

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

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Julia Maria Thevißen

aus

Wiesbaden

Bonn 2025

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Gutachter / Betreuer: Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Gutachter: Prof. Dr. Andreas H. Jacobs

Tag der Promotion: 20. April 2026

Erscheinungsjahr: 2026

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen von Herzen danken, die mich während der Entstehung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Ulrich Jaehde, für das entgegengebrachte Vertrauen, die Überlassung eines spannenden und bedeutenden Promotionsthemas sowie die stets motivierende und engagierte Betreuung. Die anregenden und konstruktiven Diskussionen haben die Arbeit maßgeblich bereichert – dafür danke ich Ihnen sehr herzlich.

Ebenso möchte ich Prof. Dr. Andreas Jacobs herzlich danken – für die Mitwirkung an diesem Projekt, seine anhaltende Begeisterung und Unterstützung sowie das Vertrauen, das er mir entgegengebracht hat. Auch für die Bereitschaft, das Koreferat zu übernehmen, danke ich Ihnen sehr.

Mein aufrichtiger Dank geht ebenso an Prof. Dr. Yon-Dschun Ko, der mit seiner Unterstützung und seinem Engagement wesentlich zum Gelingen des Projekts beigetragen hat. Ihm danke ich auch für das Vertrauen, das Projekt am Johanniter-Krankenhaus umsetzen zu dürfen, sowie für seine Mitwirkung in der Prüfungskommission.

Prof. Dr. Gerd Bendas danke ich ebenfalls sehr herzlich für seine Mitwirkung in der Prüfungskommission.

Ein großes Dankeschön richte ich an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Johanniter-Krankenhauses Bonn – für die freundliche Aufnahme, ihr Interesse an dem Projekt und ihre tatkräftige Unterstützung trotz des oft herausfordernden Klinikalltags.

Mein tief empfundener Dank gilt den Patientinnen und Patienten, die trotz ihrer belastenden Lebenssituation bereitwillig an der Studie teilgenommen haben. Die offenen Gespräche und das mir entgegengebrachte Vertrauen haben mich sehr bewegt.

Darüber hinaus danke ich Frau Lara Hansen herzlich für ihre engagierte Unterstützung bei der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten sowie für die gute Zusammenarbeit. Ebenso danke ich Dr. Marie-Therese Schmitz für ihre hilfreiche Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank der Herbert-Worch-Stiftung für die finanzielle Förderung dieses Projekts.

Herzlichen Dank an meine Kolleginnen und Kollegen aus dem Arbeitskreis Klinische Pharmazie sowie dem Pharmazeutischen Institut. Auch meinen Freundinnen und Freunden, die mich während der Promotion begleitet und unterstützt haben, danke ich sehr.

Für das Gelingen dieser Arbeit waren Mut, Zuversicht und Ausdauer erforderlich. Eigenschaften, die ich teilweise nur durch die wichtigsten Menschen in meinem Leben aufbringen konnte. Deshalb möchte ich mich ganz besonders bei ihnen bedanken.

An erster Stelle danke ich meiner Familie: meinen Eltern, die mich bedingungslos unterstützen und immer für mich da sind. Auch meinen Geschwistern, Sophia und Christoph, bin ich von Herzen dankbar, denn sie begleiten mich schon mein ganzes Leben, sind mir stets eine wichtige Stütze und haben mich immer wieder ermutigt, meinen Weg weiterzugehen.

Zuletzt danke ich Maximilian, den ich an meinem ersten Tag am Pharmazeutischen Institut kennengelernt und anschließend lieben gelernt habe. Aus dieser Begegnung ist etwas ganz Besonderes entstanden – er begleitet mich seitdem jeden Tag und unterstützt mich in allen Lebenslagen.

Ich danke euch allen von Herzen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ältere Krebspatienten	1
1.2	Polymedikation und Arzneimittelrisiken bei älteren Krebspatienten.....	2
1.3	Medikationsanalyse und pharmazeutische Betreuung von älteren Krebspatienten ..	4
1.4	Symptomberatung	5
1.5	Interprofessionelle Zusammenarbeit	5
1.6	Geriatrisches Assessment	6
1.7	Onkogeriatrische Scores	8
1.8	Risikoadaptierte Betreuung	9
1.9	Ressourcen im Gesundheitswesen	10
2	Ziel.....	12
3	Methoden	13
3.1	Studienaufbau.....	13
3.2	Modellentwicklung	13
3.3	Rekrutierung	15
3.4	Dokumentation	15
3.5	Datenschutz, Datenverarbeitung und rechtliche Aspekte.....	16
3.6	Studienablauf.....	16
3.7	Patientenstratifizierung	18
3.8	Interventionskomponenten	21
3.9	Endpunkte.....	23
3.9.1	Primärer Endpunkt	23

3.9.2	Sekundäre Endpunkte	26
3.10	Datenanalyse	32
3.10.1	Deskriptive Statistik	32
3.10.2	Wirksamkeit der Intervention	33
3.10.3	Fallzahlplanung	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Entwicklung des IrMa-Modells	36
4.2	Rekrutierung und Stratifizierung der Patienten	37
4.3	Patientencharakteristika	38
4.3.1	Arzneimittel	41
4.3.2	CARG-Score	43
4.4	Interventionskomponenten	45
4.5	Endpunkte	49
4.5.1	Primärer Endpunkt	49
4.6	Sekundäre Endpunkte	54
4.6.1	Toxizität	54
4.6.2	Patientenberichtete Symptomlast	57
4.6.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	61
4.7	Wirksamkeit der Intervention	62
4.7.1	Evaluation der Risikofaktoren	62
4.7.2	Nicht-Unterlegenheitsanalyse	63
4.7.3	Verallgemeinerte Schätzgleichung	66
5	Diskussion	69
5.1	Aufbau der Studie	69
5.1.1	Modellentwicklung	69

5.1.2	Studiendesign	70
5.1.3	Patientenpopulation.....	71
5.1.4	Therapieverlauf	72
5.2	Interventionskomponenten	73
5.2.1	Medikationsanalyse.....	73
5.2.2	Symptomberatung.....	75
5.3	Primärer Endpunkt.....	76
5.3.1	Machbarkeit	76
5.3.2	Akzeptanz	79
5.4	Sekundäre Endpunkte.....	80
5.4.1	Toxizität.....	80
5.4.2	Symptomlast.....	83
5.4.3	Lebensqualität	86
5.4.4	Evaluation der Risikofaktoren.....	86
5.5	Ausblick.....	89
6	Zusammenfassung	92
7	Literaturverzeichnis.....	94
8	Anhang	111

Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ABP	Arzneimittelbezogene Probleme
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CARG	Cancer and Aging Research Group
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CRASH	Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRKS	Deutsches Register für Klinische Studien
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
FLOT	Folinat, Fluorouracil, Oxaliplatin, Docetaxel
FOLFIRI	Folinat, Fluorouracil, Irinotecan
FORTA	Fit for The Aged
GA	Geriatrisches Assessment
GEE	Generalized estimating equations
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
iABP	Interventionsbedürftige arzneimittelbezogenen Probleme
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IMBIE	Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie
IMVP	Ifosfamid, Methotrexat, Procarbacin, Vincristin
IQA	Interquartilsabstand
IrMa	interprofessionellen risikoadaptierten Medikationsmanagements bei älteren Krebspatienten
KI	Konfidenzintervall
MAI	Medication Appropriateness Index
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
pABP	Potenzielle arzneimittelbezogenen Probleme
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIM	Potentiell inadäquate Medikation
PRO	Patient-Reported Outcomes
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
R-CHOP	Rituximab- Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n)
SA	Standardabweichung
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

VI

UAE Unerwünschte Arzneimittelereignisse

UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkung

VAS Visuelle Analogskala

WHO Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Kategorien des CARG-Scores und zugehörige Punkte [101].....	20
Tabelle 3-2: Allgemeine Definitionen der CTCAE-Grade gemäß dem National Cancer Institute	26
Tabelle 3-3: Erfasste Arten von Toxizität im Verlauf der Therapie	27
Tabelle 3-4: PRO-CTCAE Items mit zugehörigen Attributen	28
Tabelle 3-5: Dimensionen des EQ-5D-5L-Fragebogens mit zugehörigen Dekrementen zur Berechnung der Indexwerte	31
Tabelle 4-1: Multiple logistische Regression zur Beschreibung des Einflusses von Kovariaten auf das Auftreten einer schweren chemotherapieassoziierten Toxizität CTCAE \geq Grad 3	37
Tabelle 4-2: Patientencharakteristika der Niedrigrisikopatienten (n = 40) und der Hochrisikopatienten (n = 56)	39
Tabelle 4-3: Krebsbezogene Patientencharakteristika der Niedrigrisikopatienten (n = 40) und der Hochrisikopatienten (n = 56)	40
Tabelle 4-4: Arzneimittelklassen vor Beginn der Tumorthherapie nach Ebene 1 und 2 des ATC- Systems (n=397).....	41
Tabelle 4-5: Die 16 häufigsten Arzneistoffe vor Beginn der Tumorthherapie (n=197)	42
Tabelle 4-6: CARG-Score-Kategorien der Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten	44
Tabelle 4-7: Interventionsbedürftige ABP (n = 230) nach Kategorien	46
Tabelle 4-8: Therapieregime und angepasste Symptomberatung der Patienten (n = 29) mit hohem CARG-Score (\geq 10 Punkte), die eine Symptomberatung erhielten.....	47
Tabelle 4-9: Patientenberichtete Symptomlast vor Tumorthherapie (Baseline) nach PRO-CTCAE Composite Grades (n = 29) für alle Patienten mit Symptomberatung	48
Tabelle 4-10: Beobachtung von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten: Therapieabschluss, Therapieabbruch, Verlust für die Nachbeobachtung und Mortalität.....	48

Tabelle 4-11: Umsetzung der Interventionskomponenten: Erstgespräch, Medikationsanalyse und Symptomberatung	49
Tabelle 4-12: Dauer (in Minuten) der Interventionskomponenten: Erstgespräch; Medikationsanalyse; Symptomberatung	50
Tabelle 4-13: Umsetzungsrate der Lösungsvorschläge für iABP	51
Tabelle 4-14: Kummulative Inzidenz der Toxizität mit CTCAE-Grad ≥ 3 bei Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten im ersten Therapiezyklus	55
Tabelle 4-15: Kummulative Inzidenz der Toxizität mit CTCAE-Grad ≥ 3 bei Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten über den gesamten Therapieverlauf.....	56
Tabelle 4-16: Prävalenz der patientenberichteten Symptome nach PRO-CTCAE bei allen Patienten vor Chemotherapie (n = 96)	57
Tabelle 4-17: Kummulative Inzidenz der Symptomlast während des ersten Therapiezyklus nach PRO-CTCAE-Grad 3, baseline-adjustierte „Composite-Grades“	58
Tabelle 4-18: Kummulative Inzidenz der Symptomlast während des gesamten Therapieverlaufs nach PRO-CTCAE-Grad 3, baseline-adjustierte „Composite-Grades“	58
Tabelle 4-19: Mittlere Anzahl schwerer Symptome von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten nach PRO-CTCAE-Grad 3 im Verlauf der Therapie	59
Tabelle 4-20: Kappa-Werte für die Übereinstimmung zwischen Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) und Symptomlast (PRO-CTCAE-Grad = 3)	60
Tabelle 4-21: Mittelwerte und Standardabweichung des „EQ-5D Health State Index“ von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten über die verschiedenen Behandlungszyklen	61
Tabelle 4-22: Mittelwerte und Standardabweichung des „EQ-5D VAS-Scores“ von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten über die verschiedenen Behandlungszyklen	62
Tabelle 4-23: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalysen zur Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten chemotherapieassoziiertes Toxizität unter	

Verwendung von Daten aus der historischen Kohorte und der IrMa-Kohorte im Vergleich	63
Tabelle 4-24: Vergleich der Nichtunterlegenheit in der Gesamtoxizität, hämatologischen Toxizität und nicht-hämatologischen Toxizität nach CTCAE Grad ≥ 3 zwischen Zyklus 1 und dem gesamten Therapieverlauf.....	64
Tabelle 4-25: Vergleich der Nichtunterlegenheit in der patientenberichteten Symptomlast mit PRO-CTCAE-Grad 3 zwischen Zyklus 1 und dem gesamten Therapieverlauf....	65
Tabelle 4-26: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell A zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf	66
Tabelle 4-27: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell B zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf	67
Tabelle 4-28: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell C zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf	68
Tabelle 4-29: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell D zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des IrMa-Modells	14
Abbildung 3-2: Zeitlicher Ablauf der Rekrutierung, Intervention und Endpunkterhebung	17
Abbildung 4-1: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung	38
Abbildung 4-2: Verteilung des CARG-Scores zur Vorhersage der Toxizität in der gesamten Patientenkohorte (n = 96)	43
Abbildung 4-3: Vergleich der patientenberichteten schweren Symptomlast (PRO-CTCAE-Grad = 3) und der von Ärzten berichteten schweren Toxizität (CTCAE-Grad \geq 3; n = 96)	60

Vorbemerkung

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit weitgehend auf die Verwendung der weiblichen Form verzichtet. Entsprechende männlichen Formulierungen schließen das weibliche Geschlecht mit ein.

Die Autorin dieser Arbeit hat sich darüber hinaus bemüht, die Urheberrechte aller verwendeten Texte zu beachten.

1 Einleitung

1.1 Ältere Krebspatienten

Aufgrund der demographischen Entwicklung nimmt die Zahl der Krebspatienten zu. Die Krebsinzidenz in Deutschland wird im Jahr 2030 voraussichtlich bei ca. 23 % liegen [1]. Vor allem bei den über 60-Jährigen steigt die Zahl der Krebsneuerkrankungen an [1,2]. Aufgrund möglicher Komorbidität und des beeinträchtigten funktionellen Status der älteren Bevölkerung kann die Krebstherapie dieser Patientengruppe eine Herausforderung darstellen [3,4]. Ältere Krebspatienten sind in klinischen Studien im Allgemeinen unterrepräsentiert. Dies liegt vor allem an studienimmanenten Einschränkungen wie dem chronologischen Alter und Begleiterkrankungen [5–7]. Bereits vor der Krebsdiagnose leiden ältere Patienten häufig an kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, aber auch die zerebrovaskulären Erkrankungen, Arthritis und Diabetes sind in der älteren Bevölkerung häufig verbreitet [8]. Im Laufe des Lebens und mit zunehmendem Alter verändern sich verschiedene physiologische und pharmakokinetische Prozesse [9].

Mit steigendem Alter nimmt der Gesamtkörperfettanteil zu, die Muskelmasse und der Anteil des Gesamtkörperwassers ab. Dadurch verändert sich die Verteilung von Arzneistoffen im Körper [10]. Hydrophile Arzneistoffe weisen ein kleineres Verteilungsvolumen auf, was zu einer Verstärkung der Wirkung führen kann. Lipophile Arzneistoffe werden durch den erhöhten Körperfettanteil verzögert ausgeschieden und reichern sich an [9]. Auch die Magenmotilität und Magensaftsekretion ist vermindert, was zu einer verzögerten Magenentleerung führt und den pH-Wert im Magen erhöht. Dadurch kann es zu einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von Arzneistoffen kommen [9]. Aufgrund einer reduzierten homöostatischen Kapazität und physiologischer Reserven (z. B. Knochenmarkreserven) sind ältere Patienten anfälliger für chemotherapieassoziierte Toxizität [11].

Eine der wichtigsten physiologischen Veränderungen, die auch die Arzneimittelwirkung beeinflusst, ist die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, da sowohl der renale Blutfluss als auch die Nierenmasse mit zunehmendem Alter abnehmen. Die daraus resultierende Einschränkung der Nierenfunktion führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit und damit zu

höheren Plasmakonzentrationen von Arzneistoffen und einer Wirkungsverstärkung bis hin zur Toxizität [11].

Darüber hinaus ist bei älteren Menschen die hepatische Clearance vermindert, da sowohl die Lebermasse als auch der hepatische Blutfluss abnehmen, was die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln mit hohem First-Pass-Effekt erhöht, während die Aktivierung von Prodrugs vermindert sein kann [11].

Auch die Pharmakodynamik ist bei älteren Patienten verändert, was die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln beeinflusst. In vielen Fällen erhöht sich die Sensitivität gegenüber Arzneistoffen durch Veränderungen der Rezeptoraffinitäten, der Signaltransduktion oder des Neurotransmittermetabolismus [12]. Bei älteren Patienten treten häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, was u. a. auf die erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen ist [12]. Anticholinerge Effekte treten häufiger auf, da die Anzahl der cholinergen Neuronen abnimmt [12]. Das chronologische Alter ist jedoch nicht immer ein Indikator für den physiologischen Abbau, da Altern ein sehr individueller und multidimensionaler Prozess ist [13].

Mit zunehmendem Alter und der damit einhergehenden Komorbidität steigt häufig die Anzahl an Arzneimitteln, die Patienten bereits vor der Krebsdiagnose einnehmen. Rund 42 % der über 65-Jährigen in Deutschland nehmen fünf oder mehr verschreibungspflichtige Arzneimittel ein. Dabei sind rezeptfreie Arzneimittel noch nicht berücksichtigt [14].

1.2 Polymedikation und Arzneimittelrisiken bei älteren Krebspatienten

Ältere Krebspatienten werden zunehmend als Risikogruppe für Polymedikation angesehen [15]. Polymedikation ist allgemein definiert als die Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln [16]. Sie ist ein weit verbreitetes Phänomen bei älteren Krebspatienten, das mit zahlreichen Risiken und Herausforderungen verbunden ist. Die Prävalenz von Polymedikation bei Krebspatienten ab 65 Jahren liegt zwischen 8 und 84 % [17]. Die Variabilität ist auf inkonsistente Definitionen von Polymedikation in der Literatur zurückzuführen. In einer deutschen Studie von Ortland et al. nahmen 52 % der Krebspatienten bereits vor Beginn der Chemotherapie fünf oder mehr Arzneimittel ein. Mehr als die Hälfte der Patienten nahm mindestens ein potenziell inadäquates Medikament (PIM) ein und bei ca. 33,3 % der Patienten traten relevante potenzielle Arzneimittelinteraktionen auf [18]. Internationale Studien zeigen

diese Entwicklung ebenfalls. Prithviraj et al. fanden eine Prävalenz von 80 % für Polymedikation vor der Tumorthherapie bei Patienten ab 65 Jahren mit einer Krebserkrankung [19]. In einer prospektiven Pilotstudie von Nightingale et al. wurde eine Prävalenz von 84 % für Polymedikation festgestellt [20]. Bei Turner et al. lag die Prävalenz bei 57 % für Polymedikation (fünf oder mehr Arzneimittel) bei älteren Krebspatienten. Im Durchschnitt nahmen die Patienten etwa sechs Arzneimittel ein [21]. Sowohl Polymedikation als auch PIM sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Stürzen, chemotherapieassoziiierter Toxizität und funktionellen Beeinträchtigungen bei älteren Krebspatienten [22,23]. In einer niederländischen Studie von Hamaker et al. war Polymedikation bei ambulanten Krebspatienten signifikant mit dem Auftreten von chemotherapieassoziiierter Toxizität nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3-4 assoziiert [24]. Eine Studie von Woopen et. al aus dem Jahr 2016 bekräftigt dieses Ergebnis [25].

Mit der Anzahl der Arzneimittel steigt auch das Risiko für arzneimittelbezogene Probleme (ABP) [26–28]. Diese werden nach der Klassifizierung des Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) als Ereignisse oder Umstände beschrieben, die im Rahmen einer Arzneimitteltherapie auftreten und das Erreichen angestrebter Therapieziele tatsächlich oder potenziell verhindern [29]. Unter diesen allgemeinen Begriff fallen die einzelnen Kategorien der ABP wie Interaktionen, (Pseudo-)Doppelmedikation, ungeeignetes bzw. unzureichendes Dosierungsintervall, ungeeigneter bzw. unzureichender Einnahmezeitpunkt, Kontraindikationen aufgrund von Alter und Geschlecht, Anwendungsprobleme, Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Nebenwirkungen, ungeeignete oder unzureichende Arzneimittelauswahl, ungeeignete Dosierung, Arzneimittel ohne Indikation, Indikation ohne Arzneimittel und Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen und Allergien [30].

In Studien mit älteren Krebspatienten wurden die ABP-Kategorien Arzneimittelinteraktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Non-Adhärenz als die häufigsten ABP identifiziert [15,16,26,31]. In einer Studie von Puts et al. lag bei 62,1 % der untersuchten Patienten ein potentiell schwerwiegendes ABP vor [15]. Ortland et al. konnten zeigen, dass Arzneimittelinteraktionen bei älteren Patienten unter Tumorthherapie signifikant mit einer CTCAE-Toxizität \geq Grad 3 assoziiert sind [18]. Eine norwegische Studie deutet darauf hin, dass

etwa 4 % der Todesfälle bei Krebspatienten auf unerwünschte Arzneimittelereignisse zurückzuführen sind [32].

1.3 Medikationsanalyse und pharmazeutische Betreuung von älteren Krebspatienten

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und die International Society of Geriatric Oncology (SIOG) empfehlen daher eine Überwachung und Bewertung der Medikation bei älteren Krebspatienten, um die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) zu erhöhen [33,34]. Etablierte Ansätze zur Verbesserung der AMTS umfassen regelmäßige Medikationsanalysen zur Identifizierung von ABP [35]. Die Medikationsanalyse ist somit ein wesentliches Instrument zur Verbesserung der AMTS und der Verträglichkeit der Tumorthherapie bei älteren Krebspatienten mit Polymedikation. Durch eine Überprüfung der Gesamtmedikation insbesondere durch einen Apotheker können potenzielle und tatsächliche arzneimittelbezogene Probleme identifiziert werden [30]. Ein systematischer Review von Coutsouvelis et al., in dem der Einfluss eines Apothekers auf ABP bei älteren Krebspatienten untersucht wird, zeigt, dass pharmazeutische Interventionen zur Erkennung von Medikationsfehlern und ABP beitragen [36]. Dieser Prozess ist integraler Bestandteil einer umfassenden geriatrischen Bewertung älterer Krebspatienten um bereits bestehende arzneimittelbezogene Probleme aufzudecken [15,37]. Studien haben gezeigt, dass eine Medikationsanalyse die Anzahl arzneimittelbezogener Probleme pro Patient deutlich reduzieren kann. Beispielsweise ergab eine Untersuchung von Nightingale et al., dass die Anzahl der arzneimittelbezogenen Probleme durch eine Medikationsanalyse um 45,5 % reduziert werden konnte [38]. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Edwards et al. [39]. Dacrsi et al. untersuchten die Angemessenheit der eingenommenen Arzneimittel anhand des Medication Appropriateness Index (MAI)-Scores vor und nach einer Medikationsanalyse. Der Score konnte signifikant von 7,2 auf 5,4 gesenkt werden, was den Nutzen des Apothekers in der Betreuung onkologischer Patienten verdeutlicht [40].

Die Einbindung von Apothekern in die Betreuung onkologischer Patienten wird mit einer Verbesserung der klinischen Endpunkte in Verbindung gebracht und führt zu einem Rückgang der Krankenhaussterblichkeit und Gesundheitskosten [41,42]. In einer Studie von Choukroun et al. konnte eine signifikante Reduktion der PIM durch eine Medikationsanalyse erreicht werden [43].

1.4 Symptomberatung

Eine Tumorthherapie ist oft mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verbunden, die insbesondere bei älteren Patienten die Lebensqualität einschränken können. Das Symptommanagement und die gezielte Beratung von Krebspatienten gewinnen daher zunehmend an Bedeutung, um die Behandlungsergebnisse und die Lebensqualität zu verbessern [44,45]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Colombo et al. wurde gezeigt, dass Interventionen wie die Aufklärung und Beratung von Krebspatienten über unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) die Behandlungsergebnisse verbessern können. Insbesondere wurden Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, die Adhärenz bei oraler Antitumorthherapie und die Patientenzufriedenheit verbessert [46]. Mollaglou et al. führten eine Studie durch, in der eine strukturierte Symptomberatung bei Krebspatienten zu signifikanten Verbesserungen bei Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und psychischer Belastung führte [47]. Auch Aranda et al. und Caracuel et al. zeigten in ihren Studien eine Verbesserung der Symptomkontrolle, insbesondere bei Übelkeit und Erbrechen [48,49]. Ummavathy et al. konnten in einer malaysischen Studie zeigen, dass die Beratung von Krebspatienten in jedem Chemotherapiezyklus zu einer signifikanten Verbesserung von Depression, Angst und Selbstvertrauen führte [50]. Ebenso konnten Sikroskii et al. zeigen, dass ein Symptommanagementsystem die Symptomschwere bei Krebspatienten reduzieren kann [51]. Die Bedeutung psychoonkologischer Interventionen wurde von Faller et al. untersucht, die in ihrem systematischen Review feststellten, dass verschiedene Interventionen einen positiven Einfluss auf die emotionale Belastung und die Lebensqualität von Krebspatienten haben können. Bei der Interpretation dieser Studien ist jedoch Vorsicht geboten, da sie zum Teil methodische Mängel aufweisen [52].

Die Betreuung älterer Krebspatienten bei der medikamentösen Tumorthherapie stellt aufgrund ihrer Komplexität, der verschiedenen oben beschriebenen Risikofaktoren und der damit verbundenen unterschiedlichen Komponenten, die bei der Betreuung berücksichtigt werden müssen, eine Herausforderung dar, die eine interprofessionelle Zusammenarbeit erfordert.

1.5 Interprofessionelle Zusammenarbeit

Polymedikation und die damit verbundenen Risiken, die Vulnerabilität der Patientengruppe sowie die Notwendigkeit der Aufklärung über mögliche Symptome, die während einer

Chemotherapie auftreten können, machen eine interprofessionelle Betreuung älterer Krebspatienten unabdingbar [53–55]. Ein interprofessionelles Team umfasst alle am Gesundheitsprozess beteiligten Fachkräfte wie Ärzte, Apotheker, Pflegefachpersonen und gegebenenfalls Ernährungstherapeuten und Psychoonkologen [53]. Eine klare Rollenverteilung und effektive Kommunikation innerhalb des interprofessionellen Teams ist essentiell, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten [55]. Die interprofessionelle Zusammenarbeit wird auch durch politische Maßnahmen wie den aktuellen Aktionsplan des Bundesministeriums für Gesundheit zur Förderung der Arzneimitteltherapiesicherheit unterstützt [56]. Gerade die Versorgung älterer Krebspatienten erfordert eine verbesserte Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Geriatern, Hausärzten und Pflegekräften, um sowohl die Therapie als auch die Lebensqualität der Patienten zu optimieren [57, 58]. Dieser Ansatz sollte den Patienten als einen zentralen Aspekt berücksichtigen und ein umfassendes geriatrisches Assessment integrieren. Auf diese Weise wird eine patientenzentrierte Versorgung ermöglicht, die den komplexen Bedürfnissen älterer Patienten gerecht wird [59].

