A:1475-1480 (1992)
- [9] Bokemeyer C, Honecker F: Chemotherapie des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms: Behandlungsoptionen für ältere Patienten. Onkologie 26: 48–53 (2003)

- [10] M. Borchelt, L. Pientka, N. Wrobel (Hrsg.): Abgrenzungskriterien der Geriatrie. Version V1.3. Stand: 29.02.2004. online: http://www.geriatrie-drg.de/public/docs/Abgrenzungskriterien_Geriatrie_V13_16-03-04.pdf, zuletzt aufgerufen am 29.05.2011
- [11] Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos GI: Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 21: 3580-3587 (2003)
- [12] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 20: 1248-1259 (2002)
- [13] Busch E, Kemeny M, Fremgen A, Osteen RT, Winchester DP, Clive RE: Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer* 78: 101-111 (1996)
- [14] Carreca I, Balducci L, Extermann M: Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev* 31: 380-402 (2005)
- [15] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373-383 (1987)
- [16] Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M, Grendys E, Cavanaugh D, Antonek S, Camarata A, Haley W, Balducci L, Extermann M: Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer* 97: 1107-1114 (2003)
- [17] Corcoran ME: Polypharmacy in the older patient with cancer. *Cancer Control* 4: 419-428 (1997)
- [18] Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Gordon TA, Armstrong DK, Bristow RE: Surgical care of elderly women with ovarian cancer: A population-based perspective. *Gynecol Oncol* 99: 352-357 (2005)
- [19] Eberhardt B, Dilger S, Musial F, Wedding U, Weiss T, Miltner WH: Mediumterm effects of chemotherapy in older cancer patients. *Support Care Cancer* 14: 216-222 (2006)

- [20] Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L, Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients, *J Clin Oncol* 16: 1582-1587 (1998)
- [21] Extermann M, Chen H, Cantor AB, Corcoran MB, Meyer J, Grendys E, Cavanaugh D, Antonek S, Camarata A, Haley WE, Balducci L: Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: A prospective pilot study. *Eur J Cancer* 38: 1466-1473 (2002)
- [22] Extermann M: Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer, *Cancer Control* 10: 463-468 (2003)
- [23] Extermann M, Meyer J, McGinnis M, Crocker TT, Corcoran MB, Yoder J, Haley WE, Chen H, Boulware D, Balducci L: A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 49: 69-75 (2004)
- [24] Extermann M: Treating advanced breast cancer in the older woman. *Oncology (Williston Park)* 20: 1355-1360 (2006)
- [25] Extermann M, Hurria A: Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 25: 1824-1831 (2007)
- [26] Extermann M, Boler I, Reich R, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, Levine RM, Lubiner ET, Reyes P, Schreiber FJ: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age-Patients (CRASH) score: Design and validation. *J Clin Oncol* 28: 9000-9015 (2010)
- [27] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 90: 1371-1388 (1998)
- [28] Folstein MF, Folstein SE, Mc Mugh PR: „Mini-mental state“: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198 (1975)

- [29] Frasci M: Chemotherapy of lung cancer in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 41: 349-361 (2002)
- [30] Freyer G, Geay JF, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin JP, Ganem G, Tubiana-Mathieu N, Gisserot O, Pujade-Lauraine E: Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: A GINECO study. *Ann Oncol* 16: 1795-1800 (2005)
- [31] Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H: Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 346: 1061-1066 (2002)
- [32] Friedrich C, Kolb G, Wedding U, Pientka L: Assessment-gestützte Entscheidung bei älteren Patienten in der Onkologie. *European Journal of Geriatrics* 5: 174-181 (2003)
- [33] Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T: Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. *Chest* 127: 886-891 (2005)
- [34] Goodwin JS, Zhang DD, Ostir GV: Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 52: 106-111 (2004)
- [35] Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D: Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 53: 1897-1904 (2005)
- [36] Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesech JM, Raverdy N, Sauvage-Machelard M: Survival of women with breast cancer in France: Variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 70: 137-143 (2001)
- [37] Hammersten J, Högstädt B: Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur.J.Cancer* 41: 2887-2895 (2005)
- [38] Hermelink K, Untch M, Lux M, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, Münzel K: Cognitive Function during neoadjuvant chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer* 109: 1905-1912 (2007)

