

**Interdisziplinäres Screening und Assessment zur  
Etablierung altersgerechter Behandlungskonzepte in der Onkogeriatric:  
Ein interdisziplinäres Projekt der Altersmedizin, Onkologie und Pharmazie**

***Statusbericht Mai 2018  
zur Vorlage bei der Herbert-Worch-Stiftung***

Ziel des Projekts ist die Verbesserung der Therapieentscheidung bei Krebspatienten im Alter. Bei der Therapieentscheidung dieser Patientengruppe kann die Vorhersage schwerer therapie-assoziiertes Toxizität eine wichtige Unterstützung bieten. Zwei verschiedene onkogeriatric Score-Systeme wurden hierzu in der Vergangenheit publiziert: Der **CARG-Score** (Cancer and Ageing Research Group-Score) [1] und der **CRASH-Score** (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients-Score) [2]. Da diese beiden onkogeriatric Score-Systeme bisher noch nicht in der klinischen Routine untersucht wurden, möchten wir den CARG- und den CRASH-Score bezüglich ihrer Vorhersagekraft im klinischen Alltag evaluieren und beide Score-Systeme miteinander vergleichen.

Nach Abschluss der Pilotphase führten wir ab November 2015 im Johanniter Krankenhaus Bonn eine Studie zur Evaluierung des CARG- und CRASH-Scores durch. In der Studie wurden beide Score-Systeme erhoben, sowie die Einschätzung des Arztes hinsichtlich des Therapierisikos erfasst. Die tatsächlich auftretende, schwere Toxizität während des Therapieverlaufs wurde aus den Patientenakten dokumentiert.

Wir konnten die Rekrutierung von 120 Patienten Ende August 2017 erfolgreich abschließen. Anschließend wurde bis März 2018 der Therapieverlauf der Patienten nachverfolgt, sowie die benötigten Daten aus den Patientenakten erhoben. Zurzeit werden die Daten der Studie analysiert. Erste Ergebnisse der Auswertung liegen bereits vor und werden im Folgenden vorgestellt.

#### **Patientencharakteristika**

Zwischen November 2015 und August 2017 wurden für die Studie insgesamt 120 Patienten rekrutiert. Aufgrund der guten Rekrutierungsquote hatten wir das angestrebte Studienkollektiv von 100 auf 120 Patienten erhöht, um noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten. Bei 94 % der Patienten konnte der gesamte Toxizitätsverlauf dokumentiert werden. Die Charakteristika der Patientenkohorte veranschaulicht Tabelle 1.

Tabelle 1 Patientencharakteristika der Studienpopulation (n=120)

Alter (Mittelwert)	77 Jahre
Geschlecht	weiblich 50 % männlich 50 %
ECOG Performance Status	0/ 1 78 % 2/ 3 22 %
Tumorstadium	IV 48 % III 24 % Sonstige 28 %
Art der Tumorerkrankung	Solider Tumor 57 % Hämoblastose 43 %
Tumorentität	Non-Hodgkin-Lymphom 26 % Bronchialkarzinom 24% Mammakarzinom 9 % Sonstige 41 %
Therapie	Chemotherapie 60% Kombination Chemotherapie und Moderne Therapieformen 34 % moderne Therapieformen 6%

### Vergleich der Vorhersagen von CARG- und CRASH-Score

Zunächst wurden die beiden Score-Systeme hinsichtlich ihrer getroffenen Vorhersagen miteinander verglichen. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die jeweiligen Vorhersagen der Score-Systeme.

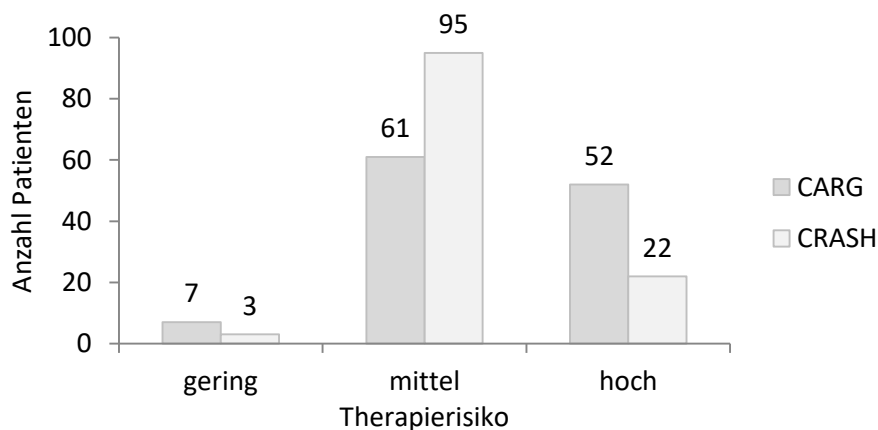


Abbildung 1 Vergleich der Patienten mit geringem, mittlerem und hohem Therapierisiko laut CRASH- und CARG-Score

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Vorhersagen des CRASH- und des CARG-Scores wurde mittels Korrelationsanalyse untersucht. Hierbei zeigte der niedrige Spearman Rangkorrelationskoeffizient von 0.22 ( $p= 0.01$ ), dass die Vorhersagen der Score-Systeme nur gering korrelieren [3].

Da nicht nur die Stärke des Zusammenhangs, sondern auch das Ausmaß der tatsächlichen Übereinstimmung der Vorhersagen von Interesse ist, wurde zudem das gewichtete Kappa berechnet. Das gewichtete Kappa ist ein Maß dafür, wie gut zwei Vorhersagen tatsächlich übereinstimmen. Die Möglichkeit, dass Vorhersagen rein zufällig übereinstimmen könnten, wird dabei berücksichtigt und herausgerechnet [4]. Zwischen dem CARG- und CRASH-Score ergab sich ein gewichtetes Kappa von 0.07 ( $p= 0.29$ ). Ein gewichtetes Kappa unter 0.2 deutet auf eine nur geringe Übereinstimmung der Vorhersagen von CARG- und CRASH-Score hin.

Wie schon die Pilotstudie, zeigte somit auch die Studie mit größerem Patientenkollektiv, dass sich der CARG- und CRASH-Score in der Vorhersage für das Toxizitätsrisiko der Patienten unterscheiden. Es stellt sich daher die Frage, ob einer der beiden Score-Systeme bessere Vorhersagen treffen kann.

### **Vorhersagekraft der Score- Systeme**

Zur Überprüfung der Vorhersage der Toxizität wurde aus den Patientenakten der Therapieverlauf über sechs Therapiezyklen erhoben und auftretende Toxizität durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Instituts kategorisiert [5]. Für die Vorhersage der Score-Systeme wurde die schwere Toxizität, das heißt CTCAE Grad 3 und 4 berücksichtigt. Die erhobene Toxizität umfasste die typischen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika wie Übelkeit und Erbrechen, sowie verschiedene relevante Nebenwirkungen der modernen Therapieformen wie z.B. Hautreaktionen.

Zur Bewertung der Vorhersagekraft der Score-Systeme wurden zwei Aspekte untersucht: die Kalibrierung und die Diskriminierung. Die Kalibrierung gibt Aufschluss darüber, ob die durch das Score-System vorhergesagte Toxizität mit der tatsächlich beobachteten Toxizität übereinstimmt. Die Diskriminierung untersucht dagegen die Fähigkeit des Score-Systems zwischen „Patienten mit Toxizität“ und „Patienten ohne Toxizität“ zu unterscheiden [6].