1.6 Geriatrisches Assessment

Grundlage der interprofessionellen Betreuung älterer Krebspatienten sollte die Ermittlung des individuellen Betreuungsbedarfs eines Patienten sein. Die physiologischen Veränderungen älterer Krebspatienten gehen, wie oben beschrieben, häufig mit Komorbidität einher. Wie bereits erwähnt, erhöht Komorbidität das Risiko für chemotherapiebedingte Toxizität, Hospitalisierung und Mortalität [60,61]. Allerdings leiden nicht alle Patienten an Komorbidität, bevor sie an Krebs erkranken. Das Alter allein ist kein Faktor für die schlechtere Verträglichkeit einer Tumortherapie, da die alternde Bevölkerung sehr heterogen ist [13]. Daher ist es wichtig, die Risikofaktoren der Patienten zu kennen und bei der Betreuung und Tumortherapie individuell zu berücksichtigen.

Das Geriatrische Assessment (GA) spielt eine entscheidende Rolle in der Betreuung älterer Krebspatienten, da es dazu dient, die spezifischen Bedürfnisse und Herausforderungen dieser Patientengruppe zu identifizieren. Ein GA ist ein wichtiges Instrument zur objektiven Beurteilung des Gesundheitszustands älterer Menschen, das sich auf verschiedene Bereiche wie körperliche Funktionen, Komorbidität, kognitive Fähigkeiten, Ernährung, psychosoziale Aspekte und soziale Unterstützung konzentriert [62]. Defizite in diesen Bereichen sind häufig mit schlechten Behandlungsergebnissen wie erhöhter Toxizität einer Tumortherapie,

vermehrten Komplikationen und einer reduzierten Lebensqualität verbunden [37,63,64]. Ein GA kann somit eine bessere Vorhersage der Toxizität der Tumorthherapie als das chronologische Alter allein ermöglichen, um eine geeignete Therapie für jeden Patienten auszuwählen und die therapieassoziierte Toxizität sowie das Gesamtüberleben zu verbessern [34,65].

Ein geriatrisches Assessment kann vielfältige Auswirkungen auf die onkologische Behandlung haben, indem es nicht nur zu nicht-onkologischen Interventionen führen und zu einer verbesserten Kommunikation zwischen den am Gesundheitsprozess beteiligten Professionen und dem Patienten beitragen kann, sondern auch die Therapieentscheidung beeinflusst.

Versteeg et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei mehr als der Hälfte der älteren Krebspatienten durch ein GA geriatrische Probleme aufgedeckt wurden, von denen viele vorher nicht bekannt waren. Zwischen 21 und 53 % der Chemotherapieschemata wurden aufgrund der Ergebnisse des GA angepasst [66]. Die SIOG empfiehlt ein GA für ältere Krebspatienten ab 70 Jahren zur Individualisierung der Krebstherapie [67].

Li et al. zeigten in ihrer Studie eine signifikante Reduktion der Toxizität der Chemotherapie und eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch eine Intervention, bei der ein multidisziplinäres Team die Ergebnisse der GA bewertete und Maßnahmen entsprechend der identifizierten Risikofaktoren ergriff [68]. Eine ähnliche Studie wurde von Kalsi et al. durchgeführt, in der ältere Krebspatienten vor Beginn der Chemotherapie einem umfassenden geriatrischen Assessment unterzogen wurden. Basierend auf den Ergebnissen des GA wurden dann individualisierte Interventionen durchgeführt, um die patientenindividuell identifizierten Risikofaktoren zu adressieren. Diese Interventionen führten zu einer signifikanten Reduktion der chemotherapieassoziierten Toxizität und zu einer Verbesserung der Verträglichkeit der Behandlung bei älteren Krebspatienten [69].

Darüber hinaus haben Puts et al. gezeigt, dass das GA auch dazu beitragen kann, die Lebensqualität älterer Krebspatienten zu verbessern, indem es nicht nur medizinische, sondern auch soziale und psychosoziale Faktoren berücksichtigt. In dieser Studie wurden ältere Krebspatienten einer umfassenden geriatrischen Beurteilung unterzogen und erhielten daraufhin eine entsprechende Intervention, die auf ihre individuellen Bedürfnisse zugeschnitten war. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei den behandelten Patienten im Vergleich zur Standardbetreuung [70]. Die GERICO-Studie

von Lund et al. zeigte, dass eine auf einem geriatrischen Assessment basierende Intervention zu einem früheren Behandlungsende, einer geringeren Toxizität und einer verbesserten Lebensqualität führte [71]. In einem systematischen Review von Hamaker et al. konnte gezeigt werden, dass in 60 % der Studien ein positiver Effekt des geriatrischen Assessments beobachtet wurde, wobei eine Reduktion von Komplikationen und Toxizität während der Chemotherapie häufiger in Studien beobachtet wurde, in denen das GA in die Entscheidungsfindung für die onkologische Therapie einbezogen wurde. Hervorzuheben ist, dass die besten Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion von Komplikationen und Toxizität bei der Bewertung des Patienten durch interprofessionelle Teams erzielt wurden [72].

Obwohl ein geriatrisches Assessment viele Vorteile für die Behandlung und Betreuung älterer Krebspatienten bietet und empfohlen wird, ist es auch sehr zeitaufwändig und nicht immer problemlos in die klinische Routine zu integrieren [73]. Daher wurden kurze Screening-Instrumente entwickelt, die die Möglichkeit bieten, Patienten schneller zu beurteilen und zu evaluieren, welche Patienten möglicherweise ein umfassendes geriatrisches Assessment benötigen oder bei welchen Patienten ein Risiko für chemotherapieassoziierte Toxizität besteht [74].

1.7 Onkogeriatrische Scores

Zur Vorhersage des Toxizitätsrisikos einer Chemotherapie bei älteren Krebspatienten wurden zwei Screening-Instrumente, der CARG-Score (Cancer and Aging Research Group) und der CRASH-Score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [75,76] entwickelt. Die SIOG empfiehlt den Einsatz von Screening-Tools im klinischen Alltag, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für chemotherapeutisch bedingte Probleme zu identifizieren [77]. In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für Geriatrische Onkologie werden ebenfalls der Einsatz des CARG- oder des CRASH-Scores empfohlen [78].

CARG- und CRASH-Score enthalten Elemente eines geriatrischen Assessments, sind aber in der klinischen Routine einfacher umzusetzen als ein umfassendes und zeitintensives geriatrisches Assessment [75,76]. Der CARG-Score enthält nur wenige kurze Fragen und ist in etwa fünf Minuten durchführbar. Er gibt ein allgemeines Gesamtoxizitätsrisiko nach CTCAE in drei Risikokategorien an [75]. Daher lässt er sich gut in die klinische Routine integrieren. Der CRASH-Score umfasst vollständige Bewertungsinstrumente aus dem geriatrischen Assessment wie den IADL (Instrumental Activities of Daily Living), MMSE (Mini Mental State Examination)

und MNA (Mini Nutritional Assessment) und ist daher zeitaufwändiger in der Umsetzung. Im Ergebnis unterscheidet der CRASH-Score zwischen hämatologischer und nicht-hämatologischer CTCAE-Toxizität und unterteilt in vier Kategorien [76]. Ortland et al. haben die Vorhersagekraft der beiden Scores in einer deutschen Studie evaluiert und verglichen. Beide Scores zeigten eine ähnliche Vorhersagekraft für chemotherapieassoziierte Toxizität bei Krebspatienten über 70 Jahren [79]. Die Studie untersuchte auch die klinische Einschätzung des Toxizitätsrisikos durch die behandelnden Ärzte. Diese zeigten eine weniger genaue Vorhersagekraft als die beiden onkogeriatrischen Scores [79]. Nie et al. kamen in ihrer Studie, die allerdings nur Patienten mit Lungenkarzinom einschloss, zu einem ähnlichen Ergebnis [80]. Alibhai et al. zeigten, dass der CARG-Score bei älteren Männern mit Prostatakarzinom eine Vorhersage der Toxizität erlaubt [81]. Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam eine Studie von Moth et al., die weder durch den CARG-Score noch durch die klinische Beurteilung durch die behandelnden Ärzte eine geeignete Vorhersage der Toxizität bei älteren Krebspatienten unter Chemotherapie zeigen konnten [82]. Dennoch deutet die vorliegende Evidenz darauf hin, dass der CARG-Score ein geeignetes Vorhersageinstrument für chemotherapieassoziierte Toxizität bei älteren Krebspatienten darstellt, da er sich einfacher als der CRASH-Score in die klinische Routine implementieren lässt [79–81]. Durch die Identifizierung von Patienten mit einem hohen Risiko für chemotherapieassoziierte Toxizität kann der behandelnde Arzt bei der Therapieentscheidung unterstützt werden [18,83]. Darüber hinaus bietet sich die Möglichkeit, Patienten mit hohem Risiko intensiver zu betreuen. Das Wissen um ein mögliches Risiko allein kann das Toxizitätsrisiko eines Patienten jedoch nicht verändern. Dem Vorhersagemodell sollte eine geeignete Intervention folgen, die den Patienten entsprechend ihrer individuellen Risikofaktoren unterstützt [84,85].

1.8 Risikoadaptierte Betreuung

Die Risikostratifizierung von Patienten durch Vorhersagemodelle für unerwünschte Ereignisse während der Chemotherapie ermöglicht es, gezielte Interventionen durchzuführen, die den Therapieerfolg der Patienten verbessern. Durch prädiktive Modelle können die Patienten identifiziert werden, die eine intensivere Betreuung benötigen [86]. Osterman et al. untersuchten in einem Review 13 Studien zu prädiktiven Modellen für unerwünschte Ereignisse unter Tumorthherapie. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein Vorhersagemodell allein,

wie oben erwähnt, nicht ausreicht, um das Risiko eines Patienten zu verändern oder unerwünschte Wirkungen zu verhindern. Die Modelle müssen mit gezielten Maßnahmen zur Behandlung veränderbarer Risikofaktoren kombiniert werden [85]. Um unerwünschte Ereignisse während der Chemotherapie zu vermeiden, muss das Vorhersagemodell gezielt Patienten mit hohem Risiko identifizieren, gefolgt von einer geeigneten Intervention, die das veränderbare Risiko reduziert. Das gesamte Modell muss praktikabel und in der klinischen Routine umsetzbar sein [85]. In einer Studie von Manz et al. wurde ein durch künstliche Intelligenz gestütztes System entwickelt, das in die elektronische Patientenakte integriert wurde, um die Mortalität bei ambulanten Patienten mit gynäkologischen Krebserkrankungen vorherzusagen, anschließend wurde eine strukturierte Patientenberatung für Patienten mit hohem Risiko für Mortalität durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Kommunikation der Patienten mit dem Gesundheitspersonal zunahm und damit die Versorgung verbessert wurde [87]. Allerdings ist die Implementierung solcher Interventionen, die auf einer Risikovorhersage beruhen, derzeit noch sehr begrenzt [85]. Sie könnten jedoch zukünftig ein wichtiges Mittel werden, um die Toxizität von Patienten unter Chemotherapie zu verringern, was letztlich zu weniger Krankenhauseinweisungen und Notfallbehandlungen, Therapieabbrüchen oder -verzögerungen und zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen würde [88,89]. Derzeit gibt es zwar Modelle zur Vorhersage des Toxizitätsrisikos einer Chemotherapie, wie z.B. den CARG-Score, aber keine standardisierten, auf der Vorhersage basierenden Interventionen, die das Toxizitätsrisiko der Patienten verringern. Der Einsatz eines Risikostratifizierungsmodells erlaubt einen gezielten Einsatz der Ressourcen im Gesundheitswesen, auch angesichts des zunehmenden Fachkräftemangels.

1.9 Ressourcen im Gesundheitswesen

Eine große Herausforderung besteht derzeit darin, dass sich die Schere zwischen steigenden Patientenzahlen und begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen immer weiter öffnet [90]. Dies kann zu einer Überlastung der Leistungserbringer führen und die Qualität der Versorgung beeinträchtigen [91,92]. Liegt der Versorgungsengpass heute bereits bei rund sieben Prozent, so wird er im Jahr 2035 bei 35 Prozent liegen [93]. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2017 zeigte, dass die durchschnittliche Zeit, die ein Arzt in Deutschland für die Behandlung eines Patienten zur Verfügung hat, bei 7,5 Minuten liegt, was sich negativ auf die Arbeitsbelastung des Arztes und die Qualität der Patientenversorgung auswirken kann [94]. Es

gilt daher, wirksame Instrumente zu entwickeln, um die Versorgung der Patienten anzupassen um eine bestmögliche Arzneimitteltherapiesicherheit zu gewährleisten und die vorhandenen Ressourcen zielgerichteter einzusetzen. Wie eingangs beschrieben, gibt es Ansätze, die Betreuung und Therapie älterer Krebspatienten zu optimieren und die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen. Nur durch einen gezielten Einsatz der Ressourcen und eine effiziente Organisation der Versorgung kann eine adäquate Versorgung älterer Krebspatienten gewährleistet werden, die ihren Bedürfnissen bestmöglich gerecht wird und gleichzeitig das Gesundheitspersonal entlastet.

2 Ziel

Übergeordnetes Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines interprofessionellen risikoadaptierten Medikationsmanagements bei älteren Krebspatienten (IrMa) zur Reduktion der Toxizität sowie Symptomlast bei älteren Krebspatienten mit hohem Risiko für unerwünschte Ereignisse.

Dazu wurden die Machbarkeit und Akzeptanz eines interprofessionellen risikoadaptierten Medikationsmanagements evaluiert und erste Wirksamkeitssignale des Modells und der an das Toxizitätsrisiko angepassten Betreuung für Krebspatienten ab 70 Jahren untersucht.

3 Methoden

Im Folgenden werden die Methoden zur Durchführung und Evaluation der Studie zum interprofessionellen risikoadaptierten Medikationsmanagement bei älteren Krebspatienten, im Folgenden „IrMa-Intervention“ genannt, dargestellt.

3.1 Studienaufbau

Zu Beginn der IrMa-Intervention wurden Risikofaktoren für das Auftreten schwerer chemotherapieassoziiertes Toxizität identifiziert (siehe Kap. 3.2). Diese dienten dazu, das individuelle Risiko eines Patienten für eine chemotherapieassoziierte Toxizität zu bestimmen und die Patienten in risikoadaptierte Betreuungsgruppen zu stratifizieren. Je nach Gruppe erhielten die Patienten ein an ihr individuelles Risiko angepasstes interprofessionelles risikoadaptiertes Medikationsmanagement.

Die Studie diente primär der Evaluation der Machbarkeit und Akzeptanz eines interprofessionellen risikoadaptierten Medikationsmanagements bei Krebspatienten ab 70 Jahren. Ergänzend wurden erste Wirksamkeitssignale der IrMa-Intervention untersucht. Diese können zur Hypothesengenerierung für eine konfirmatorische randomisierte kontrollierte Studie genutzt werden. Die Studie wurde in Kooperation mit der Onkologie und Geriatrie am Johanniter-Krankenhaus in Bonn durchgeführt. Die Studie schließt an die bereits abgeschlossene Studie zur Evaluierung onkogeriatrischer Scores und Medikationsrisiken zur Verbesserung der Krebstherapie älterer Patienten an [95].

3.2 Modellentwicklung

Um Risikofaktoren für das Auftreten von chemotherapieassoziiertes Toxizität zu identifizieren und als Stratifizierungsmerkmale für eine risikoadaptierte Betreuung auszuwählen, wurden die Daten der historischen Kohorte der Vorläuferstudie von Ortland et al. mittels multipler logistischer Regression analysiert [79]. Insbesondere wurde der Einfluss von CRASH-Score, CARG-Score und Polymedikation analysiert (siehe Kap. 3.10). Ein hoher CARG-Score mit mindestens 10 Punkten und das Vorliegen einer Polymedikation vor Beginn der Chemotherapie konnten als Risikofaktoren für das Auftreten einer chemotherapieassoziiertes Toxizität identifiziert werden.

Nach der Identifizierung der Risikofaktoren für das Auftreten chemotherapieassoziiertes Toxizität wurde eine Intervention entwickelt, die eine individuelle Betreuung der Patienten in Abhängigkeit der vorliegenden Risikofaktoren ermöglicht. Diese Intervention wurde zunächst durch fachliche Überlegungen konzipiert und anschließend einer Expertengruppe, bestehend aus Apothekern, vorgestellt. In einem weiteren Schritt erfolgte die Abstimmung mit den verschiedenen an der Studie beteiligten Berufsgruppen aus Onkologie, Geriatrie und Pharmazie. Die IrMa-Intervention ist in Abbildung 3-1 schematisch dargestellt. Patienten, die keinen der Risikofaktoren, hoher CARG-Score mit mindestens 10 Punkten und/oder Polymedikation vor Beginn der Chemotherapie aufwiesen, erhielten die Standardbetreuung während ihrer Chemotherapie. Patienten, die vor der Chemotherapie mindestens 5 Arzneimittel als Dauermedikation einnahmen, erhielten eine strukturierte Medikationsanalyse. Patienten mit einem hohen CARG-Score von mindestens 10 Punkten erhielten eine Symptombewertung. Patienten mit Polymedikation und hohem CARG-Score (mind. 10 Punkte) erhielten sowohl eine Medikationsanalyse als auch eine Symptombewertung. Die Patienten wurden somit in vier verschiedene Interventionsgruppen eingeteilt, um ihnen eine jeweils auf ihr individuelles Toxizitätsrisiko abgestimmte Betreuung anbieten zu können.

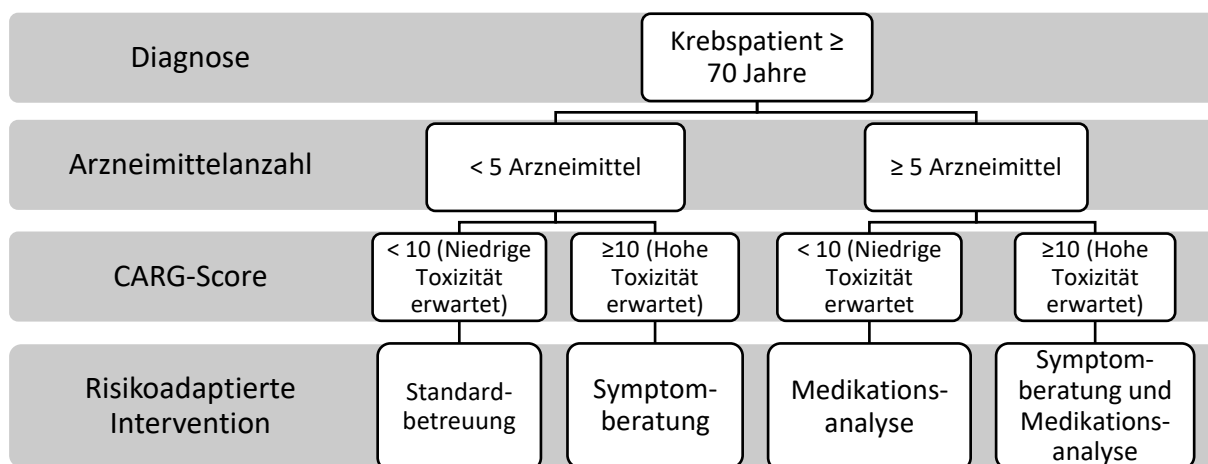


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des IrMa-Modells

Sowohl in der Vorgängerstudie von Ortland et al. als auch in der IrMa-Studie wurde Polymedikation als die gleichzeitige Einnahme von mindestens 5 Arzneimitteln definiert. Dieser Grenzwert wird häufig mit dem Auftreten von UAE bei älteren Erwachsenen verbunden [96].

3.3 Rekrutierung

Nach der Diagnosestellung durch den Onkologen wählte dieser zunächst eine für den Patienten adäquate Therapie entsprechend der üblichen ärztlichen Praxis aus. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden von den behandelnden Ärzten der onkologischen Stationen des Johanniter-Krankenhauses Bonn angesprochen und über Art und Inhalt des Projektes informiert. Zusätzlich erhielten sie eine Patienteninformation (Anhang A). Nach schriftlicher Einwilligung in Form einer Einverständniserklärung (Anhang A) nahmen die Patienten an der IrMa-Studie teil und erhielten weitere Informationen zum Ablauf. Die Patienten wurden anhand folgender Einschlusskriterien rekrutiert:

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

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

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

3.4 Dokumentation

Von den Studienteilnehmern wurden demographische Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe), potentielle Einflussfaktoren auf die Arzneimitteltherapie (z.B. Komorbidität), relevante krankheitsassoziierte Daten (z.B. Diagnose, Art und Anzahl von Operationen), Medikationsdaten (z.B. sämtliche mit der Krebserkrankung in Zusammenhang stehende Therapien, Arzneimittel zur Therapie von Komorbidität) und Daten für das onko-geriatrische Assessment (CARG-Score) erhoben. Darüber hinaus wurden Vitaldaten und Laborparameter, Art, Häufigkeit und Schweregrad von auftretender Toxizität, Therapieabbrüche und der klinische Verlauf der Patienten erfasst. Die Datenerhebung erfolgte mittels Durchsicht der

Patientenakte, Patientengesprächen und vorliegenden Medikationsdaten (z.B. aktuellen Verordnungen oder bereits bestehenden Medikationsplänen).

3.5 Datenschutz, Datenverarbeitung und rechtliche Aspekte

Gemäß § 4 Arzneimittelgesetz (AMG) und den Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen handelt es sich bei dieser Studie um eine nicht-interventionelle Studie, da die Behandlung der Tumorpatienten einschließlich Diagnostik und Überwachung nicht nach einem festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich nach der üblichen ärztlichen Praxis erfolgt [97,98]. Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn erteilte unter der laufenden Nummer 069/20 ein positives Votum. Im Rahmen der IrMa-Studie wurden alle geltenden deutschen und europäischen Rechtsvorschriften, einschließlich der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) eingehalten [99]. Die IrMa-Studie ist im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS00021278) registriert. Im Rahmen der Dokumentation wurden die Patientendaten pseudonymisiert, dabei wurden weder Initialen noch Geburtsdatum der Patienten verwendet. Es wurde ein elektronisches Zuordnungsverzeichnis erstellt, das Rückschlüsse auf die vergebene Patientennummer zuließ. Das Zuordnungsverzeichnis wurde sicher verwahrt und war nur autorisierten Studienbeteiligten zugänglich. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten durch Vernichtung der Zuordnungsliste anonymisiert. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben und nur in anonymisierter Form veröffentlicht. Die anonymisierten Daten werden bis zu 10 Jahre aufbewahrt.

3.6 Studienablauf

Nachdem die Patienten ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben hatten, wurden vor Beginn der Chemotherapie der CARG-Score und die Anzahl der eingenommenen Arzneimittel erhoben. Alle für die Arzneimittelanamnese und den CARG-Score notwendigen Informationen wurden zunächst der Patientenakte entnommen. In einem anschließenden Erstgespräch mit dem Patienten wurden weitere Informationen zur Vervollständigung erhoben. Anschließend konnten die Patienten entsprechend ihres individuellen Risikos in die Betreuungsgruppen stratifiziert werden (siehe Abbildung 3-1). Die IrMa-Intervention wurde von einem Studienteam durchgeführt, bestehend aus den behandelnden Ärzten der onkologischen

Stationen im Johanniter-Krankenhaus (im Folgenden „Studienärzte“ genannt), den verantwortlichen Pflegefachpersonen (im Folgenden „Studienpflegende“ genannt), einer externen Apothekerin der Kronen-Apotheke Marxen in Wesseling (im Folgenden „Studienapothekerin“ genannt), einer wissenschaftlichen Mitarbeiterin, die im Rahmen dieser Studie ihre Masterarbeit anfertigte (Masterstudentin und Apothekerin) und der Autorin dieser Arbeit als Apothekerin der Abteilung Klinische Pharmazie des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn (im Folgenden „Studienkoordinatorin“ genannt).

Zusätzlich wurden vor Beginn der Chemotherapie die Symptomlast sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erhoben. Alle Patienten wurden über maximal 6 Therapiezyklen beobachtet. Dabei wurden einmal pro Zyklus die chemotherapieassoziierte Toxizität, die patientenberichtete Symptomlast und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Kap. 3.9.2) erhoben.

Zur Beurteilung der Akzeptanz der IrMa-Intervention (siehe Kap. 3.9.1) wurden nach Abschluss der Nachbeobachtung der ersten zehn Patienten acht semi-strukturierte Interviews mit fünf Patienten, zwei Ärzten und einer onkologischen Fachpflegerin durchgeführt. Der Ablauf der Studie sowie die Erhebung der einzelnen Endpunkte ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

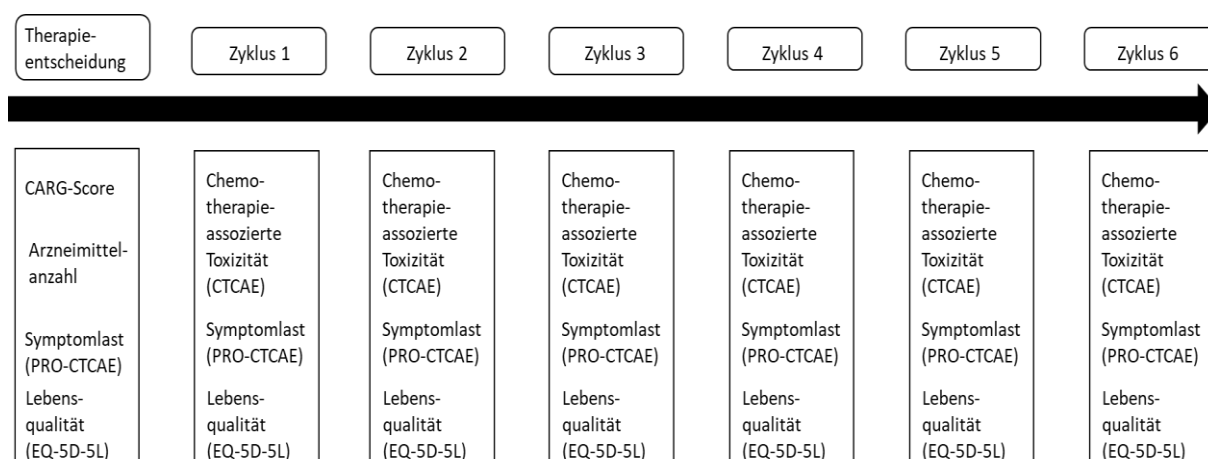


Abbildung 3-2: Zeitlicher Ablauf der Rekrutierung, Intervention und Endpunkterhebung
 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, PRO-CTCAE = Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D-5L = European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version)

3.7 Patientenstratifizierung

Arzneimittelanamnese

Um die Anzahl der Arzneimittel zu ermitteln, wurde die Medikation jedes in die Studie eingeschlossenen Patienten vor Beginn der Chemotherapie von der Studienkoordinatorin aus der Patientenakte erhoben und durch ein Patientengespräch ergänzt und gezählt. Dabei wurde primär die Anzahl der Arzneimittel berücksichtigt. Kombinationspräparate mit mehreren Arzneistoffen wurden als ein Arzneimittel gezählt. Homöopathika, Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel wurden nur gezählt, wenn ein vergleichbares Fertigarzneimittel existierte. Die Patienten hatten die Möglichkeit, im Rahmen der Arzneimittelanamnese bestehende Probleme und Symptome im Zusammenhang mit ihrer Medikation zu äußern. Patienten mit Polymedikation vor Chemotherapie erhielten eine umfassende strukturierte Medikationsanalyse.