- [39] Honecker F, Wedding U, Bokemeyer C: Chemotherapy in elderly patients with advanced lung cancer. Part I: General aspects and treatment of small cell lung cancer (SCLC). *Onkologie* 27: 500–505 (2004)
- [40] Honecker F, Wedding U, Bokemeyer C: Chemotherapy in elderly patients with advanced lung cancer. Part II: Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Onkologie* 27: 583–588 (2004)
- [41] Hurria A., K. Togawa, S.G: Mohile, Owusu C, Klepin HD, Gross C, Lichtman SM, Katheria V, Klapper S, Tew WP: Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective 500 patient multicenter study. *J Clin Oncol* 28: 9001 (2010)
- [42] Inouyou SK, Peduzzi PN, Robinson JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J: Importance of functional measurements in predicting mortality among older hospitalized patients. *J Am Med Assoc* 297: 1187-1193 (1998)
- [43] Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R: Dem Tect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 19: 136-143 (2004)
- [44] Karnofsky D, Abelmann W, Craver L, Burchenal J: The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1: 634-656 (1948)
- [45] Kassa T, Wessel J: The Edmonton functional Assessment Tool: further development and validation for use in palliative care. *J Palliat Care* 17: 5-11 (2001)
- [46] Kemeny MM, Busch-Devereaux E, Merriam LT, O'Hea BJ: Cancer surgery in the elderly. *Hematol Oncol Clin North Am* 14: 169-192 (2000)
- [47] Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F: DemTect: A new screening method to support diagnosis of dementia. *Psycho* 26: 343-347 (2000)
- [48] Kolb GF: Knochenmarks- und Granulozytenfunktion, Neutropenie und myeloische Wachstumsfaktoren in der Altersonkologie. *Euro J Ger* 10: 6-13 (2008)

- [49] Langa KM, Valenstein MA, Fendrick AM, Kabeto MU, Vijan S: Extent and cost of informal caregiving for older Americans with symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 161: 857-863 (2004)
- [50] Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9: 179-186 (1969)
- [51] Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Monatnello MJ, Housman MG, Escarce JJ: Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 21:1383-1389 (2003)
- [52] Lübke N (Herausgeber): Info – Service / Assessmentinstrumente in der Geriatrie. Online: www.kcgeriatrie.de/assessment.htm, zuletzt aufgerufen am 03.04.2011
- [53] Mahoney FI, Barthel DW: Functional Evaluation. The Barthel Index. *MD State med J* 14: 61-65 (1965)
- [54] Maio di M, Perrone F, Gallo C, Iaffaioli RV, Manzione L, Piantedosi FV, Cigolari S, Illiano A, Barbera S, Robbiati SF, Piazza E, Ianiello GP, Frontini L, Veltri E, Castiglione F, Rosetti F, Maione P, Gridelli C: Supportive care in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 89: 1013-1021 (2003)
- [55] Maione P, Perrone F, Gallo C, Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, Cigolari S, Rosetti F, Piazza E, Robbiati SF, Bertetto O, Novello S, Migliorino MR, Favaretto A, Spatafora M, Ferraù F, Frontini L, Bearz A, Repetto L, Gridelli C, Barletta E, Barzelloni ML, Iaffaioli RV, De Maio E, Di Maio M, De Feo G, Sigoriello G, Chiodini P, Cioffi A, Guardasole V, Angelini V, Rossi A, Bilancia D, Germano D, Lamberti A, Pontillo V, Brancaccio L, Renda F, Romano F, Esani G, Gambaro A, Vinante O, Azzarello G, Clerici M, Bollina R, Belloni P, Sannicolò M, Ciuffreda L, Parello G, Cabiddu M, Sacco C, Sibau A, Porcile G, Castiglione F, Ostellino O, Monfardini S, Stefani M, Scagliotti G, Selvaggi G, De Marinis F, Martelli O, Gasparini G, Morabito A, Gattuso D, Colucci G, Galetta D, Giotta F, Gebbia V, Borsellino N, Testa A, Malaponte E, Capuano MA, Angiolillo M, Solitto F, Tirelli U, Spazzapan S, Adamo V, Altavilla G, Scimone A, Hopps MR, Tartamella F, Ianniello GP, Tinessa V, Failla G, Bordonaro R, Gebbia N, Valerio MR, D'Aprile M, Veltri E, Tonato M, Darwish S, Romito S, Carrozza F, Barni S,

Ardizzoia A, Corradini GM, Pavia G, Belli M, Colantuoni G, Galligioni E, Caffo O, Labianca R, Quadri A, Cortesi E, D'Auria G, Fava S, Calcagno A, Luporini G, Locatelli MC, Di Costanzo F, Gasperoni S, Isa L, Candido P, Gaion F, Palazzolo G, Nettis G, Annamaria A, Rinaldi M, Lopez M, Felletti R, Di Negro GB, Rossi N, Calandriello A, Maiorino L, Mattioli R, Celano A, Schiavon S, Illiano A, Raucci CA, Caruso M, Foa P, Tonini G, Curcio C, Cazzaniga M: Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: A prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 23: 6865-6872 (2005)

[56] Matthews DA: Dr. Marjory Warren and the origins of British geriatrics. *J Am Geriatr Soc* 32: 153-258 (1984)

[57] Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M: The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 53: 2002-2007 (2002)