Für die Kalibrierung untersuchten wir, ob in der Patientengruppe, für die ein höheres Risiko vorhergesagt wurde, auch tatsächlich ein höherer Anteil an Patienten schwere Toxizität im Therapieverlauf aufwies. Der Unterschied der Risikogruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit schwerer Toxizität wurde mittels eines zweiseitigen exakten Fisher-Tests analysiert [3]. Bei beiden Score-Systemen war zu erkennen, dass in den Risikogruppen mit einem höheren, **vorhergesagten Toxizitätsrisiko auch ein höherer Anteil an Patienten schwere Toxizität im Therapieverlauf** aufwies (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3). Dieser Trend war beim CARG-Score statistisch signifikant (**CARG  $p= 0.04$** , CRASH  $p= 0.18$ ).

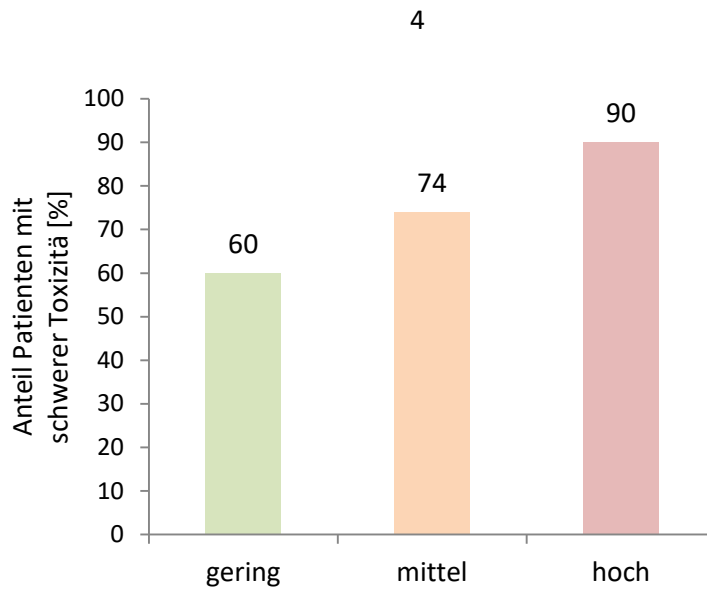


Abbildung 2 Anteil der Patienten mit schwerer Toxizität in den verschiedenen Risikogruppen des CARG-Scores

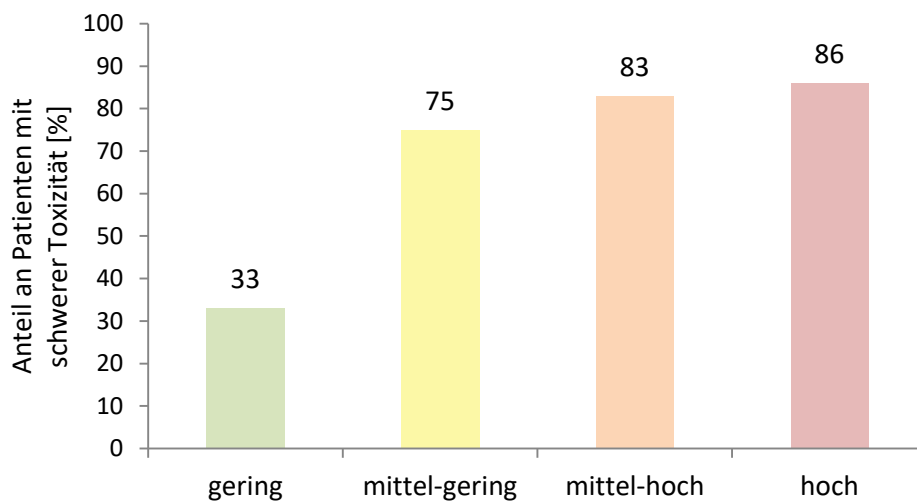


Abbildung 3 Anteil der Patienten mit schwerer Toxizität in den verschiedenen Risikogruppen des CRASH-Scores

Die Kalibrierung wurde zudem mittels einer univariaten logistischen Regression untersucht [7]. Es wurde hier analysiert, ob der Score ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von schwerwiegender Toxizität ist. Der CRASH- und der CARG-Score waren in der logistischen Regression beide statistisch signifikante **Prädiktoren für das Auftreten von schwerer Toxizität (CARG  $p=0.03$ , CRASH  $p=0.03$ )**.

Die Diskriminierung der beiden Score-Systeme wurde mittels einer Receiver Operating Characteristic Curve (ROC Kurve) berechnet. Je größer die Fläche unter der ROC Kurve ist, desto höher ist die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) bei einer geringen Falsch-Positiv-Rate. Daher bedeutet eine größere Fläche unter der ROC-Kurve (ROC AUC) eine bessere Diskriminierung [8]. Die ROC Kurven sind in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt. Der **CARG-Score** zeigte eine **ROC AUC von 0.67 ( $p=0.01$ )**, der **CRASH-Score** von **0.64 ( $p=0.04$ )**. Die ROC Kurven des CARG- und CRASH-Scores zeigen somit eine

ähnliche Diskriminierung: Die Fläche unter der ROC Kurve (ROC AUC) liegt bei beiden zwischen 0.6 und 0.7, was einer eher mäßigen Diskriminierung entspricht.

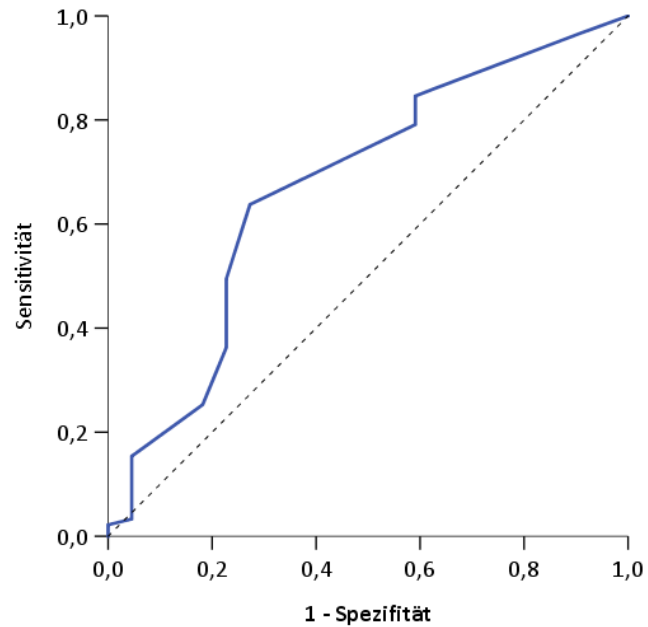


Abbildung 4 ROC-Kurve des CARG-Scores

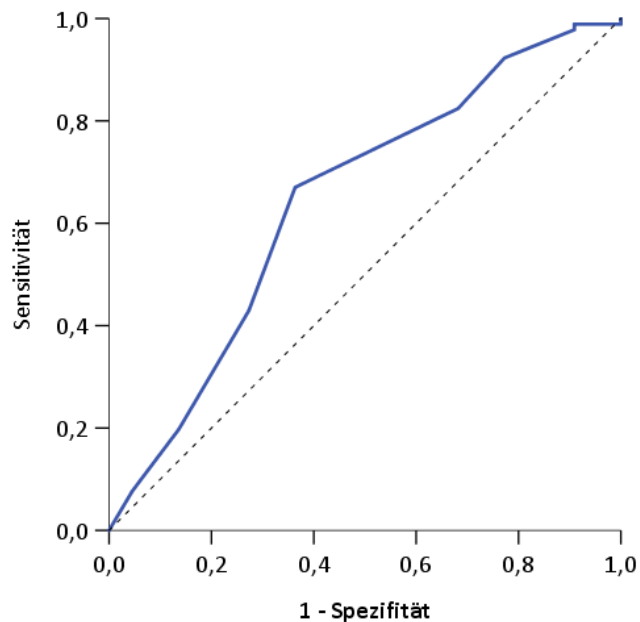


Abbildung 5 ROC-Kurve des CRASH-Scores

Insgesamt wiesen der CARG- und CRASH-Score eine ähnliche Kalibrierung, sowie Diskriminierung auf. Es zeigte sich damit bei unserer Patientenkohorte kein wesentlicher Unterschied in der Vorhersagekraft.

