

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Prognostische Bedeutung des Geriatrischen Assessments bei älteren Patienten
mit chronischer lymphatischer Leukämie und Komorbidität**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Véronique-Viktoria Chataline
aus Woronesch

promoviert am 01. März 2022

Dekan: Universitätsprofessor. Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. V. Goede

2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. M. C. Pollidori Nelles

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- PD. Dr. med. Valentin Goede
- Frau Jasmin Bahlo
- Dipl.-Math. Raymonde Busch

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.012.2020

Unterschrift: Véronique-Viktoria Chataline

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Patienten- und Behandlungsdaten wurden in verschiedenen Zentren, die an der CLL9-Studie beteiligt waren, erhoben. Die Dateneingabe erfolgte größtenteils am Institut für Medizinische Statistik der Technischen Universität in München. Dies wurde aber von mir und weiteren Mitarbeitern der Klinik I für innere Medizin unterstützt.

Meine Aufgaben lagen zunächst im Bereich des Datenmanagements und des Qualitätsmanagements sowie in der Auswertung und wissenschaftlichen Interpretation der erhobenen Daten. Hierbei handelte es sich um das Einholen aller notwendigen Patienten- und Behandlungsdaten, von dem ersten Assessment bis zum letzten Follow-up und um die Überprüfung hinsichtlich deren Vollständigkeit und Richtigkeit unter Supervision von Herrn Privatdozent Dr. med. Valentin Goede.

Für die Auswertung der vorliegenden Arbeit mussten insbesondere Daten zu Stadieneinteilung nach Binet/Rai, Therapieansprechen, Randomisierung und Toxizität überprüft und ggf. gemäß festgelegten Kriterien und Definitionen, in Rücksprache mit Herrn Privatdozent Dr. med. Valentin Goede, editiert werden. Ich bereitete die Begleiterkrankungen der Patienten auf, ordnete sie dem Schweregrad zu, berechnete den Body-Mass-Index und die Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel. Bei den behandelnden Ärzten erfragte ich den Überlebensstatus, die Todesursache oder die Gründe für einen Therapieabbruch.

Bei der mathematischen Auswertung der erhobenen Studiendaten wurde ich teilweise von Frau Dipl.-Math. Raymonde Busch von der Technischen Universität in München und von Frau Jasmin Bahlo aus der Deutschen CLL Studiengruppe unterstützt.

Nach der erfolgten Auswertung der Studienergebnisse war ich an der Erstellung einer zugehörigen Publikation als Coautorin beteiligt.

Danksagung

Allen voran danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Michael Hallek und Herrn Privatdozent Dr. med. Valentin Goede, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, für das Überlassen des Themas. Für die Ermöglichung der spannenden und weitestgehend eigenständigen Arbeit danke ich Frau Dr. Anna-Maria Fink und Frau Annette Loh, die mich während der ganzen Zeit des Studienverlaufs forderten und förderten. Ich danke insbesondere Herrn Privatdozent Dr. med. Valentin Goede für die Unterstützung bei der Datenaufbereitung, Auswertung sowie Interpretation der Ergebnisse, sorgfältige Korrektur und Verbesserungsvorschläge. Eine bessere Betreuung hätte man sich nicht vorstellen können. Frau Jasmin Bahlo und Dipl.-Math. Raymonde Busch danke ich für die wertvolle Unterstützung mit Rat und Tat bei dem mathematischen Teil der Auswertung. Außerdem danke ich der Deutschen CLL Studiengruppe, ohne die die Grundlagen für diese Arbeit nicht vorhanden gewesen wären. Viel Verständnis und Geduld brachte mir mein Ehemann Pascal Hergarten entgegen. Meinen Eltern, Helena und Vadim Chataline, ohne die eine Fortführung meines Studiums kaum möglich gewesen wäre, danke ich für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Vielen Dank.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Chronische lymphatische Leukämie	8
1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese und klinische Symptome	8
1.1.2 Diagnosestellung, Stadieneinteilung, Prognose	8
1.1.3 Therapie	10
1.1.4 Erythropoetische Wachstumsfaktoren bei chronischer lymphatischer Leukämie	11
1.2 Problematik von Alter und Komorbidität.....	12
1.3 Geriatrisches Assessment und Therapieentscheidung	13
1.4 Zielsetzung der Studie.....	17
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Studiendesign und Therapie.....	18
2.2 Einschlusskriterien.....	20
2.3 Ausschlusskriterien.....	20
2.4 Geriatrisches Assessment innerhalb der Studie.....	21
2.4.1 Angewandte Testverfahren.....	21
2.4.2 CIRS-Score	21
2.4.3 IADL-Index.....	22
2.4.4 DEMTECT-Test	22
2.4.5 TUG-Test.....	23
2.5 Endpunktkorrelation.....	23
2.6 Statistische Analyse	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Grundcharakteristika des gesamten Patientenkollektivs	25
3.2 Charakteristika der Patienten mit einem GA	26
3.3 Prognostische Wertigkeit geriatrischer Merkmale für das Therapieergebnis.....	35
4 Diskussion.....	49
5 Fazit	52
6 Zusammenfassung.....	53
Literaturverzeichnis.....	54
Veröffentlichung von Ergebnissen.....	67
Appendix.....	68
Lebenslauf	75

Abkürzungsverzeichnis

AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ADL	Activities of Daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
Allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
β2M	Beta-2-Mikroglobulin
BR	Bendamustin, Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	Cluster of Differentiation
CCI	Charlson Comorbidity Index
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment (Umfassendes geriatrisches Assessment)
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CLL-IPI	Chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index
CR	Chlorambucil, Rituximab
DCLLSG	Deutschen CLL Studiengruppe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DEMTECT	Dementia Detection (Demenz-Detektion)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESAs	Erythropoiesis-stimulating agents

FCR	Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab
G8	Geriatric 8
GA	Geriatrisches Assessment
GDS	Geriatrische Depressionsskala
Hb	Hämoglobin
IADL	Instrumental Activities of Daily Living (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)
IgHV	Immunoglobulin heavy-chain variable-region genes
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MNA	Mini Nutritional Assessment
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NYHA	New York Heart Association
SLL	Small lymphocytic lymphoma (Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
TK	Thymidinkinase
TP53	Tumorprotein 53
TUG	Timed Up & Go
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Chronische lymphatische Leukämie

1.1.1 Epidemiologie, Pathogenese und klinische Symptome

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein niedrig-malignes Non-Hodgkin-Lymphom mit unbekannter Ätiologie und heterogenem Verlauf, das sich aus lymphatischen Zellen der B-Zellreihe entwickelt [6, 30, 37, 74, 125, 143].

Die chronische lymphatische Leukämie hat die Inzidenz von 3 bis 4 pro 100.000/Jahr in den westlichen Ländern. Damit ist das die häufigste Leukämieform des Erwachsenenalters. Wobei Frauen seltener an einer CLL erkranken als Männer. Bei Diagnosestellung liegt das mediane Alter der Patienten bei etwa 70 Jahren. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Zahl der Erkrankungen deutlich an und erreicht in der achten Lebensdekade eine Jahresinzidenz von über 30 pro 100.000 Einwohner. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist in Zukunft mit einer Zunahme der CLL-Inzidenz, -Prävalenz und -Mortalität zu rechnen [28, 71, 78, 100, 143].

Das klinische Bild der CLL ist durch eine Lymphozytose gekennzeichnet. Oft wird sie zufällig als ein symptomloser Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung diagnostiziert. Des Weiteren treten Lymphknotenschwellung, Vergrößerung der Milz und Leber, Anämie und Thrombozytopenie auf. Sie können von B-Symptomatik und weniger spezifischen Symptomen wie Leistungsminderung begleitet sein [30, 37, 126, 135, 143].

Im Verlauf der Erkrankung kommt es aufgrund der klonalen Vermehrung und der Immun-Inkompetenz der CLL-Zellen sowie deren Wechselwirkung mit dem humoralen und zellulären Immunsystem gehäuft zu verminderten Immunoglobulinspiegeln und zur Immundefizienz. Beides erklärt gehäuft auftretende bakterielle Infektionen und die virale Reaktivierung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien [1, 64]. Auch das Risiko für andere Krebserkrankungen ist bei CLL-Patienten deutlich erhöht [28].

1.1.2 Diagnosestellung, Stadieneinteilung, Prognose

Bei Verdacht auf eine CLL sind zur Diagnosestellung verschiedene Untersuchungen indiziert. Neben einer ausführlichen Anamnese sind bei der körperlichen Untersuchung der Lymphknotenstatus, die Organomegalie sowie Blutungs- und Anämiezeichen relevant. Ein Differenzialblutbild, die Untersuchung des peripheren Blutausstrichs und die Immunphänotypisierung bestätigen den Verdacht, wenn die drei folgenden Kriterien erfüllt sind [30, 58, 143]:

- Monoklonale B-Lymphozyten >5000/μl Blut über mindestens 3 Monate. Unterhalb dieses Wertes und ohne die CLL-typische Klinik kann lediglich die Diagnose einer monoklonalen B-Lymphozytose gestellt werden.
- Große Anzahl kleiner reifzelliger, jedoch maligne veränderter, Lymphozyten mit hoher Kern-Plasma-Relation, dichtem rundlichem Zellkern ohne Nucleoli und mit teilweise scholligem Chromatin; gehäuftes Auftreten von Gumprecht'schen Kernschatten.
- Starke Koexpression des T-Zell-Antigens CD5 und der B-Zell-Antigene CD19 und CD23; dabei schwache oder fehlende Expression von Oberflächen-Immunglobulinen, CD20, CD79b und FMC7 sowie eine Leichtkettenrestriktion (Kappa oder Lambda).

Differenzialdiagnosen der CLL sind zum Beispiel die Haarzell-Leukämie, die monoklonale B-Lymphozytose, die reaktive Lymphozytose sowie andere leukämisch verlaufende Lymphome, wie die B-Zell-Prolymphozytenleukämie, das folliculäre Lymphom, das Mantelzell- und Marginalzonenlymphom. Das Small lymphocytic lymphoma (SLL) zeigt im Gegensatz zur CLL keinen leukämischen Verlauf [25, 58, 129, 143, 148].

In Europa erfolgt die Stadieneinteilung nach Binet [7], während in Nordamerika die Einteilung nach Rai [111, 112] hierfür verwendet wird. Die Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der Anzahl tastbar vergrößerter, nach Lokalisation eingeteilter Lymphknoten, der Vergrößerung von Leber und/oder Milz und der Beeinträchtigung des Knochenmarks, die sich im Hämoglobin- und Thrombozyten-Wert widerspiegelt. Beide Einteilungssysteme ermöglichen eine grobe Prognoseabschätzung und Entscheidung über die Behandlungsbedürftigkeit zum Zeitpunkt des Stagings. Asymptomatische Patienten im Stadium Binet A (Rai 0) und Binet B (Rai I/II) werden nicht behandelt. Rund 30 % der Patienten im Stadium Binet A haben eine uneingeschränkte Lebenserwartung (Smoldering-CLL). Im Stadium Binet B (Rai I/II) liegt die mittlere Überlebenszeit der Patienten (bei symptomorientierter Behandlung) zwischen 5 und 7 Jahren. Die Therapie wird begonnen, wenn Patienten an krankheitsbedingten Symptomen leiden oder das Fortschreiten der CLL deutlich wird [58, 135, 143]. Im Stadium Binet C (Rai III/IV) besteht stets eine Therapieindikation. Neben der Stadieneinteilung nach Rai oder Binet existieren zahlreiche andere Prognosefaktoren. Dies sind z.B. das Therapieansprechen, die Lymphozytenverdopplungszahl oder der Nachweis erhöhter Serummarker wie der Thymidinkinase (TK). Es wird versucht, moderne Prognosetools anhand der bekannten Faktoren zur vereinfachten Anwendung und für eine genauere Vorhersage zu entwickeln. So fasst der internationale prognostische Index für CLL (CLL-IPI) neben dem Krankheitsstadium 4 weitere

klinische Faktoren wie das Alter, die 17p-Deletion und Mutation des p53-Gens (*TP53*), den Mutationsstatus der Immunglobulinschwerkettengene (IgHV-Mutationsstatus) und das Serum- β 2-Mikroglobulin und ermöglicht so eine gute Prognoseabschätzung. Jedoch ist der CLL-IPI noch nicht ausreichend auf Basis von neuen Therapien validiert [73, 135, 143].

1.1.3 Therapie

Erstlinientherapie

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die CLL durch die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien nicht heilbar. Chirurgische Verfahren oder Bestrahlungen spielen keine bedeutende Rolle. Eine Heilung ist derzeit nur durch eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) in Einzelfällen möglich [125, 135, 143]. Aufgrund des heterogenen Krankheitsverlaufs liegt die Überlebenszeit zwischen 18 Monaten und deutlich über 10 Jahren [28]. Fortschritte in der Therapie haben aber in den letzten zwei Dekaden die 5-Jahres-Überlebensrate der Betroffenen deutlich verlängert [100, 143].

Die Wahl der medikamentösen Therapie erfolgt auf der Basis des Krankheitsstadiums (Binet/Rai), der Symptomatik und individueller Merkmale der Krankheit sowie des Patienten (Allgemeinzustand, Alter, Fitness, Komorbidität) [7, 58, 89, 125, 126, 135, 143]. Insbesondere werden Resultate aus zytogenetischen Voruntersuchungen (Nachweis von 17p-Deletion oder *TP53*-Mutation) sowie das Ansprechen auf eine eventuelle Vortherapie berücksichtigt. Bei körperlich fitten Patienten mit einem Cumulative Illness Rating Scale Score (CIRS-Score) < 6, mit uneingeschränkter Nierenfunktion und ohne relevanten Nebenerkrankungen galt und gilt die Immunchemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Schema) als Therapie der Wahl [38, 56, 143].

Auch einige ältere Patienten tolerieren das FCR-Schema bei guter Wirksamkeit, wenn eine individuelle Dosisanpassung, eine Infektprophylaxe und engmaschige Kontrollen gewährleistet sind [29, 89]. Jüngst stellt auch die Behandlung mit einem BTK-Inhibitor eine Therapieoption für solche Patienten dar [57, 123].

Bei höherem Lebensalter, eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen Komorbiditäten können Bendamustin mit Rituximab (BR) oder Chlorambucil mit einem CD20-Antikörper verwendet werden [29, 49, 50, 57, 143]. Auch hier steht seit kurzem Ibrutinib als Therapie zur Verfügung [57, 98, 146]. Beim Nachweis einer 17p-Deletion und/oder einer *TP53*-Mutation kommen immer alternative, nicht-immunchemotherapeutische Therapiekonzepte zum Einsatz (Kinaseinhibitor, allo-SZT) [26, 58].

Zweitlinientherapie

Das Regime der Rezidivtherapie ist von klinischen Faktoren wie der Primärtherapie, dem Alter und Nebenerkrankungen und genetischen Faktoren abhängig [58, 125, 143]. Nur bei langer Remissionsphase nach einer intensiven Immunchemotherapie sollte eine erneute Immunchemotherapie erwogen werden. Andernfalls werden heute moderne Inhibitoren (Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax) eingesetzt [13, 14, 45, 58, 122].

1.1.4 Erythropoetische Wachstumsfaktoren bei chronischer lymphatischer Leukämie

Eine Anämie tritt häufig bedingt durch hämatologische Neoplasien auf [16, 90, 130]. Im Binet Stadium A und B kann bereits eine milde Anämie mit Hämoglobinwerten von 10-12g/dl vorliegen. Mit dem Krankheitsprogress fallen die Werte häufig unter 10g/dl. Neben der hämatologischen Grunderkrankung steigt die Prävalenz der Anämie auch bedingt durch die Myelotoxizität von verabreichten zytostatischen Substanzen im Rahmen einer Chemotherapie. Eine Anämie geht mit einem höheren Transfusionsbedarf der CLL-Patienten einher. Dies führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko und ist mit häufigeren und längeren Krankenhausaufenthalten verbunden. Fatigue sowie Leistungs- und Motivationsminderung sind die häufigen Begleiterscheinungen einer Anämie [79, 90, 92]. Besonders für die onkologischen Patienten resultiert hieraus eine starke Einschränkung der Lebensqualität. Zusätzlich erwies sich das Vorliegen einer Anämie als ein Prognosefaktor für die Überlebenszeit [7, 90, 111].

Für den Einsatz von Erythropoetin bei onkologischen Erkrankungen wurden evidenzbasierte Behandlungsrichtlinien erstellt [9, 10, 11, 88, 90, 93, 95, 116]. Darbepoetin alfa ist mit Erythropoetin strukturell und funktionell verwandt, verfügt jedoch über eine dreifach verlängerte Halbwertszeit, eine höhere biologische Aktivität und kann in größeren Intervallen verabreicht werden. In mehreren Studien konnten durch den Einsatz von Darbepoetin klinische Endpunkte (z.B. Transfusionshäufigkeit, Lebensqualität) verbessert werden [15, 27, 46, 65, 66, 85, 124, 134]. Allerdings sollte der Nutzen der Therapie gegen die gesteigerten Risiken für Tod und thromboembolische Ereignisse abgewogen werden.

