



**Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement
bei stationären, älteren Krebspatienten (IrMa)**

Machbarkeitsstudie

Projektplan

Version vom 02. März 2020

Verantwortliche Leiter

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Prof. Dr. Andreas Jacobs

Abteilung für Geriatrie und Neurologie, Johanniter-Krankenhaus Bonn

Prof. Dr. Yon-Dschun Ko

Abteilung für Internistische Onkologie, Johanniter-Krankenhaus Bonn

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Julia Thevissen

Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Hintergrund	2
3. Ziel	3
4. Studienablauf	4
4.1. Ein- und Ausschlusskriterien	4
4.2. Intervention.....	5
4.2.1. Medikationsanalyse.....	5
4.2.2. Symptommanagement.....	6
4.3. Dokumentation	6
4.4. Datenschutz.....	6
4.5. Ethische Aspekte	7
4.6. Zeitplan.....	7
5. Erhebungen und Messinstrumente.....	9
5.1. Zeitlicher Ablauf.....	9
5.2. Abschätzung des Toxizitätsrisikos	10
5.3. Erhebung der arztberichteten Toxizität	11
5.4. Erhebung der patientenberichteten Toxizität	11
5.5. Erhebung von Veränderungen der Tumorthherapie	11
5.6. Messung der Lebensqualität	11
5.7. Semistrukturierte Interviews zur Akzeptanz der Intervention	11
6. Evaluation.....	13
6.1 Formative Evaluation.....	13
6.2 Summative Evaluation.....	13
Studienzentren und Kooperationspartner	15
Literatur	16

Vorbemerkung

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird im gesamten vorliegenden Dokument auf die Verwendung weiblicher Schreibformen verzichtet, alle entsprechenden Bezeichnungen beinhalten jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

Abkürzungsverzeichnis

ABP arzneimittelbezogene Probleme

AMG Arzneimittelgesetz

AMTS Arzneimitteltherapiesicherheit

CARG Cancer and Aging Research Group

CRASH Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients

EQ-5D-5L European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version

IADL instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens

MMSE Mini-Mental State Examination

MNA Mini Nutritional Assessment

NCCN National Comprehensive Cancer Network

PIM potentiell inadäquate Medikation

SIOG International Society of Geriatric Oncology

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

1. Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projekts werden die Machbarkeit und Akzeptanz eines interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements bei älteren Krebspatienten im Johanniter-Krankenhaus Bonn evaluiert.

Die zu entwickelnde Intervention besteht aus einem Symptommanagement und einer Medikationsanalyse. Die Intensität der Intervention wird an das individuellen Toxizitätsrisikos der Patienten angepasst, das vor Beginn der Therapie anhand eines onko-geriatrischen Assessments (CARG-Score) und der Anzahl der verordneten Arzneimittel des Patienten ermittelt wird.

Die Intervention wird zunächst an 10 Patienten pilotiert, bevor diese in der Hauptphase an einer größeren Patientenzahl auf Machbarkeit und Akzeptanz geprüft wird.

2. Hintergrund

Die Inzidenz maligner Erkrankungen nimmt mit zunehmendem Alter deutlich zu [1]. Ältere Krebspatienten leiden zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose oft an chronischen Erkrankungen, wodurch sich das Toxizitätsrisiko für die Patienten erhöht [2,3]. Zusätzlich spielen Medikationsrisiken wie Polymedikation oder potentiell inadäquate Medikation (PIM) bei älteren Krebspatienten eine bedeutende Rolle. Vor Beginn der Tumorthherapie weist etwa die Hälfte der Patienten eine Polymedikation auf und nimmt PIM ein [4,5].

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und die International Society of Geriatric Oncology (SIOG) empfehlen daher eine regelmäßige Überprüfung und Bewertung der Arzneimittel für ältere Krebspatienten, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen [6,7]. Die Gewährleistung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) erfordert das zielgerichtete und koordinierte Mitwirken aller am Medikationsprozess beteiligten Professionen, zu denen vor allem Ärzte, Apotheker und Pflegefachkräfte sowie der Patient gehören [8]. International etablierte Ansätze zur Verbesserung der AMTS beinhalten regelmäßige Medikationsanalysen [9]. Bei der Medikationsanalyse findet eine strukturierte Überprüfung der aktuellen Gesamtmedikation eines Patienten statt, um arzneimittelbezogene Probleme (ABP) zu erkennen und Lösungen zu erarbeiten. An die Medikationsanalyse schließt sich eine kontinuierliche Betreuung des Patienten durch ein interprofessionelles Team an, die als „Medikationsmanagement“ bezeichnet wird [10].