Als Nächstes werden wir der Frage nachgehen, ob es bezüglich verschiedener Tumorentitäten und Therapieregimen Unterschiede in der Vorhersagekraft gibt. Außerdem werden wir die Vorhersagekraft

der Score-Systeme mit der des Arztes vergleichen und die Therapieabbrüche genauer analysieren. Auch der Zeitpunkt des Auftretens der Toxizität wird genauer untersucht werden.

### **Medikation**

Geriatrische Krebspatienten nehmen durch chronische Erkrankungen oft schon vor Beginn der Tumortherapie eine Vielzahl an Medikamenten ein. Diese Polymedikation kann das Risiko für Komplikationen während der Tumortherapie erhöhen, zum Beispiel durch vermehrte Arzneimittelinteraktionen. Aus diesem Grund haben wir die Medikation unserer Studienpatienten aus Pilot- und Hauptstudie genauer hinsichtlich möglicher Risiken analysiert.

Die Medikation wurde vor Beginn der Tumortherapie auf Polymedikation ( $\geq$  fünf eingenommene Arzneistoffe), potentiell inadäquate Medikation (PIM) gemäß der EU-(7)-PIM Liste [9] und potentielle Arzneimittelinteraktionen gemäß der ABDA-Datenbank (Datenbank der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände) untersucht. Vor allem potentiell handlungsbedürftige Interaktionsklassen waren hier von Interesse (Kontraindikation, gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, Überwachung/Anpassung nötig). Auch die im Krankenhaus verordnete Tumor-, sowie Supportivtherapie wurde erfasst und analysiert.

Vor Beginn der Tumortherapie nahmen die Patienten im Median fünf Arzneistoffe ein, über die Hälfte der Patienten wies Polymedikation auf (52 %). Ein Drittel der Patienten (33 %) nahm PIM ein, wobei „Mittel bei säurebedingten Erkrankungen“ mit 44 % die häufigste PIM-Arzneistoffklasse darstellte. 31 % der Patienten hatte potentiell handlungsbedürftige Arzneimittelinteraktionen, hier kamen am häufigsten die Interaktionen Antidiabetika/Corticosteroide, Simvastatin/Amlodipin und ACE-Hemmer/Heparine vor. Durch die zusätzliche Medikation der Tumor- und Supportivtherapie kamen bei 37 % der Patienten weitere PIM hinzu (am häufigsten Ranitidin) und 30 % zeigten weitere potentiell handlungsbedürftige Arzneimittelinteraktionen (z. B. die kontraindizierte Interaktion von Ondansetron/ Amiodaron).

Medikationsrisiken wie Polymedikation, potentiell inadäquate Medikation und Interaktionen spielen bei geriatrischen Krebspatienten eine bedeutende Rolle. Im nächsten Schritt werden wir den Zusammenhang zwischen den Medikationsrisiken und dem Auftreten von Toxizität während der Tumortherapie genauer analysieren.

### **Kongresse**

Die Ergebnisse der Studie wurden in den letzten Monaten auf mehreren nationalen und internationalen Konferenzen vorgestellt (siehe Anhang). Wir präsentierten die Studienergebnisse im Herbst 2017 auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie in Frankfurt und der Tagung der Europäischen Gesellschaft für Klinische Pharmazie (ESCP) in Heidelberg. Zuletzt stellten wir im Februar 2018 die Studie auf dem Deutschen Krebskongress in Berlin vor, sowie im Januar 2018 bei der Jahrestagung des Wissenschaftsforums Geriatrie.

## Fazit und Ausblick

Die Studienrekrutierung wurde erfolgreich abgeschlossen und die Daten der Studie werden derzeit ausgewertet. Erste Analysen zeigen keinen wesentlichen Unterschied der Vorhersagekraft der Score-Systeme.

Im Folgenden werden wir weitere Analysen mit verschiedenen Subgruppen durchführen und auch die Toxizität zu Therapiebeginn, den zeitlichen Verlauf der Toxizität, sowie Therapiemodifikationen genauer untersuchen. Anschließend werden wir eine Publikation der Studienergebnisse vorbereiten und möchten die Ergebnisse auf weiteren Konferenzen, wie der SIOG (International Society of Geriatric Oncology) Jahrestagung und dem Kongress für Patientensicherheit (Abstract eingereicht, siehe Anhang) vorstellen.

## Literatur

- [1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457–65.
- [2] Extermann M 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.
- [3] Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 3. überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2005.
- [4] Grouven U et al. Der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: e65–e68.
- [5] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010) U.S. Department of Health and Human Service National Institutes of Health. Verfügbar unter: <https://evs.nci.nih.gov/> Letzter Zugriff 12. Mai 2018.
- [6] Altman DG et al. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2008; b605.
- [7] Bender R et al. Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: e33–e35.
- [8] Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1315-1316.
- [9] Renom-Guiteras A et al: The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 861-75.



Prof. Dr. A.H. Jacobs



Prof. Dr. U. Jaehde



Prof. Dr. Y.-D. Ko

## Anhang

### Abstracts

#### Kongress für Patientensicherheit, Berlin, Oktober 2018

##### Risiken in der Medikation geriatrischer Krebspatienten

Imke Ortland<sup>1</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>2#</sup>, Andreas H. Jacobs<sup>3#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>

<sup>1</sup> Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn, Deutschland

<sup>2</sup> Abteilung für Onkologie und Hämatologie Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland

<sup>3</sup> Abteilung für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland

# gleicher Beitrag

### Hintergrund

Geriatrische Krebspatienten nehmen durch chronische Erkrankungen oft schon vor Beginn der Tumorthherapie eine Vielzahl an Medikamenten ein. Diese Polymedikation kann das Risiko für Komplikationen während der Tumorthherapie erhöhen. Ziel des Projekts war es, Risiken in der Medikation geriatrischer Krebspatienten zu analysieren, um die Arzneimitteltherapiesicherheit dieser Patientengruppe in Zukunft verbessern zu können.

### Methoden

Im Rahmen von zwei Studien zu onko-geriatrischen Score-Systemen (positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Bonn), wurde im Johanniter Krankenhaus Bonn die Medikation von 136 Krebspatienten ( $\geq 70$  Jahre) erhoben. Zum einen wurde die bei Aufnahme ins Krankenhaus vor Therapiebeginn eingenommene Medikation erhoben, zum anderen die im Krankenhaus verordnete Tumorthherapie einschließlich der Supportivtherapie. Die Medikation wurde auf Polymedikation ( $\geq$  fünf eingenommene Arzneistoffe), potentiell inadäquate Medikation (PIM) gemäß der EU-(7)-PIM Liste [1] und potentielle Arzneimittelinteraktionen (AI) gemäß der ABDA-Datenbank untersucht. Nur potentiell handlungsbedürftige Interaktionsklassen wurden hierbei berücksichtigt (Kontraindikation, gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, Überwachung/ Anpassung nötig).

### Ergebnisse

Die Krebspatienten waren durchschnittlich 77 Jahre alt und die häufigsten Tumorentitäten waren das Non-Hodgkin-Lymphom (25 %) und Bronchialkarzinom (20 %). Vor Beginn der Tumorthherapie nahmen die Patienten im Median fünf Arzneistoffe ein, über die Hälfte der Patienten wies Polymedikation auf (52 %). Ein Drittel der Patienten (33 %) nahm PIM ein, wobei „Mittel bei

säurebedingten Erkrankungen“ mit 44 % die häufigste PIM-Arzneistoffklasse darstellte. 31 % der Patienten hatte potentiell handlungsbedürftige AI, hier kamen am häufigsten die Interaktionen Antidiabetika/Corticosteroide, Simvastatin/Amlodipin und ACE-Hemmer/Heparine vor. Durch die zusätzliche Medikation der Tumor- und Supportivtherapie kamen bei 37 % der Patienten weitere PIM hinzu (am häufigsten Ranitidin) und 30 % zeigten weitere potentiell handlungsbedürftige AI (z. B. Kontraindikation: Ondansetron/Amiodaron).