CARG-Score

Der CARG-Score ist ein Instrument zur Vorhersage von Toxizität unter Chemotherapie vom Grad ≥ 3 gemäß CTCAE [100]. Er wurde 2011 von Hurria et al. entwickelt und 2016 validiert. 2019 wurde er erstmals in Deutschland von Ortland et al. evaluiert und mit dem CRASH-Score hinsichtlich seiner Vorhersagekraft in der klinischen Routine verglichen [79,101].

In die prospektive multizentrische Entwicklungsstudie von Hurria et al. wurden 500 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren eingeschlossen. Alle Patienten litten an soliden Tumoren und standen vor dem Beginn einer Chemotherapie. Die Patienten litten hauptsächlich an Lungenkarzinomen (29 %) und gastrointestinalen Tumoren (27 %). Verschiedene geriatrische Bewertungsparameter, Labordaten sowie tumor- oder behandlungsbezogene onkologische Variablen wurden auf Zusammenhänge mit schwerer Toxizität untersucht. Aus insgesamt elf Variablen dieser Kategorien resultierte der CARG-Score. Er besteht aus fünf Items zur geriatrischen Beurteilung der Patienten, aus drei klinischen Elementen und drei onkologischen Elementen und berücksichtigt das Alter der Patienten. Die Items des Scores sowie die entsprechenden Punkte, die jedes Item erreichen kann, sind in Tabelle 3-1 dargestellt [101]. Die Punkte der Items werden zu einem Score addiert. Dieser kann zwischen 0 und 23 Punkten liegen. Je höher der Score, desto höher ist das Risiko für den Patienten, unter einer Chemotherapie eine schwere Toxizität Grad ≥ 3 nach CTCAE zu erleiden. Liegt der Score zwischen 0 und 5 Punkten, ist das Risiko einer chemotherapieassoziierten Toxizität als gering

einzustufen. Ein Score von 6 bis 9 Punkten gilt als mittleres Risiko für den Patienten. Ein Score ≥ 10 Punkte bedeutet, dass der Patient ein hohes Risiko für eine schwere chemotherapieassoziierte Toxizität hat [75].

Sowohl in der Entwicklungs- als auch in der Validierungsstudie von Hurria et al. konnte gezeigt werden, dass der Score eine bessere Vorhersagekraft für Toxizität hat als der Karnofsky-Performance-Status. In der Studie von Ortland et al. zeigte sowohl der CARG-Score eine moderate Vorhersagekraft für das Auftreten chemotherapieassoziiertes Toxizität verglichen mit der ärztlichen Einschätzung [75,79].

Der CARG-Score ist im Vergleich zu einem umfassenden geriatrischen Assessment wie oben beschrieben einfacher und schneller in die klinische Routine zu implementieren, da er einzelne Fragen aus verschiedenen geriatrischen Assessmentinstrumenten verwendet, anstatt diese vollständig zu nutzen. Beispielsweise wird aus dem IADL nur eine Frage zur Arzneimittelleneinnahme verwendet [75]. Dadurch kann der CARG-Score schnell durchgeführt werden und benötigt weniger als 5 Minuten [78]. Er teilt jedoch nur in drei verschiedene Risikokategorien ein und bietet keine Vorhersage für spezifische Arten der Toxizität. Stattdessen liefert er eine Risikoabschätzung für die Gesamtoxizität [75].

Der CARG-Score wurde für jeden Patienten vor Beginn der Chemotherapie errechnet. Die Fragen zur Erhebung der geriatrischen Parameter wurden auf der Basis der englischen Originalversion des CARG-Scores [75] ins Deutsche übersetzt. Die Tumorentität wurde nach der Definition des National Cancer Institute (NCI) [103] klassifiziert. Um zu bestimmen, ob der Patient eine antitumorale Poly- oder Monotherapie erhielt, wurden alle antineoplastischen Wirkstoffe gezählt, einschließlich zielgerichteter Therapien oder Immuntherapien, wenn diese zusätzlich zur Chemotherapie verabreicht wurden.

Der CARG-Score wurde für diese Studie als Risikofaktor für das Auftreten einer schweren Toxizität unter Chemotherapie identifiziert und als Stratifizierungsmerkmal für die Durchführung einer Symptomberatung verwendet. Zur Berechnung des Scores wurde der CARG-Score-Online-Rechner verwendet (<https://www.mycarg.org>, letzter Zugriff 24.06.2025) [101]. Patienten mit einem Score-Ergebnis von mindestens 10 Punkten und damit einem hohen Toxizitätsrisiko erhielten eine Symptomberatung. Patienten mit einem Score von

weniger als 10 Punkten wurden als weniger gefährdet eingestuft und erhielten keine Symptomberatung.

Tabelle 3-1: Kategorien des CARG-Scores und zugehörige Punkte [101]

Kategorie	Item	Antwort	Punkte	
Patienten- charakteristika	Alter	≥ 72 Jahre	2	
		< 72 Jahre	0	
Tumor- charakteristika	Tumorentität	Gastrointestinal oder urogenital	2	
		Andere	0	
Therapieregime	Dosierung	Standard	2	
		Reduziert	0	
	Anzahl der Chemotherapeutika	Polychemotherapie	2	
Laborwerte	Hämoglobin	< 10 g/dL (w), < 11 g/dL (m)	3	
		≥ 10 g/dL (w), ≥ 11 g/dL (m)	0	
		Kreatinin-Clearance (Jeliffe)[102]	< 34 mL/min	3
			≥ 34 mL/min	0
Hören	Hörvermögen	Angemessen/schlecht	2	
		gut/exzellente	0	
Funktionaler Status	Anzahl der Stürze (in den letzten 6 Monate)	≥ 1	3	
		0	0	
	Hilfe bei der Arzneimittelaufnahme	Benötigt Unterstützung	1	
		Keine Unterstützung	0	
	Fähigkeit, um einen Block zu Fuß zu gehen	Limitiert	2	
Nicht limitiert		0		
Verminderte soziale Aktivität aufgrund von körperlicher / emotionaler Gesundheit	Manchmal / meistens / die ganze Zeit	1		
	Ein wenig / gar nicht	0		

w = weiblich, m = männlich

3.8 Interventionskomponenten

In Abhängigkeit von den Risikofaktoren ergaben sich unterschiedliche Interventionsoptionen für die Patienten. Patienten ohne Polymedikation und mit einem CARG-Score unter 10 erhielten die Standardbetreuung. Patienten mit einem CARG-Score Ergebnis ab 10 Punkten erhielten eine Symptomberatung, Patienten mit Polymedikation erhielten eine umfassende Medikationsanalyse und Patienten mit hohem CARG-Score und Polymedikation erhielten sowohl eine Symptomberatung als auch eine Medikationsanalyse.

Medikationsanalyse

Bei der Medikationsanalyse wurde basierend auf einer strukturierten Überprüfung der aktuellen Gesamtmedikation der Patienten erhoben, ob arzneimittelbezogene Probleme vorlagen.

Die Medikation der Patienten wurde prospektiv erhoben. Patienten, die außer der geplanten Chemotherapie und Supportivtherapie fünf oder mehr Arzneimittel dauerhaft einnahmen, erhielten vor der Einleitung der Chemotherapie eine strukturierte Medikationsanalyse. Die Medikationsanalyse beschränkte sich auf die Dauermedikation vor Chemotherapie und umfasste weder Tumortherapeutika noch Supportivtherapie. Wie oben beschrieben wurden die Medikationsdaten aus den Patientenakten entnommen und durch das initiale Patientengespräch ergänzt, bei dem die Patienten ebenfalls Symptome und Beschwerden äußern konnten. Darüber hinaus wurden die Labordaten der Patienten in die Analyse mit einbezogen. Somit handelt es sich um eine umfassende Medikationsanalyse vom Typ 3 [30]. Ungünstige oder unzweckmäßige Einnahmezeitpunkte, Dosierungsintervalle, Therapiedauer und Auswahl der Arzneimittel, (Pseudo-)Doppelmedikationen, Nebenwirkungen, Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen, Allergien und Geschlecht sowie Arzneimittel ohne Indikationen und Indikationen ohne Arzneimittel wurden mithilfe der aktuellen Leitlinien der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) [104] und den Fachinformationen der Arzneimittel, sowie durch Patientengespräche identifiziert. Anwendungsprobleme und Non-Adhärenz wurden im Gespräch mit den Patienten ermittelt und Lösungsvorschläge unverzüglich mit diesen besprochen. Bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min wurde überprüft, für welche Arzneimittel eine ungeeignete Dosierung vorlag und somit eine Dosisanpassung erforderlich war. Hierfür

wurden die Fachinformationen der Arzneimittel sowie die vom Universitätsklinikum Heidelberg entwickelte Datenbank www.dosing.de genutzt, die literaturbasierte Empfehlungen für GFR-abhängige Dosisanpassungen bietet [105]. Zur Identifizierung von potentiell inadäquater Medikation wurden die FORTA (Fit for The Aged)- und die PRISCUS-Liste 1.0 verwendet [106,107]. Die ABDA-Datenbank² des ABDATA Pharma-Daten-Service (AVOXA – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH) wurde für den Interaktionscheck verwendet [108].

Alle potenziellen arzneimittelbezogenen Probleme (pABP) wurden erfasst und auf ihren Interventionsbedarf der an der Studie beteiligten Apothekerinnen überprüft. Falls ein pABP als interventionsbedürftig (iABP) eingestuft wurde, wurde entweder direkt auf Patientenebene eine Maßnahme erarbeitet oder den behandelnden Ärzten eine Lösung vorgeschlagen. Diese Maßnahmen wurden in der Patientenakte dokumentiert. Anschließend wurde überprüft, ob die ergriffenen Maßnahmen zur Lösung des iABP geführt haben.

Im Rahmen der IrMa-Studie entstand die Masterarbeit „Medikationsanalysen bei älteren Krebspatient*innen im Rahmen eines interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements“ von Lara Hansen. Diese umfasst die vollständige Analyse der Medikation im Detail und die umfassende Bewertung der ABP und ihrer Lösungen [109].

Symptomberatung

Die Symptomberatung wurde von einer onkologischen Fachpflegerin durchgeführt. Diese war sowohl als Krankenpflegerin auf der Station tätig, als auch zusätzlich für die Symptomberatung von onkologischen Patienten zuständig.

Während der Beratung wurden den Patienten zunächst allgemeine Informationen über Symptome vermittelt, die während der Chemotherapie auftreten können, wie zum Beispiel Fatigue, Mundtrockenheit und Mukositis. Zusätzlich wurden das Nebenwirkungspotential der ausgewählten Chemotherapie und die Symptome, die die Patienten im Initialgespräch benannt hatten, berücksichtigt. Bei Therapieregimen mit einem besonders hohen Risiko für Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Alopezie, Hand-Fuß-Syndrom oder Neuropathien wurden diese Symptome explizit angesprochen. Alle Patienten, die mit platinhaltigen Substanzen, Doxorubicin, Dacarbazin oder Cyclophosphamid behandelt wurden, erhielten eine spezielle Beratung zu Übelkeit und Erbrechen. Patienten, die mit Doxorubicin, Vincaalkaloiden oder Taxanen behandelt wurden, erhielten eine Beratung zu

möglichen Nervenschädigungen. Patienten, die Doxorubicin oder Docetaxel erhielten, wurden zu Hand-Fuß-Syndrom und Alopezie beraten, und Patienten, die mit den Therapieregimen FOLFIRI (Fluorouracil, Folinat, Irinotecan) oder FLOT (Fluorouracil, Folinat, Oxaliplatin, Docetaxel) behandelt wurden, wurden zu möglichen therapiebedingte Diarrhoen beraten. Die onkologische Fachpflegerin orientierte sich bei ihrer Beratung an der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ und Informationen, die von der Deutschen Krebshilfe (Patientenleitlinie, „Blaue Ratgeber“) bereitgestellt werden [110].

Die Broschüren „Blaue Ratgeber“ der Deutschen Krebshilfe wurden den Patienten mitgegeben, um die Informationen später noch einmal nachlesen zu können. Während der Beratung hatten die Patienten die Möglichkeit, Fragen zu stellen, wenn sie etwas nicht verstanden.

3.9 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluierung der Machbarkeit und Akzeptanz des interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements bei älteren Krebspatienten in einem Mixed-Methods Ansatz.

Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten einer schweren chemotherapieassoziierten Toxizität nach CTCAE-Grad ≥ 3 , das Auftreten einer schweren Symptomlast nach PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad 3, die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Auftreten von Therapieabbrüchen während der ersten sechs Therapiezyklen.

3.9.1 Primärer Endpunkt

Machbarkeit

Zur Beurteilung der Machbarkeit des interprofessionellen risikoadaptierten Medikationsmanagements wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum spezifische Prozessparameter erhoben. Die Prozessevaluation erlaubt im Rahmen von Pilotstudien Rückschlüsse auf die Umsetzbarkeit, Anwendbarkeit und Verbesserungsmöglichkeiten einer eingeführten Intervention [111]. Folgende Prozessparameter wurden erhoben:

- Umsetzungsrate und Dauer der initialen Patientengespräche zur Erhebung der CARG-Score-Parameter und Arzneimittelanamnese

- Umsetzungsrate der Medikationsanalyse
- Umsetzungsrate der Symptomberatung
- Dauer der Medikationsanalyse
- Dauer der Patientengespräche im Rahmen der Symptomberatung
- Umsetzungsrate der Lösungsvorschläge zu indentifizierten iABP

Die Umsetzungsrate gibt an, inwieweit die einzelnen Komponenten der IrMa-Intervention wie geplant durchgeführt wurden [112–114].

Die Konformität der Umsetzung der einzelnen Interventionskomponenten wurde mit Hilfe von Gleichung 3-1 bestimmt:

$$\begin{aligned} & \text{Umsetzungsrate [\%]} \\ & = \frac{\text{Anzahl durchgeführte Interventionskomponenten}}{\text{Anzahl erforderliche Interventionskomponenten}} \cdot 100 \end{aligned} \quad \text{Gleichung 3-1}$$

Die Messung der Dauer einer Maßnahme gibt Aufschluss darüber, ob die Intervention in der geplanten Zeit durchgeführt werden kann. Die Dauer kann auch als Indikator für die Effizienz der Intervention dienen, da lange Interventionszeiten einen höheren Ressourcenverbrauch nach sich ziehen oder die Motivation der Durchführenden verringern können.

Akzeptanz

Zur Beurteilung der Akzeptanz wurden im Rahmen einer qualitativen Evaluation einmalig nach Abschluss der Beobachtung der ersten zehn Patienten semistrukturierte Akzeptanzinterviews mit den Patienten sowie den am Versorgungsprozess beteiligten Professionen (Studienärzte und Studienpflegende) durchgeführt. Qualitative Interviews sind eine geeignete Methode, um die subjektiven Perspektiven und Meinungen der Beteiligten eines Projekts zu erfassen und zu analysieren [115]. Semistrukturierte Interviews bieten die Möglichkeit, fokussierte Befragungen zu spezifischen Aspekten durchzuführen. Dabei wird ein vorgefertigter Interview-Leitfaden verwendet, der jedoch Raum für individuelle Rückfragen zulässt [116,117].

Der jeweilige Interviewleitfaden enthielt offene Fragen zu den Erfahrungen und Meinungen der Beteiligten mit der IrMa-Intervention (Anhang B). Er diente hierbei als Gesprächsrahmen. Ziel des Interviews war es, gegebenenfalls Anpassungen an der IrMa-Intervention vorzunehmen und dadurch die Elemente des Modells nach der Pilotphase zu verbessern. Die elektronisch gespeicherten Interviewdaten der Patienten wurden vollständig gemäß den

Transkriptionsregeln von Kuckartz transkribiert und durch eine qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring ausgewertet [118,119]. Die Interviews mit Ärzten und Pflegefachpersonen wurden nicht aufgezeichnet, sondern während des Gesprächs inhaltlich protokolliert und anschließend einer qualitativen Inhaltsanalyse unterzogen [118,119]. Es wurden Kernaussagen zur Akzeptanz und Machbarkeit des Modells und der Modellelemente gebildet und zusammengefasst. Diese Evaluation diente dazu, den weiteren Verlauf der Studie zu optimieren.

Das Ziel der qualitativen Inhaltsanalyse besteht darin, bestimmte Themen und Inhalte aus dem gesammelten Material herauszufiltern und zusammenzufassen. Hierfür wird ein Kategoriensystem entwickelt, in das alle relevanten Aussagen eingeordnet und zusammengefasst werden, um die Meinungen und Empfindungen der Befragten übersichtlich wiederzugeben. Dazu werden relevante Aussagen und Textpassagen markiert und codiert, d.h. mit Oberbegriffen versehen. Anschließend werden mehrere Codes zu Sub- und Hauptkategorien zusammengefasst, um die wesentlichen Textinhalte und damit die Aussagen der Befragten herauszufiltern und zu ordnen. Die Struktur des Kategoriensystems wird grob durch die in den Interviewleitfäden integrierten Themenkomplexe vorgegeben. Die Codierung der Texte erfolgte in zwei getrennten Arbeitsschritten. Zunächst erfolgt eine induktive Kodierung der Transkripte im Rahmen der vorgegebenen Hauptkategorien, d.h. einzelne relevante Textaussagen werden ohne vorgegebenes Konzept aus dem Kontext heraus kodiert und anschließend zu Haupt- und Subkategorien zusammengefasst. Nach der Erstcodierung aller Transkripte wurden in einem zweiten Arbeitsschritt alle Codierungen überprüft, ggf. umcodiert, einem anderen Code zugeordnet, gelöscht, gekürzt oder erweitert. Die Kategorien werden dementsprechend überarbeitet, umbenannt, zusammengefasst oder neu gebildet [119].

3.9.2 Sekundäre Endpunkte

Toxizität

Die chemotherapieassoziierte Toxizität wurde anhand der CTCAE-Kriterien bewertet. Die CTCAE-Kriterien wurden vom NCI als standardisierte Terminologie zur Meldung und Bewertung unerwünschter Ereignisse entwickelt [100]. Unerwünschte Ereignisse werden in Schweregraden von 1 (leicht) bis 5 (tödlich) dargestellt [100]. Die allgemeine Definition der Grade ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Als schwere Toxizität wurde, analog zur Entwicklungsstudie des CARG-Scores und der Vorgängerstudie von Ortland et al., CTCAE Grad ≥ 3 definiert (Anhang B) [79,101].

Die Auswahl der erhobenen Symptome erfolgte analog zur Studie von Ortland et al. [79]. Eine Übersicht der erfassten Symptome ist in Tabelle 3-3 dargestellt. In der Studie von Ortland et al. wurde auch Bluthochdruck als Symptom erfasst. Allerdings wurde das Symptom nicht in die spätere Analyse einbezogen, da die Definitionen der CTCAE-Kriterien für ältere Patienten, bei denen Bluthochdruck häufig als Begleiterscheinung auftritt, nicht geeignet sind. Die strikte Definition nach CTCAE führte zu einer hohen Ausgangsprävalenz von Bluthochdruck Grad ≥ 3 . Die Einbeziehung von Bluthochdruck in die Analyse hätte somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse durch „schwere“ unerwünschte Ereignisse ohne kausalen Zusammenhang zur Tumortherapie geführt.

Tabelle 3-2: Allgemeine Definitionen der CTCAE-Grade gemäß dem National Cancer Institute [91]

Grad 1	Geringfügige; asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention erforderlich
Grad 2	Moderate; minimaler, lokaler oder nichtinvasiver Eingriff erforderlich
Grad 3	Schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben
Grad 5	Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse

Grade, die für diese Studie als "schwere Toxizität" definiert wurden, sind fett gedruckt, Semikolon bedeutet „oder“

Tabelle 3-3: Erfasste Arten von Toxizität im Verlauf der Therapie [95]

Hämatologische Toxizität	Anämie, febrile Neutropenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Nicht-Hämatologische Toxizität	Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, thromboembolisches Ereignis, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) erhöht, Bilirubin erhöht, Kreatinin erhöht, Proteinurie, Kurzatmigkeit, Erythrodermie, Urtikaria, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, gastrointestinale Blutungen, Infektionen, Dehydratation, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Schluckbeschwerden, Mundtrockenheit, Mukositis, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, periphere sensorische Neuropathie.

Die Patientenakten wurden retrospektiv einmal pro Zyklus auf Toxizität überprüft. Dabei wurde für jede Art der Toxizität der höchste CTCAE-Grad während des Zyklus dokumentiert. Falls keine Angaben zum Schweregrad der Toxizität gemacht wurden, wurde CTCAE-Grad 1 angenommen. Es wurde keine weitere Kausalitätsbewertung durchgeführt, alle festgestellten Symptome wurden berücksichtigt. Wenn ein Patient die Behandlung in einer Ambulanz oder onkologischen Praxis fortsetzte, die nicht am Johanniter-Krankenhaus Bonn angesiedelt war, wurde die Klinik oder Praxis kontaktiert, um medizinische Berichte und Labordaten zu erhalten. Falls die Behandlung gänzlich abgebrochen oder auf ein neues Therapieregime umgestellt wurde, wurden die Patienten bis vier Wochen nach dem letzten Zyklus beobachtet. Für die Toxizitätsanalyse wurde ausschließlich schwere Toxizität (Grad ≥ 3) berücksichtigt. Die Gesamtoxizität, die hämatologische und die nicht-hämatologische Toxizität wurden separat analysiert. Es wurde die kumulative Inzidenz schwerer Toxizität für jeden Patienten (in %) während des gesamten Therapieverlaufs sowie für den ersten Zyklus bewertet, da schwere Toxizität häufig innerhalb des ersten Zyklus auftritt [120].

Symptomlast

Um eine umfassendere Erfassung der Symptomlast der Patienten zu erreichen, können patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PRO) eine wichtige Ergänzung zu ärztlich berichteter Toxizität darstellen [121]. Der PRO-CTCAE-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Messung von Symptomen während einer Krebstherapie aus Patientensicht, das vom NCI entwickelt wurde [122]. Der PRO-CTCAE-Fragebogen wurde für

die deutsche Sprache validiert (Anhang B) [123] und besteht aus 78 Symptomen, welche hinsichtlich verschiedener Merkmale wie beispielsweise Häufigkeit und Schweregrad bewertet werden [124]. Aus diesem PRO-CTCAE-Itempool können die Items entsprechend den Erfordernissen der Studie ausgewählt werden. Sowohl in der Vorgängerstudie als auch in der IrMa-Studie wurden die PRO-CTCAE-Items auf der Grundlage eines allgemeinen Kernitemsets ausgewählt, welches die relevante Toxizität während einer Krebstherapie abdeckt [125]. 13 Symptome wurden in Bezug auf 21 Attribute bewertet, die Schweregrad, Häufigkeit oder Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten umfassen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: PRO-CTCAE Items mit zugehörigen Attributen

Symptom	Attribute
Schluckbeschwerden	Schweregrad
Mundtrockenheit	Schweregrad
Mukositis	Schweregrad, Beeinträchtigung
Schmerz	Schweregrad, Beeinträchtigung, Häufigkeit
Appetitlosigkeit	Schweregrad, Beeinträchtigung
Verstopfung	Schweregrad
Diarrhoe	Häufigkeit
Übelkeit	Schweregrad, Häufigkeit
Erbrechen	Schweregrad, Häufigkeit
Schlaflosigkeit	Schweregrad, Beeinträchtigung
Fatigue	Schweregrad, Beeinträchtigung
Kurzatmigkeit	Schweregrad
Periphere sensorische Neuropathie	Schweregrad, Beeinträchtigung

Die Patienten bewerteten die PRO-CTCAE-Items auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die von Null (überhaupt nicht; nie) bis vier (sehr; fast immer) (Anhang B) reicht.

Derzeit gibt es vom NCI noch keine Leitlinien dafür, wie Attribute zu einem einzigen Score kombiniert werden oder wie PRO-CTCAE-Daten am besten im Längsschnitt analysiert werden können [122]. In dieser Studie wurden die zusammengesetzten Grade der Symptome in Anlehnung an die von Basch et al. entwickelte Methode aus den einzelnen Attributen erstellt [126]. Bei dieser Methode wurden in einem fünfstufigen Verfahren alle möglichen Attribut-

Kombinationen der Symptome von 20 klinischen Prüfern subjektiv bewertet. Die Symptome mit geringer Übereinstimmung wurden den Prüfern erneut zur Bewertung vorgelegt. Der resultierende Algorithmus wurde mittels grafischer und tabellarischer Verfahren verfeinert und in zwei Phase-III-Studien (NCT02066181 und NCT01522443) auf Validität, Reliabilität und Sensitivität bewertet [127,128]. Das Ergebnis war ein zusammengesetzter Bewertungsalgorithmus, der einzelne Grade (1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer) für die patientenberichtete Symptomlast liefert [126].

Der PRO-CTCAE-Fragebogen wurde einmalig, zur Erfassung der bestehenden Symptome vor Chemotherapie erhoben. Diese Methode ist wichtig, um zu erkennen, ob es sich bei später gemeldeten Symptomen um behandlungsbedingte Symptome handelt oder ob die Symptome bereits vor der Therapie bestanden [129]. Anschließend wurde der PRO-CTCAE-Fragebogen einmal pro Therapiezyklus erfasst. Dabei wurde er den Patienten ausgehändigt, wenn sie im Johanniter-Krankenhaus zum nächsten Zyklus erschienen. Wurden die Patienten ambulant weiter behandelt, wurde der Fragebogen telefonisch abgefragt. In einer Studie von Bennett et al. wurden verschiedene Befragungs- und Antwortmodi für den PRO-CTCAE-Fragebogen untersucht und als gleichwertig bewertet, so dass in der Auswertung kein Unterschied zwischen telefonischer und papierbasierter Befragung gemacht wurde [130].

Für die Analyse der PRO-CTCAE-Daten wurde das von Basch et al. entwickelte Verfahren zur Adjustierung der „Composite Grades“ verwendet, mit dem nur unerwünschte Ereignisse erfasst werden, die während der Behandlung schlechter waren als der Ausgangswert (Baselineadjustierung) [129]. Wenn beispielsweise ein Patient vor Beginn der Behandlung an Übelkeit mit Grad 2 litt und sein schlechtester Grad nach der Behandlung 1 oder 2 betrug, wurde für diesen Patienten das Symptom Übelkeit nicht erfasst (d.h. Grad 0). Wenn jedoch bei diesem Patienten der schlechteste Grad nach der Befragung vor Chemotherapie bei 3 lag, wurde dieses Symptom mit Grad 3 für den Patienten erfasst [129].

Um die Übereinstimmung zwischen patientenberichteter Symptomlast und arztberichteter Toxizität vom Grad ≥ 3 zu analysieren, wurde die Kappa-Statistik verwendet (siehe Gleichung 3-2). Verglichen wurden die Symptome, die sowohl nach PRO-CTCAE als auch nach CTCAE erfasst wurden.