Bei der Therapieentscheidung ist die zu erwartende Toxizität und die damit verbundene Symptomlast ein wichtiger Aspekt [11]. Da die funktionellen Fähigkeiten älterer Krebspatienten sehr heterogen sind, ist es unerlässlich, die Therapie zu individualisieren [12]. Für die individuelle Vorhersage Chemotherapie-assoziiierter Toxizität wurden onkogeriatrische Scores entwickelt: der CARG-Score (Cancer and Aging Research Group) und der CRASH-Score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [13, 14]. Während der CARG-Score ein Instrument mit wenigen einfachen Fragen ist, ist der CRASH-Score zeitaufwändiger, da er geriatrische Bewertungsinstrumente (IADL, MMSE, MNA) einschließt [13, 14].

In einem Vorläuferprojekt im Johanniter-Krankenhaus Bonn zeigte sich ein moderates Vorhersagevermögen beider Instrumente [15]. Daraus folgt, dass sowohl der CARG-Score als auch der CRASH-Score für eine Therapieentscheidung noch nicht prädiktiv genug sind. Gemeinsam mit anderen Risikofaktoren können sie jedoch einen Beitrag zur Abschätzung des individuellen Toxizitätsrisikos älterer Krebspatienten leisten. Eine interprofessionelle Betreuung, die an das Toxizitätsrisiko angepasst wird, könnte die Symptomlast von Patienten mit hohem Toxizitätsrisiko reduzieren und auf diese Weise die Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten erhöhen.

3. Ziel

Ziel des Projekts ist es, die Machbarkeit und Akzeptanz eines interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements bei älteren Krebspatienten im Johanniter-Krankenhaus Bonn zu evaluieren. Dieses Projekt bildet die Grundlage für eine konfirmatorische Studie, in der untersucht werden könnte, ob eine risikoadaptierte Betreuung älterer Patienten unter Zusammenarbeit aller mitwirkenden Fachdisziplinen (Onkologie, Geriatrie, Pharmazie) das Auftreten von therapieassoziiierter Toxizität unter einer medikamentösen Tumorthherapie reduzieren kann.

4. Studienablauf

Gemäß § 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG) sowie der Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen handelt es sich bei dieser Studie um eine nichtinterventionelle Studie. Die Behandlung der Tumorpatienten, einschließlich Diagnose und Überwachung, findet dabei nicht anhand eines definierten Prüfplans statt, sondern ausschließlich entsprechend üblicher ärztlicher Praxis [16, 17].

Das Projekt schließt sich an das Vorläuferprojekt „Interdisziplinäres Screening und Assessment zur Etablierung altersgerechter Behandlungskonzepte in der Onkogeriatric“ im Johanniter-Krankenhaus Bonn [15] an und gliedert sich in eine Pilotphase und eine Hauptphase:

1. In der **Pilotphase** wird die Intervention erstmals an ca. 10 Patienten getestet und danach ggf. angepasst.
2. In der **Hauptphase** werden die Machbarkeit und Akzeptanz der Intervention an 50-100 Patienten untersucht.

Die Studie wird vor Einschluss des ersten Patienten im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert.

4.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Nach der Diagnosestellung durch den Onkologen wählt dieser eine adäquate Therapie für den Patienten, entsprechend der üblichen ärztlichen Praxis aus. Die Patienten werden anhand folgender Einschlusskriterien rekrutiert:

1. Stationäre Behandlung der Patienten im Johanniter Krankenhaus Bonn
2. Alter ≥ 70 Jahre
3. Diagnose einer malignen Erkrankung
4. Behandlung mit mindestens einem Chemotherapeutikum
5. Schriftliches Einverständnis des Patienten
6. Ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache

Folgende Ausschlusskriterien werden definiert:

1. Krankheiten mit der Konsequenz, dass der Patient die Informationen zu Art und Inhalt der Studie nicht versteht oder die Messinstrumente nicht versteht oder nicht alleine ausfüllen kann (z.B. Demenz, Morbus Alzheimer)
2. Bereits erfolgte systemische antitumorale Therapie

Erfüllen Patienten die Einschlusskriterien, werden diese von den behandelnden Ärzten auf den onkologischen Stationen des Johanniter-Krankenhauses Bonn angesprochen und über Art und Inhalt des Projekts aufgeklärt. Außerdem erhalten sie eine Patienteninformation (siehe Anhang A). Nach schriftlichem Einverständnis in Form einer Einwilligungserklärung (siehe Anhang B) nehmen die Patienten an dem Projekt teil und erhalten von der wissenschaftlichen Mitarbeiterin weitere Informationen zum Ablauf des Projekts.

4.2. Intervention

Vor Beginn der Tumorthherapie durchläuft jeder Patient ein Assessment, bestehend aus der Anwendung eines onkogeriatrischen Score-Systems und einer Arzneimittelanamnese, in der u.a. auf das Vorhandensein einer Polymedikation geprüft wird. Je nach Ergebnis wird eine individualisierte Intervention eingeleitet, d.h. jeder Patient erhält ein an sein persönliches Toxizitätsrisiko adaptiertes Medikationsmanagement.