### **Schlussfolgerung**

Medikationsrisiken wie Polymedikation, potentiell inadäquate Medikation und Interaktionen spielen bei geriatrischen Krebspatienten eine große Rolle. In weiteren Studien sollte der Nutzen von Medikationsanalysen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit von geriatrischen Krebspatienten untersucht werden.

### **Literatur**

[1] Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA: The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 861-75.

Posterpräsentationen

Deutscher Krebskongress, Berlin, Februar 2018

# Comparison of Two Score Systems Predicting Therapy-associated Toxicity in Elderly Cancer Patients

Imke Ortland<sup>1</sup>, Michael Kowar<sup>2</sup>, Christoph Sippel<sup>3</sup>, Andreas H. Jacobs<sup>2#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>3#</sup>



<sup>1</sup>Institute of Pharmacy, Clinical Pharmacy, University of Bonn, Germany  
<sup>2</sup>Department of Geriatrics and Neurology Johanniter Hospital Bonn, Germany  
<sup>3</sup>Department of Oncology and Hematology, Johanniter Hospital Bonn, Germany  
<sup>#</sup> equal contribution



## Background

A benefit-risk assessment of systemic cancer treatment is particularly challenging in elderly cancer patients. Two promising onco-geriatric score systems have been developed for risk prediction of therapy-associated toxicity in the elderly:

- the **CARG** score (Cancer and Ageing Research Group) [1]
- and the **CRASH** score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2].

However, in clinical routine, they have not yet been evaluated sufficiently.

## Aim

- **Comparison** of the CARG score and the CRASH score regarding their **predictive performance**.

## Onco-geriatric Score Systems

CARG Score		CRASH Score	
Area	Parameter	Risk	Parameter
Patient characteristics	• Age	Chemotherapy	• Cancer therapy
Type of disease	• Cancer type		• Laboratory parameter
Therapy regime	• Dose	Hematologic	• Lactate dehydrogenase (LDH)
	• Number of chemotherapy drugs		• Diastolic blood pressure
Laboratory parameter	• Hemoglobin	Functional status	• Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
	• Creatinine clearance		• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)
Hearing	• Hearing ability	Non-hematologic	• Mini Mental Status (MMS)
	• Number of falls		• Mini Nutritional Assessment (MNA)
Functional status	• Help in taking own medicine	Cognitive function	• Mini Nutritional Assessment (MNA)
	• Ability of walking one block		• Nutritional status
	• Limitation of social activities		

**Risk of toxicity**  
**Risk therapy-associated toxicity**  
 Low Mid High

**Risk of toxicity**  
**Risk therapy-associated toxicity**  
 Low Mid Low Mid High High

## Study Design and Analysis

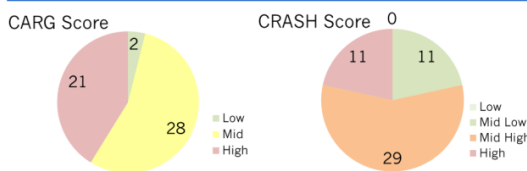
- We assessed both scores in **cancer patients ≥ 70 years** before start of treatment. Severe toxicity during therapy was captured from medical records (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3 and 4).
- In an **interim analysis**, we analyzed differences regarding toxicity rates in the different risk categories, using the **exact chi-squared test**. The association between score values and toxicity rates was assessed by **univariate logistic regression**. Discrimination was evaluated by the area under the receiver-operating characteristic curve (**AUC ROC**).

## Patient Characteristics

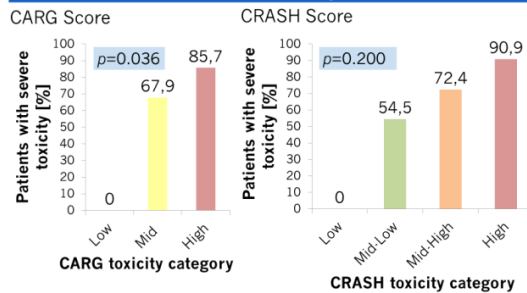
	Patients (n=51)
Age (mean)	77 years
Sex	Female 53% Male 47%
ECOG	0/1 76% 2/3 24%
Stage	IV 55% III 17%

**Most Frequent Tumor Entities**  
 Lymphoma: 14, Lung: 12, Breast: 6, Others: 19

## Score Predictions



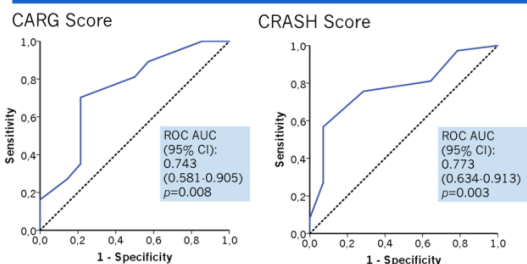
## Score Performance - Toxicity Rates



## Score Performance - Logistic Regression

	p-value	OR (95% CI)
CARG	0.017	1.444 (1.068-1.954)
CRASH	0.005	1.913 (1.212-3.020)

## Score Performance - ROC Curves



## Conclusion

- Preliminary results of 51 patients suggest **adequate calibration and discrimination** of the CARG and the CRASH score. Final data analysis will reveal which of the two scores has a higher predictive performance.

## References

- [1] Hurria A et al. J Clin Oncol 2011; 29:3457-65
- [2] Extermann M et al. Cancer 2012; 118:3377-86

## Acknowledgements

We sincerely thank all patients who participated in our study, as well as the Herbert-Worch-Foundation which kindly funded this project.

# Evaluation of Two Score Systems Predicting Therapy-Associated Risks in Elderly Cancer Patients

Imke Ortland<sup>1</sup>, Michael Kowar<sup>2</sup>, Christoph Sippel<sup>3</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>3#</sup>, Andreas H. Jacobs<sup>2#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>



<sup>1</sup>Institute of Pharmacy, Clinical Pharmacy, University of Bonn, Germany  
<sup>2</sup>Department of Geriatrics and Neurology Johanniter Hospital Bonn, Germany  
<sup>3</sup>Department of Oncology and Hematology, Johanniter Hospital Bonn, Germany  
<sup>#</sup> equal contribution



## Background

A benefit-risk assessment of systemic cancer treatment is particularly challenging in elderly cancer patients. Two promising onco-geriatric score systems have been developed for risk prediction of therapy-associated toxicity in the elderly:

- the **CARG** score (Cancer and Ageing Research Group) [1]
- and the **CRASH** score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2].

However, in clinical routine, they have not yet been evaluated sufficiently.

## Aim

- Evaluation and **comparison** of the CARG score and the CRASH score regarding their **predictive performance**.