Die Kappa-Statistik wird als der Goldstandard zur Bewertung von Übereinstimmungen angesehen. Diese Statistik berücksichtigt auch die Möglichkeit, dass eine Übereinstimmung zufällig auftritt [131,132].

$$\kappa = \frac{\rho_0 - \rho_e}{1 - \rho_e}$$

Gleichung 3 - 2

κ = Kappa-Koeffizient

ρ_0 = Anteil der beobachteten Übereinstimmung

ρ_e = Anteil der zufälligen Übereinstimmung

Nach Landis und Koch bedeuten Kappa-Werte zwischen 0,21 und 0,40 eine ausreichende, zwischen 0,41 und 0,60 eine moderate und zwischen 0,61 und 0,80 eine wesentliche Übereinstimmung. Werte von 0,81 bis 1,00 werden sogar als annähernd perfekte Übereinstimmung gewertet [133].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der von der EuroQol-Group entwickelte Fragebogen EQ-5D-5L verwendet [134,135]. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen (Anhang B). Im ersten Teil werden fünf Dimensionen zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgefragt: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, Alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Antworten können auf einer 5-stufigen Likert-Skala von 1 (keine Probleme) bis 5 (extreme Probleme) angegeben werden.

Die für jede Dimension des EQ-5D-Fragebogens gegebenen Antworten können zu einem fünfstelligen Code kombiniert werden. Zum Beispiel bedeutet 11111, der sogenannte Health State, keine Probleme in jeder Dimension. Der Code hat allerdings keine arithmetische Eigenschaft. Man kann nicht davon ausgehen, dass ein Zustand von 21111 besser ist als ein Zustand von 13111. Insgesamt können 3125 mögliche Gesundheitszustände (Health-State) kombiniert werden. Die verschiedenen Gesundheitszustände können zu einer Zahl (Index) zusammengefasst werden, die angibt, wie gut oder schlecht der Gesundheitszustand des Patienten ist. Der EQ-5D-Index wird durch eine Formel berechnet, die jeder Dimension gewichtete Werte zuordnet. Diese gewichteten Werte werden für jede Dimension von 1 (bester Gesundheitszustand) subtrahiert und dann zu einem Index addiert [134,136].

Die zur Wichtung genutzten Werte (Dekremente) stammen aus der Studie von Ludwig et al., in der ein deutsches Werte-Set nach dem EQ-5D-5L-Bewertungsprotokoll 2.0 entwickelt wurde [136]. Es wird empfohlen, den deutschen EQ-5D-5L-Wertesatz, der auf Grundlage von kombinierten Daten aus einem Composite Time Trade-Off- und Discrete Choice-Experiment in einem Hybridmodell basiert, zu verwenden [136]. Tabelle 3-5 stellt eine Übersicht für den Wertesatz zur Berechnung des Index dar.

Die Indexwerte des EQ-5D-5L-Fragebogens können von -0,661 bis 1 reichen. Ein Score von 1 entspricht dem besten Gesundheitszustand, während ein Score von -0,661 dem schlechtesten Gesundheitszustand entspricht.

Im zweiten Teil des Fragebogens wird der aktuelle Gesundheitsstatus auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 (schlimmster vorstellbarer Zustand) bis 100 (bester vorstellbarer Zustand) bewertet.

Die Lebensqualität wurde vor Beginn der Chemotherapie und einmal pro Zyklus erhoben (Abbildung 3-2). Sie wird im Mittel für die verschiedenen Gruppen und den Verlauf der Therapie dargestellt und analysiert.

Tabelle 3-5: Dimensionen des EQ-5D-5L-Fragebogens mit zugehörigen Dekrementen zur Berechnung der Indexwerte [126]

Dimension	Dekrement
Mobilität 2	0,026
Mobilität 3	0,042
Mobilität 4	0,139
Mobilität 5	0,224
Selbstversorgung 2	0,05
Selbstversorgung 3	0,056
Selbstversorgung 4	0,169
Selbstversorgung 5	0,26
Alltägliche Aktivitäten 2	0,036
Alltägliche Aktivitäten 3	0,049
Alltägliche Aktivitäten 4	0,129

Tabelle 3-5: Fortsetzung

Dimension	Dekrement
Alltägliche Aktivitäten 5	0,209
Schmerzen/körperliche Beschwerden 2	0,057
Schmerzen/körperliche Beschwerden 3	0,109
Schmerzen/körperliche Beschwerden 4	0,404
Schmerzen/körperliche Beschwerden 5	0,612
Angst/Niedergeschlagenheit 2	0,03
Angst/Niedergeschlagenheit 3	0,082
Angst/Niedergeschlagenheit 4	0,244
Angst/Niedergeschlagenheit 5	0,356

3.10 Datenanalyse

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel® 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, USA), SPSS® Statistics, Version 28.0 für Windows (IBM Corporation, Armonk, USA) und R, Version 4.0.5 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Die Analysen mit R, Version 4.0.5 wurden vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt.

Für die Datenanalyse wurden alle Patienten mit einem hohen Risiko für schwere chemotherapieassoziierte Toxizität als Hochrisikopatienten bezeichnet und in den Ergebnissen zusammengefasst, unabhängig davon, ob sie ein hohes Risiko aufgrund einer bestehenden Polymedikation oder eines hohen CARG-Scores hatten. Patienten mit einem geringen Risiko für chemotherapieassoziierte Toxizität (weder Polymedikation noch hoher CARG-Score) werden als Niedrigrisikopatienten bezeichnet. Die Gruppe der Niedrigrisikopatienten wird mit der Gruppe der Hochrisikopatienten verglichen.

3.10.1 Deskriptive Statistik

Eine deskriptive Statistik wurde zur Darstellung der Patientenmerkmale, Risikofaktoren, und Endpunkte durchgeführt. Mittelwerte mit Standardabweichungen (SA) oder Medianwerte mit Interquartilsabständen (IQA) wurden je nach Bedarf berechnet. Häufigkeiten wurden in Zahlen und Prozentsätzen angegeben.

3.10.2 Wirksamkeit der Intervention

Auswahl und Evaluation der Risikofaktoren

Um Risikofaktoren für das Auftreten schwerer chemotherapieassoziiertes Toxizität zu identifizieren, wurde, wie bereits erwähnt, eine multiple logistische Regressionsanalyse mit den Daten aus der Vorgängerstudie durchgeführt [95]. Als Kovariaten wurden aufgrund fachlicher Überlegungen im Projektteam die Variablen hoher CARG-Score, hoher CRASH-Score, Body-Mass-Index (BMI) und Polymedikation ausgewählt und deren Zusammenhang mit dem Auftreten chemotherapieassoziiertes Toxizität untersucht. Die identifizierten Risikofaktoren, ein hoher CARG-Score mit mindestens 10 Punkten sowie das Vorliegen einer Polymedikation vor Beginn der Chemotherapie, dienten als Stratifizierungsmerkmale für die IrMa-Intervention zur Einteilung der Patienten in risikoadaptierte Interventionsgruppen (siehe Kap. 3.2).

Nach Abschluss der Studie wurden die im Rahmen der IrMa-Studie erhobenen Daten einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen, um die zuvor identifizierten Risikofaktoren zu reevaluieren und eine geeignete Hypothese abzuleiten, die in einer konfirmatorischen Studie getestet werden könnte. Es wurde der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable des Auftretens chemotherapieassoziiertes Toxizität und den unabhängigen Variablen hoher CARG-Score (mindestens 10 Punkte) sowie dem Vorliegen einer Polymedikation vor Beginn der Chemotherapie untersucht. Sollten die zur Individualisierung der Intervention herangezogenen Kriterien in der abschließenden Regressionsanalyse nicht mehr als signifikante Einflussfaktoren identifizierbar sein, könnte dies ein vorläufiges Wirksamkeitssignal der Intervention darstellen. Denn dies würde bedeuten, dass bei Patienten, für die zu Beginn der Therapie ein hohes Risiko prognostiziert wurde, durch die Intervention keine höhere Toxizität beobachtet wurde als bei Patienten mit niedrigem Risiko.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Es wurden 95 % Konfidenzintervalle (KI) berechnet.

Nicht-Unterlegenheitsanalyse

Zur Identifizierung eines vorläufigen Wirksamkeitssignals wurde neben der logistischen Regressionsanalyse mit Reevaluation der Risikofaktoren eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse durchgeführt. Ziel dieser Analyse war es, herauszufinden ob, die Patienten trotz unterschiedlicher Voraussetzungen durch die individualisierte Intervention keine Unterschiede

in Toxizität und der Symptomlast aufwiesen. Die logistische Regression untersucht somit die Bedeutung einzelner Risikofaktoren, während die Nicht-Unterlegenheitsanalyse untersucht, ob die Intervention verhindern kann, dass bei Patienten mit hohem Risiko tatsächlich eine höhere Toxizität bzw. Symptomlast auftritt.

Die Nicht-Unterlegenheitsanalyse wurde mit der Methode von Farrington-Manning durchgeführt [137]. Dabei werden Konfidenzintervalle für den Unterschied zwischen zwei Gruppen berechnet. Das Verfahren berücksichtigt die Stichprobengröße sowie die Nichtunterlegenheitsgrenze und vergleicht die Raten der aufgetretenen Toxizität bzw. patientenberichteten Symptomlast bei Hochrisikopatienten mit denen bei Niedrigrisikopatienten. Die Nichtunterlegenheitsgrenze δ wurde auf -0,1 (-10 %) festgelegt. Die Nichtunterlegenheitsgrenze gibt an, wie weit die Ereignisraten θ voneinander abweichen dürfen, um noch eine Nichtunterlegenheit der Intervention für Hochrisikopatienten gegenüber der für Niedrigrisikopatienten anzunehmen. Für die formulierten Hypothesen in Bezug auf die Wirksamkeit der Studie, ergeben sich damit folgende Aussagen (siehe Gleichung 3-3):

$$H_0: \theta_{\text{Niedrigrisikopatienten}} - \theta_{\text{Hochrisikopatienten}} \leq \delta \quad \text{Gleichung 3-3}$$

$$H_1: \theta_{\text{Niedrigrisikopatienten}} - \theta_{\text{Hochrisikopatienten}} > \delta$$

Eine negative Differenz bedeutet, dass die Ereignisrate bei den Hochrisikopatienten höher ist als bei den Niedrigrisikopatienten. Ist die Differenz der Ereignisraten positiv, ist die Ereignisrate in der Niedrigrisikogruppe höher als in der Hochrisikogruppe. Da es hier um das Auftreten von schwerer Toxizität oder schwerer Symptomlast geht, ist eine niedrige Ereignisrate in der Gruppe der Hochrisikopatienten wünschenswert. Um Nicht-Unterlegenheit anzunehmen, sollte die Rate in der Gruppe der Hochrisikopatienten nicht nennenswert ($\delta = 10\%$) höher sein als in der Gruppe der Niedrigrisikopatienten.

Bei einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % wurde der p-Wert auf dem Niveau $\alpha = 0,025$ verglichen (einseitiger Test).

Verallgemeinerte Schätzgleichung

Zur longitudinalen Untersuchung der Risikofaktoren auf das Auftreten von Toxizität und Symptomlast wurde eine logistische Regression unter Berücksichtigung von Messwiederholungen berechnet. Das Modell basiert auf der Methode der verallgemeinerten Schätzgleichungen (generalized estimating equations (GEE)), und ermöglicht die Schätzung

von Mittelwerten, Odds Ratios oder anderen Effekten bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Korrelationen zwischen wiederholten Messungen. In diese Analyse wurden wiederholte Messungen der abhängigen Variablen wie das Auftreten schwerer chemotherapieassoziierter Toxizität und patientenberichtete Symptomlast pro Patient für sechs Therapiezyklen einbezogen. Die Auswahl der unabhängigen Variablen erfolgte ausschließlich nach fachlichen Überlegungen und umfasste Hochrisikopatienten, Therapiezyklus, Alter und Geschlecht.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Es wurden 95 % Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Die Ergebnisse der Modelle werden in Form von Odds Ratios dargestellt.

3.10.3 Fallzahlplanung

Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt, da diese Studie als Machbarkeits- und Akzeptanzstudie konzipiert war. Gemäß methodischen Leitlinien liegt der Fokus solcher Studien nicht auf dem Nachweis statistisch signifikanter Effekte, sondern auf der Bewertung zentraler Aspekte wie Akzeptanz und Umsetzbarkeit. In Übereinstimmung mit entsprechenden Empfehlungen [138,139] wurde eine Fallzahl von 100 Patienten als ausreichend festgelegt, um die Machbarkeit und Akzeptanz bewerten zu können und erste Hinweise auf eine potenzielle Wirksamkeit zu erhalten.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die im Rahmen der IrMa-Studie erhobenen Daten und Ergebnisse dargestellt. Bei der Darstellung der Patientendaten und in den statistischen Analysen wurden diejenigen Patienten zusammengefasst, die eine über die Standardbetreuung hinausgehende Betreuung im Rahmen der IrMa-Intervention erhielten. Diese Patienten werden als „Hochrisikopatienten“ bezeichnet und umfassen alle Patienten der Gruppen, die eine Medikationsanalyse, eine Symptomberatung oder eine Medikationsanalyse und Symptomberatung erhalten haben. Diese werden den „Niedrigrisikopatienten“ gegenübergestellt. Die Niedrigrisikopatienten wiesen keine Risikofaktoren für das Auftreten einer Toxizität auf und erhielten daher die Standardbetreuung.

4.1 Entwicklung des IrMa-Modells

Zur Ermittlung der Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren chemotherapieassoziierten Toxizität nach CTCAE \geq Grad 3 wurde ein multiples logistisches Regressionsmodell berechnet. Die Daten zur Bestimmung der Risikofaktoren stammen aus der Vorgängerstudie [79]. Als Kovariaten wurden zunächst aufgrund fachlicher Überlegungen im Projektteam die Variablen hoher hämatologischer und nicht-hämatologischer CRASH-Score, hoher CARG-Score und Polymedikation ausgewählt und deren Zusammenhang mit dem Auftreten einer Chemotherapie-assoziierten Toxizität untersucht. Die Chance, während der Chemotherapie eine CTCAE-Toxizität \geq Grad 3 zu erleiden, war bei hohem CARG-Score um das 3,62-fache erhöht, bei Polymedikation vor der Chemotherapie um das 1,72-fache, bei hämatologischem CRASH-Score um das 2,99-fache und bei nicht-hämatologischem CRASH-Score um das 1,81-fache. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden ein hoher CARG-Score und Polymedikation vor der Chemotherapie als unabhängige Variablen berücksichtigt und in einem neuen multiplen logistischen Regressionsmodell berechnet, um mögliche Einflüsse der anderen Variablen in der Bestimmung zu eliminieren. Obwohl der hämatologische CRASH-Score eine signifikante Erhöhung des Toxizitätsrisikos zeigt, ist er in der Praxis nicht einfach zu implementieren und sehr zeitaufwändig. Da jedoch auch Polymedikation einen nachgewiesenen Einfluss auf das Auftreten von Toxizität hat, wurde dieses Merkmal als Risikofaktor ausgewählt. Die Ergebnisse des multiplen logistischen Regressionsmodells sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Multiple logistische Regression zur Beschreibung des Einflusses von Kovariaten auf das Auftreten einer schweren chemotherapieassoziierten Toxizität CTCAE \geq Grad 3

Variable	Odds ratio	95 % KI		p [#]
CARG-Score \geq 10 Punkte	3,26	1,16	10,78	0,035*
Polymedikation	1,72	0,65	4,73	0,281

*KI = Konfidenzintervall, # Wald-Test, * $p < 0,05$*

Es zeigte sich, dass ein hoher CARG-Score (≥ 10) einen signifikanten Einfluss ($p = 0,035$) auf das Auftreten von chemotherapieassoziierte Toxizität hat. Die Chance eine schwere Toxizität zu erleiden, ist bei Patienten mit einem hohen CARG-Score um den Faktor 3,26 erhöht. Patienten mit Polymedikation vor Beginn der Chemotherapie zeigen ebenfalls eine um den Faktor 1,72-fach erhöhte Chance, eine schwere Toxizität unter Chemotherapie zu erleiden. Diese Variable ist nicht signifikant. Da beide Variablen jedoch ein erhöhtes Risiko für chemotherapieassoziierte Toxizität aufwiesen, wurden sie als Stratifizierungsmerkmale für die IrMa-Intervention ausgewählt.

4.2 Rekrutierung und Stratifizierung der Patienten

Die Patienten wurden zwischen Juni 2020 und Februar 2022 im Johanniter-Krankenhaus in Bonn rekrutiert. Die Nachbeobachtung und Datenerhebung erfolgte bis Juni 2022. Der Rekrutierungsprozess ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

Insgesamt wurden 142 Patienten auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie gescreent. Neun dieser Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht und 32 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab. 101 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Fünf der eingeschlossenen Patienten waren aufgrund ihres schlechten Gesundheitszustandes nicht in der Lage, am Erstgespräch zur Erhebung des CARG-Scores und zur Vervollständigung der Arzneimittelanamnese teilzunehmen. Für diese Patienten konnte daher weder der CARG-Score noch die Anzahl der vor der Chemotherapie eingenommenen Arzneimittel ermittelt werden. Sie konnten nicht in eine Interventionsgruppe stratifiziert werden und wurden von der Teilnahme an der Intervention ausgeschlossen. Somit gingen 96 Patienten in die Auswertungen ein. 40 dieser Patienten wiesen vor der Chemotherapie keine Risikofaktoren für eine chemotherapieassoziierte Toxizität auf und wurden in die Standardbetreuungsgruppe

stratifiziert. 11 Patienten hatten einen hohen CARG-Score und erhielten vor der Chemotherapie eine Symptomberatung, 17 Patienten nahmen vor der Chemotherapie eine Polymedikation ein und erhielten eine Medikationsanalyse. Für 28 Patienten ergab sich sowohl ein hoher CARG-Score als auch eine Polymedikation, sodass sie eine Symptomberatung und eine Medikationsanalyse erhielten.

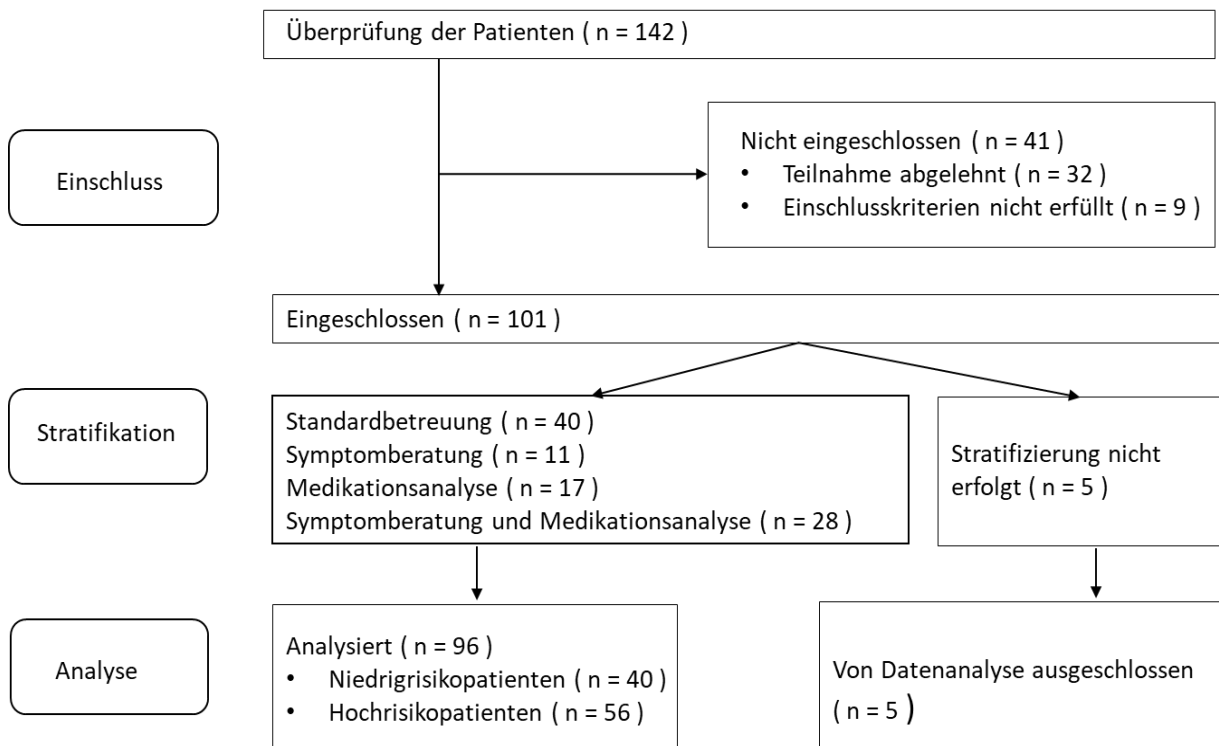


Abbildung 4-1: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung

4.3 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der Niedrigrisiko- und Hochrisikopatienten sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Das Alter aller Patienten bei Einschluss betrug im Mittel 75,8 Jahre (SA: 5,1, Spanne 70-88). Insgesamt waren 42,7 % aller Patienten Frauen. Für 40,6 % (39/96) der Patienten ergab der CARG-Score eine Punktzahl von mindestens 10 Punkten. Insgesamt 46,9 % (45/96) der Patienten nahmen bereits vor Beginn der Krebstherapie 5 oder mehr Arzneimittel ein. 19 von ihnen nahmen sogar 10 oder mehr Arzneimittel vor der Chemotherapie ein. In Tabelle 4-3 sind die Patientencharakteristika in Bezug auf die Krebsdiagnose aufgeführt. Mehr als die Hälfte aller Patienten litten an hämatologischen Tumoren (62,5 %). Bei 16,7 % aller Patienten wurden Metastasen festgestellt. Das häufigste Therapieschema war (R)-CHOP ((Rituximab)-Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n (29/96, 30,2 %).

Tabelle 4-2: Patientencharakteristika der Niedrigrisikopatienten (n = 40) und der Hochrisikopatienten (n = 56)

Kategorie	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)	
	n	%	n	%
Altersklassen in Jahren				
70-74	24	60,0	25	44,6
75-79	7	17,5	19	33,9
80-84	3	7,5	7	12,5
≥ 85	6	15,0	5	8,9
Geschlecht				
Frauen	19	47,5	22	39,3
Männer	21	52,5	34	60,7
BMI; WHO				
Untergewicht (< 18,5 kg/m ²)	2	5,0	0	0,0
Normalgewicht (18,5-24,9 kg/m ²)	26	65,0	18	32,1
Übergewicht (≥ 25 kg/m ²)	12	30,0	38	67,9
CARG-Score				
Mittel-niedrig	40	100	17	30,4
Hoch	0	0,0	39	69,6
Polymedikation (Dauermedikation vor Beginn der Chemotherapie)				
Keine Polymedikation (< 5)	40	100	11	19,6
Polymedikation (≥ 5-9)	0	0,0	45	80,4
Hyperpolymedikation (≥ 10)	0	0,0	19	33,9

BMI = Body Mass Index, WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation), CARG (Cancer and Aging Research Group)

Tabelle 4-3: Krebsbezogene Patientencharakteristika der Niedrigrisikopatienten (n = 40) und der Hochrisikopatienten (n = 56)

Kategorie	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)	
	n	%	n	%
Tumorart				
Solide Tumore	11	27,5	25	44,6
Hämatologische Tumore	29	72,5	31	55,4
Tumorentität				
Gastrointestinal	2	5,0	13	23,2
Hämatologisch	29	72,5	31	55,4
Respiratorisch	8	20,0	4	7,1
Urogenital	1	2,5	3	5,4
Andere	0	0,0	5	8,9
Metastasen				
Nein	7	17,5	12	21,4
Ja	4	10,0	12	21,4
Nicht zutreffend/fehlend	29	72,5	31	55,4
Rezidiv				
Nein	36	90,0	47	83,9
Ja	4	10,0	9	16,1
Krebsstadium				
I	5	12,5	4	7,1
II	8	20,0	4	7,1
III	3	7,5	11	19,6
IV	18	45,0	23	41,1
Nicht zutreffend	6	15,0	14	25,0
Tumorthherapie				
Monotherapie	9	22,5	14	25,0
Polytherapie	31	77,5	42	75,0
Therapieregime				
(R)-CHOP	17	42,5	12	21,4
Bendamustin/Rituximab	5	12,5	3	5,4
Decitabine	3	7,5	4	7,1
Carboplatin/Etoposid	4	10,0	5	8,9
Andere	11	27,5	32	57,1

(R)-CHOP = ((Rituximab)- Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n

4.3.1 Arzneimittel

Insgesamt nahmen alle Patienten vor der Chemotherapie im Mittel 5,4 Arzneimittel ein (SA: 3,9, Spanne 0-20). Für die 45 Patienten, die ≥ 5 Arzneimittel vor der Chemotherapie einnahmen, wurde eine Medikationsanalyse durchgeführt. Im Durchschnitt nahmen diese 45 Patienten 8,8 Arzneimittel ein (SA: 3,1; Spannweite: 5-20). Insgesamt wurden 397 verschiedene Arzneimittel erfasst. Die Verteilung der Arzneimittel nach ATC-Code Ebene 1 und 2 (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem) ist in Tabelle 4-4 dargestellt. Insgesamt wurden unter den 397 Arzneimitteln 122 verschiedene Arzneistoffe identifiziert. Die 16 häufigsten Arzneistoffe machen 49,6 % aller Arzneimittel aus und sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-4: Arzneimittelklassen vor Beginn der Tumortherapie nach Ebene 1 und 2 des ATC-Systems (n=397)

ATC-Code	Anzahl (n)	Anteil (%)
A - Alimentäres System und Stoffwechsel	93	23,4
Ulcustherapeutika (A02)	30	7,6
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (A03)	2	0,5
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (A04)	1	0,3
Laxantien (A06)	12	3,0
Antidiarrhoika (A07)	1	0,3
Antidiabetika (A10)	26	6,6
Vitamine (A11)	11	2,8
Mineralstoff (A12)	10	2,5
B - Blut und blutbildende Organe	48	12,1
Antithrombotika (B01)	40	10,1
Antianämika (B03)	8	2,0
C - Kardiovaskuläres System	139	35,0
Antiarrhythmika/Herztherapie (C01)	5	1,3
Antihypertensiva (C02)	5	1,3
Diuretika (C03)	27	6,8
Betablocker (C07)	23	5,8
Calcium-Kanal-Blocker (C08)	13	3,3
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (C09)	36	9,1
Lipidsenker (C10)	30	7,6

Tabelle 4-4: Fortsetzung

ATC-Code	Anzahl (n)	Anteil (%)
G - Urogenitalsystem und Sexualhormone	5	1,3
Urologika (G04)	5	1,3
H - Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)	22	5,5
Corticosteroide (H02)	7	1,8
Schilddrüsentherapeutika (H03)	15	3,8
M - Muskel- und Skelettsystem	19	4,8
Antiphlogistika und Antirheumatika (M01)	2	0,5
Gichtmittel (M04)	14	3,5
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen (M05)	3	0,8
N – Nervensystem	61	15,4
Analgetika (N02)	32	8,1
Antiepileptika (N03)	12	3,0
Antiparkinsonmittel (N04)	5	1,3
Psycholeptika (N05)	3	0,8
Psychoanaleptika (N06)	9	2,3
R – Respirationstrakt	7	1,8
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (R03)	7	1,8
L - Antineoplastische + immunmodulierende Substanzen	3	0,8
Antimetabolite (L01B)	3	0,8

Tabelle 4-5: Die 16 häufigsten Arzneistoffe vor Beginn der Tumorthherapie (n=197)

Wirkstoff	ATC-Code (Ebene 2)	Anzahl (n)	Anteil (%)
Pantoprazol	A02	24	6,0
Acetylsalicylsäure	B01	17	4,3
Torasemid	C03	15	3,8
Simvastatin	C10	15	3,8
Bisoprolol	C07	14	3,5
Ramipril	C09	14	3,5
Candesartan	C09	14	3,5
L-Thyroxin	H03	13	3,3
Allopurinol	M04	12	3,0
Metamizol	N02	10	2,5
Metformin	A10	10	2,5
Amlodipin	C08	9	2,3

Tabelle 4-5: Fortsetzung

Wirkstoff	ATC-Code (Ebene 2)	Anzahl (n)	Anteil (%)
Metoprolol	C07	8	2,0
Atorvastatin	C10	8	2,0
Rivaroxaban	B01	7	1,8
Apixaban	B01	7	1,8

4.3.2 CARG-Score

Der CARG-Score lag für alle Patienten im Mittel bei 9,0 (SA 3,4, 6, Spanne 2-19). Die meisten Patienten wurden in die Kategorie mittleres Toxizitätsrisiko (46/96, 47,9 %) oder hohes Toxizitätsrisiko (40,6 %) eingestuft. Lediglich 11 (11,5 %) aller Patienten wurden als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse des CARG-Scores sind in Abbildung 4-2 dargestellt. Die Ergebnisse der einzelnen Kategorien und darunterfallenden Items des CARG-Scores für die Gruppen der Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten sind in Tabelle 4-6 dargestellt.