Das Medikationsmanagement besteht aus

- einer regelmäßigen Medikationsanalyse und
- einem individualisierten Symptommanagement.

Der Ablauf der Intervention ist in Abb. 1 dargestellt. Das medizinische Team wird bei der Durchführung der Intervention durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin unterstützt. Diese führt als Apothekerin die Medikationsanalysen durch und berät die Patienten in einem Gespräch hinsichtlich ihrer Symptome, die möglicherweise unter der Therapie auftreten können. Dies geschieht in engem Austausch mit dem gesamten Team, um eine interprofessionelle Betreuung zu gewährleisten.

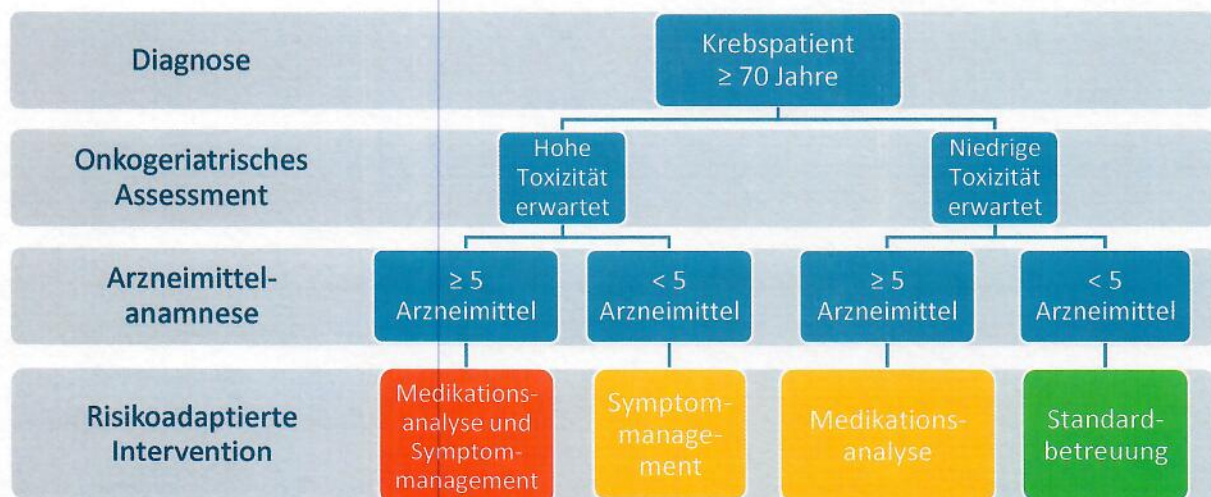


Abb.1: Schematische Darstellung der Intervention

4.2.1. Medikationsanalyse

Liegt bereits vor Beginn der Tumorthherapie eine Polymedikation vor, wird eine Medikationsanalyse durchgeführt. Durch eine Medikationsanalyse sollen relevante Medikationsrisiken identifiziert und reduziert werden. Dazu zählt bei onkogeriatrischen Patienten insbesondere die Verordnung von potentiell inadäquater Medikation (PIM) und sturzfördernder Medikation. Die Medikationsanalyse wird auf Basis der vorliegenden Medikations- und Labordaten sowie des Patientengesprächs durchgeführt. Daher handelt es sich um eine Medikationsanalyse vom Typ 3 [10]. Werden schwerwiegende arzneimittelbezogene Probleme (ABP) detektiert, werden diese dem behandelnden Arzt, zusammen mit möglichen Lösungsvorschlägen, mitgeteilt. Der behandelnde Arzt kann eine Maßnahme zur Lösung des ABP einleiten, dokumentiert diese und vermerkt Änderungen im Arztbrief für die behandelnde ambulante Arztpraxis des Patienten.

Die Medikation wird bei jedem Kontrolltermin erneut erhoben. Haben sich Änderungen ergeben, wird erneut eine Medikationsanalyse durchgeführt.

4.2.2. Symptommanagement

Haben die Patienten laut onko-geriatrischem Assessment ein hohes Risiko (CARG-Score >10 Punkte), eine schwere therapieassoziierte Toxizität unter der Tumorthherapie zu erleiden, erhalten sie ein individualisiertes Symptommanagement. Dieses beinhaltet die Aufklärung und Beratung über die häufigsten Symptome, die unter Tumorthherapie auftreten können. Die Patienten werden insbesondere über Maßnahmen zu Prävention und Reduktion dieser Symptome informiert. Zusätzlich haben Patienten die Möglichkeit, neu auftretende Symptome spontan zu melden, sodass die Supportivtherapie zu auftretenden Symptomen kontinuierlich angepasst werden kann.