## Onco-geriatric Score Systems

CARG Score		CRASH Score	
Area	Parameter	Risk	Parameter
Patient characteristics	• Age	Chemotherapy	• Cancer therapy
Type of disease	• Cancer type	Laboratory parameter	• Lactate dehydrogenase (LDH)
Therapy regime	• Dose	Hematologic	• Diastolic blood pressure
	• Number of chemotherapy drugs		• Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
Laboratory parameter	• Hemoglobin	Functional status	• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
Hearing	• Creatinine Clearance		• Mini Mental Health Status (MMS)
	Functional status	• Hearing ability	• Mini Nutritional Assessment (MNA)
• Number of falls		Non-hematologic	• Cognitive function
• Help in taking own medicine		• Nutritional status	
	• Ability of walking one block		
	• Limitation of social activities		

Risk of toxicity		
Low	Medium	High

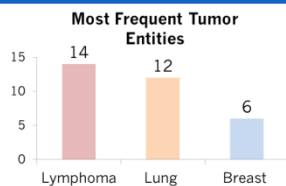
Risk of toxicity: Combined, Hematologic, Non-Hematologic			
Low	Mid Low	Mid High	High

## Study Design and Analysis

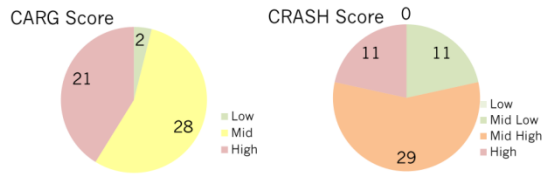
- We assessed both scores in **cancer patients ≥ 70 years** before start of inpatient treatment. Severe toxicity during therapy was captured from medical records (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3 and 4).
- In an **interim analysis**, we assessed toxicity rates in the different risk categories and analyzed differences using the **Chi-square test** (Fisher's exact test, two-sided). Discrimination was evaluated by calculating the area under the receiver-operating characteristic curve (**AUC ROC**).

## Patient Characteristics

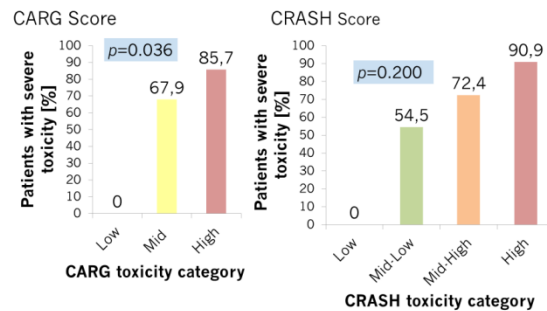
	Patients (n=51)
Age (mean)	77 years
Sex	Female 53% Male 47%
ECOG	0/1 76 % 2/3 24 %
Stage	IV 55 % III 17 %



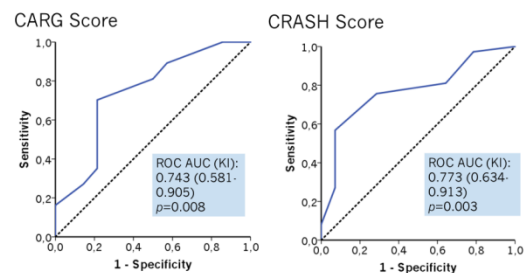
## Score Predictions



## Score Performance - Toxicity Rates



## Score Performance - ROC Curves



## Conclusion

- Preliminary results of 51 patients suggest **adequate calibration and discrimination** of the CARG and the CRASH score. Final data analysis will reveal which of the two scores has a higher predictive performance.

## References

- [1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29:3457-65
- [2] Extermann M 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

## Acknowledgements

We sincerely thank all patients who participated in our study, as well as the Herbert-Worch-Foundation which kindly funded this project.

# Can Onco-geriatric Score Systems Predict Chemotherapy-associated Risks in Elderly Cancer Patients? A Comparison of Risk Predictions

Imke Ortland<sup>1</sup>, Michael Kowar<sup>2</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>3#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>,  
Andreas H. Jacobs<sup>2#</sup>



<sup>1</sup>Institute of Pharmacy, Clinical Pharmacy, University of Bonn, Germany  
<sup>2</sup>Department of Geriatrics and Neurology Johanniter Hospital Bonn, Germany  
<sup>3</sup>Department of Oncology and Hematology, Johanniter Hospital Bonn, Germany  
# equal contribution



## Benefit-Risk Assessment of Tumor Therapy

A benefit-risk assessment for systemic cancer regimens is particularly challenging in elderly cancer patients. Two promising onco-geriatric score-systems were developed for risk prediction of chemotherapy-associated toxicity in elderly cancer patients:

- the **CARG score** (Cancer and Ageing Research Group) [1]
- and the **CRASH score** (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2].

However, in clinical routine, they have not yet been evaluated sufficiently.

## Aim

To **compare** directly the CARG score, the CRASH score, and clinical judgement regarding the **consistency of risk predictions**.

## Onco-geriatric Score Systems

CARG-Score		CRASH-Score	
Area	Parameter	Risk	Parameter
Patient characteristics	• Age	Chemotherapy	• Chemotoxicity
Type of disease	• Cancer type	Cancer therapy	• Lactate dehydrogenase (LDH)
Therapy regime	• Dose	Hematologic	• Laboratory parameter
	• Number of chemotherapy drugs		• Clinical parameter
Laboratory parameter	• Hemoglobin	Functional status	• Diastolic blood pressure
	• Creatinine Clearance		• Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
Hearing	• Hearing ability	Non-hematologic	• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
	• Number of falls		• Mini Mental Health Status (MMS)
Functional status	• Help in taking own medicine	Cognitive function	• Mini Nutritional Assessment (MNA)
	• Ability of walking one block		• Nutritional status
	• Limitation of social activities		

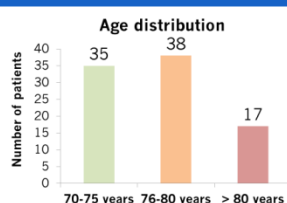
Risk of toxicity			Risk of toxicity: Combined, Hematologic, Non-Hematologic		
Low	Medium	High	Low	Mid High	High
Low	Medium	High	Low	Mid High	High

## Study Design and Analysis

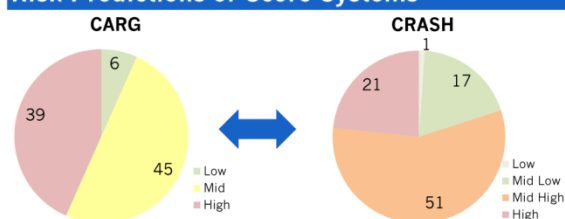
- We assessed both scores in **cancer patients  $\geq 70$  years** before start of treatment and captured physician's prediction of therapy risk. Toxicity during therapy course was captured from medical records (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3 and 4).
- In an **interim analysis**, we investigated the consistency of risk predictions using the Chi-Square test, Spearman correlation coefficient and Weighted Kappa.

## Patient Characteristics

	Patients (n=90)
Sex	Female: 51% Male: 49%
ECOG	0/1: 76 % 2/3: 24 %
Stage	IV: 50 % III: 24 %
Tumor type	Solid Tumor: 57 % Hematological: 43 %

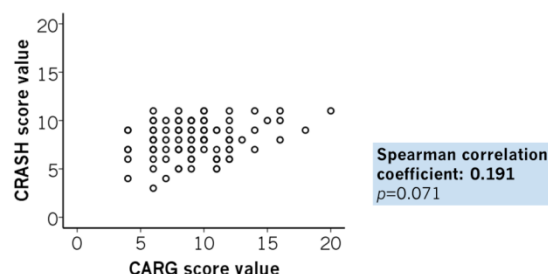


## Risk Predictions of Score Systems



## Comparison of Risk Predictions

	Relationship between Predictions Chi-Square Test: <i>P</i> -value	Agreement of Predictions Weighted Kappa ( <i>P</i> -value)
CRASH-CARG	0.704	0.075 (0.361)
Physician-CARG	0.403	-0.091 (0.156)
Physician-CRASH	0.690	0.030 (0.605)



## Conclusion

- The Interim analysis indicates a **discrepancy of risk predictions** between the scores as well as between the physician's risk prediction and the scores.
- Future investigations will focus on the predictive performance of both scores. First results of actual toxicity during therapy suggest **adequate calibration and discrimination** of the CARG and the CRASH score. Final data analysis will reveal which of the two scores has a higher predictive performance.

## References

- [1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3457-65
- [2] Extermann M 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

## Acknowledgements

We sincerely thank all patients who participated in our study, as well as the Herbert-Worch-Foundation who kindly funded this project.