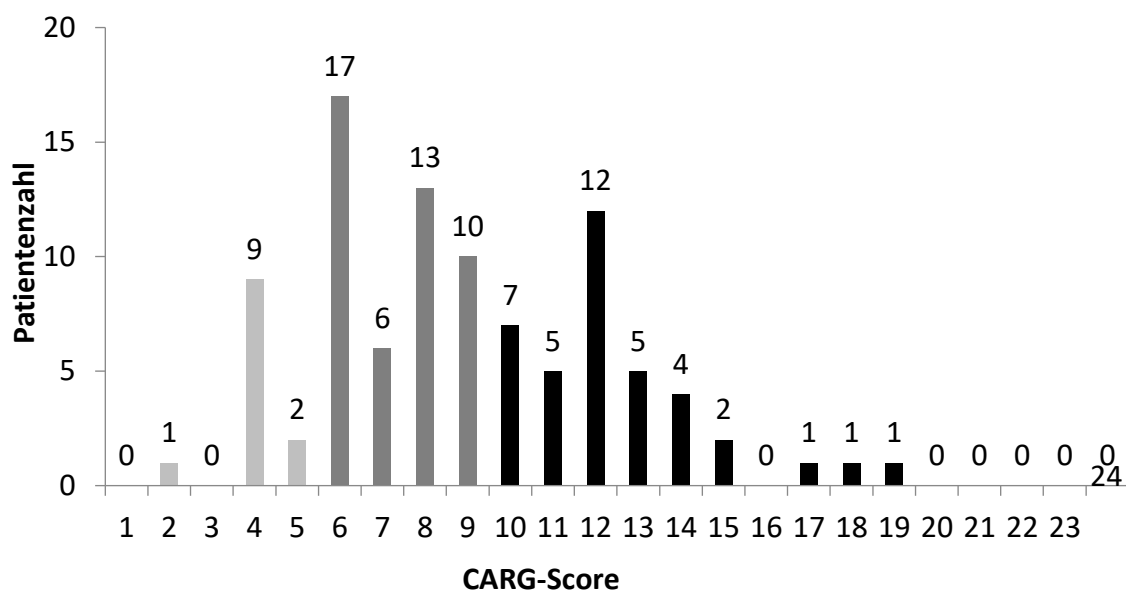


Abbildung 4-2: Verteilung des CARG-Scores zur Vorhersage der Toxizität in der gesamten Patientenkohorte (n = 96); hellgrau: geringes Risiko; dunkelgrau: mittleres Risiko; schwarz: hohes Risiko

Tabelle 4-6: CARG-Score-Kategorien der Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten

Kategorie	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)	
	n	%	n	%
Soziodemographische Daten				
Alter in Jahren				
≥ 72	28	70,0	44	78,6
< 72	12	30,0	12	21,4
Tumor-/Behandlungsvariablen				
Krebsart				
GI/GU-Tumor	3	7,5	16	28,6
Andere	37	92,5	40	71,4
Dosis				
Reduziert	3	7,5	9	16,1
Standard	37	92,5	40	71,4
Anzahl der Therapeutika				
Monotherapie	9	22,5	14	25,0
Polytherapie	31	77,5	42	75,0
Laborparameter				
Hämoglobin [g/dL]				
≥ 10 (f), ≥ 11 (m,)	20	50,0	25	44,6
< 10 (f), < 11 (m,)	20	50,0	31	55,4
Kreatinin-Clearance nach Jelliffe [mL/min] [85]				
< 34	2	5,0	7	12,5
≥ 34	38	95,0	49	87,5
Variablen zur geriatrischen Beurteilung				
Hörvermögen				
Gut/ausgezeichnet	31	77,5	33	58,9
Mittelmäßig/schlecht	9	22,5	23	41,1
Stürze in den letzten sechs Monaten				
0	39	91,5	41	73,2
≥ 1	1	2,5	15	26,8
Arzneimittleinnahme				
Keine Unterstützung	39	97,5	47	83,9
Benötigt Hilfe	1	2,5	9	16,1
Einschränkung beim Gehen				
Überhaupt nicht eingeschränkt	30	75,0	23	41,1
Begrenzt eingeschränkt	10	25,0	33	58,9
Verminderte soziale Aktivität aufgrund von gesundheitlichen/emotionalen Problemen				
Wenig oder keine	28	70,0	17	30,4
Einige, die meiste oder die ganze Zeit	12	30,0	39	69,6

GI = Gastrointestinal, UG = Urogenital

4.4 Interventionskomponenten

Medikationsanalyse

Im Rahmen der 45 durchgeführten Medikationsanalysen wurden insgesamt 319 potentiell arzneimittelbezogene Probleme (pABP) identifiziert. Im Durchschnitt hatte jeder Patient 7,1 pABP (SA: 3,8, Spanne 2-19). Primär gehörten die pABP den Kategorien Interaktionen (38,8 %), Kontraindikationen aufgrund von Alter und Geschlecht (19,1 %) sowie Indikationen ohne Arzneimittel (16,0 %) an. Da nicht jedes pABP einen negativen Einfluss auf die Therapieziele oder die Arzneimitteltherapiesicherheit der Patienten hat, ist eine Intervention nicht immer notwendig. Daher wurde die Notwendigkeit einer Intervention für jedes pABP einzeln von einer der an der Studie beteiligten Apothekerinnen geprüft und bewertet. Daraus ergaben sich 230 interventionsbedürftige arzneimittelbezogene Probleme (iABP). 72,1 % der pABP wurden als interventionsbedürftig eingestuft. Im Durchschnitt wurden 5,1 iABP (SA: 2,9, Spanne 2-17) pro Patient identifiziert. Die iABP-Kategorien und ihre Verteilung sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.

Insgesamt wurden 53 Arzneimittelinteraktionen identifiziert, die eine Intervention erforderten. Besonders häufig waren Antithrombotika, Psychoanaleptika und Analgetika beteiligt. Antithrombotika interagierten vor allem mit anderen Antithrombotika, den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Sertralin und Citalopram sowie mit Kortikosteroiden. Weitere häufige iABP wurden durch die Kombination von Opioiden mit Psychoanaleptika oder Psycholeptika sowie durch die gleichzeitige Einnahme von Lipidsenkern und Kalziumkanalblockern verursacht.

Mehr als die Hälfte der 61 identifizierten potentiell inadäquaten Medikamente (PIM) gehörten zur ATC-Gruppe N (Nervensystem), obwohl dies nur die am dritthäufigsten verordnete Arzneimittelgruppe war (siehe Tabelle 4-4). 27,9 % der PIM gehörten zur Gruppe C (Herz-Kreislauf-System). Die restlichen 22,9 % verteilten sich auf Arzneimittel für das Respirationssystem, das Muskel- und Skelettsystem, das Verdauungssystem sowie den Stoffwechsel und die blut- und blutbildenden Organe. Die am häufigsten verordneten PIM waren die Antiepileptika Pregabalin und Gabapentin mit einem Anteil von 24,4 %. Diese Wirkstoffe werden auch bei neuropathischen Schmerzen und generalisierten Angststörungen eingesetzt. 34 der 51 iABP der Kategorie Indikation ohne Arzneimittel konnten in den Patientengesprächen identifiziert werden und umfassten Probleme wie Schlafstörungen,

Schmerzen, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Bei den übrigen 17 iABP dieser Kategorie handelte es sich um nicht oder nicht ausreichend leitliniengerecht behandelte koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus Typ 2, Hypercholesterinämie, rheumatoide Arthritis und Barrett-Ösophagitis. In 10,4 % der Fälle war eine Dosisanpassung wegen anhaltender Symptomlast (z. B. Schmerzen) oder Laborwerten außerhalb des Normbereichs (z. B. erhöhte HbA1c- oder Blutdruckwerte) erforderlich. Protonenpumpeninhibitoren waren für 13 der insgesamt 15 identifizierten Arzneimittel ohne Indikation verantwortlich, wobei Pantoprazol am häufigsten beteiligt war.

Tabelle 4-7: Interventionsbedürftige ABP (n = 230) nach Kategorien [30]

ABP-Kategorien	iABP	
	Anzahl (n)	Anteil (%)
Interaktionen	53	23,0
Kontraindikationen aufgrund von Alter und Geschlecht	61	26,5
Indikation ohne Arzneimittel	51	22,2
Ungeeignete Dosierung	24	10,4
Ungeeignetes bzw. unzweckmäßiges Dosierungsintervall	9	3,9
Arzneimittel ohne Indikation	15	6,5
Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen und Allergien	7	3,0
Nebenwirkungen	4	1,7
(Pseudo-)Doppelmedikation	3	1,3
Ungeeigneter bzw. unzweckmäßiger Einnahmezeitpunkt	0	0,0
Non-Adhärenz	2	0,9
Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz)	1	0,4

ABP = arzneimittelbezogene Probleme, iABP = interventionsbedürftige arzneimittelbezogene Probleme

Symptomberatung

39 Patienten hatten einen hohen CARG-Score und wurden daher der Hochrisikogruppe zugeordnet. Sie sollten eine Symptomberatung erhalten. Bei 29 Patienten fand die Symptomberatung vor der Chemotherapie statt. Tabelle 4-8 zeigt die Therapieregime der Patienten, die eine Symptomberatung erhalten haben.

Bereits vor der Chemotherapie gaben 75,9 % der 29 Patienten nach PRO-CTCAE (Grad > 0) an, unter Schlaflosigkeit und Fatigue zu leiden. Davon berichteten 24,1 % von schwerer Fatigue (Grad 3). Das zweithäufigste Symptom war Mundtrockenheit (72,4 %). Alle berichteten Symptome wurden berücksichtigt und explizit in der Symptomberatung angesprochen, um eine Verschlechterung der Symptomatik unter Chemotherapie zu vermeiden. Die berichteten Symptome und die daraus resultierende Fokussierung in der Symptomberatung sind in Tabelle 4-9 aufgeführt.

Tabelle 4-8: Therapieregime und angepasste Symptomberatung der Patienten (n = 29) mit hohem CARG-Score (≥ 10 Punkte), die eine Symptomberatung erhielten

Therapieregime	Symptomberatung	Anzahl Patienten
(R)-CHOP	Übelkeit, Erbrechen, Neuropathien, Hand-Fuß-Syndrom, Alopezie	7
FOLFOX/FLOT	Neuropathien, Hand-Fuß-Syndrom, Alopezie, Diarrhoe	5
IMVP	Neuropathien	3
Platinhaltige-Therapien (Cisplatin/Carboplatin)	Übelkeit, Erbrechen	5
Andere	Verschiedene Symptome	9

(R)-CHOP = (Rituximab)-Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n, FOLFOX / FLOT = Fluorouracil, Folinat, Oxaliplatin / Fluorouracil, Folinat, Oxaliplatin, Docetaxel, IMVP = Ifosfamid, Methotrexat, Procarbacin, Vincristin

Tabelle 4-9: Patientenberichtete Symptomlast vor Tumortherapie (Baseline) nach PRO-CTCAE Composite Grades (n = 29) für alle Patienten mit Symptomberatung

Variable	Grad ≥ 1		Grad ≥ 2		Grad = 3	
	n	%	n	%	n	%
Mundtrockenheit	21	72,4	11	37,9	4	13,8
Schluckbeschwerden	8	27,6	4	13,8	1	3,4
Mukositis	2	6,9	1	3,4	1	3,4
Appetitlosigkeit	15	51,7	9	31,0	6	20,7
Übelkeit	11	37,9	5	17,2	3	10,3
Erbrechen	4	13,8	2	6,9	1	3,4
Verstopfung	12	41,4	6	20,7	2	6,9
Diarrhoe	7	24,1	3	10,3	1	3,4
Kurzatmigkeit	14	48,3	9	31,0	2	6,9
Periphere sensorische Neuropathie	7	24,1	2	6,9	0	0,0
Schmerzen	17	58,6	10	34,5	6	20,7
Schlaflosigkeit	22	75,9	9	31,0	2	6,9
Fatigue	22	75,9	15	51,7	7	24,1

Therapieverlauf

Der Beobachtungszeitraum der Patienten endete nach Abschluss aller geplanten Therapiezyklen, spätestens jedoch nach 6 Zyklen. Einen Überblick über den Therapieverlauf der Gruppen gibt Tabelle 4-10.

Tabelle 4-10: Beobachtung von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten:

Therapieabschluss, Therapieabbruch, Verlust für die Nachbeobachtung und Mortalität

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)		p [#]
	n	%	n	%	
Therapie wie geplant beendet	22	55,0	20	35,7	0,06
Therapieabbruch	6	15,0	21	37,5	0,016*
Lost to follow up	7	17,5	10	17,9	0,964
Verstorben	5	12,5	5	8,9	0,572

Chi-Quadrat-Test, * p < 0.05

4.5 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluierung der Machbarkeit und Akzeptanz des interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements bei älteren Krebspatienten.

Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten einer schweren chemotherapieassoziierten Toxizität nach CTCAE-Grad ≥ 3 , das Auftreten einer schweren Symptomlast nach PRO-CTCAE-Grad ≥ 3 , die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Auftreten von Therapieabbrüchen.

4.5.1 Primärer Endpunkt

Machbarkeit

Um die Umsetzung des interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements zu beschreiben, wurden Prozessparameter definiert, die nachfolgend anhand ihrer Ergebnisse dargestellt werden.

Das von der Studienkoordinatorin geführte Patientengespräch, vor Beginn der Chemotherapie, diente der Erfassung von Kriterien des CARG-Scores und der Vervollständigung der Arzneimittelanamnese. Potentielle Einflussfaktoren auf die Arzneimittelverträglichkeit sowie aktuelle Symptome und Beschwerden wurden ebenfalls in dem Gespräch abgefragt und später für die Analyse der Medikation genutzt. Nach Stratifizierung der Patienten in die verschiedenen risikoadaptierten Interventionsgruppen wurden die entsprechenden Interventionskomponenten umgesetzt. Anhand der Umsetzungsrate der erforderlichen Komponenten können Rückschlüsse auf die Machbarkeit der IrMa-Intervention gezogen werden. Die erforderlichen und tatsächlich durchgeführten Interventionskomponenten, aus denen sich die Umsetzungsrate ergibt, sind in Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-11: Umsetzung der Interventionskomponenten: Erstgespräch, Medikationsanalyse und Symptomberatung

	Erforderlich (n)	Durchgeführt (n)	Umsetzungsrate [%]
Erstgespräch	101	96	95,0
Medikationsanalyse	45	45	100
Symptomberatung	39	29	74,0

Im Studienzeitraum waren insgesamt 101 Patientengespräche zur Erhebung des CARG-Scores, sowie der Vervollständigung der Arzneimittelanamnese vorgesehen, davon wurden 96 Patientengespräche (95,0 %) durchgeführt. Fünf Patientengespräche (5,0 %) konnten nach Rekrutierung nicht durchgeführt werden. Der Grund dafür war in vier Fällen, dass sich der Allgemeinzustand der Patienten so verschlechterte, dass sie nicht mehr in der Lage waren, die Fragen für die Basiserhebung zu beantworten. Bei einem Patienten konnte das Gespräch aufgrund von Zeitmangel nicht mehr vor der Chemotherapie stattfinden.

Insgesamt wurden 45 Patienten in die Gruppe der Medikationsanalyse stratifiziert. Es wurde für jeden dieser 45 Patienten eine Medikationsanalyse vom Typ 3 durchgeführt. Die Umsetzungsrate erreicht somit 100 %.

Für insgesamt 39 Patienten war eine Symptomberatung vor Chemotherapie vorgesehen. Diese wurde in 29 Fällen durchgeführt und erreicht somit eine Umsetzungstreue von 74,0 %. In zwei Fällen (5,2 %) wurden die Patienten fälschlicherweise in die niedrige CARG-Kategorie stratifiziert und das Symptommanagement somit nicht angefordert. Bei fünf Patienten (12,8 %) war eine Symptomberatung aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands nicht möglich. In drei Fällen (7,7 %) konnte die Beratung aufgrund von Zeitmangel der onkologischen Fachpflegerin nicht stattfinden.

Die Dauer der Patientengespräche für die Erhebung des CARG-Scores und Arzneimittelanamnese, sowie die Dauer der Symptomberatung und die Dauer der Durchführung der Medikationsanalysen zeigt Tabelle 4-12.

Tabelle 4-12: Dauer (in Minuten) der Interventionskomponenten: Erstgespräch; Medikationsanalyse; Symptomberatung

Dauer in Minuten	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	Spanne
Erstgespräch	19,7 (6,4)	18 (9)	11-39
Medikationsanalyse	43,2 (17,9)	41 (29)	15-92
Symptomberatung	26,2 (7,8)	26 (11)	10-49

SA = Standardabweichung, IQA = Interquartilsabstand

Die großen Spannweiten der Dauer der einzelnen Interventionskomponenten ergaben sich aus dem unterschiedlichen Beratungs- und Gesprächsbedarf der Patienten. Die Medikationsanalysen wurden für alle Patienten mit Polymedikation durchgeführt. Dabei ist allerdings zu beachten, dass für die Analyse der Medikation zwischen fünf und 20 Arzneimittel

berücksichtigt wurden. Durchschnittlich dauerte die Medikationsanalyse pro Arzneimittel 5,27 (SA: 2,21) Minuten.

Als weiterer Prozessparameter wurde die Umsetzungsrate der Lösungsvorschläge von interventionsbedürftigen arzneimittelbezogenen Problemen (iABP) herangezogen. Die Lösungsvorschläge wurden im Rahmen der Medikationsanalyse erarbeitet. Dabei ergaben sich Lösungsvorschläge, die einen Arztkontakt erforderten und Lösungsvorschläge, die auf Patientenebene erfolgen konnten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-13: Umsetzungsrate der Lösungsvorschläge für iABP

	Erarbeitete Lösungsvorschläge (n)	Umgesetzte Lösungsvorschläge (n)	Umsetzungsrate [%]
iABP gesamt	230	170	73,9
iABP mit erforderlichem Arztkontakt	190	130	68,4
iABP ohne erforderlichen Arztkontakt	40	40	100,0

Insgesamt wurden 230 iABP detektiert. Davon konnten insgesamt 170 (73,9 %) gelöst werden. 190 ABP (82,6 %) erforderten einen Arztkontakt, der immer erfolgte. Es wurden 130 (68,4 %) Lösungsvorschläge durch die Ärzte umgesetzt. In 40 Fällen konnten die ABP im direkten Gespräch zwischen Apothekerin und Patient gelöst werden.

Akzeptanz

Zur Untersuchung der Akzeptanz wurden nach Abschluss der Nachbeobachtung der ersten zehn Patienten insgesamt fünf semistrukturierte Patienteninterviews durchgeführt. Insgesamt erklärten sich acht Patienten zu einem Interview bereit. Davon verstarben zwei Patienten vor Ende des Beobachtungszeitraums. Bei einem Patienten verschlechterte sich der Allgemeinzustand so stark, dass er nicht mehr an dem Interview teilnehmen konnte. Von den befragten Patienten befanden sich zwei in der Gruppe der Standardbetreuung und jeweils ein Patient in der Gruppe für die Symptomberatung, die Medikationsanalyse und sowohl Symptomberatung als auch Medikationsanalyse. Die Gesamtdauer der Patienteninterviews betrug durchschnittlich 19 Minuten (Spanne 13-23).

Die Interviews wurden von einem klinischen Pharmazeuten durchgeführt, der zwar nicht direkt an der Studie beteiligt war, jedoch über ein umfangreiches Hintergrundwissen im Bereich der Onkologie verfügte. Durch seine Teilnahme konnte die Objektivität der Gesprächsführung gewährleistet werden, während gleichzeitig das notwendige Fachwissen vorhanden war, um gezielte Nachfragen zu stellen. Das Kategoriensystem mit der Anzahl der Einzelcodes, das sich aus der Codierung der Transkripte der fünf Patienteninterviews ergab, ist in Anhang C vollständig dargestellt. Als Hauptkategorien wurde die Art der Betreuung, der Nutzen der Informationen, die Betreuung durch den Arzt, die Pflege, den Apotheker sowie die persönliche Bewertung der Intervention identifiziert.

Insgesamt empfanden alle Patienten die Betreuung als hilfreich und würden sich diese Art der Betreuung auch in Zukunft wünschen. Die erhaltenen Informationen wurden insgesamt als ausreichend bewertet, ebenso die Betreuung durch das Pflegepersonal und die Apothekerin. Einige Patienten empfanden die Intervention als besonders gewinnbringend und waren mit der Durchführung zufrieden. Verbesserungsvorschläge wurden hinsichtlich der Intensität der Betreuung gemacht. Diese Patienten fühlten sich nach der Diagnosestellung nicht ausreichend beraten. Dies betraf vor allem die Patienten unter Standardbetreuung, die keine zusätzliche Intervention erhielten. Sie wünschten sich für die Zukunft Verbesserungen, wie z.B. eine bessere Prophylaxe von Nebenwirkungen und mehr Informationen über ihre Arzneimittel.

Mit zwei Ärzten und einer onkologischen Fachpflegerin wurde jeweils ein halbstrukturiertes Interview anhand des Interviewleitfadens geführt. Das Gespräch wurde nicht aufgezeichnet, sondern protokolliert. Aus den Gesprächsprotokollen konnten jedoch ebenfalls Hinweise auf die Akzeptanz und Machbarkeit der Intervention abgeleitet werden. Die inhaltlich sortierten Kernaussagen der Protokolle sind in Anhang C dargestellt. Die Hauptkategorien sind Vorteile, Machbarkeit, Nutzen, interprofessionelle Zusammenarbeit und Verbesserungsvorschläge.

Die Einteilung der Patienten in risikostratifizierte Gruppen wurde von den Ärzten als nützlich erachtet, um direkt zu wissen, wer ein höheres Risiko für das Auftreten von chemotherapieassoziierten Toxizitäten aufwies. Die Verwendung eines standardisierten Instruments, wie z.B. des CARG-Scores, für die Gruppeneinteilung und auch das Vorhandensein von Polymedikation wurde als einfach zu handhaben und praktikabel in der Umsetzung angesehen. Die Durchführung der standardisierten Instrumente wurde als schnell und einfach empfunden und kann auch zukünftig im klinischen Alltag erfolgen. Es wurde jedoch betont, dass eine Koordination durch eine verantwortliche Person notwendig ist, um

die Gruppenzugehörigkeit der Patienten zu bestimmen und sicherzustellen, dass entsprechende Maßnahmen ergriffen werden können. Die Medikationsanalysen wurden als nützlich angesehen, da sie einen besseren Überblick ermöglichen. Direkte Änderungswünsche an der Intervention wurden nicht geäußert. Die Symptomberatung wurde als sinnvoll erachtet, da sie dazu beiträgt, dass die Patienten besser informiert sind und bei Problemen direkt selbst handeln können.

Die onkologische Fachpflegerin sah in der Einteilung der Patienten in bestimmte Risikogruppen eine Möglichkeit, die Beratung zielgerichteter zu gestalten und insbesondere die Patienten zu beraten, bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer chemotherapieassoziierten Toxizität besteht. In Zeiten personeller und zeitlicher Engpässe auf der Station sind die Voraussetzungen für ausführliche Patientengespräche jedoch nicht immer gegeben. Zudem kann es vorkommen, dass nicht alle Beratungen durchgeführt werden können, da der Patient bereits entlassen wurde, bevor eine Beratung stattfinden konnte.

Als struktureller Verbesserungsvorschlag wurde eine direkte elektronische Anforderung der Symptomberatung durch eine koordinierende Person gewünscht. Idealerweise sollte die Anforderung auch Informationen über die Anamnese und die bereits erfolgte Therapie des Patienten enthalten, um das Gespräch gezielter führen zu können. Ziel sollte es sein, dass durch die gezielte Beratung in der Folge weniger Fragen auftauchen und die Patienten sich selbst besser helfen können. Die Zusammenarbeit innerhalb des Teams verlief reibungslos und es gab keine größeren Probleme oder Konflikte. Es gab keine konkreten Verbesserungsvorschläge für die IrMa-Intervention.

Durch die Auswertung der Interviews im Rahmen der Akzeptanzanalyse konnte die IrMa-Intervention aus Sicht der Patienten und der beteiligten Fachkräfte betrachtet werden. Potenzielle Vor- und Nachteile sowie mögliche Hindernisse und Probleme bei der Umsetzung wurden evaluiert. Für den weiteren Verlauf der Studie ergaben sich daraus keine Änderungen. Das Risikostratifizierungsmodell und die Interventionskomponenten wurden beibehalten. Um ein erstes Wirksamkeitssignal des interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements zu erkennen, wurden nach Abschluss der Studie die sekundären Endpunkte Toxizität, patientenberichtete Symptomlast und Lebensqualität untersucht.

4.6 Sekundäre Endpunkte

4.6.1 Toxizität

86 der 96 Patienten (89,6 %) erlitten mindestens eine schwere Toxizität nach CTCAE Grad ≥ 3 während ihrer gesamten Behandlungszeit. Hämatologische Toxizität trat bei insgesamt 72,9 % und nicht-hämatologische Toxizität bei 74,0 % aller Patienten auf. Die Gesamttoxizitätsrate betrug 87,5 % bei Patienten mit niedrigem Risiko und 91,1 % bei Patienten mit hohem Risiko. Der Unterschied bei der hämatologischen Toxizität betrug 70,0 % in der Niedrigrisikogruppe gegenüber 75,0 % in der Hochrisikogruppe. Bei 67,5 % der Niedrigrisikopatienten trat mindestens einmal im Therapieverlauf eine nicht-hämatologische Toxizität auf, bei den Hochrisikopatienten lag die Toxizitätsrate bei 78,6 %. Die vorherrschende hämatologische Toxizität bei Niedrigrisikopatienten war Neutropenie (57,7 %). In der Gruppe der Hochrisikopatienten war die häufigste Toxizität Anämie (55,4 %). Bei der nicht-hämatologischen Toxizität waren Infektionen mit 30,0 % bei Niedrigrisikopatienten und 35,7 % bei Hochrisikopatienten am häufigsten.

75,0 % aller Patienten erlitten bereits kurz nach Beginn der Krebstherapie im ersten Zyklus eine schwere Toxizität. Davon waren 67,5 % Niedrigrisikopatienten und 80,4 % Hochrisikopatienten. 51,0 % aller Patienten erlitten im ersten Therapiezyklus eine hämatologische Toxizität und 54,2 % eine nicht-hämatologische Toxizität. Jeweils 42,5 % der Niedrigrisikopatienten erlitten hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität. Bei den Hochrisikopatienten traten bei 57,1 % hämatologische und bei 62,5 % nicht-hämatologische Toxizität auf. Die häufigste hämatologische Toxizität im ersten Therapiezyklus bei Niedrigrisikopatienten war Neutropenie (32,5 %). Unter den Hochrisikopatienten wies ein Anteil von 37,5 % eine Anämie als häufigste schwere Toxizität auf. Bei der nicht-hämatologischen Toxizität waren Infektionen im ersten Zyklus wie in allen Zyklen am häufigsten. Insgesamt erlitten 19,6 % der Hochrisikopatienten und 10,0 % der Niedrigrisikopatienten Infektionen. Bei den Niedrigrisikopatienten trat Fatigue vom CTCAE-Grad ≥ 3 im ersten Therapiezyklus ebenfalls in 10,0 % der Fälle auf. Die kumulative Inzidenz der einzelnen Toxizitätsarten im ersten Zyklus sind in Tabelle 4-14, die über den gesamten Therapieverlauf in Tabelle 4-15 dargestellt.

Tabelle 4-14: Kummulative Inzidenz der Toxizität mit CTCAE-Grad ≥ 3 bei Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten im ersten Therapiezyklus

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)	
	n	%	n	%
Gesamttoxizität	27	67,5	45	80,4
Hämatologische Toxizität	17	42,5	32	57,1
Anämie	6	15,0	21	37,5
Febrile Neutropenie	12	30,0	17	30,4
Neutropenie	13	32,5	18	32,1
Leukopenie	8	20,0	12	21,4
Thrombopenie	9	22,5	14	25,0
Nicht-hämatologische Toxizität	17	42,5	35	62,5
Vorhofflimmern	1	2,5	1	1,8
Herzinsuffizienz	0	0,0	2	3,6
Thromboembolisches Ereignis	0	0,0	1	1,8
ALT	1	2,5	2	3,6
GGT	0	0,0	9	16,1
Bilirubin	2	5,0	0	0,0
Kreatinin	0	0,0	5	8,9
Proteinurie	1	2,5	5	8,9
Kurzatmigkeit	3	7,5	5	8,9
Erythrodermie	1	2,5	0	0,0
Urtikaria	0	0,0	1	1,8
Palmar-plantares Erythroästhesie-Syndrom	0	0	0	0
Infektionen	4	10,0	11	19,6
Dehydrierung	1	2,5	3	5,4
Hyponatriämie	1	2,5	4	7,1
Hypokaliämie	1	2,5	2	3,6
Schluckbeschwerden	0	0	3	5,4
Mundtrockenheit	1	2,5	2	3,6
Mukositis	0	0,0	3	5,4
Schmerzen	1	2,5	7	12,5
Appetitlosigkeit	1	2,5	3	5,4
Verstopfung	2	5,0	0	0,0
Diarrhoe	1	2,5	2	3,6
Übelkeit	3	7,5	7	12,5
Erbrechen	0	0,0	5	8,9
Schlaflosigkeit	1	2,5	0	0,0
Fatigue	4	10,0	8	14,3
Periphere sensorische Neuropathie	0	0,0	2	3,6

ALT = Alanin-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase

Tabelle 4-15: Kummulative Inzidenz der Toxizität mit CTCAE-Grad ≥ 3 bei Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten über den gesamten Therapieverlauf

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)	
	n	%	n	%
Gesamttoxizität	35	87,5	51	91,1
Hämatologische Toxizität	28	70,0	42	75,0
Anämie	16	40,0	31	55,4
Febrile Neutropenie	22	55,0	25	44,6
Neutropenie	23	57,5	27	48,2
Leukopenie	17	42,5	18	32,1
Thrombopenie	18	45,0	21	37,5
Nicht-hämatologische Toxizität	27	67,5	44	78,6
Vorhofflimmern	1	2,5	2	3,6
Herzinsuffizienz	0	0,0	3	5,4
Thromboembolisches Ereignis	0	0,0	1	1,8
ALT	5	12,5	2	3,6
GGT	1	2,5	9	16,1
Bilirubin	2	5,0	0	0,0
Kreatinin	1	2,5	6	10,7
Proteinurie	1	2,5	8	14,3
Kurzatmigkeit	8	20,0	8	14,3
Erythrodermie	1	2,5	1	1,8
Urtikaria	0	0,0	2	3,6
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	0	0	0	0
Infektionen	12	30,0	20	35,7
Dehydrierung	2	5,0	5	8,9
Hyponatriämie	7	17,5	5	8,9
Hypokaliämie	6	15,0	4	7,1
Schluckbeschwerden	2	5,0	6	10,7
Mundtrockenheit	1	2,5	3	5,4
Mukositis	3	7,5	7	12,5
Schmerzen	3	7,5	8	14,3
Appetitlosigkeit	3	7,5	6	10,7
Verstopfung	4	10,0	2	3,6
Diarrhoe	3	7,5	4	7,1
Übelkeit	6	15,0	8	14,3
Erbrechen	3	7,5	6	10,7
Schlaflosigkeit	1	2,5	0	0,0
Fatigue	9	22,5	11	19,6
Periphere sensorische Neuropathie	1	2,5	4	7,1

ALT = Alanin-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase

4.6.2 Patientenberichtete Symptomlast

Für jedes Symptom wurde ein „Composite Grade“ ermittelt und alle Symptome wurden baselineadjustiert [126,129]. Bereits vor Beginn der Chemotherapie berichteten insgesamt 15,6 % aller Patienten sowohl über Appetitlosigkeit als auch über Mundtrockenheit vom Grad 3. In Tabelle 4-16 ist die Prävalenz aller berichteten PRO-CTCAE-Symptome (Grad 1, 2 und 3) vor Beginn der Chemotherapie dargestellt.

Tabelle 4-16: Prävalenz der patientenberichteten Symptome nach PRO-CTCAE bei allen Patienten vor Chemotherapie (n = 96)

Symptom	Grad ≥ 1		Grad ≥ 2		Grad = 3	
	n	%	n	%	n	%
Mundtrockenheit	48	50,0	23	24,0	15	15,6
Schluckbeschwerden	15	15,6	5	5,2	2	2,1
Mukositis	4	4,2	2	2,1	2	2,1
Appetitlosigkeit	51	53,1	29	30,2	15	15,6
Übelkeit	26	27,1	11	11,5	6	6,2
Erbrechen	7	7,3	2	2,1	1	1,0
Verstopfung	29	30,2	13	13,5	4	4,2
Diarrhoe	16	16,7	5	5,2	2	2,1
Kurzatmigkeit	45	46,9	25	26,0	11	11,5
Periphere sensorische Neuropathie	29	30,2	8	8,3	2	2,1
Schmerzen	39	40,6	21	21,9	12	12,5
Schlaflosigkeit	54	56,2	24	25,0	5	5,2
Fatigue	55	57,3	34	35,4	12	12,5

Meist traten die Symptome bei den Patienten bereits kurz nach Therapiebeginn im ersten Zyklus auf. Bereits 32,3 % aller Patienten berichteten während des ersten Therapiezyklus über Fatigue vom Grad 3. Appetitlosigkeit wurde von 19,8 % aller Patienten bereits während des ersten Zyklus berichtet. Tabelle 4-17 gibt einen Überblick über die kumulative Inzidenz der von patientenberichteten Symptomlast während des ersten Zyklus.

Die kumulative Inzidenz der einzelnen Symptome mit PRO-CTCAE-Grad 3 im gesamten Therapieverlauf ist in Tabelle 4-18 dargestellt. Hochrisikopatienten gaben über den gesamten Therapieverlauf eine höhere Rate an Symptomlast des Schweregrades 3 an. 79,2 % aller Patienten berichteten über mindestens ein schweres Symptom nach PRO-CTCAE-Grad 3 während des gesamten Therapieverlaufs. In der Niedrigrisikogruppe lag die Rate der Gesamtsymptomlast bei 72,5 %, in der Hochrisikogruppe bei 83,9 %.

Tabelle 4-17: Kummulative Inzidenz der Symptomlast während des ersten Therapiezyklus nach PRO-CTCAE-Grad 3, baseline-adjustierte „Composite-Grades“

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)	
	n	%	n	%
Gesamtsymptomlast	22	55,0	36	64,3
Mundtrockenheit	3	7,5	9	16,1
Schluckbeschwerden	2	5,0	9	16,1
Mukositis	2	5,0	2	3,6
Appetitlosigkeit	5	12,5	14	25,0
Übelkeit	2	5,0	4	7,1
Erbrechen	1	2,5	2	3,6
Verstopfung	7	17,5	5	8,9
Diarrhoe	0	0,0	1	1,8
Kurzatmigkeit	3	7,5	6	10,7
Periphere sensorische Neuropathie	2	5,0	6	10,7
Schmerzen	3	7,5	10	17,9
Schlaflosigkeit	6	15,0	9	16,1
Fatigue	10	25,0	21	37,5

Tabelle 4-18: Kummulative Inzidenz der Symptomlast während des gesamten Therapieverlaufs nach PRO-CTCAE-Grad 3, baseline-adjustierte „Composite-Grades“

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)	
	n	%	n	%
Gesamtsymptomlast	29	72,5	47	83,9
Mundtrockenheit	7	17,5	14	25,0
Schluckbeschwerden	6	15,0	13	23,2
Mukositis	4	10,0	5	8,9
Appetitlosigkeit	9	22,5	20	35,7
Übelkeit	5	12,5	6	10,7
Erbrechen	4	10,0	6	10,7
Verstopfung	9	22,5	10	17,9
Diarrhoe	2	5,0	1	1,8
Kurzatmigkeit	7	17,5	12	21,4
Periphere sensorische Neuropathie	7	17,5	12	21,4
Schmerzen	5	12,5	14	25,0
Schlaflosigkeit	10	25,0	14	25,0
Fatigue	18	45,0	28	50,0

Alle Patienten berichteten bereits im ersten Zyklus durchschnittlich von 1,5 schweren Symptomen (SD: 1,6, Spanne 0-6). Bei den Niedrigrisikopatienten waren es im Mittel 1,1 (SD: 1,3, Spanne 0-4) und bei den Hochrisikopatienten im Mittel 1,8 Symptome pro Patient (SD: 1,8, Spanne 0-6). Tabelle 4-19 zeigt die mittlere Anzahl an Symptomen pro Zyklus pro Patientengruppe. Für den ersten Zyklus unterschied sich die Anzahl der Symptome in beiden Gruppen signifikant ($p = 0,029$). In den anderen Zyklen waren die Unterschiede in der mittleren Anzahl schwerer Symptome nicht signifikant.

Tabelle 4-19: Mittlere Anzahl schwerer Symptome von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten nach PRO-CTCAE-Grad 3 im Verlauf der Therapie

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)		Hochrisikopatienten (n = 56)		p [#]
	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	
Zyklus 1	1,1	1,3	1,8	1,8	0,029*
Zyklus 2	1,1	1,3	1,2	1,2	0,745
Zyklus 3	0,8	1,2	1,2	1,3	0,26
Zyklus 4	0,9	1,4	1	1	0,791
Zyklus 5	1,1	1,5	0,8	1,4	0,563
Zyklus 6	0,9	1,4	1,3	1,9	0,503

t-Test, * $p < 0.05$

Übereinstimmung von Toxizität und Symptomlast

Außer bei Mukositis, Übelkeit und Diarrhoe wurde eine schwere Symptomlast häufiger von Patienten (PRO-CTCAE-Grad ≥ 3) als von Ärzten (CTCAE-Grad ≥ 3) berichtet. Ein Vergleich zwischen der von den Patienten berichteten schweren Symptomlast und der von den Ärzten berichteten schweren Toxizität ist in Abbildung 4-3 dargestellt. Besonders deutlich waren die Unterschiede bei den Symptomen Schlaflosigkeit, Neuropathie, Appetitlosigkeit und Mundtrockenheit. So wurde beispielsweise schwere Schlaflosigkeit von den Ärzten nur ein Mal berichtet. Von den Patienten wurde sie dagegen 25 Mal genannt.

Bei den Symptomen Mukositis, Übelkeit und Erbrechen sowie Kurzatmigkeit zeigten die Kappa-Werte dagegen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen PRO-CTCAE und CTCAE (Tabelle 4-20).

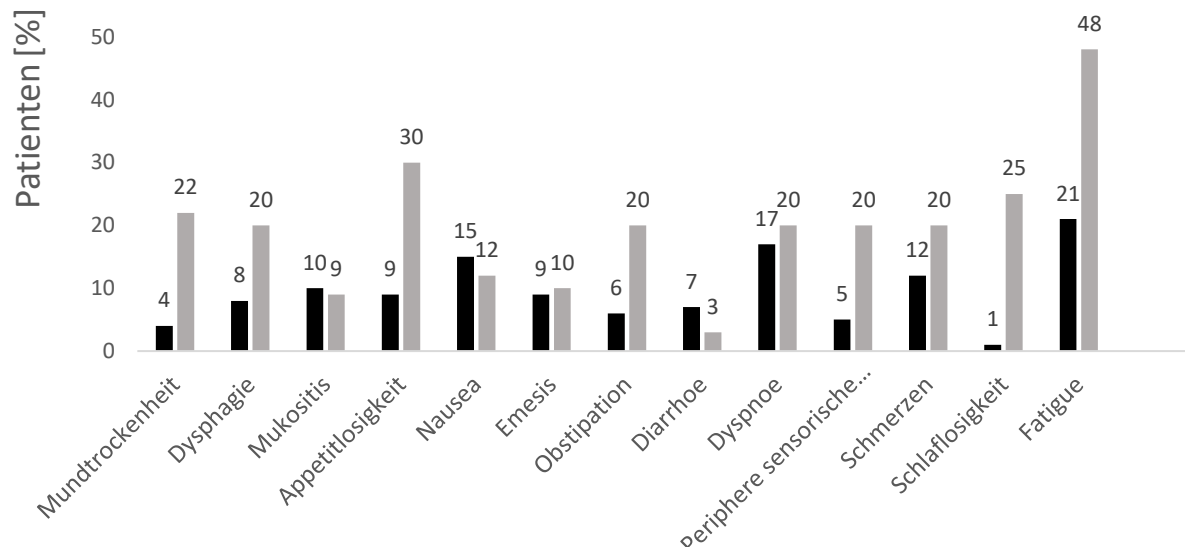


Abbildung 4-3: Vergleich der patientenberichteten schweren Symptomlast (PRO-CTCAE-Grad = 3) und der von Ärzten berichteten schweren Toxizität (CTCAE-Grad \geq 3; n = 96)

Tabelle 4-20: Kappa-Werte für die Übereinstimmung zwischen Toxizität (CTCAE-Grad \geq 3) und Symptomlast (PRO-CTCAE-Grad = 3)

Symptom	Kappa
Mundtrockenheit	0,269
Schluckbeschwerden	0,538
Mukositis	0,942
Appetitlosigkeit	0,386
Übelkeit	0,862
Erbrechen	0,942
Verstopfung	0,425
Diarrhoe	0,582
Kurzatmigkeit	0,895
Periphere sensorische Neuropathie	0,364
Schmerzen	0,688
Schlaflosigkeit	0,061
Fatigue	0,445

4.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem EQ-5D-5L-Fragebogen ermittelt. Für jeden Patienten wurde der EQ-5D-Health State Index (-0,661 bis 1) errechnet. Daraus wurde der Mittelwert für jede Gruppe pro Zyklus ermittelt. Die Lebensqualität wurde auch vor Beginn der Chemotherapie erhoben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-21: Mittelwerte und Standardabweichung des „EQ-5D Health State Index“ von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten über die verschiedenen Behandlungszyklen

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)			Hochrisikopatienten (n = 56)			p [#]
	n	Mittelwert	SA	n	Mittelwert	SA	
Zyklus 0**	40	0,865	0,168	56	0,741	0,257	0,009*
Zyklus 1	40	0,798	0,181	56	0,710	0,254	0,062
Zyklus 2	31	0,850	0,136	34	0,753	0,222	0,040*
Zyklus 3	26	0,857	0,144	25	0,800	0,137	0,154
Zyklus 4	21	0,793	0,137	21	0,737	0,248	0,370
Zyklus 5	16	0,794	0,121	16	0,787	0,168	0,896
Zyklus 6	16	0,737	0,272	16	0,784	0,168	0,564

*SA = Standardabweichung, # t-Test, * p < 0.05, **Zyklus 0: vor Beginn der Chemotherapie*

Vor Beginn der Chemotherapie sowie im zweiten Therapiezyklus unterschied sich die Lebensqualität der beiden Gruppen nach EQ-5D signifikant (p = 0,009; p = 0,040). In der Gruppe der Niedrigrisikopatienten wurde im Mittel ein höherer Index beobachtet als in der Gruppe der Hochrisikopatienten. Generell sind die Indexwerte der Niedrigrisikopatienten in jedem Zyklus etwas höher als die der Hochrisikopatienten, bleiben aber in beiden Gruppen nahezu konstant.

Zusätzlich zu den Einzelfragen enthält der EQ-5D-5L-Fragebogen eine visuelle Analogskala, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) angeben können. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-22 dargestellt.

Tabelle 4-22: Mittelwerte und Standardabweichung des „EQ-5D VAS-Scores“ von Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten über die verschiedenen Behandlungszyklen

	Niedrigrisikopatienten (n = 40)			Hochrisikopatienten (n = 56)			p [#]
	n	Mittelwert	SA	n	Mittelwert	SA	
Zyklus 0**	40	62,7	19,4	56	54,2	25,1	0,065
Zyklus 1	40	64,9	19,9	56	56,6	24,0	0,069
Zyklus 2	31	63,4	17,7	34	58,5	22,8	0,339
Zyklus 3	26	66,0	19,4	25	58,8	22,2	0,228
Zyklus 4	21	60,7	16,4	19	57,1	25,0	0,597
Zyklus 5	16	61,9	18,0	16	61,6	23,0	0,966
Zyklus 6	16	71,0	16,5	16	66,9	23,1	0,571

SA = Standardabweichung, [#] t-Test, * p < 0.05, **Zyklus 0: vor Beginn der Chemotherapie

Bei der Beurteilung des Gesundheitszustandes auf der visuellen Analogskala gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings steigt der mittlere VAS-Wert in beiden Gruppen bis zum dritten Zyklus kontinuierlich an. Im vierten Zyklus sinkt er in beiden Gruppen, steigt aber bis zum sechsten Zyklus wieder an und erreicht im sechsten Zyklus in beiden Gruppen auch den höchsten Wert über alle Zyklen.

4.7 Wirksamkeit der Intervention

4.7.1 Evaluation der Risikofaktoren

Die bei der Entwicklung der IrMa-Intervention identifizierten Risikofaktoren, CARG-Score ≥ 10 Punkte und Polymedikation, wurden in einer logistischen Regressionsanalyse reevaluiert, um zu überprüfen, ob sie weiterhin als Risikofaktoren identifizierbar sind. Die Ergebnisse sind im Vergleich in Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalysen zur Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten chemotherapieassoziiertes Toxizität unter Verwendung von Daten aus der historischen Kohorte und der IrMa-Kohorte im Vergleich

Variable	Historischer Kohorte				IrMa-Modell Kohorte			
	Odds ratio	95 % KI		p	Odds ratio	95 % KI	p [#]	
CARG-Score (≥ 10 Punkte)	3,26	1,16	10,78	0,0035*	2,94	0,61	21,7	0,216
Polymedikation	1,27	0,65	4,73	0,281	0,95	0,23	4,29	0,944

KI = Konfidenzintervall, # Wald-Test, * $p < 0.05$

Beide Variablen zeigen in der IrMa-Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer chemotherapieassoziierten Toxizität. Die Chance, eine schwere Chemotherapie-assoziierte Toxizität zu erleiden, ist für einen hohen CARG-Score mit 2,94 etwas geringer als im ursprünglichen Modell. Polymedikation verschwindet als Risikofaktor mit einer Odds Ratio von 0,95.

4.7.2 Nicht-Unterlegenheitsanalyse

Zusätzlich wurde eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse durchgeführt. Durch die Stratifizierung der Patienten in risikoangepasste Betreuungsgruppen sollte sichergestellt werden, dass Patienten mit einem höheren Risiko für chemotherapieassoziierte Toxizität durch die individualisierte Intervention nicht mehr Toxizität erfahren als Patienten mit einem ursprünglich geringeren Toxizitätsrisiko. Daher kann die Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Toxizität als Wirksamkeitssignal der IrMa-Intervention interpretiert werden. Tabelle 4-24 zeigt die Nichtunterlegenheitsanalysen für den Endpunkt Toxizität CTCAE Grad ≥ 3. Dabei wurde das Auftreten der Gesamtoxizität für den ersten Therapiezyklus sowie hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität für alle Therapiezyklen getrennt betrachtet.

Tabelle 4-24: Vergleich der Nichtunterlegenheit in der Gesamtoxität, hämatologischen Toxizität und nicht-hämatologischen Toxizität nach CTCAE Grad ≥ 3 zwischen Zyklus 1 und dem gesamten Therapieverlauf

Variable	Zyklus 1				Gesamter Therapieverlauf			
	Differenz	95 % KI		p	Differenz	95 % KI		p [#]
Gesamtoxität	-12,86	-30,88	4,63	0,624	-3,57	-18,33	9,04	0,176
Hämatologische Toxizität	-14,64	-33,70	5,60	0,674	-5,00	-23,48	12,68	0,296
Nicht hämatologische Toxizität	-20,00	-38,72	0,22	0,835	-11,07	-29,29	6,45	0,546

*Differenz = Differenz des prozentualen Anteils des Auftretens schwerer Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Niedrig- und Hochrisikopatienten, KI = Konfidenzintervall, [#] Farrington-Manning-Test, * $p < 0,025$*

Sowohl im ersten Zyklus als auch über den gesamten Therapieverlauf konnte keine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf das Auftreten von Toxizität zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Über den gesamten Therapieverlauf betrachtet, sind die Unterschiede in den Toxizitätsraten für die Gesamtoxität sowie die hämatologische Toxizität zwar kleiner als das gewählte Delta von 10 % ($\delta = 0,1$), aber die breiten Konfidenzintervalle überschreiten mit ihrer Untergrenze die 10 %-Marke. Im ersten Behandlungszyklus weichen die Toxizitätsraten um mehr als 10 % voneinander ab

Da sich die patientenberichtete Symptomlast von der vom Arzt berichteten Toxizität, wie in Kap. 4.6.2 beschrieben, unterscheidet, wurde die Nicht-Unterlegenheit auch für die patientenberichtete Symptomlast mit PRO-CTCAE-Grad 3 für den ersten Therapiezyklus sowie den gesamten Therapieverlauf untersucht (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Vergleich der Nichtunterlegenheit in der patientenberichteten Symptomlast mit PRO-CTCAE-Grad 3 zwischen Zyklus 1 und dem gesamten Therapieverlauf

Variable	Zyklus 1				Gesamter Therapieverlauf			
	Differenz	95 % KI		p	Differenz	95 % KI		p [#]
Mund-trockenheit	-8,57	-21,72	5,71	0,412	-7,50	-23,39	9,89	0,381
Schluck-beschwerden	-11,07	-23,76	2,27	0,571	-8,21	-23,55	8,61	0,411
Mukositis	1,43	-7,92	13,34	0,011*	1,07	-11,09	15,25	0,036
Appetitlosigkeit	-12,50	-27,55	4,02	0,625	-13,21	-30,37	5,62	0,636
Übelkeit	-2,14	-12,87	10,18	0,066	1,79	-11,27	16,76	0,038
Erbrechen	-1,07	-10,01	9,66	0,025*	-0,71	-13,32	13,68	0,070
Verstopfung	8,57	-4,93	24,20	0,004*	4,64	-11,30	21,91	0,036
Diarrhoe	-1,79	-9,45	7,04	0,020*	3,21	-5,12	14,92	0,004*
Kurzatmigkeit	-3,21	-15,36	10,45	0,126	-3,93	-19,50	13,12	0,224
Periphere sensorische Neuropathie	-5,71	-17,39	7,02	0,217	-2,86	-17,60	13,42	0,170
Schmerzen	-10,36	-23,77	4,12	0,522	-12,50	-27,55	4,02	0,625
Schlaflosigkeit	-1,07	-15,56	15,01	0,112	0,00	-17,02	18,19	0,127
Fatigue	-12,50	-30,04	6,66	0,604	-5,00	-24,54	15,06	0,313

Differenz = Differenz des prozentualen Anteils des Auftretens schwerer Symptomlast bei Niedrig- und Hochrisikopatienten, KI = Konfidenzintervall, # Farrington-Manning-Test, * $p < 0,025$

Im ersten Therapiezyklus konnte eine Nicht-Unterlegenheit für Mukositis, Erbrechen, Verstopfung und Diarrhoe vom Grad 3 gezeigt werden. Über den gesamten Therapieverlauf hinweg erwies sich Diarrhoe Grad 3 bei Hochrisikopatienten im Vergleich zu Niedrigrisikopatienten als signifikant nicht-unterlegen ($p = 0,004$). Die Niedrigrisikopatienten berichteten über eine höhere Symptombelastung durch Mukositis, Übelkeit und Verstopfung im Vergleich zu den Hochrisikopatienten, die im Rahmen der Studie eine Intervention erhielten.

4.7.3 Verallgemeinerte Schätzgleichung

Zur Untersuchung des Einflusses der ausgewählten Risikofaktoren auf das Auftreten schwerer chemotherapieassoziierter Toxizität über den gesamten Therapiezeitraum hinweg wurden lineare gemischte Modelle verwendet, die die Zeitabhängigkeit berücksichtigen. Dabei wurden alle Messzeitpunkte (Therapiezyklen) berücksichtigt. Als Referenzkategorie diente die Gruppe der Niedrigrisikopatienten. In Modell A (Tabelle 4-26) wurden die Gruppen Patienten mit Symptomberatung, Patienten mit Medikationsanalyse sowie Patienten mit Symptomberatung und Medikationsanalyse als eine Variable „Hochrisikopatienten“ zusammengefasst. Somit kann nicht unterschieden werden, welcher der Risikofaktoren einen Einfluss hat, sondern nur, dass die Patienten mindestens einen Risikofaktor für das Auftreten einer chemotherapieassozierten Toxizität aufwiesen. Für das Modell B wurde jede Gruppe als einzelne Variable aufgenommen, so dass die Risikofaktoren unterschieden werden können.