4.3. Dokumentation

Von den Studienteilnehmern werden folgende Daten erhoben:

- Demographische Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe)
- Potentielle Einflussfaktoren auf die Arzneimitteltherapie (z.B. Komorbidität)
- Relevante krankheitsassoziierte Daten (z.B. Diagnose, Art und Anzahl von Operationen)
- Medikationsdaten (z.B. sämtliche mit der Krebserkrankung in Zusammenhang stehende Therapien, Arzneimittel zur Therapie von Komorbidität)
- Daten des onko-geriatrischen Assessments (CARG-Score siehe Tabelle 1) Vitaldaten und Laborparameter
- Ggf. im Rahmen der ärztlichen Routine bestimmte Plasmakonzentrationen der eingesetzten Arzneistoffe
- Art, Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Dosisreduktionen, Therapieabbrüche oder Therapiemodifikationen
- Klinischer Verlauf
- Ärztliche Therapieentscheidungen
- Symptomlast
- Akzeptanz und Einstellung gegenüber der Intervention

Die Daten werden durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin anhand der Durchsicht der Patientenakte sowie anhand von Patientengesprächen und der vorliegenden Medikationsdaten (z.B. aktuelle Verordnungen oder bereits bestehende Medikationspläne) erhoben.

4.4. Datenschutz

Die patientenbezogenen Daten werden für die Auswertung in einem elektronischen, passwortgeschützten Dokumentationsformular festgehalten, das auf einem passwortgeschützten PC verbleibt, auf den nur die Projektleitung, sowie die wissenschaftliche Mitarbeiterin Zugriff haben. In diesem Dokumentationsformular werden keine Initialen, sondern eine Patientennummer verwendet. Somit sind die Daten im Rahmen der

Dokumentation pseudonymisiert. Bei der pseudonymisierten Dokumentation werden weder Initialen noch das Geburtsdatum der Patienten verwendet. Es wird ein elektronisches Zuordnungsverzeichnis angelegt, das den Rückschluss von der vergebenen Patientennummer auf den Patienten enthält. Dieses Dokument verbleibt auf einem passwortgeschützten Computer im Johanniter-Krankenhaus Bonn. Zudem sind die Räume des Johanniter-Krankenhauses Bonn zugangsbeschränkt, sodass nur autorisierte Personen die Räumlichkeiten betreten können.

Die Daten werden nach Abschluss der Datenerhebung durch Vernichtung des Zuordnungsverzeichnisses anonymisiert, spätestens aber sechs Monate, nachdem der letzte Patient in der Hauptphase das Projekt beendet hat. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben und nur anonymisiert veröffentlicht.

4.5. Ethische Aspekte

Die Therapiefreiheit des Arztes bleibt zu jedem Zeitpunkt der Studie bestehen, sodass der Arzt allein über die Arzneimitteltherapie der Patienten entscheidet. Werden jedoch im Rahmen der Intervention Probleme erkannt, die mit einem Gesundheitsrisiko für den Patienten verbunden sind, wird aus ethischen Gründen der behandelnde Arzt unmittelbar informiert.

4.6. Zeitplan

Für die Pilotphase ist eine Laufzeit von sechs Monaten vorgesehen. Hierbei werden in einer Phase von einem Monat Patienten rekrutiert, welche dann jeweils über einen Zeitraum von ca. drei Monaten (mindestens über sechs Therapiezyklen) beobachtet werden. Innerhalb von sechs Monaten werden die erhobenen Daten ausgewertet.

Nach Abschluss und Auswertung der Pilotphase beginnt die Hauptphase. Die Hauptphase läuft über achtzehn Monate. Hierbei werden in einer Phase von zwölf Monaten Patienten rekrutiert, welche dann jeweils über einen Zeitraum von circa vier Monaten (mindestens über sechs Therapiezyklen) beobachtet werden. Für die statistische Auswertung ist ein Zeitraum von drei Monaten vorgesehen.

Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf gibt Abb. 2.