# Evaluierung onko-geriatrischer Score-Systeme zur Vorhersage therapieassoziierter Toxizität bei älteren Krebspatienten

Imke Ortland<sup>1</sup>, Monique T. Mendel<sup>1</sup>, Michael Kowar<sup>2</sup>,  
Andreas H. Jacobs<sup>2#</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>3#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>



<sup>1</sup> Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn, Deutschland  
<sup>2</sup> Abteilung für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik, Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland  
<sup>3</sup> Abteilung für Onkologie und Hämatologie, Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland



## Geriatrische Tumorthherapie – Nutzen vs Risiko

Geriatrische Tumorpherapienten sind eine sehr heterogene und vulnerable Patientengruppe. Dadurch ist die Nutzen-Risikobewertung einer Tumorthherapie in dieser Patientengruppe besonders schwierig.

Zwei onko-geriatrische Score-Systeme wurden daher zur Einschätzung des Therapierisikos bei älteren Krebspatienten entwickelt:

- der **CARG-Score** (Cancer and Ageing Research Group) [1] und
- der **CRASH-Score** (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2].

In der klinischen Praxis wurden beide onko-geriatrischen Score-Systeme bisher jedoch nicht ausreichend evaluiert.

## Ziele

- Vergleich der Risikovorhersagen der beiden onko-geriatrischen Score-Systeme CARG und CRASH
- Vergleich der Einschätzung des Hämato-Onkologen mit den Risikovorhersagen der onko-geriatrischen Score-Systeme
- Untersuchung der Machbarkeit onko-geriatrischer Score-Systeme in der klinischen Praxis

## Onko-geriatrische Score-Systeme

Der CRASH- und der CARG-Score kombinieren verschiedene geriatrische sowie onkologische Parameter und stufen den Patienten in eine Risikogruppe für das Auftreten therapieassoziierter Toxizität ein.

CARG-Score		CRASH-Score	
Bereich	Parameter	Bereich	Parameter
Patienteneigenschaft	• Alter	Krebstherapie	• Chemotherapie-toxizität
Art der Erkrankung	• Tumorentität	Laborparameter	• Lactatdehydrogenase (LDH)
Therapie regime	• Dosierung • Anzahl der Chemotherapeutika	Klinische Parameter	• Diastolischer Blutdruck
Laborparameter	• Hämoglobin • Kreatininclearance (Jeliffé)	Funktioneller Status	• Instrumental Activities of Daily Living (IADL) • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
Hörvermögen	• Hörvermögen	Kognitive Fähigkeiten	• Mini Mental Status (MMS)
Funktionelle Fähigkeiten	• Anzahl der Stürze • Benötigte Hilfe bei Medikamenteneinnahme • Fähigkeit kurze Strecken zu gehen • Einschränkung sozialer Aktivitäten	Ernährungszustand	• Mini Nutritional Assessment (MNA)

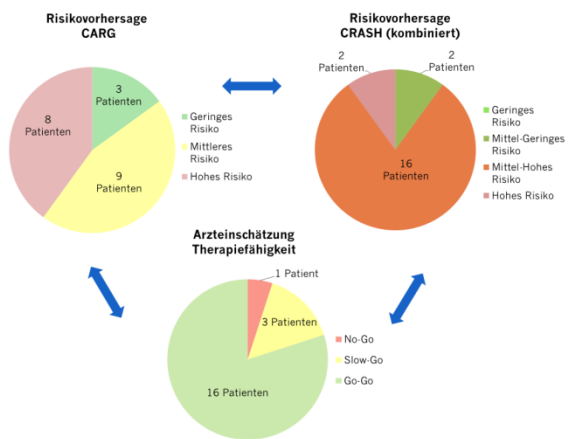
  

Toxizitätsrisiko		Toxizitätsrisiko (kombiniert, hämatologisch, nicht-hämatologisch)	
Low	Medium	Low	Mid High
Low	High	Mid Low	High

## Pilotstudie

- Eingeschlossen wurden 20 Patienten ≥ 70 Jahre, die noch keine systemische Krebstherapie erhalten hatten.
- Der CRASH- und der CARG-Score wurden bei allen Patienten vor Therapiebeginn erhoben. Auch die Therapieeinschätzung des Hämato-Onkologen wurde erfasst.

## Vorhersage des Therapierisikos



## Patientenbeispiele:

Patient	CRASH			CARG	Arzt
	kombiniert	hämatologisch	nicht-hämatologisch		
1	Hoch	Hoch	Hoch	Gering	Go-go
3	Mittel-Hoch	Mittel-Gering	Hoch	Hoch	No-go
9	Mittel-Gering	Mittel-Gering	Gering	Gering	Go-go
17	Mittel-Gering	Gering	Mittel-Gering	Hoch	Go-go

## Welcher Score trifft bessere Vorhersagen?

- Beide onko-geriatrischen Score-Systeme unterscheiden sich teilweise erheblich voneinander hinsichtlich ihrer Risikovorhersage.
- Die Einschätzung des Hämato-Onkologen bezüglich der Therapiefähigkeit ist deutlich positiver als die Toxizitätseinschätzung der Score-Systeme.
- Welcher Score die therapieassozierte Toxizität tatsächlich besser vorhersagt, wird momentan anhand einer größeren Patientenkohorte evaluiert.
- Die Score-Systeme könnten in Zukunft die Nutzen-Risikobewertung der Therapie älterer Krebspatienten erleichtern.

## Literatur

- [1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29:3457-65
- [2] Extermann M 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

## Danksagung

Wir danken allen Patienten herzlich für die Teilnahme an unserer Studie, sowie der Herbert-Worch-Stiftung für die Unterstützung dieses Projekts.

# Evaluation of two onco-geriatric score systems for prediction of therapy-associated toxicity in elderly cancer patients

Imke Ortland<sup>1</sup>, Monique T. Mendel<sup>1</sup>, Michael Kowar<sup>2</sup>, Andreas H. Jacobs<sup>2#</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>3#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>



<sup>1</sup>Institute of Pharmacy, Clinical Pharmacy, University of Bonn, Germany  
<sup>2</sup>Department of Geriatrics and Neurology Johanniter Hospital Bonn, Germany  
<sup>3</sup>Department of Oncology and Hematology, Johanniter Hospital Bonn, Germany



# equal contribution

## Background

Decisions on the treatment of elderly cancer patients are particularly challenging due to the high inter-individual variability of frailty and comorbidity, as well as age-associated physiological alterations. Therefore, a tool for supporting and guiding individual benefit-risk assessments of elderly cancer patients could be of great value.

Two promising onco-geriatric score systems for predicting chemotherapy-associated toxicity were recently developed:

- The **CARG score** (Cancer and Ageing Research Group) [1] and
- The **CRASH score** (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2].

However, as they need further clinical evaluation, these score systems have not been broadly used in clinical routine so far.

## Objectives

We aim at profoundly assessing both onco-geriatric score systems for enhancing their common clinical use in the future.

- First, our goal was to assess the feasibility and potential of the two score systems in a pilot study.
- Our next step will be the comparison of both score systems regarding their predictive performance in a larger study. Additionally, we will evaluate their applicability for hematological diseases and modern therapy regimens.

## Material and Methods

- In a pilot study (n=20), we tested the feasibility and potential of both score systems.
- Patients older than 70 years with various malignant diseases were included before start of their systemic cancer treatment.
- The CARG score and the CRASH score were assessed for each patient providing an individual risk assessment for severe chemotherapy-related toxicity.