Tabelle 4-26: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell A zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf

Risikofaktoren	Odds Ratio	95 % KI		p [#]
Hochrisikopatienten	1,52	0,72	3,19	0,268
Zyklusnummer	0,94	0,81	1,09	0,398
Alter	1,03	0,96	1,10	0,447
Geschlecht [weiblich]	2,30	1,07	4,96	0,034*

*Patientenanzahl n = 96, Beobachtungen n = 314, KI = Konfidenzintervall, # Omnibus-Test, *p < 0,05*

Das Odds Ratio weist darauf hin, dass Hochrisikopatienten im Vergleich zu Niedrigrisikopatienten (= Referenzgruppe) eine 1,52-fach höhere Chance auf das Auftreten einer Toxizität aufwiesen. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Des Weiteren zeigte sich für Frauen eine signifikant (p = 0,034) erhöhte Chance für das Auftreten einer chemotherapieassozierten Toxizität, die sich auf das 2,3-fache belief.

Bei Betrachtung der Gruppen als einzelne Variablen in Modell B (Tabelle 4-27) zeigt sich anhand des Odds Ratios, dass Patienten mit Symptomberatung (d. h. mit einem hohen CARG-Score) und Patienten, die sowohl einen hohen CARG-Score als auch eine Polymedikation vor

der Chemotherapie aufwiesen und somit sowohl eine Symptomberatung als auch eine Medikationsanalyse erhielten, eine höhere Chance für das Auftreten einer schweren Toxizität hatten als Patienten ohne Risikofaktoren (= Referenzgruppe). Die Analyse der Daten zeigt, dass die Gruppe der Patienten, die eine Symptomberatung und Medikationsanalyse erhielten, eine statistisch signifikante ($p = 0,030$), 2,99-fach höhere Chance aufwies, eine schwere chemotherapieassoziierte Toxizität zu entwickeln. Im Vergleich dazu ist die Chance, eine Toxizität zu erleiden, bei Patienten, die lediglich eine Medikationsanalyse erhielten, geringer. Dieser Einfluss ist jedoch statistisch nicht signifikant. Des Weiteren lässt sich, auch hier eine signifikant höhere Chance ($p = 0,011$) für Frauen ableiten, eine schwere Toxizität zu erleiden.

Tabelle 4-27: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell B zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf

Risikofaktoren	Odds Ratio	95 % KI		p#
Patienten mit Symptomberatung	3,35	0,64	17,43	0,151
Patienten mit Medikationsanalyse	0,55	0,22	1,37	0,197
Patienten mit Symptomberatung und Medikationsanalyse	2,99	1,11	8,03	0,030*
Zyklusnummer	0,95	0,81	1,10	0,480
Alter	1,04	0,96	1,12	0,352
Geschlecht [weiblich]	2,82	1,27	6,27	0,011*

*Patientenanzahl $n = 96$, Beobachtungen $n = 314$, KI = Konfidenzintervall, # Omnibus-Test, * $p < 0,05$*

In Modell C wurde die patientenberichtete Symptomlast PRO-CTCAE-Grad 3 als abhängige Variable in einem linearen gemischten Modell mit Messwiederholungen untersucht, um den Einfluss verschiedener Variablen auf das Auftreten einer schweren patientenberichteten Symptomlast zu untersuchen. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 dargestellt. In Modell D werden die Patientengruppen analog zu Modell B zusammengefasst.

Das Odds Ratio in Modell C weist auf eine 1,54-fach höhere Chance für Hochrisikopatienten im Vergleich zu Niedrigrisikopatienten (= Referenzgruppe) hin, eine schwere Symptomlast PRO-CTCAE Grad 3 zu entwickeln. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei Betrachtung der Gruppen als einzelne Variablen in Modell D lässt sich anhand des Odds Ratios ableiten, dass sowohl Patienten, die eine Symptomberatung erhielten, als auch Patienten, die sowohl eine Symptomberatung als auch eine Medikationsanalyse erhielten, eine höhere Chance für das Auftreten einer schweren Symptomlast aufwiesen als Patienten, die die Standardbetreuung erhielten (= Referenzgruppe). Der Einfluss ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-28: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell C zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf

Risikofaktoren	Odds Ratio	95 % KI		p[#]
Hochrisikopatienten	1,54	0,78	3,07	0,215
Zyklusnummer	0,94	0,81	1,09	0,395
Alter	1,06	1,00	1,13	0,065
Geschlecht [weiblich]	1,43	0,71	2,86	0,315

*Patientenanzahl n = 96, Beobachtungen n = 320, KI = Konfidenzintervall, [#] Omnibus-Test, *p < 0,05*

Tabelle 4-29: Logistische Regression mittels verallgemeinerter Schätzgleichung: Modell D zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer (Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3) im Therapieverlauf

Risikofaktoren	Odds Ratio	95 % KI		p[#]
Patienten mit Symptomberatung	2,81	0,91	8,65	0,072
Patienten mit Medikationsanalyse	0,91	0,39	2,10	0,819
Patienten mit Symptomberatung und Medikationsanalyse	1,92	0,81	4,53	0,138
Zyklusnummer	0,94	0,82	1,09	0,438
Alter	1,07	1,00	1,14	0,045*
Geschlecht [weiblich]	1,60	0,79	3,23	0,190

*Patientenanzahl n = 96, Beobachtungen n = 320, KI = Konfidenzintervall, [#] Omnibus-Test, *p < 0,05*

5 Diskussion

Eine sichere und effektive Krebstherapie bei älteren Patienten erfordert eine interprofessionelle Betreuung, welche die individuellen Risikofaktoren der Patienten berücksichtigt. Im Rahmen der IrMA-Studie wurde ein interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement für ältere Krebspatienten entwickelt, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Chemotherapie zu verbessern und dessen Machbarkeit und Akzeptanz evaluiert. Die Ergebnisse zeigen, dass das Modell in der klinischen Routine umsetzbar ist und das Potenzial hat, die Sicherheit und Verträglichkeit der Chemotherapie für die Patienten zu verbessern.

5.1 Aufbau der Studie

5.1.1 Modellentwicklung

Basierend auf einer historischen Kohorte aus der Studie von Ortland et al. [79] wurden Risikofaktoren für eine schwere chemotherapieassoziierte Toxizität identifiziert und darauf aufbauend ein Modell mit Betreuungselementen entwickelt. Die Risikofaktoren wurden durch eine multiple logistische Regressionsanalyse bestimmt und zeigten, dass ein hoher CARG-Score mit einer 3,26-fach erhöhten Chance für Patienten assoziiert war, eine schwere Toxizität während der Chemotherapie zu entwickeln. Der ermittelte Risikofaktor erwies sich als signifikant und wurde folglich in der IrMa-Intervention berücksichtigt. Polymedikation erhöhte die Chance für das Auftreten einer schweren chemotherapieassoziierten Toxizität um das 1,72-fache, war aber kein signifikanter Risikofaktor. Die Tatsache, dass Polymedikation hier keinen signifikanten Einfluss auf die Toxizität hatte, könnte auf Limitationen der Vorgängerstudie zurückzuführen sein, deren Daten zur Entwicklung der Intervention verwendet wurden. Insbesondere ist hier die retrospektive und dadurch möglicherweise nicht vollständige Datenerhebung aus Krankenakten sowie die begrenzte Stichprobengröße zu nennen [79]. Dennoch wurde die Polymedikation als Einflussfaktor für schwere chemotherapieassoziierte Toxizität als Stratifizierungsmerkmal in die IrMa-Intervention aufgenommen, da Daten aus der Literatur auf einen Zusammenhang zwischen Arzneimittelinteraktionen und schwerer Toxizität während der Tumorthherapie hinweisen [22,23,25,140]. Auch die Studie von Ortland et al.

unterstützt diese Hypothese, da auch hier eine signifikante Assoziation zwischen Arzneimittelinteraktionen und einer CTCAE-Gesamt-Toxizität \geq Grad 3 ermittelt wurde [18].

Das Stratifizierungsmodell mit anschließender risikoadaptierter Intervention ist nach unserem Kenntnisstand das erste Modell, das zwei unterschiedliche Risikofaktoren für eine chemotherapieassoziierte Toxizität kombiniert und somit eine individualisierte Patientenbetreuung ermöglicht.

5.1.2 Studiendesign

Diese Studie evaluiert erstmals in Deutschland die Machbarkeit und Akzeptanz eines interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements zur Verbesserung der Verträglichkeit von Chemotherapie bei älteren Krebspatienten. Zusätzlich wurde das Medikationsmanagement auf vorläufige Hinweise zur Wirksamkeit untersucht. Ältere Krebspatienten sind häufig von Komorbidität betroffen und nehmen begleitende Arzneimittel ein, die das Risiko chemotherapieassoziiierter Toxizität erhöhen. Die Relevanz eines interprofessionellen Ansatzes in der Betreuung von Krebspatienten wurde bereits in mehreren Studien hervorgehoben [71,141]. Durch die Berücksichtigung des individuellen Risikos jedes Patienten schließt die Studie eine Lücke in der ressourceneffizienten Versorgung von Krebspatienten, wodurch die Betreuung jedes Einzelnen gezielt optimiert werden kann. Aufgrund des Pilotcharakters der Studie handelt es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie, jedoch können die gewonnenen Erkenntnisse zur Hypothesengenerierung für eine nachfolgende randomisierte kontrollierte Studie genutzt werden. Eine Randomisierung sollte hierbei angestrebt werden, um die Strukturgleichheit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sicherzustellen [142,143].

Vor Beginn der Rekrutierung wurde eine Fallzahl von 100 Patienten festgelegt. Eine statistische Fallzahlplanung ist für Pilotstudien nicht zwingend erforderlich [138,139]. Eine Pilotstudie kann wesentliche Erkenntnisse zur Machbarkeit und Akzeptanz eines neu entwickelten Modells liefern, wodurch der Erfolg einer nachfolgenden Hauptstudie potenziell erhöht wird. Der Vorteil einer solchen Untersuchung besteht in der Möglichkeit, potenzielle Probleme in den Bereichen Prozess, Ressourcen und Management zu identifizieren und zu beheben. Damit wird die Wahrscheinlichkeit erhöht in der Hauptstudie valide Ergebnisse zu erhalten [144,145].

Die Datenerhebung der Endpunkte erfolgte durchgehend durch dieselbe Person unter Verwendung standardisierter Dokumentationsbögen, um Verzerrungen durch divergierende

Bewertungen oder Datenerfassungen zu vermeiden. Einige Daten wurden jedoch aus Patientenakten entnommen, die von verschiedenen Ärzten ausgefüllt wurden. Des Weiteren wurden Daten aus ambulanten Praxen einbezogen, in denen die Patienten weiterbehandelt wurden, und in die Auswertungen einbezogen. Die Dokumentation in ambulanten Praxen unterliegt jedoch gewissen Schwankungen und weist nicht immer eine vollständige Standardisierung auf, was die Vergleichbarkeit der Daten potenziell einschränken kann.

5.1.3 Patientenpopulation

Die Einschlusskriterien der Studie waren weit gefasst. Alle Patienten mit einer malignen Erkrankung konnten eingeschlossen werden, was zu einer Heterogenität der Tumorentitäten führte. Entsprechend heterogen sind auch die Therapieregime der Patienten. Allerdings spiegelt eine heterogene Patientenkohorte auch die reale Patientenpopulation wider und ermöglicht so eine bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Routine. Hämatologische Tumorerkrankungen waren mit 62,5 % die häufigste maligne Erkrankung, was nicht der normalen onkologischen Patientenpopulation entspricht. In der Regel treten am häufigsten bei älteren Krebspatienten ein Mammakarzinom bei Frauen und ein Prostatakarzinom bei Männern auf [1]. Dass viele Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen eingeschlossen wurden, ist darauf zurückzuführen, dass die Studie während der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde und die Rekrutierung nur auf wenigen, hauptsächlich hämato-onkologischen Stationen stattfinden konnte. Insgesamt wurden mehr Männer als Frauen in die Studie aufgenommen, was zu erwarten war, da Männer mit zunehmendem Alter häufiger an Krebs erkranken [1].

Insgesamt nahmen die Patienten vor Beginn der Chemotherapie durchschnittlich 5,4 Arzneimittel ein, was den Literaturwerten von durchschnittlich 3,0-9,2 Arzneimitteln pro Patient entspricht [15,19–21,146–149]. 46,9 % der Patienten nahmen fünf oder mehr Arzneimittel vor Beginn der Chemotherapie ein. In der Vorgängerstudie von Ortland et al. wiesen 52 % der Patienten eine Polymedikation auf [18]. Insgesamt liegt die durchschnittliche Arzneimittellanzahl sowie der Anteil der Patienten mit Polymedikation im unteren Bereich im Vergleich zu ähnlichen Patientenkohorten aus der Literatur [19–21]. Es ist zu berücksichtigen, dass die Erfassung der Arzneimittel in den vergleichbaren Studien nicht durchgängig nach einheitlichen Kriterien erfolgte, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse potenziell einschränkt.

In anderen Studien wurden teilweise auch supportiv oder chemotherapeutisch wirksame Arzneimittel in die Anzahl der erfassten Arzneimittel einbezogen. In der IrMa-Patientenkohorte wurde die Arzneimittelanzahl jedoch ausschließlich für Arzneimittel ohne Tumor- und Supportivtherapie ermittelt. Dies war erforderlich, um die Patienten für die risikoadaptierte Betreuung in entsprechende Gruppen einzuteilen. Die Prävalenz der Hyperpolymedikation betrug 42,2 %, was in etwa dem von Kaag et al. ermittelten Wert von 40,0 % entspricht. Dieser Wert liegt jedoch leicht unter der von Nightingale et al. ermittelten Prävalenz von 51,3 % [20,150].

Der CARG-Score der Patienten lag im Median bei 8,5. Für 40,6 % der Patienten ergab sich ein hoher CARG-Score mit mindestens 10 Punkten. In der Studie von Ortland et al. hatten 43,3 % der Patienten einen hohen CARG-Score im Vergleich zu 23,5 % in der Evaluationsstudie des CARG-Scores [75,79]. 47,9 % der Patienten hatten einen mittleren CARG-Score im Vergleich zu 50,8 % in der Vorgängerstudie von Orland et al. und 48,9 % in der Evaluationsstudie [75,79]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in der Evaluationsstudie zum CARG-Score Patienten ab einem Alter von 65 Jahren eingeschlossen wurden. In der IrMa-Studie sowie in der Studie von Ortland et al. lag das Einschlussalter bei 70 Jahren, was letztlich zu einem höheren CARG-Score führt, da ein Alter von 72 Jahren und älter in einem CARG-Gesamtscore von +2 Punkten resultiert [75]. Für nur 11,5 % der Patienten ergab sich ein niedriger CARG-Score von maximal 5 Punkten. Dieser Wert liegt in etwa im mittleren Bereich der CARG-Score-Evaluationsstudie mit 27,6 % und der Vorgängerstudie mit 5,8 % [75,79]. In der vorliegenden Studie wie auch in der Studie von Ortland et al. wurden alle Patienten mit niedrigem oder mittlerem CARG-Score zusammengefasst und als Patienten ohne Risikofaktor für das Auftreten einer schweren chemotherapieassoziierten Toxizität betrachtet.

5.1.4 Therapieverlauf

In der IrMa-Studie brachen Hochrisikopatienten die Therapie signifikant häufiger vorzeitig ab als Niedrigrisikopatienten (37,5 % vs. 15,0 %). Diese Unterschiede könnten auf eine schlechtere Verträglichkeit oder Wirksamkeit der Therapie bei Hochrisikopatienten hindeuten, wie sie durch Risikofaktoren für chemotherapieassoziierte Toxizität vorhergesagt wurden. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Betreuung in einigen Fällen nicht hinreichend wirksam war. Interessanterweise verstarben in der Niedrigrisikogruppe jedoch prozentual mehr Patienten als in der Hochrisikogruppe (12,5 % vs. 8,9 %).

Im Vergleich zur Vorgängerstudie von Ortland et al. in der 27 % der Patienten, ohne Risikostratifizierung, die Therapie aufgrund von Toxizität vorzeitig abbrechen, zeigt sich in der IrMa-Studie eine niedrigere Gesamtabbruchrate, insbesondere in der Niedrigrisikogruppe [79]. In einer Studie von Kalsi et al., in der ein umfassendes geriatrisches Assessment mit der Standardbetreuung älterer Krebspatienten verglichen wurde, zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu weniger vorzeitigen Behandlungsabbrüchen in der Interventionsgruppe mit 40,0 % im Vergleich zu einer Abbruchrate von 51,4 % in der Kontrollgruppe [69]. Magnuson et al. untersuchten in einer Pilotstudie, ob eine individuelle Intervention nach einem umfassenden geriatrischen Assessment im Vergleich zur Standardbetreuung die Abbruchrate wegen schwerer Toxizität bei älteren Krebspatienten verbessert. Ca. 20 % der Patienten in der Kontrollgruppe und ca. 30 % der Patienten in der Interventionsgruppe brachen die Therapie vorzeitig ab [151]. Nadaraja et al. stellte eine Abbruchrate von 48 % in der Interventionsgruppe und 54 % in der Kontrollgruppe fest [152]. Die niedrigeren Abbruchraten in der IrMa-Niedrigrisikogruppe (15,0 %) im Vergleich zu anderen Studien könnten ein Indikator für die Wirksamkeit der Risikostratifizierung sein. Dies würde bedeuten, dass die Standardbetreuung bei niedrigem Risiko ausreichend ist, um schwerwiegende Toxizitäten und damit Therapieabbrüche zu vermeiden.

5.2 Interventionskomponenten

5.2.1 Medikationsanalyse

Für 45 Patienten mit Polymedikation vor Chemotherapie wurde eine umfassende Medikationsanalyse durchgeführt. Im Rahmen der 45 Medikationsanalysen wurden insgesamt 319 potenzielle arzneimittelbezogene Probleme identifiziert (durchschnittlich 7,1 pABP pro Patient). Von den 319 identifizierten pABP wurden 230 als interventionsbedürftig eingestuft (durchschnittlich 5,1 iABP pro Patient). Die häufigsten iABP gehörten zu den Kategorien Kontraindikationen aufgrund von Alter und Geschlecht sowie Interaktionen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in dieser Analyse auch potenziell inadäquate Medikamente (PIM) den Kontraindikationen aufgrund von Alter und Geschlecht zugeordnet wurden, was unüblich ist. Dies hat möglicherweise die Häufigkeit in dieser Kategorie erhöht. Da 68,9 % der Patienten vor Chemotherapie mindestens ein PIM einnahmen. 55,6 % der Patienten hatten eine interventionsbedürftige Interaktion. Die Werte liegen über den durchschnittlichen Werten der

Literatur bei älteren Krebspatienten. In zwei Studien, die PIM anhand der Beers-Kriterien untersuchten, lag die Prävalenz alters- und geschlechtsbezogener Kontraindikationen bei 24,0 % bzw. 56,9 % [20,22]. Die Prävalenz von Arzneimittelinteraktionen kann zwischen 30,9 % und 75,4 % variieren [26, 153]. Es ist wichtig zu beachten, dass die Medikationsanalyse im Rahmen der IrMa-Studie ausschließlich bei Patienten mit Polymedikation durchgeführt wurde. Diese Patientengruppe ist nicht direkt mit den Populationen in den genannten Studien vergleichbar, da dort alle Patienten unabhängig von ihrer Arzneimittelanzahl berücksichtigt wurden, was zu einer geringeren Anzahl an ABP führt, da Polymedikation ein Risikofaktor für ABP ist [26–28].

Ortland et al. fanden in einem ähnlichen Setting im selben Krankenhaus eine Prävalenz von 30,9 % der Patienten mit mindestens einer interventionsbedürftigen Interaktion, wobei Polymedikation in dieser Arbeit kein Einschlusskriterium war [18]. Der in der IrMa-Studie ermittelte Anteil ist fast doppelt so hoch und liegt auch über den Werten anderer Literaturdaten. Dies kann dadurch erklärt werden, dass das Auftreten von Interaktionen mit der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel korreliert. Darüber hinaus wurden in anderen Studien unterschiedliche Softwareprogramme zur Erkennung von Wechselwirkungen verwendet, da die ABDA-Datenbank speziell für Deutschland entwickelt wurde. Diese Unterschiede in der Wahl der Software können ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen führen [154,155].

Die hohe Anzahl der identifizierten ABP pro Patient zeigt, dass die Arzneimitteltherapie vor Beginn der Chemotherapie häufig mit Risiken verbunden ist. Dies unterstreicht die Bedeutung einer umfassenden Medikationsanalyse, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten. Die hohe Interaktionsrate unterstreicht die Komplexität der gleichzeitigen Anwendung mehrerer Arzneimittel und die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung, um potenzielle unerwünschte Ereignisse zu vermeiden. Patienten könnten von einer aktiven Intervention profitieren, um potenzielle Risiken zu minimieren und die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu verbessern. Dies legt nahe, dass Medikationsanalysen ein wichtiger Bestandteil der onkologischen Patientenversorgung sein sollten, insbesondere bei Patienten mit Polymedikation, die ein höheres Risiko für eine schlechte Verträglichkeit der Tumorthherapie haben.

5.2.2 Symptomberatung

29 Patienten mit hohem CARG-Score erhielten vor Beginn der Chemotherapie eine Symptomberatung. Dabei wurde bei der Beratung auch auf Symptome eingegangen, die die Patienten bereits vor der Chemotherapie angegeben hatten. Die meisten Patienten berichteten vor Chemotherapie über Schlafstörungen, Mundtrockenheit oder Schmerzen. Darüber hinaus wurden die Patienten je nach geplantem Therapieregime zu speziellen Symptomen und insbesondere zu Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe und Alopezie beraten. Frühere Studien haben bereits den Nutzen einer gezielten Symptomberatung von Patienten vor einer Chemotherapie gezeigt. So zeigen Molassiotis et al., dass eine gezielte Symptomberatung bei Patienten mit oraler Chemotherapie zu einer Reduktion der chemotherapieassoziierten Symptome führen kann, indem die Patienten besser auf die bevorstehenden Nebenwirkungen vorbereitet und ihnen Bewältigungsstrategien vermittelt werden [156]. Auch Kamen et al. berichten, dass eine strukturierte Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen wie antizipatorische Übelkeit und Erbrechen die Symptomlast von Patienten verbessern kann [157].

In der vorliegenden Studie war die Symptomberatung an der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten“ [110] orientiert, es gab jedoch kein spezifisches Beratungsprotokoll pro Symptom. Die Intensität der Beratung im Rahmen der IrMa-Intervention variierte in ihrer Ausprägung und folgte keinem einheitlichen und standardisierten Vorgehen. Stattdessen orientierte sie sich an den spezifischen Bedürfnissen, die sich aus den Gesprächen mit den Patienten ergaben. Dies könnte dazu geführt haben, dass bestimmte Informationen im Rahmen des Beratungsgesprächs gegebenenfalls vergessen wurden oder nicht stets in einer dem Laien verständlichen Weise formuliert wurden. Es besteht die Möglichkeit, dass Unterschiede in der Informationsvermittlung und -aufnahme der Patienten die Beratungseffekte beeinflusst und zu einer unvollständigen Wirksamkeit in der Prävention beziehungsweise Bewältigung der Symptomlast geführt haben. Für zukünftige Studien ist es sinnvoll, ein standardisiertes Modulset für einzelne Nebenwirkungen für die Patientenberatung zu verwenden.

5.3 Primärer Endpunkt

5.3.1 Machbarkeit

Die Machbarkeit der IrMa-Intervention wurde anhand definierter Prozessparameter bewertet. In der Literatur sind keine einheitlich vordefinierten Referenzwerte für diese Prozessparameter zu finden, die eine exakte Aussage über die Machbarkeit des Modells erlauben würden. Daher erfolgt eine empirische Bewertung der Machbarkeit der IrMa-Intervention anhand der Prozessparameter.

Das von der Studienkordinatorin vor Beginn der Chemotherapie durchgeführte Patientengespräch zur Erfassung geriatrischer Parameter des CARG-Scores und zur Vervollständigung der Arzneimittelanamnese weist mit einer Umsetzungsrate von 95 % auf eine gute Durchführbarkeit hin. Gründe für die Nichtdurchführung des Patientengesprächs waren in den meisten Fällen die Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten, so dass sie nicht mehr in der Lage waren, an einem Gespräch teilzunehmen. Da dieses Gespräch jedoch notwendig ist, um die Patienten in ihre Risikogruppen zu stratifizieren, sollte es so bald wie möglich nach der Krankenhausaufnahme der Patienten stattfinden. Bei einem Patienten musste das Gespräch aufgrund von Zeitmangel der Studienkordinatorin ausfallen. Für diesen Fall sollte immer eine Vertretung eingeplant werden, die das Patientengespräch durchführt. Zu beachten ist, dass die Studienkordinatorin nicht fest angestellt auf der Station arbeitete, sondern extern angestellt war und somit nicht immer auf der Station anwesend war. Für die erfolgreiche Umsetzung des Modells ist es sehr wichtig, dass eine koordinierende Person ständig auf der Station anwesend ist, um das Patientengespräch unmittelbar vor der Chemotherapie durchführen zu können.

Die Studienkordinatorin hat ihren Aufgaben, die Patientengespräche zu führen und die Studie zu koordinieren, hohe Priorität eingeräumt. Diese hohe Umsetzungsrate ist daher nicht vollständig auf die klinische Routine übertragbar, in der die an der IrMa-Studie beteiligten Professionen auch andere Aufgaben im klinischen Alltag haben. In einer Machbarkeitsstudie von Vucur et al., in der ebenfalls die Machbarkeit einer komplexen Intervention evaluiert wurde, wurde unter anderem ebenfalls die Umsetzungsrate von Patientengesprächen zur Bewertung der Machbarkeit herangezogen. In dieser Studie wurden Umsetzungsraten von > 80 % erreicht [158].

Die Durchführung der Medikationsanalysen zeigt eine perfekte Umsetzungsrate von 100 %. Dies könnte auf die volle Fokussierung und Priorisierung dieser Aufgabe durch das Studienteam, das die Medikationsanalysen durchführte, zurückzuführen sein. Die Koordination der Medikationsanalysen erfolgte durch die Studienkoordinatorin, wobei die entsprechenden Daten an die durchführende Studienapothekerin weitergeleitet wurden. Auch diese hat ihre Aufgabe mit hoher Priorität behandelt, allerdings konnte sie nicht in jedem Fall eine unmittelbare Umsetzung der Medikationsanalyse gewährleisten. Die Studienkoordinatorin besprach die vorgeschlagenen Lösungen mit den Patienten oder sprach mit dem Arzt, wenn interventionsbedürftige Probleme auftraten, die einen Arztkontakt erforderten.

Die Einbindung externer Projektbeteiligter, die nicht in der Regelversorgung tätig sind, stellt somit eine wesentliche Limitation der Studie dar. Die Beurteilung der Machbarkeit sollte idealerweise unter realen Alltagsbedingungen in der klinischen Routine erfolgen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch artifizielle Bedingungen auszuschließen. Zukünftige Studien sollten daher unbedingt die Einbeziehung von Stationsapothekern zum Ziel haben [142]. Diese in der klinischen Versorgung fest verankerten Apotheker ermöglichen eine realistischere Einschätzung der Machbarkeit und Wirksamkeit des Medikationsmanagements.