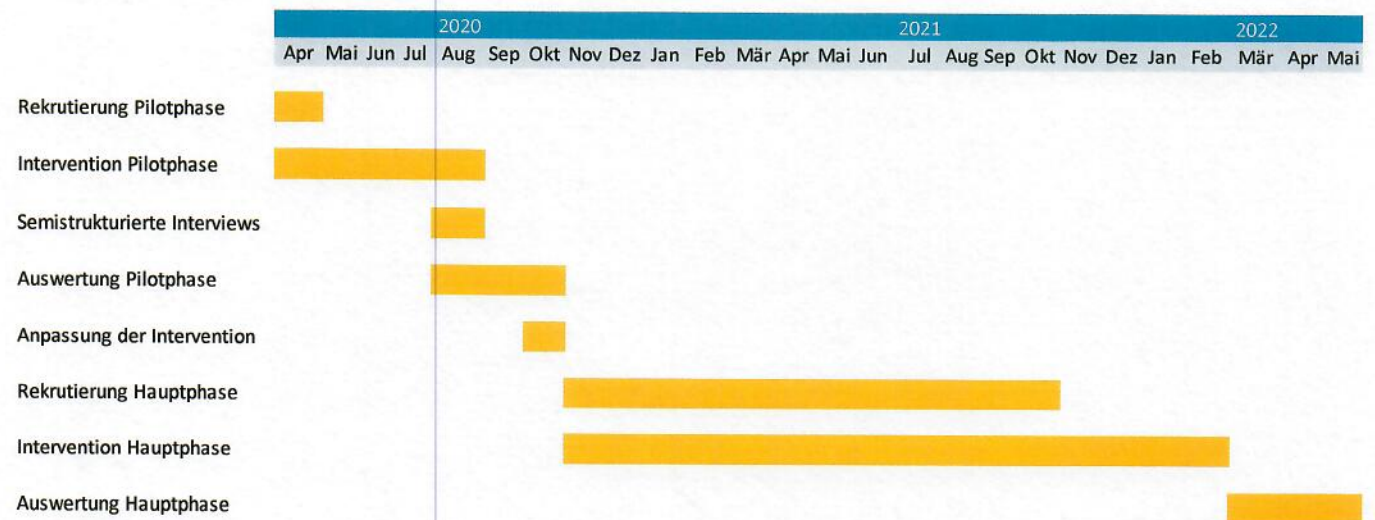


Abb. 2: Zeitplan

5. Erhebungen und Messinstrumente

5.1. Zeitlicher Ablauf

Nach Einwilligung wird bei jedem Patienten durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin ein onkogeriatrisches Assessment durchgeführt. Hierzu wird in einem Patientengespräch der CARG-Score (siehe Anhang C) erhoben. Anschließend werden aus der Patientenakte die für die Score-Berechnung noch benötigten Laborparameter erfasst. Außerdem erhebt die wissenschaftliche Mitarbeiterin die Medikation des Patienten. Zur vollständigen Erhebung der Medikation werden Daten aus der Patientenakte sowie aus dem Patientengespräch hinzugezogen und abgeglichen („Medication Reconciliation“). Das Patientengespräch nimmt für den Patienten ungefähr 15-20 Minuten in Anspruch.

Einmal pro Zyklus wird in den Patientenakten der Studienteilnehmer aus dem Johanniter-Krankenhaus Bonn, sowie gegebenenfalls aus den weiterbehandelnden onkologischen Praxen überprüft, ob bis dahin hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität aufgetreten ist. Die Beurteilung der Toxizität erfolgt hierbei nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE-Kriterien) [18].

Zudem findet vor der Behandlung und einmal pro Zyklus eine Erhebung der Symptomlast statt. Hierzu wird dem Patienten im Johanniter-Krankenhaus Bonn ein Fragebogen zur Symptomlast (*Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events*, PRO-CTCAE; siehe Anhang D) ausgehändigt oder der Patient wird gegebenenfalls telefonisch befragt. Aus Praktikabilitätsgründen wird ein Zeitfenster von mehreren Tagen für die Nachverfolgung definiert. Die Nachverfolgung endet nach dem sechsten Zyklus der Therapie.

Zusätzlich werden Therapieabbrüche, Therapiemodifikationen oder Dosisreduktionen (siehe Anhang E) erfasst.

Die Lebensqualität wird mit dem European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version-Fragebogen (EQ-5D-5L; siehe Anhang F) vor der Behandlung und einmal pro Zyklus erhoben. Dazu wird dem Patienten ein Fragebogen ausgehändigt oder der Patient wird gegebenenfalls telefonisch befragt.

Um die Machbarkeit und Akzeptanz der Intervention zu erfahren, werden nach Ende des sechsten Zyklus in der Pilotphase offene, semistrukturierte Interviews (siehe Anhang G) durchgeführt. Die am Medikationsprozess beteiligten Professionen (v.a. Ärzte und Pflegefachkräfte) sowie die Patienten werden einmalig befragt.

Der zeitliche Ablauf der Erhebungen ist in Abb. 3 schematisch dargestellt.

