

## **Auswahl der Chemotherapie beim geriatrisch-onkologischen Patienten**

C. Bokemeyer, Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Innere Medizin II, Otfried-Müller-Str. 10,

72076 Tübingen, Telefax 07071/293675, e-mail: carsten.bokemeyer@med.uni-tuebingen.de

Mehr als 50% aller Tumorerkrankungen entstehen bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres; nahezu zwei Drittel aller tumorbedingten Todesfälle betreffen diese Altersgruppe. Mit zunehmender Alterung der Bevölkerung in den westlichen Nationen ist mit einer weiteren Zunahme des Anteils älterer Krebspatienten zu rechnen. Im Gegensatz zu dieser epidemiologischen Entwicklung steht der klinische Alltag: Ältere onkologische Patienten werden seltener mit einer systemischen Therapie behandelt als Patienten jüngeren Alters in vergleichbarer Krankheitssituationen, die Dosierungen von Chemotherapeutika werden bei geriatrisch-onkologischen Patienten häufiger reduziert bzw. es werden von vornherein suboptimale Regime eingesetzt. Dies ist zum Teil auch bei kurativer Therapieindikation, wie beispielsweise bei Patienten mit hochmalignen Hodgkin-Lymphomen der Fall. Die Gründe für die Zurückhaltung bei der Indikation zur Chemotherapie sind vielschichtig: Ältere Patienten sind oft weniger mobil und scheuen einen weiteren Anfahrtsweg in ein onkologisches Zentrum. Viele Ärzte trauen älteren Patienten eine Chemotherapie nicht zu oder Angehörige schätzen eventuell die Wünsche des Patienten falsch ein und raten von einer Therapie ab. Zudem bestehen bei älteren Patienten häufig Komorbiditäten, die die Überwachung der chemotherapeutischen Behandlung erschweren oder zu einer höheren Frequenz von Nebenwirkungen führen können. Alle diese Gründe haben auch dazu geführt, dass trotz des hohen Anteils älterer Tumorpatienten in der Bevölkerung die Gruppe der über 65- oder über 70-Jährigen in klinischen Studien meist unterrepräsentiert ist. Daher fehlt auch die fundierte Datenbasis für die individuelle Therapieentscheidung beim älteren Tumorpatienten.

In den letzten Jahren ist vor allem in den USA - vermehrt jetzt aber auch in Deutschland - die Therapie der älteren Tumorpatienten stärker beachtet worden. Die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und die deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) haben eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe zur Bearbeitung wichtiger Fragestellungen in diesem klinisch-relevanten Gebiet gegründet.

Für den Einsatz einer Chemotherapie beim älteren Patienten müssen grundsätzlich eine Reihe von physiologischen und pharmakokinetischen Veränderungen berücksichtigt werden, die in unterschiedlichem Ausmaß die Auswahl und Dosierung einer Chemotherapie beeinflussen können. Tabelle 1 stellt die Veränderung biologischer Funktionen im Alter und die möglichen Konsequenzen für die medikamentöse Tumortherapie exemplarisch dar. Das größte Potential für Probleme ergibt sich durch Arzneimittelinteraktion. So zeigen Untersuchungen in den USA bei Patienten über 70

Jahren, dass nur 7% keine Medikamente einnehmen, 38% jedoch ein bis drei, 27% vier bis sechs und 28% mehr als sieben Medikamente neben der geplanten tumorspezifischen Therapie. Die Therapiewahl setzt neben physiologischen Aspekten die Besonderheit des geriatrischen Assessments voraus. Mentaler Status, emotionaler Status – besonders das häufige Vorliegen einer Depression im Alter - Ernährungsstatus, Komorbidität, sozioökonomische Lebensumstände und die Fähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens selbst verrichten zu können, beeinflussen ganz erheblich die Indikation zu einer Therapie und auch die Auswahl eines entsprechenden Therapieschemas. So kann eine wöchentliche Therapie für einen Patienten durch den erhöhten Transportaufwand ungünstiger sein als eine dreiwöchentliche Therapie. Ziel des geriatrischen Assessments unter Berücksichtigung physiologischer Parameter ist letztendlich die Einteilung der Patienten in drei Gruppen:

1. Den unabhängigen Patienten ohne schwere Begleiterkrankung, bei dem eine Chemotherapie ohne wesentliche Dosisreduktion mit adäquaten Supportivmaßnahmen durchgeführt werden kann.
2. Den gebrechlichen Patienten ohne Organreserven, der eher keine Chemotherapie und nur einer alleinigen symptomatischen Behandlung zugeführt wird.
3. Den Patient, der mit gewissen körperlichen und mentalen Einschränkungen weder Gruppe 1 noch Gruppe 2 angehört und für den eine Chemotherapie in angepasster Intensität und Dosierung mit optimierten Supportivmaßnahmen durchgeführt werden muss.

Eine Vielzahl von Untersuchungen beispielsweise im Bereich der Therapie von Mamma-Karzinomen oder von Kolon-Karzinomen konnte in den letzten Jahren darlegen, dass die therapeutischen Erfolge einer Chemotherapie in höherem Alter denen bei jüngeren Patienten vergleichbar sind. So lässt sich beispielsweise durch eine adjuvante Therapie beim Kolon-Karzinom in vergleichbarem Ausmaß das rezidivfreie Überleben steigern wie bei jüngeren Patienten.