Die Ergebnisse einer großen 2009 von Bohlius et al. durchgeführten Metaanalyse von 53 randomisierter Studien und insgesamt 13.933 Tumorpatienten zeigten, dass Erythropoese-stimulierende Agentien (ESAs) die Mortalität bei Krebspatienten signifikant erhöhen. In 38 Studien, die Chemotherapiepatienten umfassten, fand sich eine um 10 Prozent höhere Mortalität als in der Kontrollgruppe [8].

1.2 Problematik von Alter und Komorbidität

Das Altern wird als eine zunehmende Störung der physiologischen Prozesse verstanden. Am Alterungsprozess sind genetische, zellbiologische und degenerative Mechanismen, die sich gegenseitig bedingen und triggern können, beteiligt [47, 108, 128, 136, 147]. Dies geht mit einer individuell unterschiedlichen physiologischen Abnahme der funktionellen Reserve von Organen und Geweben einher (z.B. Niere, Muskulatur, kardiovaskuläres System) und kann auch ohne das Vorliegen von Erkrankungen Auswirkungen auf z.B. die Pharmakokinetik oder die Therapietoleranz haben. Zu den alterstypischen Erkrankungen gehören z.B. Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Hypertonie, Polyneuropathie, Diabetes mellitus. Patienten mit einem kalendarischen Alter von über 65 Jahren leiden durchschnittlich an 3 verschiedenen Erkrankungen [12, 41, 42]. Patienten mit zwei oder mehr chronischen Erkrankungen werden als komorbide oder multimorbide bezeichnet [42].

Komorbidität geht u.a. auch aufgrund der Polypharmazie mit hohen Nebenwirkungs-raten, vermehrten und schwerwiegenden Komplikationen, einer verminderten Lebensqualität und einem verkürzten Überleben einher [4, 18, 19, 40, 42, 51, 70, 72, 75, 138, 140].

Eine besonders große Rolle spielen bei den alten Patienten die funktionellen Syndrome als gemeinsame Endstrecke vieler Erkrankungen, wie intellektueller Abbau, die Immobilität, die Inkontinenz, die Malnutrition, die Beeinträchtigung des Gleichgewichtes, die Sturzneigung sowie die eingeschränkte Autonomie [42, 70, 119, 136].

Die demografische Entwicklung führt zu einer deutlichen Zunahme der Zahl alter Menschen in der Bundesrepublik Deutschland. Während die Lebenserwartung im Allgemeinen steigt, erhöhen sich auch die Inzidenzrate und die Mortalitätsrate der häufigsten Krebserkrankungen mit dem zunehmenden Alter. Das mediane Erkrankungsalter der weiblichen Krebspatienten liegt bei 69 Jahren. Für Männer liegt es bei 70 Jahren [117, 143].

Bei Diagnosestellung der CLL ist fast die Hälfte der Patienten älter als 75 Jahre [71, 100, 143]. Oft sind sie bei Manifestation der CLL bereits komorbide [131].

Klinische Studien schließen nur selten Patienten über 80 Jahre ein [3, 23, 36, 70, 72, 76, 86, 128, 141]. Dementsprechend sind komorbide Krebspatienten und ältere Patienten auch bei der Diagnostik und Therapie nach der Risiko-Nutzen-Abwägung benachteiligt. Standardtherapien werden z.B. aus Angst vor Komplikationen weniger

häufig angewandt [19, 24, 36, 72, 75, 119, 128, 132, 137]. Daraus resultiert die ungenügende Studienlage für ältere Patienten [43, 44, 67]. Da aber der Anteil der älteren Krebspatienten weiterhin steigen wird, sind mehr Studien und evidenzbasierte Therapieempfehlungen, speziell für diese Altersgruppe, zunehmend erforderlich [19, 24, 42, 67, 72, 119, 137]. Mittlerweile werden vermehrt Studien auf die betagte Patientengruppe zugeschnitten. Jedoch soll in Zukunft die Therapieentscheidung und eine Studienteilnahme nicht mehr vom chronologischen Alter, sondern von dem funktionellen Alter sowie vom Allgemeinzustand des Patienten und seinen gesundheitlichen Ressourcen abhängig gemacht werden [106, 121, 136]. Die Grenze zwischen dem physiologischen und dem pathologischen Altern ist schwer zu ziehen, jedoch ist diese Unterscheidung für medizinische Interventionen, Therapien und Behandlungsziele wichtig [108, 121, 141, 147]. Im Einzelfall gilt es abzuwägen, ob die geplanten Interventionen auf die Vermeidung krankheitsfördernder Faktoren, auf die Wiederherstellung der Gesundheit oder auf das Abwenden und Hinauszögern von Folgeschäden abzielen [141]. Weiter sollten die Interventionen alltagstauglich sowie psychisch bewältigbar sein und eine möglichst geringe Einbuße der Lebensqualität nach sich ziehen.

Mittlerweile wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften die Durchführung eines geriatrischen Assessments (GA) vor dem Beginn einer Therapie und zur individuellen Therapieoptimierung empfohlen [34, 43, 101, 102, 103, 121, 144], da ein GA besser als das chronologische Alter die individuellen Ressourcen eines Patienten und die Ausprägung der geriatrischen Syndrome und Defizite systematisch und quantitativ erfasst [43, 110, 127, 144]. Eine Empfehlung hinsichtlich bestimmter favorisierender GA-Domänen existiert bislang nicht.

1.3 Geriatrisches Assessment und Therapieentscheidung

Eine geriatrische Untersuchung im Sinne eines Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) ermöglicht als ein multidimensionaler und interdisziplinärer Prozess eine umfassende Abbildung der medizinischen, psychosozialen und funktionalen Situation des individuellen älteren Patienten. Es werden neben der Komorbidität auch individuelle Einschränkungen unterschiedlicher Lebensbereiche qualitativ und quantitativ erfasst [43, 110, 144]. In der Geriatrie ist das GA hilfreich bei der Beurteilung der häuslichen Versorgung, Pflegebedürftigkeit und Rehabilitationsfähigkeit des Patienten. Die onkologische Fragestellung zielt auf Prognose, Lebensqualität sowie Therapieverträglichkeit und Toxizität unter der Chemotherapie eines Patienten ab.

Eine Anzahl von Studien zeigte nach der Durchführung des GA bei alten onkologischen Patienten, dass damit Einschränkungen sowie Funktions- und Autonomie-

defizite erkannt werden, die durch die übliche Anamnese und die körperliche Untersuchung unentdeckt geblieben wären [31, 59, 62, 80, 83, 84, 114, 133, 144, 145]. Das Ergebnis eines GA kann für solche Endpunkte, wie Therapieabbruch und Toxizität, prognostisch sein. Ebenso zeigten sich einzelne Domänen des GA als prädiktiv für das Überleben, die Durchführbarkeit der Therapie und für die Therapieverträglichkeit [39, 40, 60, 62, 109, 110, 140, 144]. Damit kann das Ergebnis eines GA zu einer Modifizierung des therapeutischen Vorgehens führen [33, 63, 80, 105, 109, 110, 133].

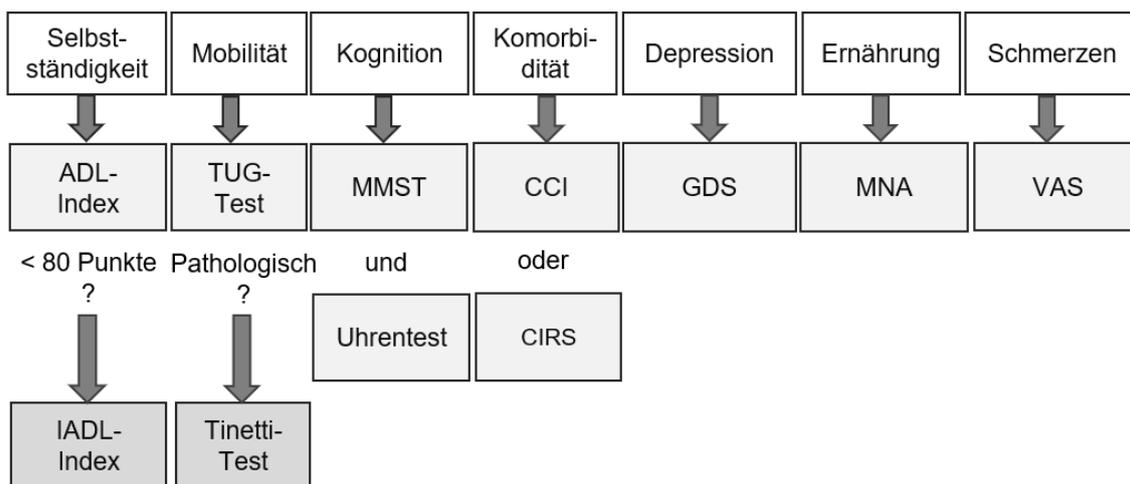
In 2003 erschienen die Empfehlungen der gemeinsamen Arbeitsgruppe Geriatrische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [43, 142]. In den folgenden Jahren erschienen weitere Veröffentlichungen zu diesem Thema. Die International Society of Geriatric Oncology (SIOG) und die Task Force Cancer in the Elderly der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) publizierten 2005 und 2011 Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie verschiedener Tumorerkrankungen bei explizit älteren Patienten. Diese Empfehlungen werden gemäß den neuen Erkenntnissen aktualisiert [34, 101, 102, 103, 142, 144].

Bislang sind jedoch keine Grenzwerte bei einzelnen GA-Domänen fest etabliert, die in onkologischen Fragestellungen als pathologisch gewertet werden und die Therapieentscheidung beeinflussen. Auch ein standardisiertes Durchführungsverfahren eines GA fehlt in der Onkologie aktuell noch. Die Auswahl der einzelnen Domänen bzw. der Instrumente des GA richtet sich in der Regel an dem ambulanten oder stationären Durchführungsrahmen sowie an der konkreten Fragestellung. Die Methoden reichen von Selbst- und der Fremdauskunft über Performance-Tests bis zum sog. Expertenurteil.

Es hat sich ein zweistufiges Vorgehen etabliert, denn es wurde zum Aufdecken von Patienten, die von einem CGA profitieren würden, der G8-Test (Geriatric 8 health status screening tool) entwickelt. Es handelt sich um ein Selbstauskunftsformular mit acht Fragen, die einem groben Beurteilen des Gesundheitszustandes des Patienten dienen. Es wird erst nach dem Aufdecken von Auffälligkeiten im G8-Screening ein komplettes Assessment durchgeführt. Es zeigte sich eine prognostische Relevanz der G8-Screeningergebnisse zum Beispiel bei solchen Endpunkten wie der Toxizität und der Frühmortalität alter Krebspatienten [5, 81, 142]. Die EORTC hat für Studien das G8-Screening als obligat für Patienten über 70 Jahre festgelegt, da es sich in Untersuchungen als ein Instrument mit einer akzeptablen Genauigkeit zeigt [21, 142]. Der G8-Test eignet sich für Tumorpatienten sowie für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen [61].

Ob ein anderes Screeninginstrument für unterschiedliche Tumorentitäten womöglich sinnvoller sein könnte, muss weiter untersucht werden. Die SIOG-Arbeit, die acht Vergleichsstudien zwischen dem CGA und dem Screening beschreibt, zeigt, dass das Screening das CGA nicht ersetzt [21].

Abbildung 1 veranschaulicht, welche Instrumente bei einem GA z.B. eingesetzt werden können, um Defizite in den entsprechenden Bereichen bei einem älteren Patienten zu erfassen.



Abkürzungen: ADL – Activities of Daily Living; CCI – Charlson Comorbidity Index; CIRS – Cumulative Illness Rating Scale; GDS – Geriatriische Depressionsskala; IADL – Instrumental Activities of Daily Living; MMST – Mini Mental Status Test; MNA – Mini Nutritional Assessment; TUG – Timed Up & Go; VAS – Visuelle Analogskala

Abbildung 1: Beispiel für Geriatrisches Assessment [69]

Die Komorbidität wird beim CGA z.B. mittels des Charlson Comorbidity Index (CCI) und des CIRS-Scores ermittelt. Diese gebräuchlichen Erhebungsmethoden haben sich als valide und verlässlich erwiesen [22]. Für eine adäquate Abschätzung der Prognose des Risikos für z.B. der therapieverbundenen Toxizität ist eine systematische Erfassung der Nebenerkrankungen wichtig. Bei geriatrischen Patienten korreliert der CIRS-Score mit der Mortalität, der Hospitalisierungsrate, den Krankenhausaufenthaltsdauern, dem Medikamentenbedarf und den pathologischen Befunden [17, 96, 104, 138]. Der CIRS-Score ermöglicht die Einteilung der geriatrischen Patienten in Gruppen mit unterschiedlichem Hospitalisierungsrisiko und Mortalitätsrisiko. In einigen Studien zeigte sich der CIRS-Score prognostisch bedeutsam für das Gesamtüberleben onkologischer Patienten [4, 35, 48, 51, 55, 115, 140]. Bei jeweils etwa 50 % der älteren onkologischen Patienten liegt der CIRS-Score zwischen 0 und 6 (milde Komorbidität) und zwischen 7 und 18 (moderate und hohe Komorbidität) [31].

Die Beurteilung des funktionellen Status eines Patienten im Rahmen des CGA erfolgt in der Onkologie vor allem mithilfe des Karnofsky-Index oder des Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization-Performancestatus (ECOG/WHO-Performance-status). Die funktionelle Leistungsfähigkeit zeigte sich unabhängig von der Komorbidität [31, 35, 97]. Diese Skalen dienen der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen des erwachsenen Krebspatienten im Alltag. Der Karnofsky-Index sowie der ECOG-Performance-Status zeigten sich in Studien als unabhängige Prädiktoren für das Überleben von Krebspatienten [z.B. 2, 54].

Zur Erfassung der Leistungsfähigkeit im geriatrischen Kontext wurden für gewöhnlich die funktionellen Skalen- Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) sowie Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) eingesetzt. Es zeigt sich eine lose Korrelation zwischen diesen und den in der Onkologie verwendeten Skalen, sie liefern jedoch unterschiedliche Informationen [31]. In Studien zeigte sich, dass der Karnofsky-Index und der ECOG-Performance-Status Einschränkungen im Bereich von ADL oder IADL nicht ausreichend abbilden, sondern durch IADL und ADL-Erhebungen die Informationen zum Patienten deutlich komplettiert werden [84, 139, 142].

Funktionseinschränkungen sind mit einem kürzeren Überleben assoziiert [139, 140, 145]. So zeigten sich z.B. in einer Studie zur akuten Myeloischen Leukämie die Einschränkungen der IADL als starker unabhängiger prognostischer Faktor für das verkürzte Überleben [139].

Die Mobilität als Teil der funktionellen Leistungsfähigkeit des Patienten wird zum Beispiel mit dem „Timed Up and Go“-Test (TUG-Test) erfasst [107].

Die mit dem Alter abnehmende kognitive Leistungsfähigkeit und damit verbundene Einwilligungsfähigkeit des Patienten wird z.B. mittels des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) oder der Demenz-Detektion (DEMTECT) ermittelt [77]. Der emotionale und psychische Zustand eines Patienten kann im Alltag auf Krankheitsverlauf, Therapie und Compliance Einfluss nehmen und auch prognostisch relevant sein. Wie sich das am Beispiel einer vorliegenden Depression bei alten Patienten mit Ovarialkarzinom in der Untersuchung von Freyer et al. zeigte [40].

Die soziale Unterstützung scheint sich wie auf den psychischen so auch auf den physischen Zustand eines Patienten positiv auszuwirken. Sie beeinflusst nicht nur die Lebensqualität, sondern scheint sich auf die Überlebenszeit von Krebspatienten auszuwirken [20, 113, 120].

In einem systematischen Review von Puts et al. (2012) wurden 73 Studien von verschiedener Qualität untersucht [109]. Bei dieser Untersuchung war das GA

praktikabel und mit einem durchschnittlichen Zeitaufwand von 10 bis 45 Minuten durchführbar. Es konnte in 6 von 9 Studien, die den Stellenwert des GA im Hinblick auf die Assoziation mit der Therapietoxizität untersuchten, ein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Ebenfalls signifikante Assoziation fand sich in 8 von 16 Studien, die den Zusammenhang zwischen den GA-Ergebnissen und der Mortalität untersuchten. Zu einer Veränderung der Therapieentscheidung kam es in 40 bis 50 % laut den Ergebnissen in 2 von 4 Studien, die diesen Aspekt behandelten. Aufgrund der heterogenen Studienqualität und der teilweise diskrepanten Ergebnisse konnte die Rolle des GA in der geriatrischen Onkologie nicht absolut ermittelt werden. Weiterhin besteht dringender Bedarf an Forschung in diesem Bereich [70, 60, 109, 121].

Einzelne GA-Domänen, außer der Komorbidität, sind bislang nicht ausführlicher in Zusammenhang mit der CLL untersucht worden. Inwieweit das GA bei älteren CLL-Patienten sich als prognostisch relevant im Kontext der Chemotherapie und des Krankheitsverlaufs erweisen kann, ist entsprechend unbekannt. Abbildung 1 veranschaulicht, welche Instrumente bei einem GA z.B. eingesetzt werden können, um Defizite in den entsprechenden Bereichen bei einem älteren Patienten zu erfassen.

1.4 Zielsetzung der Studie

In der vorliegenden multizentrischen Therapiestudie zur chronischen lymphatischen Leukämie sollte erstmals das Geriatrische Assessment durchgeführt werden, um die prognostische Aussage des GA für alte komorbide CLL-Patienten zu untersuchen. Das Geriatrische Assessment und der CIRS-Score sollten ein umfassenderes Bild des Gesamtzustandes und der behandelten Patientenkohorte liefern. Es sollte vor allem untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen organspezifischer Komorbidität, Patientenalter, den Ergebnissen des Geriatrischen Assessments und den Endpunkten bei der CLL gibt. Es wurden Parameter des GA (Komorbidität, Bewegungseinschränkung, Einschränkung im Alltag, kognitive Funktionen) und molekulare Parameter hinsichtlich ihres prognostischen Wertes für die Therapieverläufe (Toxizität, Ansprechen und Überleben) und das Therapieergebnis (Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) analysiert.

Zum Studienzeitpunkt befanden sie die Patienten in Therapie mit Fludarabin und zusätzlich mit Darbepoetin in dem zweiten Behandlungsarm. Die Studie wurde noch vor der Immunchemotherapie- und Inhibitor-Ära durchgeführt [52, 53].

Das Patientenkontingent der CLL9-Studie war dabei wesentlich älter als in vergleichbaren Studien zum gleichen Zeitpunkt. Es sollten die Auswirkungen des Alters und der Komorbidität auf den Therapieverlauf und das Überleben beobachtet werden.

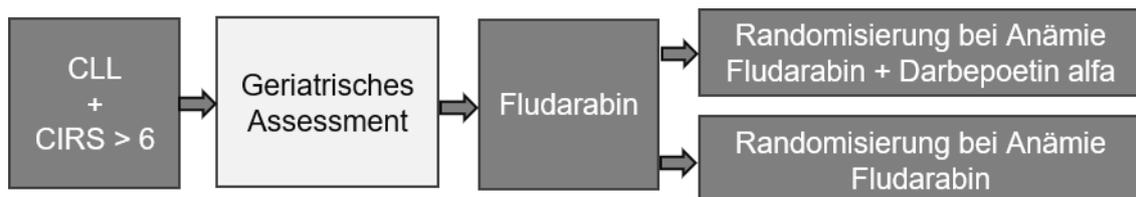
2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Therapie

Bei der vorliegenden Arbeit wurden Patienten der CLL9-Studie der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) betrachtet [52, 53]. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Deutschlandweit nahmen 35 Zentren an dieser Studie teil.

Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit noch unbehandelter als auch mit rezidivierender oder progredienter CLL nach vorangegangener Chemotherapie ohne Purinanaloga-haltige Regime (z.B. Chlorambucil, Bendamustin).

Es mussten die Komorbiditätskriterien (CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) erfüllt sein. Bei Aufnahme in die Studie wurde ein GA durchgeführt. Anschließend wurde mit der Therapie Fludarabin ± Darbepoetin alfa (siehe Abb. 2 u. 3) begonnen [52, 53].



	Testverfahren	Bereich
Obligat	CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)	Komorbidität
Optional	IADL (Instrumental Activities of Daily Living)	Partizipation
	DEMTECT (Dementia-Detection)	Kognition
	TUG (Timed Up & Go)	Mobilität / Bewegung

Abkürzungen: CIRS – Cumulative Illness Rating Scale; CLL – Chronische lymphatische Leukämie; DEMTECT – Dementia Detection; IADL – Instrumental Activities of Daily Living; TUG – Timed Up & Go

Abbildung 2: Studiendesign (mit GA)

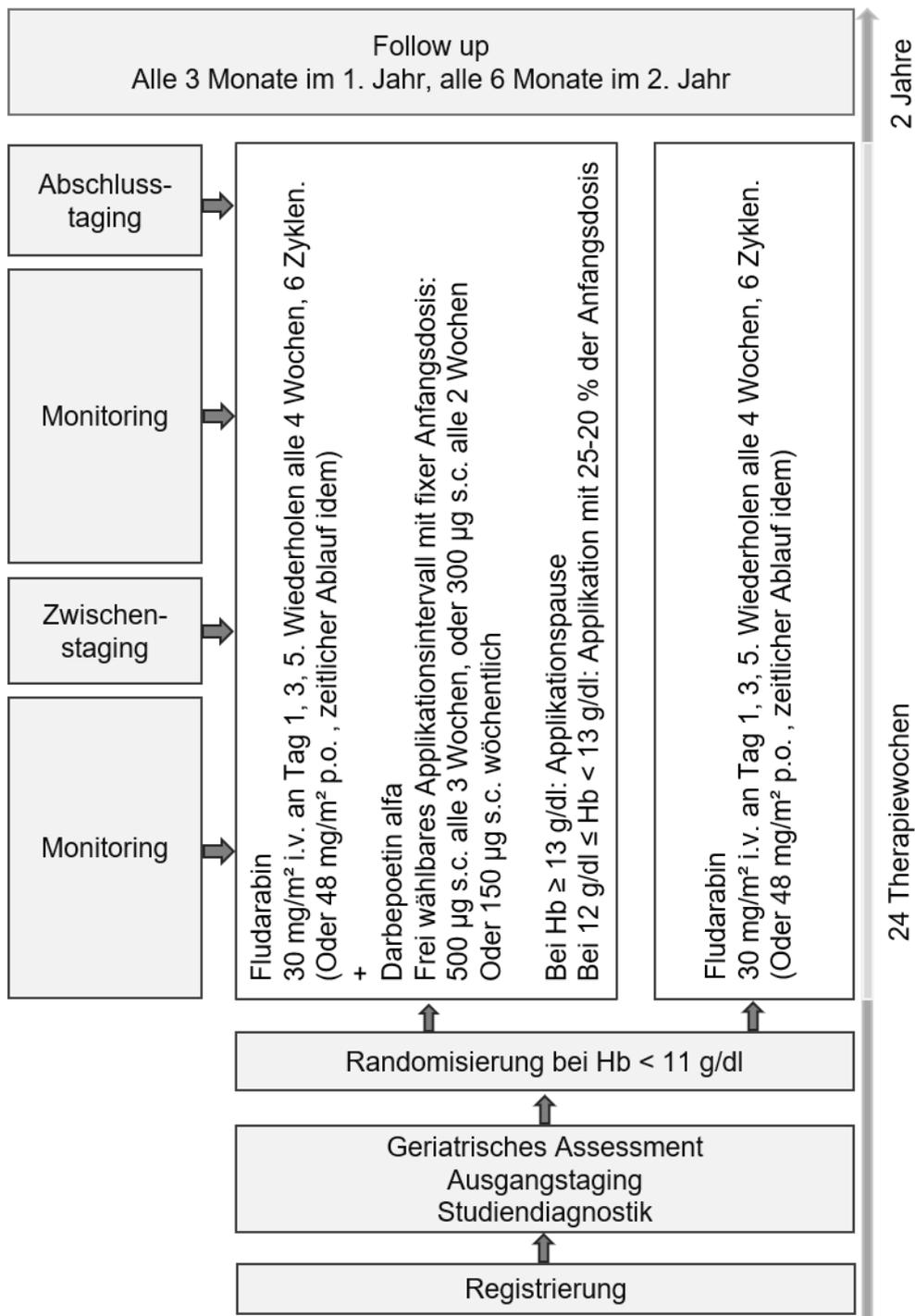


Abbildung 3: Studienablauf

Alle Patienten erhielten initial als intravenöse Chemotherapie dosisreduziertes Fludarabin. Es waren insgesamt 6 Zyklen in insgesamt 24 Therapiewochen vorgesehen. Bei einer Konzentration von Hämoglobin (Hb) < 11 g/dl zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder im Verlauf der Therapie, wurden die Patienten durch die Studienzentrale in einen der zwei Studienarme (\pm Darbepoetin alfa; Handelsname Aranesp®) randomisiert.

Die Therapietoxizität wurde nach Version 2.0. der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) bewertet. Alle Patienten stellten sich nach Abschluss der sechs Zyklen, oder bei Therapieabbruch entsprechend früher, im Laufe der folgenden zwei Jahre, zu den Follow-Up-Untersuchungen vor, um das Ereignisfreie-Überleben und das Gesamtüberleben zu erfassen. Die Follow-Up-Untersuchungen fanden im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 6 Monate statt. Die Todesfälle wurden der Studienzentrale vom behandelnden Arzt gemeldet [52, 53].

2.2 Einschlusskriterien

- B-CLL nach NCI- und DCLLSG-Kriterien
- Therapiebedürftigkeit der CLL (CLL im Binet Stadium C oder CLL im behandlungsbedürftigen Binet Stadium A oder B)
- CLL ohne vorausgegangene Therapie (als Erstdiagnose) oder CLL mit vorausgegangener, nicht Purinanaloga-haltiger Chemotherapie (als Rezidiv oder Progress, z.B. nach Behandlung mit Chlorambucil oder Bendamustin)
- Komorbider CLL-Patient (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min oder CIRS-Gesamtscore > 6)
- Nicht-gebrechlicher CLL-Patient (Lebenserwartung > 6 Monate und Allgemeinzustand nach ECOG-Kriterien 0-3)
- Ausschluss einer kausal behandelbaren Anämie bei primärem Vorliegen einer Hämoglobinkonzentration < 12 g/dl
- Kontrazeption während der Therapie und 2 Monate nach Therapieende bei männlichen Patienten
- Patienteneinverständnis

2.3 Ausschlusskriterien

- Richter-Syndrom
- Rezidiv oder Progress der CLL nach Purinanaloga-haltiger Chemotherapie, Immun- oder Radiotherapie
- Nicht-komorbider CLL-Patient (Kreatinin-Clearance \geq 70 ml/min und CIRS-Gesamtscore \leq 6)
- Gebrechlicher CLL-Patient (Lebenserwartung < 6 Monate oder Allgemeinzustand nach ECOG Kriterien > 3)
- Kausal behandelbare Anämie bei primärem Vorliegen einer Hämoglobinkonzentration < 12 g/dl
- Zweitneoplasie (gegenwärtig oder früher behandelt. Ausnahme: chirurgisch in kurativer Absicht zu behandelnder oder behandelter Tumor und Basaliom)
- Floride Infektion/Sepsis

- Schwerste Organinsuffizienz (Myokardinsuffizienz Stadium IV nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), Koronarinsuffizienz Stadium IV der Canadian Cardiovascular Society (CCS), respiratorische Insuffizienz mit Hypoxämie, Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 30ml/min, Leberinsuffizienz Bilirubin > 2 g/dl oder Transaminasen > 3 x normal
- Zustände, bei denen eine Eisensubstitution kontraindiziert ist (z.B. Hämochromatose, Polycythämia vera)
- Zustände, bei denen die Verabreichung von Darbepoetin alfa kontraindiziert ist (Unverträglichkeit, Allergie, schwerer arterieller Hypertonus)
- Zerebrale Erkrankung, welche die Durchführung der Studientherapie gefährdet oder unmöglich macht
- Zeitgleiche Teilnahme an anderen Studien

2.4 Geriatrisches Assessment innerhalb der Studie

2.4.1 Angewandte Testverfahren

Das im Rahmen der Studie vor Beginn der Behandlung durchgeführte mehrdimensionale geriatrische Assessment (GA) diente der Erfassung des Zustandes des Patienten. Es wurden mit entsprechenden Instrumenten die Komorbidität (CIRS = Cumulative Illness Rating Scale), der Mobilitätsstatus (TUG-Test = Timed Up & Go Test), der kognitive Status (DEMTECT-Test = Demenz-Detektion-Test) sowie der funktionelle Status und die Alltagskompetenz (IADL Index = Instrumental Activities of Daily Living Index) erfasst.

Bis auf CIRS waren die Untersuchungen jedoch nicht obligatorisch. Der Umfang und die Durchführung der Untersuchungen lagen im Ermessen des behandelnden Arztes und des Patienten. Die Auswahl dieser Untersuchungsinstrumente für die CLL9-Studie erfolgte gemäß einer Empfehlung des Expertengremiums der Arbeitsgruppe der DGHO und der DGG [52, 53].

2.4.2 CIRS-Score

Beim prätherapeutischen Screening wurden die Nebenerkrankungen systematisch erfasst, einem der 14 vorgegebenen Organsysteme zugeteilt und nach CIRS eingestuft. CLL-assoziierte Erkrankungen und Symptome wie Lymphknotenschwellung, Infektionen, Hämolyse wurden im Kontext der Grunderkrankung betrachtet und nicht als Komorbidität. Bei mehreren Komorbiditäten innerhalb eines Organsystems wird bei der Ermittlung des CIRS-Scores stets ausschließlich die schwerwiegendste Erkrankung mit einem Einzel-Score bewertet. Die Summe der betroffenen Organsysteme ist der Categoriescore, der alleinbetrachtet keine Aussage über den Zustand des Patienten erlaubt. Die Addition der Einzel-Scores führt zu einem Gesamt-

Score, der zwischen 0 und 56 liegen kann [32, 91]. Der Gesamtscore erlaubt eine Orientierung bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten, gibt aber keinerlei Auskunft über einzelne betroffene Organsysteme. Eine Einteilung der Organsysteme zur Erhebung des CIRS-Gesamtscores finden sich im Appendix A.

2.4.3 IADL-Index

Dieses Verfahren erfasst die Alltagskompetenz des Patienten. Dabei werden 8 zentrale komplexere, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst. Im Einzelnen wird in einem standardisierten Interviewbogen abgefragt, ob der Patient in der Lage ist, das Telefon zu bedienen, Lebensmittel einzukaufen, Mahlzeiten zuzubereiten, Hausarbeiten zu erledigen, Wäsche zu waschen, Transportmittel zu benutzen, Finanzen zu verwalten und seine Medikamente korrekt einzunehmen. Es wird unterschieden, ob diese Tätigkeiten im vollen Maße eigenständig, mit Hilfe oder gar nicht mehr möglich sind [87]. Der Patient erhält einen Punkt für jede abgefragte Kompetenz, wenn seine Fähigkeit, die erfragte Funktion zu erfüllen, ein Mindestmaß überschreitet. Da es traditionsbedingte Rollenverteilung bei der Ausübung dieser Tätigkeiten geben kann, wurden geschlechtsspezifische Normwerte etabliert. Der Normwert für Frauen ohne Einschränkungen liegt bei 8, für Männer bei 5 Punkten. Eine niedrigere Gesamtsumme spricht für ein höheres Maß an Abhängigkeit. Das Ausfüllen des Interviewbogens dauert wenige Minuten, dabei kann die Information vom Patienten und Angehörigen eingebracht werden. Es ist delegierbar und bedarf keiner ärztlichen Anwesenheit. Eine Anleitung und der Fragebogen zur Erhebung des IADL-Index findet sich im Appendix B.

Dagegen abzugrenzen ist der Barthel-Index. Dieser bewertet als ein Fremdbewertungsinstrument die praktisch-motorischen Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) auf Grundversorgungsniveau Geschlechter-unspezifisch. Mit erreichten 0 bis 30 Punkten ist der Patient weitgehend pflegeabhängig, mit einem Testergebnis von 35 bis 80 Punkten hilfsbedürftig und mit 85 bis 90 Punkten nur noch punktuell hilfsbedürftig [94].

2.4.4 DEMTECT-Test

Dieses Testverfahren enthält fünf Aufgaben, die die Funktion des Kurzzeitgedächtnisses, der Wortschlüssigkeit, der intellektuellen Flexibilität und der Aufmerksamkeit prüfen. Ein ausreichendes Hörvermögen und ein störungsfreies Umfeld, in dem der Test durchgeführt wird, sind notwendig für eine uneingeschränkte Konzentration des Patienten und korrekte Ergebnisse.

Die Testwerte werden umkodiert und aufsummiert, sodass eine altersunabhängige Einstufung möglich ist. Es können dann Punktwerte von 0 bis 18 auf der Einstufungsskala erreicht werden. Werte < 9 sind wegweisend für das Vorliegen einer

Demenz. 9 bis 12 erreichte Punkte sind kennzeichnend für eine milde kognitive Beeinträchtigung. Werte über 12 Punkte sprechen für eine altersentsprechende kognitive Leistung [77, 82]. Eine Anleitung zur Durchführung des Tests findet sich im Appendix C.

2.4.5 TUG-Test

Der TUG-Test untersucht Einschränkungen der Mobilität. Bei Testbeginn soll der Patient auf einem Stuhl mit Armlehnen und einer ungefähren Sitzhöhe von 46 cm sitzen. Die Grundlage für die Erfassung der Defizite ist die Zeit, die ein Patient für das selbstständige Aufstehen von einem Stuhl, das Zurücklegen einer Strecke von 3 m, das Umdrehen und das Zurückkehren in die Ausgangsposition benötigt. Das Benutzen von Hilfsmitteln (z.B. Gehstock) ist erlaubt. Die für den gesamten Bewegungsablauf benötigte Zeit wird in Sekunden (s) notiert. Gleichgewichtsstörungen sowie Gang- und Standunsicherheiten können so abgeschätzt werden. Zur Beurteilung der Mobilität des Patienten werden Referenzwerte herangezogen. Das Absolvieren der Aufgabe in einer Zeit < 10 s spricht für eine uneingeschränkte Mobilität. Ein Testergebnis von 11 bis 19 s ist wegweisend für geringe Mobilitätseinschränkungen, 20 bis 29 s für funktionell relevante und > 30 s für ausgeprägte Mobilitätseinschränkungen. Dieser Test gibt darüber hinaus Hinweise auf kognitive Einschränkungen beim Verstehen der Aufgabe [107].

2.5 Endpunktkorrelation

In der explorativen Analyse wurden solche Endpunkte wie das Ereignisfreie-Überleben, das Gesamtüberleben, die Durchführbarkeit (Dosisanpassung, Therapieverzögerung, Therapieabbruch), Therapietoxizität mit solchen Parametern wie dem Patientenalter, dem CIRS-Score, der organspezifischen Komorbidität und Ergebnissen des geriatrischen Assessments (Funktioneller Status, Kognitiver Status, Lokomotion) korreliert.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der bis März 2013 erhobenen Daten wurde mit der SPSS-Software (SPSS Inc., USA) durchgeführt. Zur Detektion der Korrelationen zwischen den Ergebnissen der einzelnen GA-Untersuchungen wurden der Rangkorrelationskoeffizient und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Ein p-Wert < 0,05 gab Auskunft über die Signifikanz. Das Überleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und des Logrank-Tests analysiert. Für die Berechnung der Hazard-Ratio in den uni- und multivariaten Analysen wurde ein Cox-Regressionsmodell verwendet. Weitere

Endpunktparameter wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Grundcharakteristika des gesamten Patientenkollektivs

Insgesamt wurden im Zeitraum von 12/2004 bis 04/2008 97 Patienten in die CLL9-Studie eingeschlossen. Die Grundcharakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. 79 % dieser Patienten waren ≥ 70 Jahre. Nur 7 % waren < 65 Jahre. Die mediane Anzahl der mit CIRS erfassten Nebenerkrankungen lag bei drei. 78 % der rekrutierten CLL-Patienten waren nicht vorbehandelt. Die meisten Patienten, die sich bereits einer vorausgegangenen CLL-Therapie unterzogen hatten, erhielten Chlorambucil (18 % von 22 %). Behandlungen mit Fludarabin, Rituximab oder Alemtuzumab kamen nicht vor. 62 Patienten hatten entweder bereits zu Beginn der Studie einen Hb-Wert unterhalb der Randomisierungsschwelle oder ihr Hb-Wert fiel im Verlauf der Studie. Bei den übrigen 35 Patienten wurde kein Abfall des Hb-Wertes festgestellt. Diese Patienten wurden nicht randomisiert und während des gesamten Untersuchungszeitraumes mit niedrig-dosiertem Fludarabin behandelt. Die 62 Patienten wurden in die Untersuchungsarme niedrigdosiertes Fludarabin \pm Darbepoetin alfa (n=31) aufgeteilt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Alle Patienten
	n=97
Männer, n (%)	55 (57)
Alter, Mittelwert [Jahre]	74
Risikofaktoren, n / Analys. Patienten (%)	
TK > 10 U/L	58/74 (78)
B2M > 3.5 mg/dL	49/74 (66)
17p-Deletion	13/81 (16)
11q-Deletion	11/82 (13)
IgHV unmutiert	57/87 (66)
Vortherapie, n (%)	
Keine Vortherapie erfolgt	76 (78)
Vortherapie mit bisher ausschließlich einer der möglichen Therapiesubstanzen erfolgt	19 (20)
Vortherapie mit bereits mehr als einer der möglichen Therapiesubstanzen erfolgt	2 (2)

Abkürzungen: β 2M – Beta-2-Mikroglobulin; IgHV – Immunoglobulin Heavy-chain Variable region gene; TK – Thymidinkinase

3.2 Charakteristika der Patienten mit einem GA

Von den 97 an der Studie teilnehmenden Patienten wurde nur bei 57 zusätzlich zu der obligaten CIRS-Einstufung ein vollständiges und bei 18 Patienten ein unvollständiges geriatrisches Assessment durchgeführt. Die unvollständigen Assessments enthielten nicht alle 4 diagnostischen Elemente (CIRS, IADL, TUG-Test, DEMTECT-Test). Es fehlte der TUG-Test oder der DEMTECT-Test, während auf die Erfassung der Alltagskompetenz mittels des IADL-Index nicht verzichtet wurde. Unter den 35 teilnehmenden Zentren fanden sich 5 Unikliniken, 11 Krankenhäuser und 19 private Praxen. Am häufigsten wurde in privaten onkologischen Praxen von der Durchführung eines vollständigen geriatrischen Assessments abgesehen.

Die Mehrheit der Patienten mit GA war männlich und im fortgeschrittenen Alter. 84 % der Patienten waren ≥ 70 Jahre alt und nur 8 % < 65 Jahre. 81 % der Patienten hatten sich vor Beginn der Studie noch keinerlei CLL-spezifischer Therapie unterzogen. Die CLL-spezifischen Risikofaktoren waren repräsentativ für behandlungsbedürftige CLL-

Patienten. Die Grundcharakteristika der 75 Patienten mit einem vollständigen oder inkompletten GA sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Auswertung von CIRS hat gezeigt, dass die Patienten durchschnittlich vier Begleiterkrankungen verschiedener Organsysteme aufwiesen. Sie konnten der kardialen und vaskulären, der pulmonalen, der muskuloskelettalen, der metabolischen und endokrinen sowie der renalen Organsystemkategorien zugeordnet werden. Diese Nebenerkrankungen waren überwiegend moderat oder stark ausgeprägt.

Bei 61 % der Patienten wurden mindestens milde Bewegungseinschränkungen (TUG-Test-Ergebnis > 10 s), kognitive Beeinträchtigungen (DEMTECT-Testergebnis ≤ 12 Punkte) oder Beeinträchtigung der Alltagskompetenz (IADL-Index < 8 Punkte bei Frauen und < 5 Punkte bei Männern) festgestellt. Schwerwiegendere Beeinträchtigungen (TUG-Testergebnis ≥ 20 s, DEMTECT-Testergebnis < 9 Punkte) fanden sich bei 27 % der Patienten. Die Prävalenz der geriatrischen Merkmale im untersuchten Patientenkollektiv ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Es gab keine Korrelation zwischen den individuellen GA-Ergebnissen und dem chronologischen Alter (siehe Tabelle 4). Eine höhere CIRS-Einstufung und schlechtere TUG- oder DEMTECT-Ergebnisse korrelierten in geringem Maße mit einem niedrigen IADL-Index. Eine signifikante Korrelation zwischen der CIRS-Einstufung und den TUG- oder DEMTECT-Ergebnissen wurde nicht festgestellt. Patienten mit vaskulären oder neurologischen Nebenerkrankungen zeigten häufiger milde kognitive Einschränkungen als Patienten ohne eine solche Komorbidität. Muskuloskelettale oder neurologische Komorbiditäten waren mit geringfügig niedrigeren IADL-Indexwerten assoziiert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 2: Grundcharakteristika der Studienpatienten mit GA

	Patienten
	n = 75*
Männer, n (%)	46 (61)
Alter, Median (Spektrum) [in Jahren]	75 (48-87)
ECOG Leistungsstatus, Median (Spektrum)	1 (0 bis 2)
Anzahl der Vortherapien, Median (Spektrum)	0 (0 bis 1)
Risikofaktoren, n / n evaluiert (%)	
Binet Stage C	28 (37)
TK > 10 U/L	47/58 (81)
β 2M > 3,5 mg/dL	41/58 (71)
7p-Deletion	11/64 (17)
IgHV unmutiert	43/69 (62)

Abkürzungen: β 2M – Beta-2-Mikroglobulin; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group;
IgHV – Immunoglobulin Heavy-chain Variable region gene; TK – Thymidinkinase

* = Anzahl der CLL9-Studienteilnehmer mit vorhandenen GA-Ergebnissen

Tabelle 3: Prävalenz geriatrischer Merkmale (ungekürzte Form siehe Appendix D)

	Patienten
	n=75*
CIRS Gesamtwert^a, n (%)	
Median (Spektrum) [in Punkten]	5 (0 bis 23)
≤ 6 Punkte	48 (64)
> 6 Punkte	27 (36)
CIRS Kategoriewert^b, n (%)	
< 2 Punkte	23 (31)
≥ 2 Punkte	52 (69)
≥ 3 Punkte	14 (19)
TUG-Test^c, n (%)	
Median (Spektrum) [in Sekunden]	12 (5 bis 60)
≤ 10 Sekunden	28 (37)
11 - 19 Sekunden	22 (29)
≥ 20 Sekunden	14 (19)
Daten nicht vorhanden	11 (15)
DEMTECT-Test^d, n (%)	
Median (Spektrum) [in Punkten]	14 (4 bis 18)
> 12 Punkte	38 (51)
9 - 12 Punkte	15 (20)
< 9 Punkte	7 (9)
Daten nicht vorhanden	15 (20)
IADL-Index^e, n (%)	
Median (Spektrum) [in Punkten]	8 (0 bis 8)
8 / ≥ 5 Punkten	61 (81)
< 8 / 5 Punkten	14 (19)
Daten nicht vorhanden	0 (0)

Tabelle 3: Prävalenz geriatrischer Merkmale (abgeschlossen)

	Patienten
CIRS Organ-/Systemkategorie, n (%)	
Herz	30 (40)
Hypertonie	47 (63)
Vaskuläres System	27 (36)
Respiratorisches System	19 (25)
Niere	62 (83)
Restlicher Urogenitaltrakt	10(13)
Muskuloskelettales System	19 (25)
Endokriniem und Stoffwechsel	27 (36)
Neurologisches System	14 (19)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (15)

Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; TUG - Timed Up-and-Go

* = Anzahl der CLL 9-Studienteilnehmer mit vorhandenen GA-Ergebnissen

a Ein erhöhter CIRS-Gesamtwert reflektiert eine erhöhte Komorbiditätslast.

b Ein erhöhter CIRS-Kategoriewert reflektieren eine schwerwiegendere Komorbidität.

c Eine langsamere Ausführung des TUG-Tests reflektiert eine beeinträchtigte Lokomotivfunktion.

d Ein niedriges DEMTECT-Test-Ergebnis reflektiert eine beeinträchtigte kognitive Funktion.

e Ein niedriger IADL - Index-Wert reflektiert eine beeinträchtigte Gesamtfunktion.

Tabelle 4: Korrelation geriatrischer Merkmale mit Alter und untereinander

	Alter	CIRS Gesamtwert	TUG-Test	DEMTECT- Test	IADL-Index
Alter	1,000	-0,034	0,140	-0,004	-0,129
CIRS Gesamtwert		1,000	0,036	-0,199	-0,243
TUG-Test			1,000	0,036	0,039
DEMTECT-Test				1,000	0,440
IADL-Index					1,000

Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; TUG - Timed Up-and-Go

Die oberen Werte in den Tabellenfeldern kennzeichnen den Spearmans Rangkorrelations-Koeffizienten, darunter findet sich der korrespondierende p-Wert.

Tabelle 5: Korrelation geriatrischer Merkmale mit Komorbidität (nach Organkategorie)

	TUG-Wert Median [in Sekunden]	DEMTECT-Test Median [in Punkten]	IADL-Test Median [in Punkten]
CIRS Kategoriewert			
< 2 Punkte	12	14	8
≥ 2 Punkte	13	14	8
p-Wert	0,257	0,428	0,183
< 3 Punkte	12	14	8
≥ 3 Punkte	14	14	8
p-Wert	0,419	0,865	0,313
CIRS Organ-/ Systemkategorie			
Herz			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	11	14	8
p-Wert	0,737	0,982	0,082
Hypertonie			
Komorbidität nicht vorhanden	10	14	8
Komorbidität vorhanden	13	13	8
p-Wert	0,033	0,543	0,107
Vaskuläres System			
Komorbidität nicht vorhanden	12	15	8
Komorbidität vorhanden	12	12	8
p-Wert	0,926	0,006	0,213
Respiratorisches System			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	14	13	8
p-Wert	0,526	0,926	0,643

Tabelle 5: Korrelation geriatrischer Merkmale mit Komorbidität (nach Organkategorie) (fortgesetzt)

	TUG-Wert Median [in Sekunden]	DEMTECT-Test Median [in Punkten]	IADL-Test Median [in Punkten]
Auge, Ohr, Nase, Rachen			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	11	12	7
p-Wert	0,678	0,262	0,625
Oberer Gastrointestinaltrakt			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	17	14	7
p-Wert	0,207	0,622	0,169
Unterer Gastrointestinaltrakt			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	12	8	7
p-Wert	0,862	0,396	0,625
Hepatobiliäres System			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	14	13	7
p-Wert	0,881	0,823	0,516
Niere			
Komorbidität nicht vorhanden	14	14	8
Komorbidität vorhanden	12	14	8
p-Wert	0,681	0,916	0,595
Restlicher Urogenitaltrakt			
Komorbidität nicht vorhanden	13	14	8
Komorbidität vorhanden	10	13	8
p-Wert	0,067	0,974	0,811

Tabelle 5: Korrelation geriatrischer Merkmale mit Komorbidität (nach Organ-kategorie) (abgeschlossen)

	TUG-Wert Median [in Sekunden]	DEMTECT-Test Median [in Punkten]	IADL-Test Median [in Punkten]
Muskuloskelettales System			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	15	12	7
p-Wert	0,186	0,081	0,008
Endokrinium und Stoffwechsel			
Komorbidität nicht vorhanden	13	14	8
Komorbidität vorhanden	10	14	8
p-Wert	0,395	0,719	0,428
Neurologisches System			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	15	11	7
p-Wert	0,059	0,001	<0,001
Psychiatrische Erkrankungen			
Komorbidität nicht vorhanden	12	14	8
Komorbidität vorhanden	12	14	8
p-Wert	0,752	0,542	0,278

Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; TUG - Timed Up-and-Go

Die Zahlen in den Tabellenfeldern stellen die, durch den Mann-Whitney-Vergleichstest erhobene, Median und p-Werte dar.

3.3 Prognostische Wertigkeit geriatrischer Merkmale für das Therapieergebnis

Im Rahmen der Studie wurden die Ergebnisse des GA im Hinblick auf ihren prognostischen Wert in Bezug auf die Therapieergebnisse (Therapietoxizität, Durchführbarkeit, Ereignisfreie-Überleben, Gesamtüberleben) analysiert (siehe Tabelle 6-10, Abbildungen 4-5).

Eine erhöhte Komorbidität (CIRS-Score) war nicht mit einer erhöhten Therapietoxizität, Dosisanpassungsrate oder einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (siehe Tabelle 6, Abbildungen 4-5). Es fand sich keine deutliche Korrelation zwischen diesen Endpunkten und der organspezifischen Komorbidität (siehe Tabelle 7-8).

Schlechte TUG-Test-Ergebnisse korrelierten mit der Behandlungsverzögerung. Sonst wurde keine weitere Korrelation zwischen den Ergebnissen im TUG- oder DEMTECT-Test und der Therapietoxizität oder Durchführbarkeit beobachtet (siehe Tabelle 6).

Das Ergebnis im TUG- oder DEMTECT-Test korrelierte mit dem Ereignisfreien-Überleben und dem Gesamtüberleben (siehe Abbildung 4-5, Tabelle 8-10).

Das Ereignisfreie-Überleben war deutlich kürzer bei Patienten mit auffälligen DEMTECT-Testergebnissen (medianes Ereignisfreies-Überleben 14,5 vs. 10,6 vs. 5,8 Monate für ein DEMTECT-Testergebnis > 12 vs. 9-12 vs. < 9 Punkte).

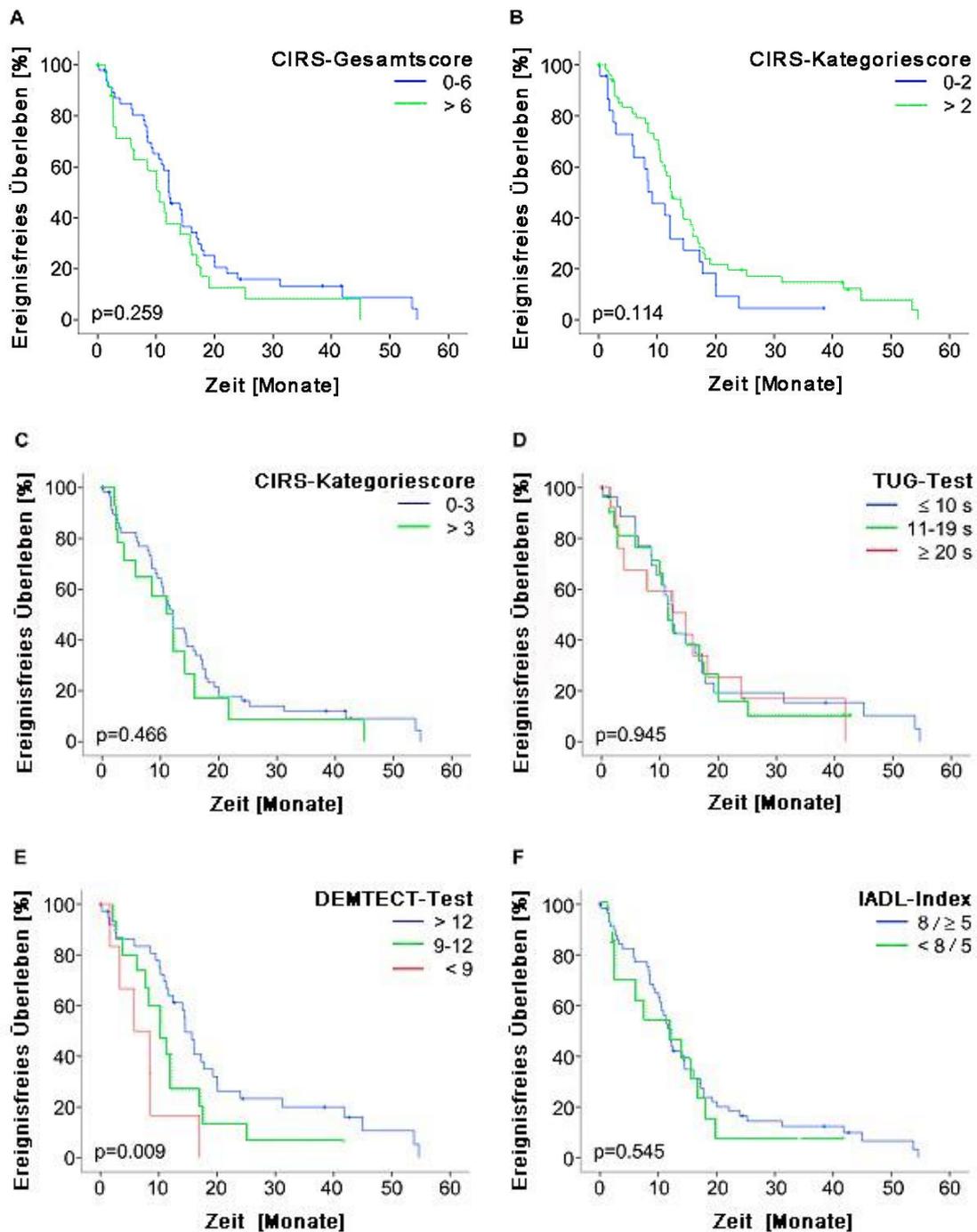
Das Gesamtüberleben war deutlich kürzer bei Patienten mit schlechten TUG- oder DEMTECT-Testergebnissen (medianes Gesamtüberleben 53,8 vs. 40,5 vs. 18,2 Monate für TUG-Testergebnis ≤ 10 s vs. 11–19 s vs. ≥ 20 s, und medianes Gesamtüberleben 53,8 vs. 57,8 vs. 17,0 Monate für ein DEMTECT-Testergebnis > 12 vs. 9 bis 12 vs. < 9 Punkte).

Nach Adjustieren für das Alter oder andere krankheitsspezifische Faktoren (Vortherapie, erhöhte Serumthymidinkinasewerte, 17p-Deletion), die sich prognostisch relevant für das Gesamtüberleben zeigten, lieferten der TUG- und DEMTECT-Test weiterhin prognostische Informationen.

Die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit schlechten TUG- oder DEMTECT-Testergebnissen waren die CLL und unbekannte Todesursachen. Behandlungsbedingte oder nebenerkrankungsbedingte Todesursachen traten in dieser Patientengruppe nicht häufiger auf als bei Patienten mit unauffälligen TUG-/DEMTECT-Ergebnissen.

Ein niedriger IADL-Index war mit dem gehäuftem Auftreten von Infektionen während der Behandlung und mit Therapieverzögerungen assoziiert (siehe Tabelle 6). Es fand sich keine Korrelation zwischen dem IADL-Index und dem Ereignisfreien-Überleben.

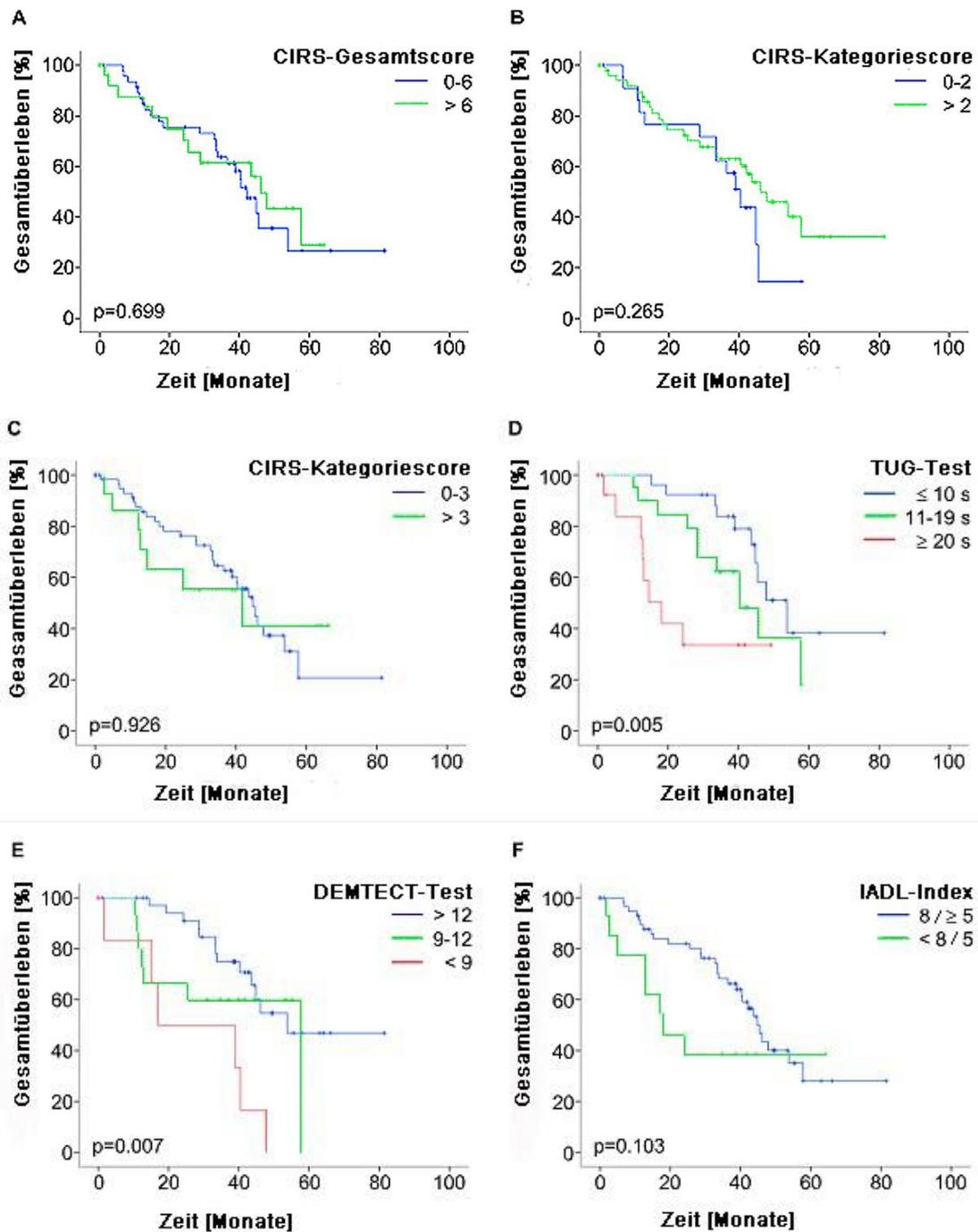
Der beobachtete Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit unauffälligem IADL-Index, im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen IADL-Index-Wert (medianes Gesamtüberleben 45,4 vs. 18,2 Monate), war statistisch nicht signifikant (siehe Abbildungen 4 bis 5).



Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; TUG - Timed Up-and-Go

Kaplan-Meier-Schätzung für das Ereignisfreie-Überleben durch CIRS-Gesamtwert (A), CIRS-Kategoriewert (B, C), TUG-Test (D), DEMTECT-Test (E), IADL-Index (F).

Abbildung 4: Ereignisfreies-Überleben nach GA



Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; TUG- Timed Up-and-Go

Kaplan-Meier-Schätzung für das Gesamtüberleben durch CIRS-Gesamtwert (A), CIRS-Kategoriewert (B, C), TUG-Test (D), DEMTECT-Test (E), IADL-Index (F).

Abbildung 5: Gesamtüberleben nach GA

Tabelle 6: Korrelation von Komorbidität und geriatrischen Merkmalen mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit

	<u>Unerwünschte Ereignisse 3.-4. Grades (%)</u>					<u>Dosisanpassung (%)</u>		
	Total	Neutrophile	Hämoglobin	Thrombozyten	Infektion	Dosisreduktion	Therapie- verzögerung	Therapieabbruch
CIRS Gesamtwert								
≤ 6 Punkte	49	30	11	11	4	21	28	28
> 6 Punkte	42	25	4	0	13	13	29	29
p-Wert	0,561	0,671	0,656	0,159	0,327	0,521	0,894	0,894
CIRS Gesamtwert								
2 Punkte	44	17	9	17	4	17	26	44
≥ 2 Punkte	48	33	8	2	8	19	29	23
p-Wert	0,726	0,162	1,000	0,035	1,000	1,000	0,787	0,076
< 3 Punkte	42	23	5	7	5	18	28	26
≥ 3 Punkte	64	35	21	7	14	21	29	43
p-Wert	0,136	0,054	0,086	1,000	0,254	0,711	1,000	0,326
TUG-Test								
< 10 Sekunden	37	26	4	4	4	22	4	33
11–20 Sekunden	65	30	15	15	10	15	50	20
> 20 Sekunden	46	39	15	8	8	23	46	38
p-Wert	0,163	0,720	0,339	0,381	0,684	0,789	0,001	0,463
DEMTECT-Test								
> 12 Punkte	56	31	8	8	6	22	22	22
9 - 12 Punkte	50	27	13	7	13	13	33	20
< 9 Punkte	53	33	0	0	0	0	17	50
p-Wert	0,838	0,944	0,614	0,759	0,475	0,367	0,628	0,306

Tabelle 6: Korrelation von Komorbidität und geriatrischen Merkmalen mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit (abgeschlossen)

	Unerwünschte Ereignisse 3.-4. Grades (%)					Dosisanpassung (%)		
	Total	Neutrophile	Hämoglobin	Thrombozyten	Infektion	Dosisreduktion	Therapie- verzögerung	Therapieabbruch
IADL-Index								
8/≥ 5 Punkte	49	32	9	9	4	19	21	28
< 8/5 Punkte	36	14	7	0	21	14	57	36
p-Wert	0,367	0,321	1,000	0,575	0,049	1,000	0,017	0,745

Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living; TUG - Timed Up-and-Go

Tabelle 7: Korrelation organspezifischer Komorbidität mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit

	Unerwünschte Ereignisse 3.-4. Grades (%)					Dosisanpassung (%)		
	Total	Neutrophile	Hämoglobin	Thrombozyten	Infektion	Dosisreduktion	Therapieverzögerung	Therapieabbruch
CIRS Organ-/Systemkategorie								
Herz								
Komorbidität nicht vorhanden	54	28	12	12	7	28	19	30
Komorbidität vorhanden	36	29	4	0	7	29	18	29
p-Wert	0,142	0,951	0,392	0,149	1,000	0,951	0,937	0,881
Hypertonie								
Komorbidität nicht vorhanden	59	41	11	15	7	19	22	41
Komorbidität vorhanden	39	21	7	2	7	34	16	23
p-Wert	0,091	0,065	0,667	0,066	1,000	0,157	0,540	0,106
Vaskuläres System								
Komorbidität nicht vorhanden	53	34	11	11	6	28	19	30
Komorbidität vorhanden	33	17	4	0	8	29	18	29
p-Wert	0,113	0,124	0,656	0,159	1,000	0,894	1,000	0,957
Respiratorisches System								
Komorbidität nicht vorhanden	48	30	7	9	6	32	13	30
Komorbidität vorhanden	41	24	12	0	12	18	35	29
p-Wert	0,615	0,762	0,625	0,328	0,578	0,361	0,067	0,986

Tabelle 7: Korrelation organspezifischer Komorbidität mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit (fortgesetzt)

	Unerwünschte Ereignisse 3.-4. Grades (%)					Dosisanpassung (%)		
	Total	Neutrophile	Hämoglobin	Thrombozyten	Infektion	Dosisreduktion	Therapie- verzögerung	Therapieabbruch
Auge, Ohr, Nase, Rachen								
Komorbidität nicht vorhanden	43	27	8	8	6	28		28
Komorbidität vorhanden	100	50	25	0	25	25	25	50
p-Wert	0,042	0,314	0,303	1,000	0,258	1,000	0,563	0,576
Oberer Gastrointestinaltrakt								
Komorbidität nicht vorhanden	48	31	8	8	6	26	19	29
Komorbidität vorhanden	33	28	17	0	17	50	17	33
p-Wert	0,679	0,175	0,423	1,000	0,366	0,340	1,000	1,000
Unterer Gastrointestinaltrakt								
Komorbidität nicht vorhanden	44	27	7	7	7	19	29	28
Komorbidität vorhanden	100	67	33	0	0	0	0	67
p-Wert	0,095	0,189	0,236	1,000	1,000	1,000	0,554	0,207
Hepatobiläres System								
Komorbidität nicht vorhanden	46	28	8	8	8	18	28	30
Komorbidität vorhanden	50	25	25	0	0	25	25	25
p-Wert	1,000	1,000	0,303	1,000	1,000	0,563	1,000	1,000

Tabelle 7: Korrelation organspezifischer Komorbidität mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit (fortgesetzt)

	Unerwünschte Ereignisse 3.-4. Grades (%)					Dosisanpassung (%)		
	Total	Neutrophile	Hämoglobin	Thrombozyten	Infektion	Dosisreduktion	Therapieverzögerung	Therapieabbruch
Niere								
Komorbidität nicht vorhanden	50	42	0	8	17	25	42	25
Komorbidität vorhanden	46	25	10	7	5	17	25	31
p-Wert	0,788	0,299	0,581	1,000	0,196	0,682	0,299	1,000
Restlicher Urogenitaltrakt								
Komorbidität nicht vorhanden	45	27	8	7	8	19	32	29
Komorbidität vorhanden	56	33	11	11	0	11	0	33
p-Wert	0,724	0,705	0,571	0,503	1,000	1,000	0,053	1,000
Muskuloskelettales System								
Komorbidität nicht vorhanden	46	28	7	7	6	18	20	26
Komorbidität vorhanden	47	29	12	6	12	24	53	41
p-Wert	0,956	1,000	0,625	1,000	0,587	0,496	0,014	0,230
Endokriniem und Stoffwechsel								
Komorbidität nicht vorhanden	42	22	9	11	4	20	31	27
Komorbidität vorhanden	54	39	8	0	12	15	23	35
p-Wert	0,344	0,143	1,000	0,151	0,348	0,756	0,468	0,480

Tabelle 7: Korrelation organspezifischer Komorbidität mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit (abgeschlossen)

	Unerwünschte Ereignisse 3.-4. Grades (%)					Dosisanpassung (%)		
	Total	Neutrophile	Hämoglobin	Thrombozyten	Infektion	Dosisreduktion	Therapie- verzögerung	Therapieabbruch
Neurologisches System								
Komorbidität nicht vorhanden	45	33	9	9	5	21	24	28
Komorbidität vorhanden	54	8	8	0	15	8	46	39
p-Wert	0,556	0,093	1,000	0,576	0,224	0,438	0,170	0,507
Psychiatrische Erkrankungen								
Komorbidität nicht vorhanden	48	30	8	8	7	18	30	31
Komorbidität vorhanden	40	20	10	0	10	20	20	20
p-Wert	0,742	0,714	1,000	1,000	0,543	1,000	0,714	0,712

Abkürzungen. CIRS - Cumulative Illness Rating Scale

Tabelle 8: Ereignisfreies-Überleben und Gesamtüberleben nach GA

Geriatrisches Assessment	Verglichene Kategorie	<u>Ereignisfreies-Überleben</u>			<u>Gesamtüberleben</u>		
		Hazard Ratio	95%-Konfidenz-intervall	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenz-intervall	p-Wert
CIRS- Gesamtwert	> 6 vs. ≤ 6 Punkte	1,342	0,802-2,244	0,263	0,874	0,439-1,736	0,700
CIRS-Kategoriewert	≥ 2 vs. < 2 Punkte	0,655	0,385-1,114	0,118	0,677	0,340-1,350	0,268
	≥ 3 vs. < 3 Punkte	1,255	0,679-2,321	0,469	1,040	0,452-2,394	0,926
CIRS Organ/System-Kategorie							
Herz	Vorhanden vs. nicht vorhanden	0,864	0,514-1,453	0,581	0,918	0,474-1,780	0,801
Hypertonie	Vorhanden vs. nicht vorhanden	0,855	0,507-1,442	0,557	1,374	0,678-2,787	0,378
Vaskuläres System	Vorhanden vs. nicht vorhanden	1,733	1,031-2,913	0,038	1,094	0,565-2,177	0,791
Respiratorisches System	Vorhanden vs. nicht vorhanden	0,764	0,417-1,399	0,383	0,734	0,333-1,616	0,442
Auge, Nase Rachen, Ohr	Vorhanden vs. nicht vorhanden	1,673	0,603-4,646	0,323	1,494	0,454-4,921	0,509
Oberer Gastrointestinaltrakt	Vorhanden vs. nicht vorhanden	1,603	0,679-3,786	0,282	1,618	0,628-4,167	0,319
Unterer Gastrointestinaltrakt	Vorhanden vs. nicht vorhanden	2,333	0,719-7,573	0,158	1,702	0,406-7,138	0,467
Hepatobiliäres System	Vorhanden vs. nicht vorhanden	1,443	0,518-4,021	0,483	1,358	0,414-4,451	0,613
Niere	Vorhanden vs. nicht vorhanden	0,901	0,457-1,778	0,764	0,811	0,337-1,953	0,641
Restlicher Urogenitaltrakt	Vorhanden vs. nicht vorhanden	0,938	0,460-1,915	0,861	0,614	0,216-1,745	0,360

Tabelle 8: Ereignisfreies-Überleben und Gesamtüberleben nach GA (abgeschlossen)

Geriatrisches Assessment	Verglichene Kategorie	Ereignisfreies-Überleben			Gesamtüberleben		
		Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
CIRS Organ/System-kategorie							
Muskuloskelettales System	Vorhanden vs. nicht vorhanden	1,682	0,954-2,963	0,072	1,595	0,786-3,238	0,169
Endokrinium u. Stoffwechsel	Vorhanden vs. nicht vorhanden	0,877	0,523-1,469	0,618	0,783	0,396-1,548	0,482
Neurologisches System	Vorhanden vs. nicht vorhanden	1,037	0,539-1,996	0,914	1,758	0,825-3,744	0,144
Psychiatrische Erkrankungen	Vorhanden vs. nicht vorhanden	0,767	0,378-1,556	0,462	0,902	0,373-2,181	0,818
TUG-Test	11-19 vs. ≤ 10 s	1,088	0,582-2,031	0,792	1,863	0,787-4,410	0,157
	≥ 20 s vs. ≤ 10 s	1,115	0,539-2,306	0,769	4,421	1,701-11,491	0,002
DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	1,742	0,912-3,327	0,093	1,726	0,687-4,334	0,246
	< 9 vs. > 12 Punkte	3,624	1,454-9,120	0,006	4,341	1,623-11,612	0,003
IADL-Index	< 8/5 vs. 8/5 Punkte	1,215	0,645-2,289	0,547	1,909	0,867-4,203	0,108

Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; TUG - Timed Up-and-Go; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living

Tabelle 9: Adjustiertes Ereignisfreies-Überleben nach GA

Adjustierung	Analysierte Variablen	Verglichene Kategorien	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Adjustiert für Alter	Alter	≥ 75 vs. < 75 Jahre	0,920	0,509-1,662	0,781
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	1,699	0,869-3,321	0,121
		< 9 vs. > 12 Punkte	3,662	1,460-9,186	0,006
Adjustiert für Therapieart	Vortherapie	ja vs. Nein	2,639	1,259-5,530	0,010
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	1,594	0,828-3,068	0,163
		< 9 vs. > 12 Punkte	3,959	1,565-10,017	0,004
Adjustiert für TK	TK	> 10 vs. ≤ 10 U/L	2,397	1,004-5,719	0,049
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	2,736	1,254-5,971	0,011
		< 9 vs. > 12 Punkte	5,237	1,400-19,597	0,014
Adjustiert für 17p-Deletion	17p-Deletion)	vorhanden vs. nicht vorhanden	1,779	0,719-4,403	0,213
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	2,538	1,267-5,086	0,009
		< 9 vs. > 12 Punkte	3,249	1,135-9,303	0,028

Abkürzungen: DEMTECT - Dementia Detection; TK - Thymidinkinase

* Durch die univariante Analyse wurden Vortherapie, erhöhte TK und das Vorhandensein von 17p-Deletion als krankheitsspezifische Risikofaktoren für ein kürzeres Ereignisfreies-Überleben innerhalb der Gruppe der Studienteilnehmer ermittelt (n=75).

Tabelle 10: Adjustiertes Gesamtüberleben nach GA

Adjustierung	Analysierte Variablen	Verglichene Kategorien	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Adjustiert für Alter	Alter	≥ 75 vs. < 75 Jahre	0,855	0,405-1,805	0,681
	TUG-Test	11-19 vs. ≤ 10 s	1,857	0,784-4,394	0,159
		≥ 20 vs. ≤ 10 s	4,591	1,732-12,013	0,002
Adjustiert für Therapieart	Vortherapie	ja vs. nein	2,375	0,982-5,743	0,055
	TUG-Test	11-19 vs. ≤ 10 s	2,130	0,884-5,131	0,092
		≥ 20 vs. ≤ 10 s	4,454	1,712-11,589	0,002
Adjustiert für TK	TK	> 10 vs. ≤ 10 U/L	8,070	1,725-37,759	0,008
	TUG-Test	11-19 vs. ≤ 10 s	2,241	0,777-6,464	0,135
		≥ 20 vs. ≤ 10 s	10,660	3,320-34,229	<0,001
Adjustiert für 17p-Deletion	17p-Deletion	vorhanden vs. nicht vorhanden	5,297	1,837-15,272	0,002
	TUG-Test	11-19 vs. ≤ 10 s	1,768	0,663-4,713	0,255
		≥ 20 vs. ≤ 10 s	5,297	1,837-15,272	0,002
Adjustiert für Alter	Alter	≥ 75 vs. < 75 Jahre	0,996	0,448-2,212	0,991
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	1,725	0,682-4,359	0,249
		< 9 vs. > 12 Punkte	4,336	1,592-11,813	0,004
Adjustiert für Therapieart	Vortherapie	ja vs. nein	2,829	1,078-7,424	0,035
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	1,486	0,582-3,795	0,408
		< 9 vs. > 12 Punkte	4,751	1,755-12,862	0,002
Adjustiert für TK	TK	> 10 vs. ≤ 10 U/L	2,969	0,668-13,198	0,153
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	1,869	0,644-5,428	0,250
		< 9 vs. > 12 Punkte	3,937	1,043-14,857	0,043
Adjustiert für 17p-Deletion	17p-Deletion	vorhanden vs. nicht vorhanden	8,266	2,849-23,989	<0,001
	DEMTECT-Test	9-12 vs. > 12 Punkte	2,071	0,782-5,485	0,143
		< 9 vs. > 12 Punkte	4,289	1,530-12,024	0,006

Abkürzungen: DEMTECT - Dementia Detection; TK - Thymidinkinase; TUG - Timed Up-and-Go

*Durch die univariante Analyse wurden die Vortherapie, die erhöhte TK und das Vorhandensein von 17p-Deletion als krankheitsspezifische Risikofaktoren für das kürzere Ereignisfreie-Überleben innerhalb der Gruppe der Studienteilnehmer ermittelt (n=75).

4 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden Ergebnisse eines prätherapeutischen mehrdimensionalen GA älterer komorbider Patienten analysiert. Bei dieser Analyse handelte es sich um die erste systematische Auswertung geriatrischer Faktoren als Prognosefaktoren für CLL-Patienten. Bisherige Studienergebnisse haben sich in diesem Kontext ausschließlich auf die Komorbidität als Prognosefaktor beschränkt [z.B. 4, 48, 51, 115]. Die Patienten in der vorliegenden Studie waren im Schnitt 10 bis 15 Jahre älter als in vergleichbaren CLL-Studien, die zeitgleich konzipiert wurden. Mit einem medianen Alter von 75 Jahren, einer ausgeprägten Komorbidität (median 5 CIRS-Punkte) entspricht die analysierte Patientenkohorte weitestgehend den jüngeren CLL-Studien, die neue Therapiemethoden an älteren komorbiden Patienten untersuchen und der Patientenkielentel im klinischen Alltag [45, 50, 68].

Die vorliegende Studie weist eine Anzahl von Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind. So stellt die niedrige Fallzahl eine klare Limitation der Studie dar. Da es sich bei der CLL9-Studie um eine komplexe Studie mit multipler Randomisation handelte, war im ursprünglichen Studiendesign eine höhere Zahl an Patienten vorgesehen. Wegen einer mäßig erfolgreichen Rekrutierung wurde die Einschlussphase nach Einschluss von 25 % der zuvor geplanten Patientenzahl jedoch beendet. Auch durch die Studientherapie, die den Patienten verabreicht wurde, unterliegen die Ergebnisse einer Limitation. Die CLL9-Studie wurde noch vor der Etablierung von Rituximab bzw. moderner Inhibitoren zur Behandlung der CLL konzipiert und durchgeführt. Alle Patienten der Studie wurden so im Rahmen der Chemotherapie ausschließlich mit niedrig-dosiertem Fludarabin behandelt [52]. Heute ist eine antikörperhaltige Chemoimmuntherapie bzw. Inhibitortherapie sowohl bei jüngeren als auch bei älteren komorbiden CLL-Patienten Standard [50, 56, 68, 98, 123, 146]. Das in der Studie verwendete multidimensionale GA-Konzept war zudem nicht umfassend. Es erfasste beispielsweise keine Faktoren wie Stimmung, Mangelernährung und den sozioökonomischen Status des Patienten. Dagegen wurden die wichtigen Bereiche wie die Komorbidität (CIRS), die Mobilität (TUG-Test), die kognitive Leistungsfähigkeit (DEMTECT-Test) und Alltagsfertigkeiten (IADL) untersucht [52].

Die GA-Durchführung war in dieser Studie nicht obligatorisch. Von den 97 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten so nur 75 Patienten ein GA. 18 davon erhielten ein unvollständiges GA. Es wurde dort auf die Durchführung des TUG-Tests oder des DEMTECT-Tests verzichtet, da diese Testverfahren eines höheren zeitlichen oder

personellen Aufwandes bedurften. Dass am häufigsten von der Durchführung eines vollständigen geriatrischen Assessments in privaten onkologischen Praxen abgesehen wurde, lässt darauf schließen, dass die für ein umfassendes GA notwendigen höheren Zeit- und Personalressourcen derzeit im klinischen Alltag einer Klinik oder Praxis weiterhin ein Hindernis für die Implementierung des GA in der Routinediagnostik darstellen.

In früheren Studien wurde die Komorbidität (z.B. durch CIRS erfasst) als ein unabhängiger prognostischer Faktor bei CLL identifiziert [4, 48, 51, 115]. In der CLL9-Studie hatte CIRS jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die Notwendigkeit der Dosisanpassung. Eine mögliche Ursache für die abweichenden Studienergebnisse ist die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie, anders als in den Vergleichsstudien, ausschließlich Patienten mit einem CIRS-Score > 6 aufgenommen und Patienten mit einer geringer ausgeprägten Komorbidität ausgeschlossen wurden. In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem CIRS-Score und der Therapietoxizität bei CLL-Patienten festgestellt [48, 99].

In der vorliegenden Analyse fand sich keine Korrelation zwischen CIRS Therapietoxizität und Durchführbarkeit (Dosisreduktion, Therapieverzögerung, Therapieunterbrechung). Vermutlich lag das an der bereits initial niedrig-dosierten und in der Regel gut verträglichen Fludarabintherapie. Zusätzlich könnten Unterschiede bei der CIRS-Erfassung und bei der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen den fehlenden Einfluss der Komorbidität auf Therapietoxizität erklären. Daher sollte in zukünftigen CLL-Studien die CIRS-Einstufung nach standardisierten Richtlinien erfolgen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erreichen [118].

In dieser Analyse konnten erstmals geriatrische Parameter als Prognosefaktoren für das Therapieergebnis bei älteren und komorbiden CLL-Patienten identifiziert werden. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen schlechten Ergebnissen im TUG- oder DEMTECT-Test und einem kürzeren Gesamtüberleben. Ein frühes Versterben der Patienten mit beeinträchtigter lokomotorischer oder kognitiver Funktion war dabei häufig auf die CLL oder auf eine unbekannte Ursache zurückzuführen. Dagegen waren behandlungsbedingte oder komorbiditätsbedingte Todesfälle nicht immer die Hauptursache für die erhöhte Mortalität bei dieser Patientengruppe. Die Klärung der diesen zugrundeliegenden Mechanismen wäre für die zukünftige Forschung wichtig.

Es fand sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem IADL-Index-Wert und dem Gesamtüberleben oder dem Ereignisfreien-Überleben. Lediglich im Therapieverlauf gehäuft auftretende Infektionen und Therapieverzögerungen waren mit

einem niedrigen IADL-Index assoziiert (siehe Tabelle 8).

Darüber hinaus ist die Prädiktion von Therapieendpunkten wie Therapietoxizität, Auftreten von interkurrenten Erkrankungen sowie Durchführbarkeit in Bezug auf Dosisreduktion, Behandlungsverzögerung und Behandlungsabbruch relevant für die Therapieentscheidung bei älteren CLL-Patienten. In dieser Studie zeigten sich weder die Ergebnisse des TUG-Tests oder des DEMECT-Tests noch der IADL-Index prädiktiv für diese Studienergebnisse. Die Ergebnisse können jedoch durch die gut verträgliche Therapie verfälscht werden. Darüber hinaus wurde eine gewisse Korrelation zwischen unzureichender Leistung in diesen Tests und der Therapietoxizität und Durchführbarkeit beobachtet. Ob bei der Immunchemo- oder modernen Inhibitortherapie andere Zusammenhänge gelten, ist unbekannt. Es liegen hierzu leider weiterhin keine neuen Daten vor.

5 Fazit

Diese Studie ist die erste und bleibt letztlich auch fast die einzige, in welcher die prognostische Wertigkeit des multidimensionalen GA bei älteren komorbiden CLL-Patienten untersucht wurde. Die Ergebnisse im Hinblick auf die Kognition und Lokomotion der Patienten zeigten sich hier als prognostisch für das Überleben, hatten aber nur wenig Einfluss auf andere Endpunkte. Wegen Limitationen, wie der Größe und Methodik der Studie, erlauben die Studienergebnisse nur eine Hypothesenbildung. Es scheint sinnvoll, zusätzlich zur Komorbidität der Patienten auch andere geriatritypische Einschränkungen durch zusätzliche Funktionsprüfungen zu erfassen. Die beobachtete prognostische Bedeutung der lokomotorischen und kognitiven Funktion erfordert weitere Untersuchungen bei CLL-Patienten, insbesondere im Zusammenhang mit den inzwischen modernen Behandlungsmethoden, um über die Wertigkeit bei dieser Erkrankung zu entscheiden.

6 Zusammenfassung

Bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) handelt es sich um ein niedrig-malignes Non-Hodgkin-Lymphom mit unbekannter Ätiologie und heterogenem Verlauf. Die CLL tritt überwiegend bei Patienten im höheren Alter auf. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist in Zukunft mit einer weiteren Zunahme der CLL-Prävalenz und -Mortalität zu rechnen. In der CLL9-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) wurden erstmals die geriatrischen Parameter hinsichtlich ihres prognostischen Wertes für das Therapieergebnis bei älteren komorbiden CLL-Patienten untersucht. Die geriatrischen Parameter wurden im Rahmen eines prätherapeutischen mehrdimensionalen geriatrischen Assessments (GA) erhoben. Dieses beinhaltete die obligate Erfassung der Komorbidität (CIRS: Cumulative Illness Rating Scale) und, optional die Erfassung der Lokomotion (TUG-Test: Timed Up & Go-Test), der kognitiven Leistungsfähigkeit (DEMTECT-Test: Dementia Detection-Test) sowie die Erfassung des funktionellen Status (IADL Index: Instrumental Activities of Daily Living Index). Die 97 in die Studie aufgenommenen Patienten unterzogen sich einer Therapie mit niedrig-dosiertem Fludarabin ± Darbopoetin alfa. 57 davon erhielten ein vollständiges und 18 ein unvollständiges GA. Die gewonnenen Ergebnisse unterlagen verschiedenen Limitationen, jedoch erwiesen sich bei der Auswertung der Studiendaten schlechte TUG- und DEMTECT-Ergebnisse als prognostisch. Die lokomotorischen und kognitiven Funktionen korrelierten stark mit einem kürzeren Überleben. Die beobachtete prognostische Bedeutung erfordert weitere Untersuchungen des geriatrischen Assessments bei CLL-Patienten, insbesondere im Zusammenhang mit modernen Behandlungsmethoden.

Literaturverzeichnis

1. Auberger J, Greil R (2013). Management of immunosuppression in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Memo.* 6(1):37-40.
2. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG (1999). Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 17(10):3173-3181.
3. Basche M, Barón AE, Eckhardt SG, Balducci L, Persky M, Levin A, Jackson N, Zeng C, Vranas P, Steiner JF (2008). Barriers to enrollment of elderly adults in early-phase cancer clinical trials. *J Oncol Pract.* 4(4):162-8.
4. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, Martínez-Trillos A, Royo C, Navarro A, Pinyol M, Rozman M, Pereira A, Villamor N, Aymerich M, López C, Carrió A, Montserrat E (2014). Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Hematol J.* 99(10):1599-1604.
5. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL (2012). Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 23(8):2166-2172.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1998). Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol.* 42(6):567-584.
7. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Pigué H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 48(1):198-206.
8. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A (2009). Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 373(9674):1532-1542.
9. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, Mountzios G, Peswani N, Porter L, Tanaka TN, Trifirò G, Yang H, Lazo-Langner A (2019). management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 37(15):1336-1351
10. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P (2004). EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer.* 40(15):2201-2216.
11. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P (2007). EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 43(2):258-270.

12. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW (2005). Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 294(6):716-24.
13. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McCreivy J, Clow F, James DF, Hillmen P (2014). Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 371(3):213-223.
14. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Thornton P, Moreno C, Montillo M, Pagel JM, Burger JA, Woyach JA, Dai S, Veizan R, James DF, Brown JR (2019). Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 133(19):2031-2042.
15. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos MV, Bastit L, Ferreira I, Rossi G, Amado RG (2006). Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst*. 98(4):273-284.
16. Coiffier B (2000). The impact and management of anaemia in haematological malignancies. *Med Oncol*. 17(Suppl 1):2-10.
17. Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED (1993). Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc*. 41(1):38-41.
18. Corcoran ME (1997). Polypharmacy in the older patient with cancer. *Cancer Control*. 4(5):419-428.
19. Dale DC (2003). Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment. *J Support Oncol*. 1(4 Suppl 2):11-7.
20. DeBoer MF, Ryckman RM, Pruyn JF, Van den Borne HW (1999). Psychosocial correlates of cancer relapse and survival: a literature review. *Patient Educ Couns*. 37(3):215-230.
21. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M (2015). Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 26(2):288-300.
22. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM (2003). How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 56(3):221-229.
23. Denson AC, Mahipal A (2014). Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. *Cancer Control*. 21(3):209-14.
24. de Rijke JM, Schouten LJ, Schouten HC, Jager JJ, Koppejan AG, van den Brandt PA (1996). Age-specific differences in the diagnostics and treatment of cancer patients aged 50 years and older in the province of Limburg, The Netherlands. *Ann Oncol*. 7(7):677-685.

25. DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, O'Brien S, Montillo M, Tedeschi A, Kantarjian H, Lerner S, Giustolisi R, Keating M (2002). The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer*. 94(6):1721-1730.
26. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, Kimby E, Michallet M, Moreno C, Stilgenbauer S, Montserrat E, European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and 47 Marrow Transplantation (EBMT) (2014). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*, 124(26):3841- 3849.
27. Egrie JC, Browne JK (2002). Development and characterization of darbepoetin alfa. *Oncology (Williston Park)*.16(10 Suppl 11):13-22.
28. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, ESMO Guidelines Working Group (2011). Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 22(Suppl 6): vi50-54.
29. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trnety M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG) (2016). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 17(7):928-942.
30. A. Engelke · C. Müller · M. Hallek (2012). Chronische lymphatische Leukämie. *Onkologe*. 18(12):1115–1119.
31. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L (1998). Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 16(4):1582-1587.
32. Extermann M (2000). Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer*. 36(4):453-471.
33. Extermann M, Meyer J, McGinnis M, Crocker TT, Corcoran MB, Yoder J, Haley WE, Chen H, Boulware D, Balducci L (2004). A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 49(1):69-75.
34. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E; Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (2005). Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 55(3):241-252.
35. Firat S, Byhardt RW, Gore E (2002). Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 54(2):357-364.
36. Firat S, Gore E, Byhardt RW (2003). Do "elderly fit" patients have less comorbidity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 55(5):1166-1168.
37. Fischer, K.; Hallek, M. (2008) Chronische lymphatische Leukämie. best practice

- onkologie. 3(6):26-37.
38. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer KA, Eichhorst B, Böttcher S, Seymour JF, Ghia P, Marlton P, Kneba M, Wendtner CM, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M (2016). Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 127(2):208-215.
 39. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, De Cataldis G, Iannelli A, Bilancia D, Belli M, Massidda B, Piantedosi F, Comella G, De Lena M (2000). Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 18(13):2529-2536.
 40. Freyer G, Geay JF, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin JP, Ganem G, Tubiana-Mathieu N, Gisserot O, Pujade-Lauraine E (2005). Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol*. 16(11):1795-1800.
 41. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM (1999). Association of comorbidity with disability in older women: the women's health and aging study. *J Clin Epidemiol*. 52(1):27-37.
 42. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 59(3):255-263.
 43. Friedrich C, Kolb G, Wedding U, Pientka L; Interdisziplinäre Arbeitsgruppe der DGHO/DGG (2003). Comprehensive geriatric assessment in the elderly cancer patient. *Onkologie*. 26(4):355-60.
 44. Fuchs J, Busch MA, Gößwald A, Hölling H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2013). Körperliche und geistige Funktionsfähigkeit bei Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl*. 56 (5/6):723–732.
 45. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM (2014). Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 370(11):997-1007.
 46. Glaspy J, Jadeja JS, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, Rigas J, Kuter D, Harmon D, Prow D, Demetri G, Gordon D, Arseneau J, Saven A, Hynes H, Boccia R, O'Byrne J, Colowick AB (2001). A dose finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy. *Br J Cancer*. 84(Suppl 1):17-23.
 47. Goede V; Hallek M (2007). Ältere Patienten in klinischen Studien: Neue fitnessadaptierte Konzepte. *Internist*. 48(11):1232-1238.
 48. Goede V, Busch R, Stilgenbauer S, Winter E, Fink AM, Fischer K, Hallek M (2012). Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) is a valuable tool to assess and weigh comorbidity in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the CLL8 trial of

- the German CLL Study Group. *Haematol J*. 97(suppl1): 0154.
49. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, De Guibert S, Ritgen M, Langerak AW, Bieska G, Engelke A, Humphrey K, Wenger M, Hallek M (2013). Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 27(5):1172-1174.
 50. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M (2014a). Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 370(12):1101-1110.
 51. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, Stilgenbauer S, Döhner H, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M (2014b). German CLL Study Group. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematol J*. 99(6):1095-1100.
 52. Goede V, Busch R, Bahlo J, Chataline V, Kremers S, Müller L, Reschke D, Schlag R, Schmidt B, Vehling-Kaiser U, Wedding U, Stilgenbauer S, Hallek M (2016a). Low-dose fludarabine with or without darbeopetin alfa in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: primary results of the CLL9 trial of the German CLL Study Group. *Leuk Lymphoma*. 57(3):596-603.
 53. Goede V, Bahlo J, Chataline V, Eichhorst B, Dürig J, Stilgenbauer S, Kolb G, Honecker F, Wedding U, Hallek M (2016b). Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leuk Lymphoma*. 57(4):789-96.
 54. Grajales-Álvarez R, Martin-Aguilar A, Silva JA, De La Garza-Salazar JG, Ruiz-García E, López-Camarillo C, Marchat LA, La Vega HA (2007). ECOG is as independent predictor of the response to chemotherapy, overall survival and progression-free survival in carcinoma of unknown primary site. *Mol Clin Oncol*. 6(5):643-650.
 55. Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszat LF, Groome PA, Rohland SL (2002). Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 112(11):1988-1996.
 56. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group (2010). Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 376(9747):1164-1174.
 57. Hallek M (2015). Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 90(5): 446-460.
 58. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P,

- Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ (2018). iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 131(25):2745-2760.
59. Hamaker ME, Buurman BM, van Munster BC, Kuper IM, Smorenburg CH, de Rooij SE (2011). The value of a comprehensive geriatric assessment for patient care in acutely hospitalized older patients with cancer. *Oncologist*. 16(10):1403-1412.
 60. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC (2012). The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *Oncologist*. 17(11):1439-1449.
 61. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R (2014a). The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Ann Hematol*. 93(6):1031-1040.
 62. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R (2014b). The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy-a systematic review. *Leuk Res*. 38(3):275-283.
 63. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH (2018). The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 9(5):430-440
 64. Hamblin AD, Hamblin TJ (2008). The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull*. 87(1):49-62.
 65. Hedenus M, Hansen S, Taylor K, Arthur C, Emmerich B, Dewey C, Watson D, Rossi G, Osterborg A; Darbepoetin alfa 990114 Study Group (2002). Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol*. 119(1):79-86.
 66. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, Kramer MH, Schipperus MR, Juvonen E, Taylor K, Belch A, Altés A, Martinelli G, Watson D, Matcham J, Rossi G, Littlewood TJ; Darbepoetin Alfa 20000161 Study Group (2003). Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*. 122(3):394-403.
 67. Heinzl S (2012). Krebs bei Älteren: die therapeutische Herausforderung der Zukunft. *Onkologe*. 18(Suppl 6):1-4.
 68. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, Doubek M, Panagiotidis P, Kimby E, Schuh A, Pettitt AR, Boyd T, Montillo M, Gupta IV, Wright O, Dixon I, Carey JL, Chang CN, Lisby S, McKeown A, Offner F; COMPLEMENT 1 Study Investigators (2015). Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 385(9980):1873-83.
 69. Hofheinz RD, Wörmann BJ, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Meybier T, Rödel C, Scheithauer W, Schmoll HJ, Thaler J (2012). Rektumkarzinom. Leitlinie. *Onkopedia*. Stand September 2012.
<https://repository.publisso.de/resource/fri:6400906/data>

70. Honecker F, Kolb GF (2009). Geriatrische Onkologie. *best practice onkologie*. 4(6):46–54.
71. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (2017). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. (updated April2020)
72. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS (1999). Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 341(27):2061-2067.
73. International CLL-IPI working group (2016). An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 17(6):779-790.
74. Jaffe E S (2009). The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 523-531.
75. Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, Louwman MW, Maas HA, Coebergh JW (2005). Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol*. 55(3):231-240.
76. Javid SH, Unger JM, Gralow JR, Moinpour CM, Wozniak AJ, Goodwin JW, Lara PN Jr, Williams PA, Hutchins LF, Gotay CC, Albain KS (2012). A prospective analysis of the influence of older age on physician and patient decision-making when considering enrollment in breast cancer clinical trials (SWOG S0316). *Oncologist*. 17(9):1180-1190.
77. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 19(2):136-143.
78. Knauf W, Abenhardt W, Dorfel S, Meyer D, Grugel R, Münz M, Hartmann H, Marschner N (2015). Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the prospective tumour registry lymphatic neoplasms. *Hematol Oncol*. 33(1):15-22.
79. Kelm M (2013). Eine komplexe Beziehung. *Herz und Anämie*. *Cardio News*. 16(11-12):16.
80. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, Cornette P, Pepersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, Van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H (2013). Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 24(5):1306-1312.
81. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Grève J, Conings G, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H (2014). Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 32(1):19-26.
82. Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F (2000). Demtect: Ein neues Screeningverfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho*. 26(6):343-347.

83. Kim YJ, Kim JH, Park MS, Lee KW, Kim KII, Bang SM, Lee JS, Kim CH (2011). Comprehensive geriatric assessment in Korean elderly cancer patients receiving chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 137(5):839-847.
84. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Ellis LR, Levitan D, Pardee TS, Isom S, Powell BL (2011). The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J Am Geriatr Soc*. 59(10):1837-1846.
85. Kotasek D, Steger G, Faught W, Underhill C, Poulsen E, Colowick AB, Rossi G, Mackey J; Aranesp 980291 Study Group (2003). Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer*. 39(14):2026-2034.
86. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM (2003). Non-Hodgkin's lymphoma in the Netherlands: results from a population-based registry. *Leuk Lymphoma*. 44(3):451-458.
87. Lawton MP, Brody EM (1969). Assessment of older people: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*. 9(3):179-186.
88. Lichtin A (2005). The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol*. 18(3):433-438.
89. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Apro M (2007). International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer*. 43(1):14-34.
90. Link H, Bokemeyer C (2003). Therapie mit Erythropoetinen in der Onkologie. *Onkologe*. 9(5):473-481
91. Linn BS, Linn MW, Gurel L (1968). Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 16(5):622-626.
92. Littlewood T, Mandelli F (2002). The effects of anemia in hematologic malignancies: more than a symptom. *Semin Oncol*. 29(3 Suppl 8):40-44.
93. Ludwig H, Rai K, Blade J, Dammacco F, Degos L, Itri L, Kyle R, Liso V, Littlewood TJ, Mandelli F, Meloni G, Molica S, Osterborg A, Pangalis GA, San Miguel J, Schmitt B, Voliotis D (2002). Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J*. 3(3):121-130.
94. Mahoney FI, Barthel DW (1995). Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 14:61-65.
95. Mauro FR, Gentile M, Foa R (2002). Erythropoietin and chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*. (Suppl 1):21-31.
96. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF (1992). 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 41(3):237-248.
97. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M (1984). The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*.

- 53(9):2002-2007.
98. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Samoilova O, Novak J, Ben-Yehuda D, Strugov V, Gill D, Gribben JG, Hsu E, Lih CJ, Zhou C, Clow F, James DF, Styles L, Flinn IW (2019). Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20(1):43-56.
 99. Mulligan SP, Gill D, Turner P, Renwick WEP, Latimer M, Mackinlay N, Berkahn L, Simpson DR, Campbell P, Forsyth CJ, Cull G, Harrup R, Sulda M, Best G, Bressel M, Di Iulio J, Kuss BJ (2014). Toxicity is not associated with age or comorbidity score in a randomised study of oral fludarabine and cyclophosphamide and iv rituximab (FCR) as first-line therapy of fit, elderly patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 124(21):4695.
 100. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K (2014). Inzidenz und Überleben bei Leukämien in Deutschland nach aktuellen standardisierten Kategorien. *Bundesgesundheitsbl.* 57(1):93-102.
 101. Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H (2010a). Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know?. *Eur J Cancer.* 46(6):1019-1025.
 102. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, Lacombe D, Monfardini S, Scalliet P, Wildiers H (2010b). EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer.* 46(9):1502-1513.
 103. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, Vonminckwitz G, Johnson CD, Wyld L, Timmer-Bonte A, Bonnetain F, Repetto L, Aapro M, Luciani A, Wildiers H (2011). EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol.* 22(8):1922-1926.
 104. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP (1995). Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc.* 43(2):130-137.
 105. Parks RM, Lakshmanan R, Winterbottom L, Al Morgan D, Cox K, Cheung KL (2012). Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer - a systematic review of literature. *World J Surg Oncol.* 10:88.
 106. Peters A, Döring A, Ladwig KH, Meisinger C, Linkohr B, Autenrieth C, Baumeister SE, Behr J, Bergner A, Bickel H, Bidlingmaier M, Dias A, Emeny RT, Fischer B, Grill E, Gorzelniak L, Hänsch H, Heidbreder S, Heier M, Horsch A, Huber D, Huber RM, Jörres RA, Kääb S, Karrasch S, Kirchberger I, Klug G, Kranz B, Kuch B, Lacruz ME, Lang O, Mielck A, Nowak D, Perz S, Schneider A, Schulz H, Müller M, Seidl H, Strobl R, Thorand B, Wende R, Weidenhammer W, Zimmermann AK, Wichmann HE, Holle R (2011). Multimorbidität und erfolgreiches Altern: Ein Blick auf die Bevölkerung im Rahmen der KORA-Age-Studie [Multimorbidity and successful aging: the population-based KORA-Age study]. *Z Gerontol Geriatr.* 44:41-54.
 107. Podsiadlo D, Richardson S (1991). The timed „Up & Go“: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 39(2):142-148.

108. Pöthig D, Gerdes W, Viol M, Wagner P, Simm A (2011). Biofunktionale Alter(n)sdiagnostik des Menschen. Potenziale und Grenzen. *Z Gerontol Geriat.* 44(3):198-204.
109. Puts MT, Papoutsis A, Springall E, Tourangeau AE (2012a). A systematic review of unmet needs of newly diagnosed older cancer patients undergoing active cancer treatment. *Support Care Cancer.* 20(7):1377-1394.
110. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM (2012b). Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 104(15):1133-1163.
111. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 46(2):219-34.
112. Rai, K.R. (1987) A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, eds. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions.* New York, NY: Liss.S 253-264.
113. Rehse B, Pukrop R (2003). Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta-analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Educ Couns.* 50(2):179–186.
114. Repetto L, Venturino A, Vercelli M, Gianni W, Biancardi V, Casella C, Granetto C, Parodi S, Rosso R, Marigliano V (1998). Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. *Cancer.* 82(4):760-765.
115. Reyes C; Satram-Hoang S, Hoang K, Momin F, Guduru SR, Skettino S (2012). What Is the Impact of Comorbidity Burden On Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients? *Blood.* 120(21):758.
116. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Lee SJ, Miller CB, Rarick MU, Regan DH, Browman GP, Gordon MS; American Society of Clinical Oncology. American Society of Hematology (2002). Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol.* 20(19):4083-4107.
117. Robert - Koch Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.) (2017). *Krebs in Deutschland 2013 – 2014.* 11(1):40-47.
118. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, Spazzafumo L, Mancinelli L, Espinosa E, Rappelli A, Dessì-Fulgheri P (2008). A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 56(10):1926-31.
119. Saß AC, Wurm S, Scheidt-Nave C (2010). Alter und Gesundheit. Eine Bestandsaufnahme aus Sicht der Gesundheitsberichterstattung. *Bundesgesundheitsbl* 53(5):404-416.
120. Schröder KE, Schwarzer R (1997). Bewältigungsressourcen. In: Tesch-Römer C, Salewski C, Schwarz G (Hrsg). *Psychologie der Bewältigung.* Psychologie Verlags Union. Weinheim. S 174–195.
121. Schumacher B (2013). Wie aggressiv soll Krebs im Alter behandelt werden? *Im Focus*

- Onkologie. 16(9):12–15.
122. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP (2018). Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 378(12):1107-1120.
 123. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M (2019). Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 381(5):432-443.
 124. Smith RE Jr, Tchekmedyian NS, Chan D, Meza LA, Northfelt DW, Patel R, Austin M, Colowick AB, Rossi G, Glaspy J (2003). A dose- and schedule-finding study of darbepoetin alpha for the treatment of chronic anaemia of cancer. *Br J Cancer.* 88(12):1851-1858.
 125. Stilgenbauer S, Hallek M (2013). Chronische lymphatische Leukämie. Therapie und genetisches Risikoprofil. *Internist.* 54(2):164–170.
 126. Stilgenbauer S, Furman RR, Zent CS (2015). Management of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 35:164-175
 127. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ (1993). Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet.* 342(8878):1032-1036.
 128. Surbone A, Kagawa-Singer M, Terret C, Baider L (2007). The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper. *Ann Oncol.* 18(4):633-688.
 129. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES (2016). The revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 127(20):2375-90.
 130. Tchekmedyian NS (2002). Anemia in cancer patients: significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology (Williston Park).* 16(9 Suppl 10):17-24.
 131. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, Bowen D, Kay N, Shanafelt T (2008). Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 49(1):49-56.
 132. Trimble EL, Carter CL, Cain D, Freidlin B, Ungerleider RS, Friedman MA (1994). Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer.* 74(Suppl 7):2208-2214.
 133. Tulner LR, van Campen JPCM, Frankfort SV, Koks CHW, Beijnen JH, Brandjes DPM, Jansen PAF (2010). Changes in under-treatment after comprehensive geriatric assessment An observational study. *Drugs Aging.* 27 (10): 831-843.
 134. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, Siena S, Gateley J, Tomita D, Colowick AB, Musil J; Aranesp 980297 Study Group (2002). Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 94(16):1211-1220.
 135. Viardot A (2012). Maligne Lymphome: Klinik, Klassifikation, Therapie und Prognose.

- Radiologe. 52(4):321-329.
136. Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM (2006). Bewegung, körperliche und geistige Mobilität im Alter. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 49(6):558–566.
 137. Vulto AJ, Lemmens VE, Louwman MW, Janssen-Heijnen ML, Poortmans PH, Lybeert ML, Coebergh JW (2006). The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002. Cancer. 106(12):2734-2742.
 138. Waldman E, Potter JF (1992). A prospective evaluation of the cumulative illness rating scale. Aging (Milano). 4(2):171-178.
 139. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Fricke HJ, Sayer HG, Höffken K (2006). Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. J Cancer Res Clin Oncol. 132(10):665-71.
 140. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K (2007). Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 133(12):945-950.
 141. Wedding U. (2010). Möglichkeiten und Grenzen der onkologischen Chemotherapie bei alten Patienten. Internist. 51(3):402–409.
 142. Wedding U (2016) Geriatrisches Assessment in der Urologie. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth MP (Hrsg) Die Urologie. Springer, Heidelberg, S 2273–2280.
 143. Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M, Greil R, Hallek M, Knauf WU, Pritzkuleit R, Schetelig J, Stilgenbauer S, Wörmann B, Zenz T (2019). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie. Onkopedia. Stand April 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@_@guideline/html/index.html
 144. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, Falandry C, Artz A, Brain E, Colloca G, Flamaing J, Karnakis T, Kenis C, Audisio RA, Mohile S, Repetto L, Van Leeuwen B, Milisen K, Hurria A (2014). International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 32(24):2595-2603.
 145. Winkelmann N, Petersen I, Kiehnopf M, Fricke HJ, Hochhaus A, Wedding U (2011). Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol. 137(4):733–738.
 146. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC (2018). Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med. 379(26):2517-2528.
 147. Wurm S, Wiest M, Tesch-Römer C (2010). Theorien zu Alter(n) und Gesundheit. Bundesgesundheitsbl. 53(5):498–503.
 148. Zwiebel JA, Cheson BD (1998). Chronic lymphocytic leukemia: staging and prognostic

factors. *Semin Oncol.* 25(1):42-59.

Veröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse der CLL9 Studie und explizit dieser Untersuchung wurden bereits von Herrn Dr. med. Goede und mir veröffentlicht.

Goede V, Busch R, Bahlo J, Chataline V, Kremers S, Müller L, Reschke D, Schlag R, Schmidt B, Vehling-Kaiser U, Wedding U, Stilgenbauer S, Hallek M (2016). Low-dose fludarabine with or without darbepoetin alfa in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: primary results of the CLL9 trial of the German CLL Study Group. *Leuk Lymphoma*. 57(3):596-603.

Goede V, Bahlo J, Chataline V, Eichhorst B, Dürig J, Stilgenbauer S, Kolb G, Honecker F, Wedding U, Hallek M (2016). Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leuk Lymphoma*. 57(4):789-96.

Appendix

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel für Geriatrisches Assessment [69]	15
Abbildung 2: Studiendesign (mit GA)	18
Abbildung 3: Studienablauf	19
Abbildung 4: Ereignisfreies-Überleben nach GA	37
Abbildung 5: Gesamtüberleben nach GA	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	26
Tabelle 2: Grundcharakteristika der Studienpatienten mit GA	28
Tabelle 3: Prävalenz geriatrischer Merkmale (ungekürzte Form siehe Appendix D) ..	29
Tabelle 4: Korrelation geriatrischer Merkmale mit Alter und untereinander	31
Tabelle 5: Korrelation geriatrischer Merkmale mit Komorbidität (nach Organkategorie)	32
Tabelle 6: Korrelation von Komorbidität und geriatrischen Merkmalen mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit	39
Tabelle 7: Korrelation organspezifischer Komorbidität mit Therapietoxizität und Durchführbarkeit	41
Tabelle 8: Ereignisfreies-Überleben und Gesamtüberleben nach GA	45
Tabelle 9: Adjustiertes Ereignisfreies-Überleben nach GA	47
Tabelle 10: Adjustiertes Gesamtüberleben nach GA	48

A CIRS-Score

Organ-/Systemkategorie	Schweregrad
Herz (ausschließlich)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Hypertonie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Vaskuläres System (Blut, Blutgefäße und -zellen, Milz, Lymphsystem)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Respiratorisches System (Lungen, Bronchien, Trachea unterhalb des Larynx)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Augen, Ohren, Nase, Rachen, Larynx	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Oberer Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Unterer Gastrointestinaltrakt (Dickdarm und Dünndarm; Hernien)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Hepatobiläres System	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Nieren (ausschließlich)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Restlicher Urogenitaltrakt (Ureteren, Blase, Urethra, Prostata, Genitalien)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Muskuloskelettales System (Muskel, Knochen, Haut)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Neurologisches System (Hirn, Rückenmark, Nerven; ohne Demenz)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Endokrinium u. Stoffwechsel (Diabetes, Schilddrüse; Infektionen)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Psychische Erkrankungen / Verhaltensstörungen (inkl. Demenz, Depression)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

0. Keine Komorbidität in diesem Organsystem vorhanden
1. Aktuell milde Erkrankung oder signifikante Erkrankung in der Vergangenheit
2. Moderate Beeinträchtigung/Morbidität und/oder Notwendigkeit einer Basistherapie
3. Schwergradige Erkrankung und/oder konstante und signifikante Beeinträchtigung und/oder schwer zu beherrschende chronische Erkrankung
4. Extrem schwergradige Erkrankung und/oder dringende Therapie erforderlich und/oder Endstadium einer Erkrankung und/oder schwergradige Funktionsbeeinträchtigung

Bei der Erhebung des CIRS-Scores wird jedem der vorgegebenen 14 Organsysteme entsprechend dem Schweregrad der Beeinflussung durch Komorbiditäten ein Einzelscore mit einem Punktwert zwischen 0 und 4 zugeordnet. Liegen mehrere Komorbiditäten innerhalb eines Organsystems vor, wird ausschließlich die schwerwiegendste Erkrankung gewertet. Die Auswertung des CIRS erfolgt unter anderem anhand der Zahl der betroffenen Organsysteme und des Gesamtscores. Der Categoriescore ist die Anzahl der von Komorbiditäten betroffenen Organsysteme. Alleinstehend bildet er nicht die Schwere der Erkrankungen oder den Allgemeinzustand des Patienten ab. Der Gesamtscore wird durch die Addition aller vergebenen Einzelscores gebildet und kann zwischen 0 und 56 liegen. Er gibt eine Orientierung über das Beeinträchtigungsausmaß eines Patienten durch seine Nebenerkrankungen. Welche Organsysteme betroffen und in welchem Maße sie geschädigt sind, wird aus dem Gesamtscore nicht ersichtlich.

B IADL-Index

Das in der CLL9-Studie praktizierte Vorgehen:

Verwenden Sie den folgenden Fragebogen.

Der Patient erhält einen Punkt für jede abgefragte Kompetenz, wenn seine Fähigkeit, die erfragte Funktion zu erfüllen, ein Mindestmaß überschreitet.

Kategorien		Punkte
Telefon	Benutzt Telefon aus eigener Initiative	1
	Wählt einige bekannte Nummern	1
	Nimmt ab, wählt aber nicht selbständig	1
	Benutzt das Telefon gar nicht mehr	0
Einkaufen	Kauft selbständig die meisten Dinge ein	1
	Macht wenige Einkäufe	0
	Benötigt beim Einkaufen Begleitung	0
	Kann nicht einkaufen	0
Kochen	Plant und kocht die nötigen Mahlzeiten selbständig	1
	Kocht nötige Mahlzeiten nur nach Vorbereitung durch Dritte	0
	Kocht selbständig, hält aber benötigte Diät nicht ein	0
	Benötigt vorbereitete und servierte Mahlzeiten	0
Haushalt	Hält Haushalt in Ordnung bzw. benötigt Assistenz bei schweren Arbeiten	1
	Führt selbständig kleine Hausarbeiten aus	1
	Führt kleine Hausarbeiten aus, kann jedoch nicht Sauberkeit aufrecht erhalten	1
	Benötigt Hilfe in allen Haushaltsverrichtungen	1
	Kann keine täglichen Arbeiten im Haushalt mehr ausführen	0
Wäsche	Wäscht sämtliche eigene Wäsche	1
	Wäscht kleine Sachen	1
	Gesamte Wäsche muss fremdorganisiert werden	0
Verkehrsmittel	Benutzt unabhängig öffentliche Verkehrsmittel, eigenes Auto	1
	Bestellt und benutzt das Taxi, aber keine öffentlichen Verkehrsmittel	1
	Benutzt öffentliche Verkehrsmittel in Begleitung	1
	In beschränktem Umfang Fahrten im Taxi oder Auto in Begleitung	0
	Benutzt überhaupt keine Verkehrsmittel mehr	0
Medikamente	Nimmt Medikamente selbständig rechtzeitig, korrekt dosiert ein	1
	Nimmt vorbereitete Medikamente korrekt ein	0
	Kann Medikamente nicht mehr korrekt einnehmen	0
Geldgeschäfte	Regelt Geldgeschäfte selbständig (Budget/ Überweisungen/ Bank)	1
	Erledigt täglich kleine Ausgaben; benötigt Hilfe bei Bankgeschäften	1
	Kann nicht mehr mit Geld umgehen	0

Berechnen Sie die individuelle Punktzahl (Summe der Punkte).

C. DEMTECT-Test

Das in der CLL9-Studie praktizierte Vorgehen:

1. Wortliste

Lesen Sie dem Patienten die Wortliste mit 10 Begriffen langsam vor und bitten Sie ihn, diese zu wiederholen. Zählen Sie die korrekt genannten Begriffe.

Teller – Hund – Lampe – Brief – Apfel – Hose – Tisch – Wiese – Glas – Baum

Lesen Sie dem Patienten die Liste nochmals vor und bitten Sie ihn erneut, so viele Begriffe wie möglich zu nennen und notieren Sie ihre Anzahl. Addieren Sie die Ergebnisse beider Durchgänge. Maximal können insgesamt 20 Begriffe korrekt genannt werden.

2. Zahlenumwandlung

Bitte Sie den Patienten, die folgenden Ziffern in Worte umzuwandeln und umgekehrt.

209, 4054, sechshunderteinundachtzig, zweitausendsiebenundzwanzig

Erfassen Sie die Gesamtzahl der korrekten Antworten (max. 4).

3. Kontextdenken:

Bitte Sie den Patienten, so viele Dinge wie möglich zu nennen, die im Supermarkt gekauft werden können. Zählen Sie jedes Element, das vom Patienten innerhalb von 1 Minute genannt wird. Erfassen Sie die Gesamtzahl der benannten Begriffe (max. 30).

4. Numerische Reihenfolge

Lesen Sie dem Patienten die folgenden Zahlenfolgen vor und bitten Sie ihn, diese stets in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Nach jeder korrekten Antwort wird die nächstlängere Zahlenfolge aus Block 1 genannt. Im Falle eines Fehlers, bekommt der Patient einen zweiten Versuch mit einer Zahlenfolge gleicher Länge aus Block 2. Wird diese Zahlenfolge aus Block 2 richtig umgekehrt wiedergegeben, folgt darauf die nächstlängere Zahlenfolge erneut aus Block 1. Ist die Antwort beim zweiten Versuch jedoch weiterhin fehlerhaft, endet die Aufgabe.

Block 1: 7-2, 4-7-9, 5-4-9-6, 2-7-5-3-6, 8-1-3-5-4-2,

Block 2: 8-6, 3-1-5, 1-9-7-4, 1-3-5-4-8, 4-1-2-7-9-5.

Maßgebend für die Punktwertung ist die längste korrekt rückwärts wiedergegebene

Zahlenfolge (max. 6).

5. Wortliste

Bitte Sie den Patienten, die ihm noch erinnerlichen Begriffe aus Aufgabe 1 zu wiederholen. Es können maximal 10 Punkte erreicht werden.

Testauswertung

Die Testwerte werden umkodiert und aufsummiert, sodass eine altersunabhängige Einstufung möglich ist. Vergleichen Sie die berechnete Punktzahl mit Referenzwerten.

< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	Punkte
1. Wortliste		
< 8	< 7	0
8-10	7-8	1
11-12	9-10	2
> 12	> 10	3
2. Zahlenumwandlung		
0	0	0
1-2	1-2	1
3	3	2
4	4	3
3. Kontextdenken		
0-12	0-5	0
13-15	6-9	1
16-19	10-15	2
> 19	> 15	4
4. Numerische Reihenfolge		
0	0	0
2-3	2	1
4	3	2
> 4	> 3	3
5. Wortliste		
0	0	0
1-3	1-2	1
4-5	3-4	2
> 5	> 4	5

D Tabelle 3 (ungekürzt): Prävalenz geriatrischer Merkmale

	Patienten n=75*
CIRS Gesamtwert^a, n (%)	
Median (Spektrum) [in Punkten]	5 (0-23)
≤ 6 Punkte	48 (64)
> 6 Punkte	27 (36)
CIRS Kategoriewert^b, n (%)	
< 2 Punkte	23 (31)
≥ 2 Punkte	52 (69)
≥ 3 Punkte	14 (19)
TUG-Test^c, n (%)	
Median (Spektrum) [in Sekunden]	12 (5-60)
≤ 10 Sekunden	28 (37)
11 - 19 Sekunden	22 (29)
≥ 20 Sekunden	14 (19)
Daten nicht vorhanden	11 (15)
DEMTECT-Test^d, n (%)	
Median (Spektrum) [in Punkten]	14 (4-18)
> 12 Punkte	38 (51)
9 - 12 Punkte	15 (20)
< 9 Punkte	7 (9)
Daten nicht vorhanden	15 (20)
IADL-Index^e, n (%)	
Median (Spektrum) [in Punkten]	8 (0-8)
8/ ≥ 5 Punkten	61 (81)
< 8/5 Punkten	14 (19)
Daten nicht vorhanden	0 (0)

D Tabelle 3 (ungekürzt): Prävalenz geriatrischer Merkmale (abgeschlossen)

	Patienten n=75*
CIRS Organ-/Systemkategorie, n (%)	
Herz	30 (40)
Hypertonie	47 (63)
Vaskuläres System	27 (36)
Respiratorisches System	19 (25)
Augen, Ohren, Nase, Rachen,	4 (5)
Oberer Gastrointestinaltrakt	7(9)
Unterer Gastrointestinaltrakt	4(5)
Hepatobiliäres System	4(5)
Niere	62 (83)
Restlicher Urogenitaltrakt	10(13)
Muskuloskelettales System	19 (25)
Endokrinium und Stoffwechsel	27 (36)
Neurologisches System	14 (19)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (15)

Abkürzungen: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale; TUG - Timed Up-and-Go; DEMTECT - Dementia Detection; IADL - Instrumental Activities of Daily Living

* = Anzahl der CLL 9-Studienteilnehmer mit vorhandenen GA-Ergebnissen

a Ein erhöhter CIRS-Gesamtwert reflektiere eine erhöhte Komorbiditätslast.

b Ein erhöhter CIRS-Kategoriewert reflektieren eine schwerwiegendere Komorbidität.

c Eine langsamere Ausführung des TUG-Tests reflektiert eine beeinträchtigte Lokomotivfunktion.

d Ein niedriges DEMTECT-Test-Ergebnis reflektiert eine beeinträchtigte kognitive Funktion.

e Ein niedriger IADL-Index-Wert reflektiert eine beeinträchtigte Gesamtfunktion.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.