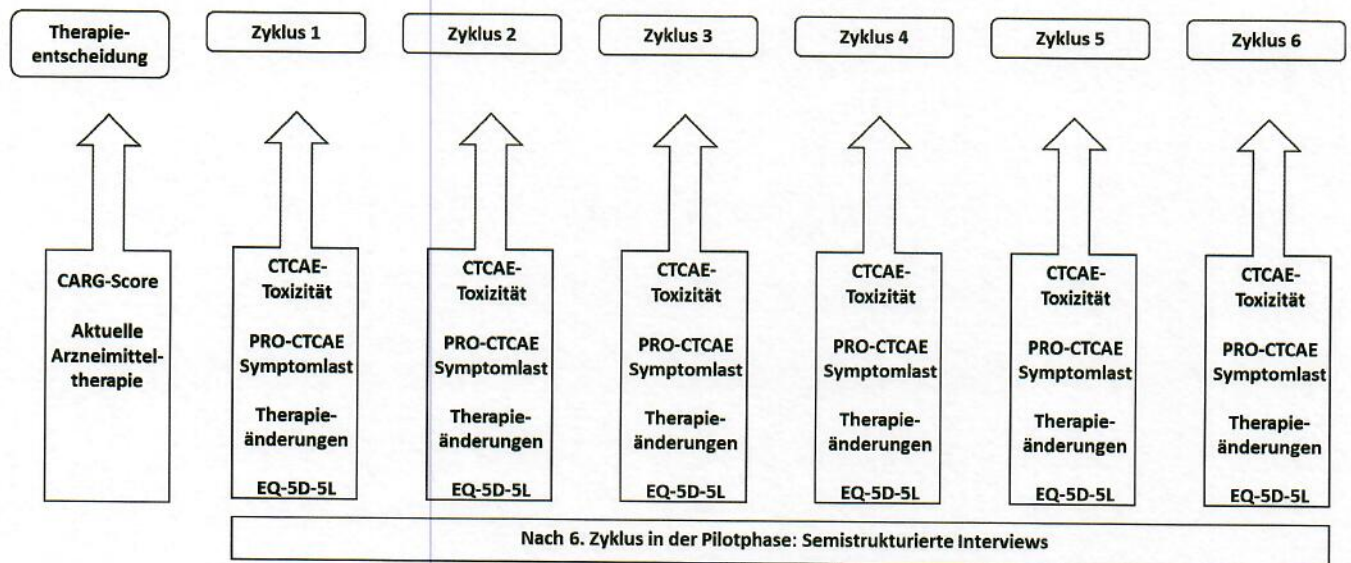


Abb. 3: Zeitlicher Ablauf der Erhebungen

5.2. Abschätzung des Toxizitätsrisikos

Das Risiko einer Tumorthherapie im Alter wird in Form eines onkogeriatrischen Assessments, dem CARG-Score [13, 19, 20] (siehe Anhang C) erhoben. Dieser beinhaltet eine Kombination hämatologischer, klinisch-onkologischer und geriatrischer Parameter, mit denen die Verträglichkeit einer Tumorthherapie im Alter abgeschätzt werden kann. Einen Überblick über die Inhalte des Score-Systems liefert Tabelle 1.

Tab. 1: Inhalte des CARG-Scores

Ebene	Parameter
Patienteneigenschaft	Alter
Art der malignen Erkrankung	Krebsart
Therapieregime	Dosis der Chemotherapeutika Anzahl der Chemotherapeutika
Laborparameter	Hämoglobin Kreatinin-Clearance (Jelliffe)
Gehör	Hörvermögen
Funktioneller Status	Anzahl der Stürze Benötigte Hilfe bei Medikamenteneinnahme Fähigkeit, kurze Strecken zu gehen Beeinträchtigung der sozialen Aktivität durch Gesundheit

Relevante Vitaldaten und Laborparameter für die Score-Erhebung werden von der wissenschaftlichen Mitarbeiterin elektronisch dokumentiert.

Die erforderlichen Labordaten werden vom behandelnden Arzt im Rahmen der üblichen Kontrolltermine ermittelt, sodass die Teilnahme an dieser Studie für den Patienten nicht mit zusätzlichen Blutentnahmen verbunden ist.

5.3. Erhebung der arztberichteten Toxizität

Um die Toxizität, die während der Tumorthherapie bei den Patienten auftritt zu erfassen, werden in den Patientenakten relevante hämatologische Parameter (z.B. Hämoglobin, Leukozyten) sowie nicht-hämatologische Parameter (z.B. Nierenfunktion, Leberfunktion) während der sechs Behandlungszyklen erfasst.

Die Beurteilung wird hierbei nach den CTCAE-Kriterien des NCI vorgenommen. Im Rahmen dieser Studie wird die Version 5.0 verwendet [18]. Typischerweise wird die Toxizität als die stärkste Symptomausprägung während eines Zyklus angegeben.

5.4. Erhebung der patientenberichteten Toxizität

Die Symptomlast von Krebspatienten wird in Form von patientenberichteten Endpunkten (*patient-reported outcomes*, PRO) mit Hilfe des PRO-CTCAE-Fragebogens erhoben. Hierbei schätzt der Patient die mit der Krebstherapie assoziierten Symptome einer Toxizität (z.B. Nausea und Emesis) unmittelbar selbst ein. Der PRO-CTCAE-Itempool beinhaltet 126 Items zur Evaluation von 81 Symptomen. Die für eine Chemotherapie relevantesten Items wurden im Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn validiert [21].