CARG Score		CRASH Score	
Area	Parameter	Risk area	Parameter
Patient characteristics	• Age	Chemo-therapy	• Chemotoxicity
Type of disease	• Cancer type	Cancer therapy	• Lactate dehydrogenase (LDH)
Therapy regime	• Dose • Number of chemotherapy drugs	Laboratory parameter	• Diastolic blood pressure
Laboratory parameter	• Hemoglobin • Creatinine Clearance (Jelliffe)	Clinical parameter	• Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
Hearing	• Hearing ability	Functional status	• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
Functional status	• Number of falls • Help for taking own medicine • Ability of walking one block • Limitation of social activities	Non-hematologic	• Mini Mental Health Status (MMS) • Mini Nutritional Assessment (MNA)

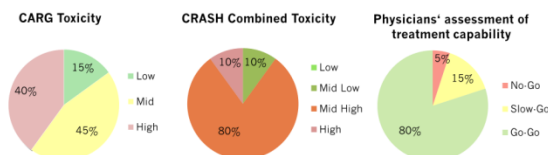
Risk of toxicity: **Low** **Medium** **High**      Risk of toxicity: **Low** **Mid Low** **Mid High** **High**  
 Combined, Hematologic, Non-Hematologic

- The necessary time for patient interviews was documented.
- The oncologist was asked for his assessment of the treatment capability and tolerability of each patient.
- Patient-reported symptoms were analyzed for toxicity evaluation (PRO-CTCAE [3]).

## Results of the Pilot Study

The results revealed a discrepancy of the risk predictions between the two score systems. Additionally, physicians' assessments of treatment capability and tolerability differed from the scores' therapy risk predictions. Moreover, the pilot study indicated that the interview of the CARG score can be performed much faster than the one of the CRASH score (mean 3.3 min versus 27.1 min).

Patient	CRASH			CARG	Physician
	Combined	Hematologic	Nonhematologic		
1	High	High	High	Low	Go-go
2	Mid High	Mid High	Mid High	Low	Go-go
3	Mid High	Mid Low	High	High	No-go
4	Mid High	Mid Low	Mid High	High	Go-go
5	Mid High	Mid High	Mid High	High	Go-go
6	Mid High	Mid Low	Mid High	Mid	Go-go
7	Mid High	Mid Low	High	High	Slow-go
8	Mid High	Mid Low	High	Mid	Go-go
9	Mid Low	Mid Low	Low	Low	Go-go
10	Mid High	Mid Low	Mid High	Mid	Go-go
11	Mid High	Mid High	Mid High	High	Go-go
12	Mid High	Mid High	High	Mid	Slow-go
13	Mid High	Mid High	Mid Low	Mid	Go-go
14	High	Mid High	High	High	Slow-go
15	Mid High	Mid High	Mid High	Mid	Go-go
16	Mid High	Mid High	Mid High	Mid	Go-go
17	Mid Low	Low	Mid Low	High	Go-go
18	Mid High	Mid Low	High	Mid	Go-go
19	Mid High	Mid High	High	Mid	Go-go
20	Mid High	Mid High	High	High	Go-go



## Conclusions and Outlook

- The pilot study indicates the feasibility and potential of an onco-geriatric assessment to improve cancer therapy in the elderly.
- The two score systems predicted different chemotherapy-associated toxicity risks.
- The question which score offers a higher predictive performance for toxicity is currently investigated in a larger study.
- In the future, the score with higher predictive performance may be implemented in clinical routine for improving onco-geriatric therapy decisions or may serve as a stratification tool in clinical studies.

## References

[1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29:3457-65  
 [2] Extermann M 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  
 [3] Basch E et al. Use of patient-reported outcomes to improve the predictive accuracy of clinician-reported adverse events. J Natl Cancer Inst 2011; 103:1808-1810.

## Acknowledgements

Our sincere thanks go to all patients who participated in our study, as well as the Herbert-Worch-Foundation that kindly funded this project.

# Evaluierung onko-geriatrischer Score-Systeme zur Vorhersage therapieassoziierter Toxizität bei älteren Krebspatienten

Imke Ortland<sup>1</sup>, Monique T. Mendel<sup>1</sup>, Michael Kowar<sup>2</sup>,  
Andreas H. Jacobs<sup>2#</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>3#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>



<sup>1</sup> Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn, Deutschland

<sup>2</sup> Abteilung für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik, Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland

<sup>3</sup> Abteilung für Onkologie und Hämatologie, Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland



## Hintergrund

Durch individuelle physiologische Veränderungen und Faktoren wie Komorbidität oder Polymedikation ist es bei älteren Patienten besonders schwierig, die geeignete medikamentöse Krebstherapie zu finden. In den letzten Jahren wurden daher zwei onko-geriatrische Score-Systeme zur Einschätzung des Therapierisikos bei älteren Krebspatienten entwickelt:

- der **CARG-Score** (Cancer and Ageing Research Group) [1] und der
- **CRASH-Score** (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2].

In der klinischen Praxis wurden diese jedoch bisher nicht ausreichend evaluiert.

## Ziele

Unser Ziel ist es, diese onko-geriatrischen Score-Systeme im klinischen Alltag hinsichtlich Machbarkeit und Vorhersagekraft zu untersuchen und zu vergleichen.

- Zuerst wurde die Machbarkeit und das Potential der beiden Score-Systeme in einer Pilotstudie evaluiert.
- Anschließend werden wir die Vorhersagekraft der beiden Score-Systeme in einer größeren Studie analysieren und vergleichen. Außerdem wird die Anwendbarkeit der Score-Systeme auf hämatologische Erkrankungen und neue Therapieformen untersucht werden.

## Material und Methoden

In unserer Pilotstudie wurde die Machbarkeit und das Potential der Score-Systeme evaluiert.

- Eingeschlossen wurden  $\geq 70$  Jahre alte Patienten, die noch keine systemische Krebstherapie erhalten hatten.
- CRASH- und CARG-Score wurden beide vor Therapiebeginn erhoben:

CARG-Score		CRASH-Score	
Bereich	Parameter	Bereich	Parameter
Patienteneigenschaft	• Alter	Chemotherapie	Krebstherapie
Art der Erkrankung	• Tumorentität		• Chemotherapie-toxizität
Therapie regime	• Dosierung • Anzahl der Chemotherapeutika	Hämatologisch	• Laborparameter • Klinische Parameter • Funktioneller Status
Laborparameter	• Hämoglobin • Kreatininclearance (Jeliffe)		• Lactatdehydrogenase (LDH) • Diastolischer Blutdruck • Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
Hörvermögen	• Hörvermögen	Nicht-Hämatologisch	• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) • Mini Mental Status (MMS) • Mini Nutritional Assessment (MNA)
Funktionelle Fähigkeiten	• Anzahl der Stürze • Benötigte Hilfe bei Medikamenteneinnahme • Fähigkeit kurze Strecken zu gehen • Einschränkung sozialer Aktivitäten		

Toxizitätsrisiko		Toxizitätsrisiko	
Kombiniert	Hämatologisch, Nicht-Hämatologisch	Low	Mid High
Low Medium High	Low Mid High	Low Mid High	Mid High High

- Die benötigte Zeit zur Durchführung der Score-Systeme wurde dokumentiert.
- Außerdem wurde die Einschätzung des Arztes bezüglich der Therapiefähigkeit und -verträglichkeit erhoben.

## Ergebnisse der Pilotstudie

Die Vorhersagen der Score-Systeme unterschieden sich teilweise erheblich voneinander. Die ärztliche Einschätzung der Therapiefähigkeit und -verträglichkeit des Patienten wich zudem deutlich von der Vorhersage der Score-Systeme ab.