[58] Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, Wood WC, Henderson IC, Hudis C, Winer E, Cohen H, Wheeler J, Norton L: Cancer and Leukemia Group B: Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *J Am Med Assoc* 293: 1073-1081 (2005)

[59] National Cancer Institute (Herausgeber): CTC Manual, Version 2.0, Stand 30. April 1999. online: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_archive-347, zuletzt aufgerufen am 03.04.2011

[60] Nikoletti S, Porock D, Kristianson LJ, Medigovich K, Pedler P, Smith M: Performance status assessment in home hospice patients using a modified form of the Karnofsky Performance Status Scale. *J Palliat Med* 3: 301-311 (2000)

[61] Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Deeg DJ, Wallace RB: Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *J Am Med Assoc* 279: 1720-1726 (1998)

[62] Piccirillo, JF, Feinstein AR: Clinical symptoms and comorbidity: Significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 77: 834-842 (1996)

- [63] Pope D, Ramesh H, Gennari R, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Sunouchi K, Stotter A, West C, Audisio RA: Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery. *Surg Oncol* 15: 189-97 (2006)
- [64] Repetto L, Balducci L: A case for geriatric oncology. *Lancet Oncol* 3: 289-297 (2002)
- [65] Reuben DB, Rubenstein LV, Hirsch SH, Hays RD: Value of functional status as a predictor of mortality results of a prospective study. *Am J Med* 93: 663-669 (1992)
- [66] Rijke de JM, Schouten LJ, Hillen HF, Kiemeney LA, Coebergh JW, van den Brandt PA: Cancer in the very elderly Dutch population. *Cancer* 89: 1121-1133 (2000)
- [67] Rijke de JM, van der Putten HW, Lutgens LC, Voogd AC, Kruitwagen RF, van Dijck JA, Schouten LJ: Age-specific differences in treatment and survival of patients with cervical cancer in the southeast of the Netherlands, 1986-1996. *Eur J Cancer* 38: 2041-2047 (2002)
- [68] Robb C, Boulware D, Overcash J, Extermann M: Patterns of care and survival in cancer patients with cognitive impairment. *Crit Rev Oncol Hematol* 74: 218-224 (2010)
- [69] Robert Koch-Institut (Herausgeber): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. S. 9-20 (2010)
- [70] Satariano WA, Ragland DR: The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 120: 104-110 (1994)
- [71] Schulz U: Spearman Korrelationskoeffizient. Online: <http://www.medi-stat.de/statistik-lexikon-medizin-spearman-korrelation.html>, zuletzt aufgerufen am 06.02.2010

- [72] Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahony MS, Maughan TS, Parmar M, Langley RE: Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 11: 67361-67372 (2011)
- [73] Siu, AL, Morishita L, Blaustein J: Comprehensive geriatric assessment in a day hospital. *Am.J.Geriatr Soc* 42: 1094-1099 (1994)
- [74] Soubeyran P, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Blanc-Bisson C, Mertens C, Blanc J, Ceccaldi J, Imbert Y, Dauba J, Fonck M: Prediction of early death risk in the elderly with cancer: Results of a prospective multicentric study of 364 patients under chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25 (June 20 Supplement): 9040 (2007)
- [75] Wallace K, Cantor A, Overcash J, Yoder J, Braud AC, Luciani A, Carbonel A, Extermann M: Influence of concomitant medications on toxicity from chemotherapy in elderly patients: Focus on cytochrome P-450 inhibition and protein binding effects. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 2937 (2003)
- [76] Wasil T, Lichtman SM: Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. *Oncologist* 10: 602-612 (2005)
- [77] Wedding U: Geriatrisches Assessment in der Onkologie. *Onkologie heute* 5: 13-18 (2010)
- [78] Williams TF, Hill JG, Fairbank ME, Knox KG: Appropriate placement of the chronically ill and aged: a successful approach by evaluation. *J Am Med Assoc* 266: 1332-1335 (1973)
- [79] Yancik R, Havlik RJ, Wesley MN, Ries L, Long S, Rossi WK, Edwards BK: Cancer and comorbidity in older patients: a descriptive profile. *Ann Epidemiol* 6: 399-412 (1996)
- [80] Yee KW, Pater JL, Pho L, ZeeB, Siu LL : Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: Why is age a barrier? *J Clin Oncol* 21: 1618-1623 (2003)

[81] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 39: 37-49 (1982-1983)

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. R. Kreienberg und Dr. med. Ziad Atassi sowie Dr. med. Lukas Schwentner für die Unterstützung von der Datenerhebung und Auswertung bis zur Abgabe der Arbeit.

Ferner möchte ich Frau Rohlmann und Frau Gerstner vom Institut für Biometrie danken, die mir während der statistischen Auswertung sehr geholfen haben.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt