

**Interdisziplinäres Screening und Assessment zur Etablierung altersgerechter
Behandlungskonzepte in der Onkogeriatrie:
Ein interdisziplinäres Projekt der Altersmedizin, Pharmakologie & Onkologie**

Zwischenbericht März 2017

Zur Vorlage bei der Herbert-Worch-Stiftung

Das Ziel unseres Projekts ist die Verbesserung der Therapieentscheidung bei Krebspatienten im Alter. Zwei verschiedene onkogeriatrische Score-Systeme zur Vorhersage therapie-assoziiertes Toxizität wurden für diese Patientengruppe in der Vergangenheit publiziert: Der **CRASH-Score** (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients-Score) und der **CARG-Score** (Cancer and Ageing Research Group-Score). Diese beiden onkogeriatrischen Score-Systeme möchten wir hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft und ihres Nutzens evaluieren.

Wie im Zwischenbericht vom September 2015 erläutert, zeigte unsere Pilotstudie Diskrepanzen zwischen der Einschätzung der onkogeriatrischen Score-Systeme CARG und CRASH, sowie zwischen der Einschätzung der Ärzte und der Score-Systeme. Aus diesem Grund entschieden wir uns dazu, diese Unterschiede, sowie die tatsächliche Vorhersagekraft der Score-Systeme und des Arztes in einer **zweiten Studienphase** anhand eines größeren Patientenkollektivs von 100 Patienten genauer zu untersuchen.

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums der Ethik-Kommission der Universität Bonn, begannen wir Ende November 2015 planmäßig mit der Rekrutierung für die zweite Studienphase. Um die Übereinstimmung zwischen den Vorhersagen zu analysieren, wurden bei den Patienten beide Score-Systeme erhoben, sowie die Einschätzung des Arztes hinsichtlich des Therapierisikos erfasst. Zur Evaluierung der Vorhersagekraft der Score-Systeme, wurde zudem die tatsächlich auftretende Toxizität mittels eines Symptomfragebogens und mittels einer retrospektiven Durchsicht der Patientenakten nachverfolgt.

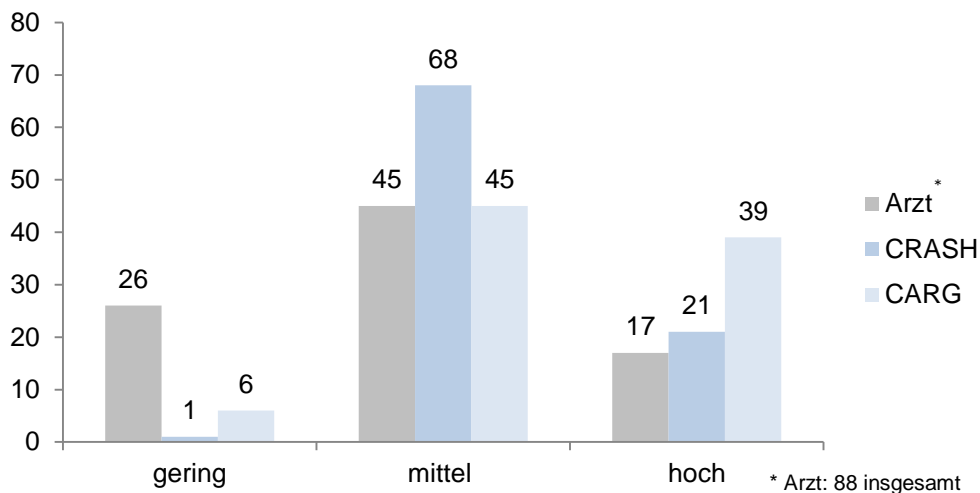
Von November 2015 bis Anfang März 2017 rekrutierten wir insgesamt **90 Patienten**. Bei bisher 51 Patienten konnten wir die Nachverfolgung des Therapieverlaufs komplett abschließen. Im März 2017 führten wir eine Interimsanalyse der bisherigen Daten durch.

Ergebnisse Interimsanalyse

Vergleich der Vorhersagen von CRASH, CARG und Arzt

Wie schon in der Pilotstudie, zeigte auch unsere Interimsanalyse mit 90 Patienten, dass der CARG, der CRASH und der Arzt unterschiedliche Vorhersagen für das Toxizitätsrisiko der Patienten treffen (siehe Abbildung 1).

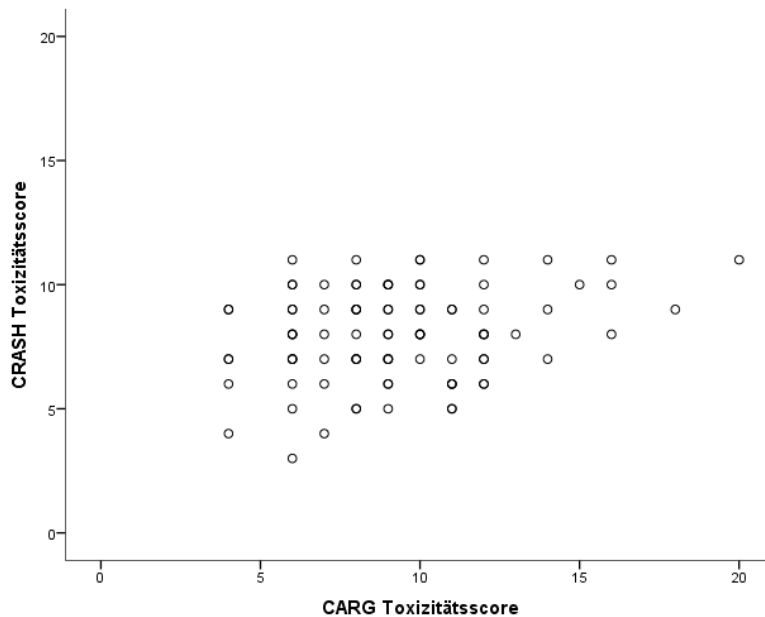
Abb. 1 Anzahl der Patienten in geringer, mittlerer und hoher Risikogruppe laut CRASH, CARG oder Arzt



Die Analyse mittels Chi-Quadrat Test ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Vorhersagen der Score-Systeme untereinander (Exakter Test nach Fisher, zweiseitig: 0.704). Auch zwischen der Vorhersage des Arztes und den Score-Systemen zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge; weder zum CARG Score (Exakter Test nach Fisher, zweiseitig: 0.403) noch zum CRASH Score (Exakter Test nach Fisher, zweiseitig: 0.690).

In einer Korrelationsanalyse wurde weiterhin die Stärke des Zusammenhangs zwischen den CRASH und CARG Toxizitätsscores untersucht (siehe Abbildung 2). Der niedrige Spearman Rangkorrelationskoeffizient von 0.191 ergab eine nur geringe Korrelation der Score-Systeme. Außerdem war die Korrelation nicht statistisch signifikant (p Wert 0.071).

Abb. 2 Korrelation der CARG und CRASH Toxizitätsscores



Aussagekraft der Vorhersagen

Bezüglich der Frage, welcher Score die tatsächlich auftretende Toxizität besser vorhersagt, konnten wir bisher die Daten von **51 Patienten** analysieren. Eine Interimsanalyse der Toxizitätsdaten mittels Chi-Quadrat Test deutet darauf hin, dass der **CARG Score das Risiko für das Auftreten schwerer Toxizität besser vorhersagen kann**, als der kombinierte CRASH Score. Demgegenüber können die Untergruppen des CRASH Scores für hämatologische bzw. nicht-hämatologische Toxizität, das Auftreten hämatologischer bzw. nicht-hämatologischer Toxizität gut vorhersagen. Diese Schlussfolgerungen sind allerdings durch die geringe Fallzahl nur erste Hinweise, genauere Aussagen sind erst in der finalen Auswertung möglich.

Die Ergebnisse der Studie wurden in den letzten Monaten auf mehreren nationalen und internationalen Konferenzen präsentiert. Zum einen wurden die Ergebnisse der Studie im Februar 2016 auf dem Deutschen Krebskongress in Berlin vorgestellt. Zum anderen wurden sie im Herbst 2016 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie in München und dem Kongress der International Society of Geriatric Oncology in Mailand präsentiert (siehe Anhang). Im März 2017 konnten wir das Projekt auf dem Kongress „Quality of Cancer Care“ in Berlin vorstellen.

Beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie konnte unser Projekt den **Posterpreis für das innovativste Projekt 2016** gewinnen.

Fazit

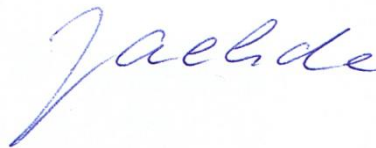
Die Rekrutierung der Studienphase II verlief erfolgreich: Es gelang uns in den letzten Monaten, die geplante Patientenzahl zu 90 % zu erreichen. Außerdem konnten wir in einer Interimsanalyse die aus der Pilotstudie gewonnene These bestätigen, dass CRASH, CARG und Arzt unterschiedliche Vorhersagen für das Toxizitätsrisiko treffen.

Ausblick

Voraussichtlich im Mai 2017 werden wir unser Ziel von 100 Patienten erreichen und die letzten Patienten in die Studie einschließen. In den folgenden 6 Monaten erheben wir die restlichen Daten des Therapieverlaufs und werten anschließend die finalen Daten aus. Danach erfolgt die weitere sinnvolle Projektplanung zur Implementierung und Umsetzung der Studienergebnisse in den klinischen Alltag. Im September 2017 werden wir das Projekt zudem auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie in Frankfurt vorstellen.