Der in dieser Studie verwendete PRO-CTCAE-Fragebogen ist in Anhang D zu finden. Er beinhaltet alle wichtigen Items für chemotherapieassoziierte Toxizität. Beim PRO-CTCAE-Fragebogen wird aufgrund eines möglichen Erinnerungs-Bias der Patienten ein zurückliegender Zeitraum von einer Woche abgefragt.

5.5. Erhebung von Veränderungen der Tumorthherapie

Aus den Patientenakten werden Therapieabbrüche, Dosisreduktionen und Therapieverzögerungen während der sechs Therapiezyklen erhoben (siehe Anhang E). Der Grund für die Therapieveränderung wird ebenfalls erfasst.

5.6. Messung der Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit dem validierten EQ-5D-5L-Fragebogen erhoben (siehe Anhang F). Der EQ-5D-5L-Fragebogen umfasst im ersten Teil je eine Frage zur Mobilität, der Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltäglicher Aktivität, Schmerz und Niedergeschlagenheit/Ängstlichkeit. Anschließend wird in einem zweiten Teil der eigene aktuelle Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala eingeschätzt [22].

5.7. Semistrukturierte Interviews zur Akzeptanz der Intervention

Im Rahmen einer qualitativen Auswertung werden, einmalig am Ende der Pilotphase, mit den Patienten sowie den am Gesundheitsprozess beteiligten Professionen (v.a. Ärzte und Pflegefachkräfte) semistrukturierte Interviews zur Machbarkeit und Akzeptanz durchgeführt. Die semistrukturierten Interviews enthalten offene Fragen über die Erfahrungen und die Kommunikation der Beteiligten im Rahmen der Intervention (siehe Anhang G). Die teilnehmenden Professionen haben die Möglichkeit, ihre Meinung in eigenen Worten zu äußern. Der Interviewleitfaden bietet einen Rahmen für das Interview. Das Interview dient

dazu, die Intervention in der Hauptphase gegebenenfalls anzupassen oder zu verändern und dadurch zu verbessern.

6. Evaluation

Die Machbarkeit und Akzeptanz der Intervention werden mit einem „Mixed-Methods-Ansatz“ evaluiert. Da noch nicht bekannt ist, welcher Endpunkt durch die Intervention beeinflusst wird, wird zunächst kein primärer Endpunkt festgelegt. Vielmehr können die Ergebnisse der Pilotphase zur Identifizierung eines geeigneten primären Endpunkts und der damit verbundenen Fallzahlschätzung in der Hauptphase verwendet werden.

Die Fragebögen werden entsprechend ihrer Scores ausgewertet.

6.1 Formative Evaluation

Durch die offenen, semistrukturierten Interviews mit den an der Pilotphase beteiligten Patienten sollen die Wahrnehmung und Zufriedenheit mit der interprofessionellen Zusammenarbeit bewertet werden. Zudem sollen in Interviews mit Ärzten und Pflegekräften Erkenntnisse zur Wahrnehmung der Vorteile und Hindernisse aus der Sicht der beteiligten Professionen gewonnen werden.

Die elektronisch gespeicherten Interviewdaten werden vollständig wortwörtlich transkribiert und inhaltsanalytisch ausgewertet. Daraus werden Kernaussagen zur Akzeptanz und Machbarkeit der Intervention gebildet. Diese Evaluation dient der Optimierung der Intervention für die Hauptphase des Projekts. Die inhaltsanalytische Auswertung erfolgt nach dem Sättigungsprinzip. Das bedeutet, dass so viele Interviews abgehalten werden, bis die Fortführung dieser keinen Informationsgewinn im weiteren Verlauf liefert [23].

6.2 Summative Evaluation

Zu Beginn des Projekts wird eine Regressionsanalyse mit Daten aus dem Vorläuferprojekt [15] durchgeführt. Dazu werden mittels univariaten und multivariaten Methoden die Zusammenhänge zwischen dem onkogeriatrischen Risikoscore und der Anzahl an Arzneimitteln mit der Toxizität (CTCAE) einerseits und der patientenberichteten Symptomlast (PRO-CTCAE) andererseits analysiert. Hiermit sollen die ausgewählten Prädiktoren validiert werden. Sollten während dieser Analyse stärkere Einflussfaktoren identifiziert werden, wird die Intervention entsprechend angepasst.