Entscheidend für die Dosierung und die Auswahl der Chemotherapie sind Nierenfunktion und Leberfunktion im Alter. Diese Organfunktionen müssen vor Beginn einer Chemotherapie ausreichend charakterisiert und bei der Auswahl von Substanzen und Dosierung berücksichtigt werden.

Umfassende Erfahrungen zum Einsatz einer Chemotherapie bei älteren Patienten existieren beispielsweise aus der Therapie des Bronchial-Karzinoms. Hier gibt es eine Reihe von Daten zum Einsatz von Gemcitabin, Vinorelbin und etwas geringerem Maße Trophosphamid, die zeigen, dass diese Substanzen – zum Teil auch in Kombinationen – bei älteren Patienten mit adäquatem Therapiebenefit und ohne erhöhte Toxizität eingesetzt werden können. Auch für die 5-FU-basierte Therapie sowie in eingeschränktem Maße für die oralen 5-FU-Derivate existieren Daten zur Therapie älterer Tumorpatienten. Zukünftig wird auch die Frage der molekular basierten Tumorthherapie beim älteren Patienten beispielsweise mit monoklonalen Antikörpern gegen Her2/NEU, EGF-R oder CD20

eine Rolle spielen. Voraussetzung dazu ist die Überprüfung der Prävalenz der molekularen Targets bei Tumoren älterer Patienten und die Berücksichtigung der potentiellen ökonomischen Limitationen.

Zusammenfassend zeigen Untersuchungen der letzten Jahre, dass unter Berücksichtigung von adäquatem Assessment und Organfunktionen eine Chemotherapie beim älteren Patienten sowohl in palliativer als auch in kurativer Hinsicht mit akzeptablem Nebenwirkungsspektrum und vergleichbarem therapeutischen Benefit wie beim jüngeren Patienten durchgeführt werden kann. Die Therapie der Patienten in klinischen Studien sollte dabei dazu beitragen, dass das Ausmaß des therapeutischen Benefits und die entsprechenden Patientengruppen zukünftig besser definiert werden können.

### **Zitate**

1. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, Manzione L, Ianniello GP, Frontini L, Ferrau F, Robbiati SF, Adamo V, Gasparini G, Novello S, Perrone F. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILED) randomized trial. *Lung Cancer* 2001; 31:277-284
2. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist* 2001; 6:4-7
3. Mayer F, Lipp H-P, Kanz L, Bokemeyer C. Supportive Therapie und der Einsatz zytostatischer Substanzen bei geriatrisch-onkologischen Patienten. *EurJGer* 2000; 2:188-197
4. Honecker F, Wedding U, Kolb G, Bokemeyer C. Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms – welche Therapie ist bei älteren Patienten gerechtfertigt? *Onkologie* 2001; 24:87-94
5. Bokemeyer C, Lipp H-P, Mayer F, Kanz L. Supportive Maßnahmen bei der Chemotherapie älterer Patienten. *Arzneimitteltherapie* 1998; 5:140-146
6. Horvath V, Hartlapp JH, Hegewisch-Becker S, Feyerabend T, Fischer v. Weikersthal L, Illiger HJ, Jäger E, Peters SO, Reichardt P, Uthgenannt D, Weber K, Wagner T, Wiedemann GJ, Zschaber R. Oral Trofosamide in Elderly and/or Heavily Pretreated Patients with Metastatic Lung Cancer. *Onkologie* 2000; 23:341-344

Parameter	Veränderungen im Alter	Folgen für die Chemotherapie
Fettanteil	Fettgewebsanteil ↑	Größeres Verteilungsvolumen von lipophilen Substanzen → terminale HWZ ↑
Gesamtkörperwasser	Gesamtkörperwasser ↓	Verteilungsvolumen von hydrophilen Wirkstoffen ↓ → Spitzenspiegel ↑
Serumalbumin	Albuminkonzentration ↓	Anteil des ungebundenen, frei bioverfügbaren Zytostatikums bei Substanzen mit hoher Plasmaeiweißbindung ↑
Renale Funktion	GFR und tubuläre Funktion ↓	HWZ von renal eliminierten Wirkstoffen ↑
Gastrointestinaltrakt	Intestinale Mukosa-oberfläche ↓ relative Achlorhydrie	Orale Bioverfügbarkeit bestimmter Pharmaka ↓
Leber und metabo-lische Kapazität	Leberdurchblutung ↓ First-pass-Effekt ↓	Kaum alterbedingte Veränderung des Zytostatika-Metabolismus
Herzfunktion	Überleitungs-geschwindigkeit ↓ Abnahme der Myozyten, Hypertonie, KHK	Gefahr einer Ischämie ↑ Gefahr einer Kardiomyopathie bei kardiotox. Substanzen ↑
Urogenitalbereich	Prostatahyperplasie	Gefahr der Harnretention
Atmung	Verminderung der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität	Gefahr der Lungenschädigung durch potentiell pneumotoxische Zytostatika nimmt zu
Hämatopoese	Abnahme der hämato-poetischen Reservekapazität	Schwere und Dauer der Zytopenien sind verstärkt
Immunsystem	Abnahme der zellulären und humoralen Immunantwort	Erhöhtes Infektionsrisiko bei Neutropenie
HWZ: Halbwertszeit, KHK: Koronare Herzerkrankung, GFR: glomeruläre Filtrationsrate		

**Tab. 1: Veränderung biologischer Funktionen im Alter und mögliche Konsequenzen für die medikamentöse Tumortherapie (aus Mayer F et al, Eur J Ger 2000)**