Prof. Dr. med. A.H. Jacobs



Univ.-Prof. Dr. U. Jaehde



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

Anhang

Abstract SIOG Konferenz 2016

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

Imke Ortland¹, Monique T. Mendel¹, Michael Kowar², Yon-Dschun Ko^{3#}, Andreas H. Jacobs^{2#}, Ulrich Jaehde^{1#}

¹ Institute of Pharmacy, Clinical Pharmacy, University of Bonn, Bonn, Germany

² Department of Geriatrics and Neurology Johanniter Hospital Bonn, Bonn, Germany

³ Department of Oncology and Hematology, Johanniter Hospital Bonn, Bonn, Germany

equal contribution

Introduction

Decisions on the treatment of elderly cancer patients are particularly challenging due to high inter-individual variability of co-morbidity and frailty, as well as age-associated physiological alterations. Therefore, a tool for supporting and guiding individual onco-geriatric benefit-risk assessments could be valuable in the treatment of these patients. Two promising score systems for predicting chemotherapy-associated toxicity in elderly cancer patients were recently developed. However, they have not been broadly used in clinical routine so far.

Objectives

We aim at profoundly assessing both published onco-geriatric score systems for clinical use in the future. First, our goal was to assess the feasibility and potential of the two score systems in a pilot study. Our next step will be the comparison of both scores regarding their predictive performance of therapy risks.

Methods

The two possible tools for toxicity prediction in elderly cancer patients are the CARG score (Cancer and Ageing Research Group [1]) and the CRASH score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients [2]). They combine different geriatric and oncological parameters (for instance functional abilities or treatment modalities) and stratify patients into different risk categories regarding chemotherapy-related toxicity. In the pilot study we recruited cancer patients ≥ 70 years and performed the CARG and CRASH score before starting systemic cancer treatment. The feasibility and potential of the two score systems were assessed by comparing the score results with each other as well as the physicians' therapy decisions with the score results. Furthermore, the necessary time for patient interviews was evaluated and patient-reported symptoms were analyzed for toxicity evaluation (PRO-CTCAE [3]).

Results

In the pilot study we recruited 20 elderly cancer patients. The results of both scores differed from the physician's assessment by predicting a higher chemotherapy-associated toxicity (CRASH Combined Score 10% vs CARG 15% vs Physicians 90% of patients in the low toxicity risk prediction category). The results revealed a discrepancy in risk predictions between the two score systems. Additionally, the analysis indicated that the interview of the CARG score can be performed much faster than the one of the CRASH score (mean 3.3 min vs 27.1 min). The correlation between patient-reported toxicity and the scores' or physicians' predictions remains to be further analyzed on a larger scale.

Conclusion

The pilot study indicates the feasibility and potential of an onco-geriatric assessment to improve cancer therapy in the elderly. However, the results also clearly demonstrate the importance of further evaluating which one of the score systems predicts chemotherapy-associated toxicity better.

In the future, the score with higher predictive performance may be implemented in clinical routine for improving onco-geriatric therapy decisions or may serve as a stratification tool in clinical studies.

References

- [1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3457-65.
- [2] Extermann M et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) Score. *Cancer* 2012; 118:3377-86.
- [3] Basch E et al. Use of patient-reported outcomes to improve the predictive accuracy of clinician-reported adverse events. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1808-1810.

Abstract DGG Konferenz 2017

Can onco-geriatric score-systems predict chemotherapy-associated risks in elderly cancer patients? A comparison of risk predictions

Imke Ortlund¹, Michael Kowar², Yon-Dschun Ko^{3#}, Ulrich Jaehde^{1#}, Andreas H. Jacobs^{2#}

¹ Institute of Pharmacy, Clinical Pharmacy, University of Bonn, Bonn, Germany

² Department of Geriatrics and Neurology Johanniter Hospital Bonn, Bonn, Germany

³ Department of Oncology and Hematology, Johanniter Hospital Bonn, Bonn, Germany

equal contribution

Introduction

Due to physiological alterations and comorbidity, a benefit-risk assessment for systemic cancer therapy regimens is particularly challenging in elderly cancer patients. Recently, two promising oncogeriatric score-systems were developed for risk prediction of chemotherapy-associated toxicity in elderly cancer patients: the CARG score (Cancer and Ageing Research Group) [1] and the CRASH score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [2]. However, in clinical routine, they have not yet been evaluated sufficiently.

Objectives

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

Methods

The CARG and CRASH score combine different geriatric and oncological parameters, stratifying patients into different risk categories of chemotherapy-associated toxicity. We assessed both scores in cancer patients ≥ 70 years before start of treatment and captured physician's prediction of therapy risk. An interim analysis of 90 patients was carried out. We

investigated the consistency of predictions using the Chi-Square test and Spearman correlation analysis.

Results

No significant relationships were found - neither between the CARG and the CRASH score, nor when physician's predictions were compared to both scores (Fisher's exact test, two-sided: 0.704, 0.403, 0.690; respectively). The Spearman correlation coefficient of both scores indicated only low correlation (0.191; p value 0.071).

Conclusion

The interim analysis indicates a discrepancy of risk predictions between the scores as well as between the physician's risk prediction and the scores.

Therefore, future investigations will focus on the predictive performance of both scores for actual toxicity and symptom load during chemotherapy.

References

- [1] Hurria A et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3457-65.
- [2] Extermann M et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) Score. *Cancer* 2012; 118:3377-86.