Die während der Studie erhobenen Daten werden einer statistischen Analyse unterzogen. Zunächst werden die Ergebnisse explorativ untersucht und deskriptiv evaluiert. Abschließend werden die erhobenen Endpunkte einer Regressionsanalyse unterzogen, in der Einflussfaktoren auf die Toxizität und Symptomlast ermittelt und quantifiziert werden. Diese werden mit den in der historischen Patientenkohorte aus dem Vorläuferprojekt [15] identifizierten Einflussfaktoren und deren Stärke verglichen.

Sollten die für die Individualisierung der Intervention herangezogenen Kriterien in der abschließenden Regressionsanalyse nicht mehr als Einflussfaktoren identifizierbar sein, könnte dies ein vorläufiges Wirksamkeitssignal der Intervention darstellen. Dies würde bedeuten, dass bei den Patienten, für die zu Beginn der Therapie ein hohes Risiko vorhergesagt worden war, durch die Intervention nicht mehr Toxizität bzw. keine höhere Symptomlast beobachtet wurde wie bei den Patienten mit niedrigem Risiko. In diesem Fall

könnte daraus eine geeignete Hypothese abgeleitet und im Rahmen einer konfirmatorischen Studie getestet werden.

Für die statistischen Datenanalysen wird am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn die Software SPSS® (SPSS Incorporated, Chicago, USA) sowie das Programm Microsoft® Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet.

Studienzentren und Kooperationspartner

Der Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn ist verantwortlich für die Koordination der Studie.

Projektleitung:

Prof. Dr. U. Jaehde

Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Telefon: (0228) 73 5252

E-Mail: u.jaehde@uni-bonn.de

Prof. Dr. med. A. H. Jacobs

Abteilung für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik, Johanniter Krankenhaus Bonn

Johanniterstraße 1-3

53113 Bonn

Telefon: (0228) 543 3023

E-Mail: andreas.jacobs@johanniter-kliniken.de

Prof. Dr. med. Y.-D. Ko

Abteilung für Internistische Onkologie, Johanniter Krankenhaus Bonn

Johanniterstraße 1-3

53113 Bonn

Telefon: (0228) 543 3005

E-Mail: yon-dschun.ko@johanniter-kliniken.de

Wissenschaftliche Mitarbeiterin:

Julia Thevissen

Pharmazeutisches Institut, Abteilung Klinische Pharmazie, Universität Bonn

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Telefon: (0228) 73 5217

E-Mail: j.thevissen@uni-bonn.de

Literatur

1. Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Aufl. Berlin; 2017. <http://www.krebsdaten.de/>. Letzter Zugriff: 20.01.2020.
2. Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, Steiner P, Schaeffer T, Pientka L et al. Comorbidity in patients with cancer: Prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61:269–76.
3. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, Olin R, Chapman A, Mohile S et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016; 7:249–57.
4. Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22:1727–34.
5. Prithviraj GK, Koroukian S, Margevicius S, Berger NA, Bagai R, Owusu C. Patient characteristics associated with polypharmacy and inappropriate prescribing of medications among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2012; 3:228–37.
6. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Older Adult Oncology, Version 1.2019 <https://www.nccn.org>. Letzter Zugriff: 20.01.2020.
7. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:2595–603.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Aktionspläne AMTS zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. <https://www.ap-amts.de>. Letzter Zugriff: 20.01.2020.
9. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD007768.
10. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement, 2014. <https://www.abda.de/uploads/media/Grundsatzpapier.pdf>. Letzter Zugriff 20.01.2020
11. Puts MTE, Tapscott B, Fitch M, Howell D, Monette J, Wan-Chow-Wah D et al. A systematic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:197–215.
12. Ebert M, Härtel N, Wedding U, Hrsg. Geriatrische Onkologie. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2018.
13. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3457–65.

14. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118:3377–86.
15. Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Sippel C, Jaehde U, Jacobs A et al., Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients. *J Geriatr Oncol* 2020; Jan 9 [epub ahead of print]
16. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 18 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert worden ist. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de>. Letzter Zugriff 20.01.2020.
17. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut. Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. Verfügbar unter: <http://www.pei.de>. Letzter Zugriff 20.01.2020.
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (v5.0: November 27, 2017) U.S. Department of Health and Human Service National Institutes of Health. Verfügbar unter: <http://evs.nci.nih.gov>. Letzter Zugriff 20.01.2020.
19. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckermann EL, Cohen HJ, Muss H et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer* 2005; 104:1998–2005.
20. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Kelpin HD, Gross CP et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3457–65.
21. Hagelstein V, Ortland I, Wilmer A, Mitchell S.A, Jaehde U. Validation of the German Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Ann Oncol* 2016; 27:2294-2299.
22. The EuroQol Group. EuroQol a new facility for the measurement of health- related quality of life. *Health Policy* 1990; 163:199-208.
23. Mason M. Sample Size and Saturation in PhD Studies Using Qualitative Interviews. *Forum Qual Sozialforsch* 2010; 11: 19