Patient	CRASH			CARG	Arzt
	Kombiniert	Hämatologisch	Nicht-Hämatologisch		
1	High	High	High	Low	Go-go
2	Mid High	Mid High	Mid High	Low	Go-go
3	Mid High	Mid Low	High	High	No-go
4	Mid High	Mid Low	Mid High	High	Go-go
5	Mid High	Mid High	Mid High	High	Go-go
6	Mid High	Mid Low	Mid High	Mid	Go-go
7	Mid High	Mid Low	High	High	Slow-go
8	Mid High	Mid Low	High	Mid	Go-go
9	Mid Low	Mid Low	Low	Low	Go-go
10	Mid High	Mid Low	Mid High	Mid	Go-go
11	Mid High	Mid High	Mid High	High	Go-go
12	Mid High	Mid High	High	Mid	Slow-go
13	Mid High	Mid High	Mid Low	Mid	Go-go
14	High	Mid High	High	High	Slow-go
15	Mid High	Mid High	Mid High	Mid	Go-go
16	Mid High	Mid High	Mid High	Mid	Go-go
17	Mid Low	Low	Mid Low	High	Go-go
18	Mid High	Mid Low	High	Mid	Go-go
19	Mid High	Mid High	High	Mid	Go-go
20	Mid High	Mid High	High	High	Go-go

Außerdem war der CARG-Score weniger zeitaufwändig als der CRASH-Score.



## Zusammenfassung und Ausblick

- Die onko-geriatrischen Score-Systeme CRASH und CARG sind im klinischen Alltag durchführbar und besitzen das Potential, die Therapieentscheidung bei älteren Krebspatienten zu unterstützen.
- Beide Score-Systeme unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Risikovorhersage deutlich voneinander.
- Welcher Score die therapieassozierte Toxizität besser vorhersagt, wird momentan anhand einer größeren Patientenzahl am Johanniter-Krankenhaus Bonn evaluiert.

## Literatur

- [1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29:3457-65
- [2] Extermann M 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

## Danksagung

Wir danken allen Patienten herzlich für die Teilnahme an unserer Studie, sowie der Herbert-Worch-Stiftung für die Unterstützung dieses Projekts.

# Evaluierung onko-geriatrischer Score-Systeme zur Vorhersage therapieassoziierter Toxizität bei älteren Krebspatienten

Imke Ortland<sup>1</sup>, Monique T. Mendel<sup>1</sup>, Michael Kowar<sup>2</sup>,  
Andreas H. Jacobs<sup>2#</sup>, Yon-Dschun Ko<sup>3#</sup>, Ulrich Jaehde<sup>1#</sup>



<sup>1</sup> Pharmazeutisches Institut, Klinische Pharmazie, Universität Bonn, Deutschland  
<sup>2</sup> Abteilung für Geriatrie mit Neurologie und Tagesklinik, Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland  
<sup>3</sup> Abteilung für Onkologie und Hämatologie, Johanniter Krankenhaus Bonn, Deutschland



## Hintergrund

Durch individuelle physiologische Veränderungen und Faktoren wie Komorbidität oder Polymedikation ist es bei älteren Patienten besonders schwierig, die geeignete medikamentöse Krebstherapie zu finden. In den letzten Jahren wurden daher zwei onko-geriatrische Score-Systeme zur Einschätzung des Therapierisikos bei älteren Krebspatienten entwickelt:

- der **CARG-Score** (Cancer and Ageing Research Group) [1] und der
- **CRASH-Score** (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2].

In der klinischen Praxis wurden diese jedoch bisher nicht ausreichend evaluiert.

## Ziele

Unser Ziel ist es, diese onko-geriatrischen Score-Systeme im klinischen Alltag hinsichtlich Machbarkeit und Vorhersagekraft zu untersuchen und zu vergleichen.

- Zuerst wurde die Machbarkeit und das Potential der beiden Score-Systeme in einer Pilotstudie evaluiert.
- Anschließend werden wir die Vorhersagekraft der beiden Score-Systeme in einer größeren Studie analysieren und vergleichen. Außerdem wird die Anwendbarkeit der Score-Systeme auf hämatologische Erkrankungen und neue Therapieformen untersucht werden.

## Material und Methoden

In unserer Pilotstudie wurde die Machbarkeit und das Potential der Score-Systeme evaluiert.

- Eingeschlossen wurden  $\geq 70$  Jahre alte Patienten, die noch keine systemische Krebstherapie erhalten hatten.
- CRASH- und CARG-Score wurden beide vor Therapiebeginn erhoben:

CARG-Score		CRASH-Score	
Bereich	Parameter	Bereich	Parameter
Patienteneigenschaft	• Alter	Chemotherapie	Krebstherapie
Art der Erkrankung	• Tumorentität	Hämatologisch	Laborparameter
Therapieregime	• Dosierung • Anzahl der Chemotherapeutika	Hämatologisch	Klinische Parameter
Laborparameter	• Hämoglobin • Kreatininclearance (Jeliffe)	Hämatologisch	Funktioneller Status
Hörvermögen	• Hörvermögen	Nicht-Hämatologisch	Funktioneller Status
Funktionelle Fähigkeiten	• Anzahl der Stürze • Benötigte Hilfe bei Medikamenteneinnahme • Fähigkeit kurze Strecken zu gehen • Einschränkung sozialer Aktivitäten	Nicht-Hämatologisch	Kognitive Fähigkeiten
		Nicht-Hämatologisch	Ernährungszustand

Toxizitätsrisiko		Toxizitätsrisiko	
Kombiniert	Hämatologisch, Nicht-Hämatologisch	Kombiniert	Hämatologisch, Nicht-Hämatologisch
Low	Medium	High	
		Low	Mid High
		Mid Low	High

- Die benötigte Zeit zur Durchführung der Score-Systeme wurde dokumentiert.
- Außerdem wurde die Einschätzung des Arztes bezüglich der Therapiefähigkeit und -verträglichkeit erhoben.

## Ergebnisse der Pilotstudie

Die Vorhersagen der Score-Systeme unterschieden sich teilweise erheblich voneinander. Die ärztliche Einschätzung der Therapiefähigkeit und -verträglichkeit des Patienten wich zudem deutlich von der Vorhersage der Score Systeme ab.

Patient	CRASH			CARG	Arzt
	Kombiniert	Hämatologisch	Nicht-Hämatologisch		
1	High	High	High	Low	Go-go
2	Mid High	Mid High	Mid High	Low	Go-go
3	Mid High	Mid Low	High	High	No-go
4	Mid High	Mid Low	Mid High	High	Go-go
5	Mid High	Mid High	Mid High	High	Go-go
6	Mid High	Mid Low	Mid High	Mid	Go-go
7	Mid High	Mid Low	High	High	Slow-go
8	Mid High	Mid Low	High	Mid	Go-go
9	Mid Low	Mid Low	Low	Low	Go-go
10	Mid High	Mid Low	Mid High	Mid	Go-go
11	Mid High	Mid High	Mid High	High	Go-go
12	Mid High	Mid High	High	Mid	Slow-go
13	Mid High	Mid High	Mid Low	Mid	Go-go
14	High	Mid High	High	High	Slow-go
15	Mid High	Mid High	Mid High	Mid	Go-go
16	Mid High	Mid High	Mid High	Mid	Go-go
17	Mid Low	Low	Mid Low	High	Go-go
18	Mid High	Mid Low	High	Mid	Go-go
19	Mid High	Mid High	High	Mid	Go-go
20	Mid High	Mid High	High	High	Go-go

Außerdem war der CARG-Score weniger zeitaufwändig als der CRASH-Score.



## Zusammenfassung und Ausblick

- Die onko-geriatrischen Score-Systeme CRASH und CARG sind im klinischen Alltag durchführbar und besitzen das Potential, die Therapieentscheidung bei älteren Krebspatienten zu unterstützen.
- Beide Score-Systeme unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Risikovorhersage deutlich voneinander.
- Welcher Score die therapieassozierte Toxizität besser vorhersagt, wird momentan anhand einer größeren Patientenzahl am Johanniter-Krankenhaus Bonn evaluiert.

## Literatur

[1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011; 29:3457-65  
[2] Extermann M 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

## Danksagung

Wir danken allen Patienten herzlich für die Teilnahme an unserer Studie, sowie der Herbert-Worch-Stiftung für die Unterstützung dieses Projekts.