Die Durchführungsrates der Symptomberatung ist mit 74,0 % vergleichsweise niedrig. Gründe für die Nichtdurchführung der Symptomberatung waren Zeitmangel der onkologischen Fachpflegerin und die Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten. Hier könnte eine bessere Umsetzung erreicht werden, wenn die Symptomberatung schneller nach der Stratifizierung der Patienten in die Betreuungsgruppen erfolgen würde. Sowohl die Gruppeneinteilung als auch die Symptomberatung sollten innerhalb eines Tages vor Beginn der Chemotherapie erfolgen. Aufgrund anderweitiger Verpflichtungen der onkologischen Fachpflegerin, die in der klinischen Routine tätig war, konnte die Symptomberatung auf der Station nicht durchgängig gewährleistet werden. Daher ist die Einplanung einer Vertretung für diese Aufgabe unerlässlich, da die Symptomberatung auch im klinischen Alltag nicht nur von einer Person geleistet werden kann.

Die Dauer der Patientengespräche zur Erhebung des CARG-Scores und der Arzneimittelanamnese sowie die Dauer der Symptomberatung und die Zeit für die Durchführung der Medikationsanalyse wurden ebenfalls erhoben und als Prozessparameter

ausgewertet. Das Erstgespräch dauerte im Mittel 19,7 Minuten, in einer Studie von Wilmer et al. dauerte ein Patientengespräch unter ähnlichen Bedingungen durchschnittlich 16 Minuten [159]. Bei Vucur et al. waren es 17,7 Minuten [158]. Dies lässt den Schluss zu, dass die Gesprächsdauer in der IrMa-Studie als adäquat zu betrachten ist. Allerdings ist die Spannweite der Patientengespräche zwischen 11 und 39 Minuten sehr groß. Gründe für diese Abweichungen können in den unterschiedlichen Gesprächsbedürfnissen und Kenntnissen der Patienten über ihre Arzneimitteltherapie liegen. Darüber hinaus hängt die Dauer des Gesprächs in erster Linie von der Anzahl und Art der Arzneimittel ab.

Um die Interviewdauer in einem angemessenen Rahmen zu halten, ist es erforderlich, ein semistrukturiertes Interview zu führen und einen Leitfaden für die Arzneimittelabfrage zu verwenden. Die Durchführung der Medikationsanalyse dauerte im Durchschnitt 43,2 Minuten (Spanne 15-92 Minuten). Diese großen Unterschiede lassen sich durch die Komplexität der Medikationsanalyse und die Routine der durchführenden Person erklären. Je routinierter eine Medikationsanalyse durchgeführt wird, desto kürzer ist die benötigte Zeit. Die mittlere Dauer der Medikationsanalyse von 43,2 Minuten ist vergleichbar mit der mittleren Dauer der Medikationsanalyse von Vucur et al. von 52,7 Minuten. Allerdings wurde bei Vucur et al. zusätzlich zur Medikationsanalyse ein Medikationsplan für den Patienten erstellt, was die längere Dauer erklärt [158]. Die durchschnittliche Beratungsdauer betrug 26,2 Minuten mit einer Spannweite von 10 bis 49 Minuten, wobei auch hier die unterschiedliche Dauer auf den Gesprächsbedarf der Patienten zurückzuführen war. Wie beim Erstgespräch ist die Verwendung eines Gesprächsleitfadens unerlässlich, um das Gespräch strukturiert zu führen und nicht durch andere Themen der Patienten von der Beratung abzuweichen. Bei der Symptombesprechung wurde jedoch auch auf die genannten Symptome vor der Chemotherapie der Patienten eingegangen. 75,9 % der Patienten berichteten über Symptome. Dies erklärt die unterschiedliche Dauer der Gespräche. Bei Patienten ohne Symptome erfolgte vor allem eine allgemeine Beratung über mögliche Nebenwirkungen der Chemotherapie, die weniger Zeit in Anspruch nahm.

Es ist zu beachten, dass bei der realistischen Vorstellung, dass mehrere Patienten gleichzeitig an einem Behandlungstag eine Betreuung benötigen, ein erheblicher Zeitaufwand für den Betreuenden entsteht. Diese Leistung kann daher nicht ohne sorgfältig geplante Freistellung von den üblichen Aufgaben und ausreichende Einarbeitungszeit nebenbei erbracht werden.

Als weiterer Prozessparameter wurde die Umsetzungsrate von Lösungsvorschlägen für iABP herangezogen. Diese lag bei 73,9 %. In 17,4 % der Fälle konnte eine Lösung auf Patientenebene erarbeitet werden, die in 100 % der Fälle auch mit dem Patienten besprochen wurde. 82,6 % der iABP erforderten einen Arztkontakt, welcher in 68,4 % der Fälle erfolgte. Die Hauptgründe für nicht gelöste ABP waren die vorzeitige Entlassung der Patienten, da die Medikationsanalyse teilweise nur mit zeitlicher Verzögerung durchgeführt werden konnte, sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die eine Intervention unmöglich machte. Darüber hinaus gab es Fälle, in denen keine geeignete Alternative zu bestimmten Arzneimitteln gefunden werden konnte, so dass die Therapie fortgesetzt wurde.

Im Vergleich zu einer Studie von Gohl et al. zeigte sich eine Diskrepanz hinsichtlich der Notwendigkeit von Arztkontakten für iABP. In dieser Studie war der Anteil der iABP mit 59,6 %, die auf Patientenebene gelöst werden konnten, deutlich höher [146]. Dies könnte auf Unterschiede in der Erkennung und Klassifizierung der ABP zurückzuführen sein. Die durchschnittliche Anzahl von 5,1 interventionsbedürftigen ABP pro Patient sowie die hohe Umsetzungsrate unterstreichen die Bedeutung von Medikationsanalysen bei älteren Krebspatienten. Auch hier zeigt sich, dass eine rasche und koordinierte Umsetzung der Maßnahme wesentlich für den Erfolg der Implementierung ist. Dazu ist es notwendig, dass jederzeit geschulte Fachkräfte vor Ort sind, die die Medikationsanalyse zeitnah und vor Beginn der Chemotherapie durchführen und die ABP direkt ansprechen bzw. lösen können.

Die Ergebnisse zeigen, dass die IrMa-Intervention machbar ist, jedoch einige Herausforderungen in der praktischen Umsetzung bestehen. Die hohe Umsetzungsrate des Patientengesprächs zur Erfassung der geriatrischen Parameter und des CARG-Scores deutet auf eine gute Umsetzbarkeit hin, wenngleich zeitliche und personelle Engpässe zu Einschränkungen führen könnten. Die hohe Umsetzungsrate der Medikationsanalyse und der Symptombesprechung zeigt eine erfolgreiche Implementierung der Prozesse, allerdings werden Verbesserungen hinsichtlich der zeitlichen Planung und der Verfügbarkeit von Fachpersonal empfohlen.

5.3.2 Akzeptanz

Um die Akzeptanz der IrMa-Intervention bei den Patienten zu evaluieren, wurden insgesamt fünf semistrukturierte Patienteninterviews durchgeführt. Die Interviews wurden von einem

Klinischen Pharmazeuten mit umfassendem onkologischem Hintergrundwissen durchgeführt. Eine Verzerrung der Antworten konnte somit reduziert werden, da die Patienten den Interviewer nicht kannten und somit offen ihre Meinung äußern konnten. Die Ergebnisse zeigen eine überwiegend positive Resonanz. Die Tatsache, dass alle befragten Patienten die Betreuung als hilfreich empfanden und sich diese Art der Betreuung auch für die Zukunft wünschten, unterstreicht die Bedeutung und den Nutzen des risikoadaptierten Medikationsmanagements in der onkologischen Versorgung.

Die Studienkoordinatorin führte ein Akzeptanzinterview mit zwei an der Studie beteiligten Stationsärzten und der onkologischen Fachpflegerin durch. Die Einteilung der Patienten in risikostratifizierte Gruppen wurde von den Ärzten und der Fachpflegerin als sinnvoll erachtet. Der Einsatz von standardisierten Instrumenten wie dem CARG-Score wurde als praktikabel angesehen. Die Einteilung der Patienten in Risikogruppen wurde von den Ärzten und der Fachpflegerin als praktisches Instrument zur gezielten Beratung und Betreuung der Patienten wahrgenommen. Die Medikationsanalysen wurden als nützlich erachtet, um einen besseren Überblick über die Medikation der Patienten zu erhalten und mögliche Probleme frühzeitig zu erkennen. Die Symptomberatung wurde als hilfreich empfunden, um die Patienten besser informieren und zur Selbsthilfe befähigen zu können. Es wurden auch Verbesserungsvorschläge geäußert, insbesondere hinsichtlich einer direkten elektronischen Anforderung einer Symptomberatung durch eine koordinierende Person, um den Prozess weiter zu optimieren. Insgesamt zeigten die Interviews keine größeren Probleme oder Konflikte im Rahmen der Umsetzung der IrMa-Intervention auf. Die reibungslose Zusammenarbeit innerhalb des interprofessionellen Teams unterstreicht die Machbarkeit und Akzeptanz des Modells in der klinischen Praxis.

Die Akzeptanz der Intervention sowohl bei den Patienten als auch bei den beteiligten Fachkräften ist überwiegend positiv, wobei die geringe Anzahl der Befragten zu berücksichtigen ist, die eine Verallgemeinerung der Aussagen erschwert.

5.4 Sekundäre Endpunkte

5.4.1 Toxizität

Von insgesamt 96 Patienten erlitten 89,6 % mindestens eine schwere Toxizität nach CTCAE-Grad ≥ 3 während der Behandlung. In der Studie von Ortland et al. trat bei 81,4 % der

Patienten schwere Toxizität auf [79]. Im Vergleich dazu waren es in der Entwicklungsstudie des CARG-Scores nur 53 % der Patienten [75]. Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise auf die unterschiedlichen Einschlusskriterien und Endpunkterhebungen der CARG-Studie, der vorliegenden Studie sowie der Studie von Ortlund et al. zurückführen. Im Gegensatz zu den Einschlusskriterien der IrMa-Studie sowie denen von Ortlund et al. wurden in der CARG-Entwicklungsstudie ausschließlich Patienten ab 65 Jahren mit soliden Tumoren eingeschlossen. Außerdem wurde schwere Toxizität in der CARG-Entwicklungsstudie nur berücksichtigt, wenn zwei Ärzte diese als therapieassoziiert eingestuft hatten [75].

Bereits im ersten Therapiezyklus trat bei 67,5 % der Niedrigrisikopatienten und bei 80,4 % der Hochrisikopatienten schwere Toxizität auf. Interessanterweise glichen sich die Toxizitätsraten über den gesamten Behandlungszeitraum an. Die Toxizitätsraten waren mit 87,5 % bei Niedrigrisikopatienten und 91,1 % bei Hochrisikopatienten ähnlich. Im Vergleich zu anderen Studien waren die Toxizitätsraten jedoch höher. In einer Studie von Magnuson et al. traten bei 61 % der Patienten in der Kontrollgruppe und bei 57 % der Patienten in der Interventionsgruppe schwere Toxizität auf [151]. Ähnlich ergab die cluster-randomisierte Studie von Mohile et al., dass 51 % in der Interventionsgruppe und 71 % in der Kontrollgruppe schwere Toxizität erlitten [160]. Auch Kalsi et al. zeigten Toxizitätsraten von 43,8 % in der Interventionsgruppe und 52,9 % in der Kontrollgruppe [69]. Die Unterschiede in den Toxizitätsraten könnten auf Unterschiede in der Kohorte, wie z.B. höhere Komorbidität, zurückzuführen sein. Außerdem wurden in diesen Studien nur Patienten mit soliden Tumoren eingeschlossen, was auch unterschiedliche Therapieregime bedingt, die zu unterschiedlichen Schweregraden der Toxizität geführt haben könnten. Die Angleichung der Toxizitätsraten über den gesamten Behandlungszeitraum könnte auf die Abbruchrate aufgrund von Toxizität zurückzuführen sein. In der Hochrisikogruppe war die Abbruchrate aufgrund schwerer Toxizität höher als in der Niedrigrisikogruppe. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse in den späteren Zyklen geführt haben, da Patienten, die die Therapie aufgrund schwerer Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen, möglicherweise das Gesamtergebnis positiv beeinflussten. Ein weiterer Aspekt, der berücksichtigt werden muss, ist die mögliche Verzögerung in der Wirksamkeit der Intervention. Die Symptombewertung wurde möglicherweise erst dann sichtbar, als im Verlauf tatsächlich Symptome auftraten, die durch die Symptombewertung gezielt adressiert wurden. Auch bei der Medikationsanalyse ist zu

berücksichtigen, dass die ABP zum Teil erst mit Verzögerung gelöst werden konnten und diese sich daher erst in späteren Zyklen ausgewirkt haben könnte. Insgesamt wiesen die Hochrisikopatienten im Vergleich zu den Niedrigrisikopatienten sowohl eine höhere Rate an hämatologischer Toxizität (70,0 % vs. 75,0 %) als auch nicht-hämatologischer Toxizität (67,5 % vs. 78,6 %) über den gesamten Behandlungszeitraum auf. Wie in der CARG-Entwicklungsstudie, der Vorgängerstudie von Ortland et al. und der Studie von Kalsi et al. war in der IrMa-Studie bei den Niedrigrisikopatienten Neutropenie das häufigste hämatologische Symptom, während Infektionen und Fatigue die häufigsten nicht-hämatologischen Symptome waren [69,75,79]. Bei Hochrisikopatienten hingegen war Anämie das häufigste hämatologische Symptom. Die häufigsten nicht-hämatologischen Symptome waren Infektionen und Fatigue.

Da es sich bei der Hochrisikogruppe und der Niedrigrisikogruppe nicht um Kontrollgruppen handelt, in denen die statistische Überlegenheit einer Behandlung gegenüber der Standardbehandlung gezeigt werden sollte, sondern jeder Patient individuell nach seinem Toxizitätsrisiko betreut wurde, sollte die Hochrisikogruppe nicht mehr Toxizität erfahren als die Niedrigrisikogruppe. Ebenso wenig sollten die Hochrisikopatienten jedoch den Niedrigrisikopatienten statistisch signifikant überlegen sein, was bedeuten würde, dass die Niedrigrisikogruppe mehr Toxizität erfahren hätte und somit die Standardbetreuung auch für die Niedrigrisikogruppe nicht ausreichend wäre, sondern auch diese Gruppe eine speziell angepasste Betreuung benötigt hätte. Daher wurde eine Nicht-Unterlegenheitsanalyse durchgeführt.

Die Nicht-Unterlegenheitsanalyse zeigte bezüglich der Toxizität keine nicht Unterlegenheit der Hochrisikogruppe gegenüber der Niedrigrisikogruppe. Möglicherweise war die Intervention hinsichtlich der Verbesserung der Toxizität nicht spezifisch genug. Die Toxizität könnte durch die Beratung oder die Medikationsanalyse nicht ausreichend beeinflusst worden sein, da das Therapieregime durch die Beratung nicht beeinflusst wurde. Bei einigen Symptomen zeigt sich jedoch, dass diese in der Niedrigrisikogruppe häufiger auftreten als in der Hochrisikogruppe. Febrile Neutropenie, Leukopenie und Thrombopenie traten bei Niedrigrisikopatienten häufiger auf als bei Hochrisikopatienten. Möglicherweise wirkte sich die Betreuung nur auf bestimmte Arten der Toxizität aus. Auch bei der nicht-hämatologischen Toxizität waren Hochrisikopatienten den Niedrigrisikopatienten nicht nicht-unterlegen. Hierbei ist zu beachten, dass diese Toxizitätsarten von den behandelnden Ärzten anhand der CTCAE-

Kriterien berichtet wurden. Dabei ist die geringe Fallzahl der Patienten mit nicht-hämatologischer Toxizität zu berücksichtigen. Möglicherweise wurde die Toxizität nicht einheitlich dokumentiert oder die Patienten haben ihre Symptome nicht vollständig an den Arzt berichtet. Bei einzelnen Toxizitätsarten wie Kurzatmigkeit, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit und Fatigue waren jedoch prozentual mehr Niedrigrisikopatienten als Hochrisikopatienten betroffen. Dies deutet darauf hin, dass die Betreuung möglicherweise nur für bestimmte Arten der Toxizität wirksam war, während andere Arten durch die gewählten Betreuungselemente nicht beeinflusst werden konnten. Die großen Konfidenzintervalle deuten darauf hin, dass die Ergebnisse möglicherweise aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht ausreichend präzise sind. Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um eine Machbarkeitsstudie handelt, die lediglich ein vorläufiges Wirksamkeitssignal evaluieren sollte.

5.4.2 Symptomlast

Die Erfassung der patientenberichteten Symptomlast ist eine Stärke der IrMa-Studie, um das Betreuungsmodell umfassend evaluieren zu können. Die alleinige Betrachtung der Toxizität nach CTCAE bietet keine vollständige Darstellung der unerwünschten Ereignisse während einer Krebstherapie. Es besteht das Risiko, dass subjektive unerwünschte Ereignisse von Ärzten möglicherweise nicht erfasst werden [161]. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass Patienten selbst früher und häufiger über Symptome berichten als der behandelnde Arzt [121,162].

Der Vergleich der schweren Toxizität nach CTCAE und der schweren patientenberichteten Symptomlast nach PRO-CTCAE zeigt für einzelne Symptome wie Mukositis, Übelkeit, Erbrechen und Kurzatmigkeit eine gute Übereinstimmung. Bei anderen Symptomen war die Übereinstimmung mäßig. Dies stimmt mit den Ergebnissen eines systematischen Reviews von Atkinson et al. überein [163]. Das Symptom Diarrhoe wurde von Ärzten häufiger berichtet als von Patienten. Ein möglicher Grund hierfür könnte in der telefonischen Befragung von Patienten, welche ambulant weiterbehandelt wurden und daher nicht im Krankenhaus angetroffen werden konnten, liegen. Es ist denkbar, dass diese Patienten das Symptom Diarrhoe als beschämend empfunden haben und es deshalb nicht äußerten.

Darüber hinaus wurde wie in der Studie von Ortland et al. festgelegt, dass die Belastung der Patienten geringgehalten werden sollte und der PRO-CTCAE-Fragebogen nur einmal pro Zyklus erhoben werden sollte. Idealerweise sollten die Patienten ihre Symptome wöchentlich berichten [122]. Diese Einschränkung könnte zu einer Verzerrung der Symptombereichte geführt haben, da sich die Patienten möglicherweise nicht mehr an alle Symptome erinnerten.

Vor Beginn der Chemotherapie berichteten 90,6 % der Patienten über mindestens ein Symptom. Das häufigste Symptom war Fatigue. Dies entspricht auch der Studie von Culakova et al., die eine Sekundäranalyse der Studie von Mohile et al. [160] durchführten und den Effekt einer Intervention nach einem umfassenden geriatrischen Assessment auf die von den Patienten berichtete Symptomlast bei älteren Krebspatienten untersuchten [164]. Nach dem ersten Therapiezyklus berichteten bereits 60,4 % aller Patienten in unserer Studie über eine schwere Symptomlast. Dabei litten Hochrisikopatienten durchschnittlich an 1,8 Symptomen und Niedrigrisikopatienten an 1,1 Symptomen.

79,2 % der Patienten berichteten über mindestens ein schweres Symptom während des gesamten Therapieverlaufs. Ortland et al. ermittelten ebenfalls eine Rate von 79 % mit mindestens einem schweren Symptom [95]. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Fatigue und Appetitlosigkeit was sowohl mit den Daten von Ortland et al. als auch Culakova et al. übereinstimmt [95,164]. Insgesamt berichteten mehr Hochrisikopatienten (83,9 %) als Niedrigrisikopatienten (72,5 %) über schwere Symptomlast während der gesamten Therapie. In der Studie von Culakova et al. wurde ein nicht-signifikanter Unterschied von 74,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe und 68,2 % in der Interventionsgruppe festgestellt [164]. Mukositis, Übelkeit, Verstopfung und Diarrhoe wurden von Niedrigrisikopatienten häufiger berichtet als von Hochrisikopatienten, was, wie oben beschrieben, auch darauf hindeuten könnte, dass die Behandlung nur bei spezifischen Symptomen wirksam war.

Die Ergebnisse der Nicht-Unterlegenheitsanalyse zeigen, dass Hochrisikopatienten im ersten Zyklus bei Mukositis, Erbrechen, Verstopfung und Diarrhoe den Niedrigrisikopatienten zwar nicht-unterlegen waren, jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist. Da es sich vornehmlich um Symptome handelt, die im Rahmen der Symptomberatung thematisiert wurden, erscheint es plausibel, dass der Effekt nach dem ersten Zyklus am stärksten ist, da die Patienten die präventiven Hinweise aus der Symptomberatung direkt umsetzen konnten.

Über den gesamten Therapieverlauf waren die Hochrisikopatienten den Niedrigrisikopatienten hinsichtlich der schweren Symptomlast Grad 3 insgesamt nicht nicht-unterlegen. Eine Nicht-Unterlegenheit der Hochrisikopatienten war lediglich für Diarrhoe gegeben. Möglicherweise ist die Fallzahl zu klein, um einen Effekt für die schwere Symptomlast Grad 3 zu zeigen. Ein weiterer Grund könnte auch sein, dass die Beratung nicht eindeutig genug war (siehe Kap. 5.2.2), um die Symptomlast Grad 3 in der Hochrisikogruppe ausreichend zu reduzieren, da sie nicht vollständig standardisiert war. Darüber hinaus wurden die Symptomberatung und Medikationsanalyse nur einmal vor Beginn der Chemotherapie durchgeführt, so dass die Intervention bei schwerer Toxizität, die erst im späteren Verlauf der Therapie auftrat, möglicherweise nicht mehr wirksam war.

Die hohe Inzidenz von Fatigue und Appetitlosigkeit vor Beginn der Chemotherapie legt nahe, dass diese Symptome spezifische Behandlungsansätze erfordern. Darüber hinaus unterstreicht die frühe Manifestation der Symptome bereits im ersten Therapiezyklus die Bedeutung einer präventiven symptomatischen Behandlung von Beginn an. Es ist sinnvoll, die Symptomberatung über den geplanten Therapiezeitraum fortzusetzen und weiterhin an die berichteten Symptome anzupassen. Eine wöchentliche Erfassung der Symptome mittels PRO-CTCAE kann die Lebensqualität der Patienten verbessern. Es ist entscheidend, relevante Symptome zeitnah zu erfassen und rechtzeitig geeignete Interventionen einzuleiten, wie die Anpassung der Medikation oder die Einleitung unterstützender Maßnahmen [165,166]. Darüber hinaus hat sich die Erhebung der PRO-CTCAE-Fragebögen in Papierform als nicht praktikabel erwiesen. Dies liegt vor allem an dem erheblichen Dokumentationsaufwand, der mit dieser Methode verbunden ist. Die papierbasierten Daten mussten nachträglich manuell in elektronische Systeme übertragen werden, was zusätzliche Ressourcen und Zeit für die Datenverarbeitung und -auswertung erforderte. In Zukunft sollte der PRO-CTCAE-Fragebogen elektronisch erhoben werden. Elektronische Systeme reduzieren den administrativen Aufwand und erhöhen die Effizienz und Genauigkeit der Datenerhebung und -analyse. Die Daten könnten zudem direkt in die elektronische Patientenakte integriert werden. Das ermöglicht eine sofortige Benachrichtigung des behandelnden Personals und fördert somit eine proaktive Versorgung [167,168].

5.4.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität der Niedrigrisikopatienten war im Vergleich zu den Hochrisikopatienten sowohl vor Beginn der Chemotherapie als auch im zweiten Zyklus signifikant höher. Generell war der EQ-5D-5L-Indexwert bei Niedrigrisikopatienten bis zum fünften Zyklus geringfügig höher als bei Hochrisikopatienten, jedoch verschlechterte sich der Indexwert der Niedrigrisikopatienten nach dem dritten Zyklus, während er bei Hochrisikopatienten nahezu konstant blieb. Bei der visuellen Analogskala (VAS) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch berichteten die Niedrigrisikopatienten im Durchschnitt eine bessere Lebensqualität als die Hochrisikopatienten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Niedrigrisikopatienten initial eine bessere Lebensqualität aufwiesen, diese jedoch mit fortschreitender Chemotherapie abnahm, während die Lebensqualität der Hochrisikopatienten relativ konstant blieb. Dass sich die Lebensqualität in den Gruppen angleicht, könnte auf eine verzögerte Wirksamkeit der Betreuung hindeuten. Allerdings ist, wie oben beschrieben, auch eine Verzerrung durch Therapieabbrüche der Patienten mit schlechterer Lebensqualität zu berücksichtigen. Andere Studien haben gezeigt, dass ein geriatrisches Assessment sowie Medikationsanalysen die Lebensqualität älterer Krebspatienten effektiv verbessern können, indem sie spezifische Bedürfnisse und arzneimittelbezogene Probleme berücksichtigen [63,70,169]. Darüber hinaus deutet der in der IrMa-Studie beobachtete Trend, dass sich die Lebensqualität im Laufe der Zeit angleicht, darauf hin, dass die IrMa-Intervention bereits positive Auswirkungen hatte. Dies weist darauf hin, dass eine größere konfirmatorische Studie möglicherweise signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen könnte und unterstützt die Notwendigkeit weiterer Forschung, um die Wirksamkeit dieser Intervention zu bestätigen.

5.4.4 Evaluation der Risikofaktoren

Mittels einer multiplen logistischen Regression wurden die zuvor für die IrMa-Intervention ausgewählten Risikofaktoren hoher CARG-Score und Polymedikation erneut überprüft. Im Ausgangsmodell zeigte sich ein Trend für eine erhöhte Chance für das Auftreten von chemotherapieassoziierten Toxizitäten für Polymedikation, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Im neuen Modell verschwand Polymedikation als Risikofaktor. Interessanterweise blieb der CARG-Score als Risikofaktor, obwohl die Chance für schwere Toxizität im Vergleich zum Ausgangsmodell reduziert wurde. In den linear gemischten Modellen hatte nur die Variable

weibliches Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Chemotherapie-assoziierten Toxizität. Obwohl das Geschlecht auch in die Berechnung des CARG-Scores eingeht und dementsprechend bei der Stratifizierung hätte berücksichtigt werden müssen, scheint die Intervention nicht ausgereicht zu haben, um diesen Einflussfaktor zu reduzieren. In Modell A zeigt sich, dass Hochrisikopatienten eine höhere Chance (1,52-fach) auf Toxizität haben als Niedrigrisikopatienten. In Modell B wird zwischen den einzelnen Betreuungselementen unterschieden. Es zeigt sich, dass Patienten mit Medikationsanalyse, wenn auch nicht statistisch signifikant, eine geringere Chance (0,55-fach) hatten, eine Toxizität zu erleiden. Patienten, die eine Symptomberatung erhielten, hatten jedoch immer noch eine 3,35-fach erhöhte Chance, eine schwere Toxizität zu erleiden. Im Vergleich zum Ausgangsmodell (3,26-fach bei hohem CARG-Score, 1,27-fach bei Polymedikation) wurde die Chance einer schweren Toxizität durch die angepasste Betreuung mittels Medikationsanalyse reduziert. Für Patienten mit hohem CARG-Score, die eine Symptomberatung erhielten, blieb sie aber immer noch erhöht.

Die Ergebnisse deuten auf ein vorläufiges Wirksamkeitssignal des IrMa-Modells hin. Insbesondere zeigt die Medikationsanalyse einen positiven Einfluss bei Patienten mit Polymedikation vor der Chemotherapie. Dies könnte auf die hohe Umsetzungsrate der Medikationsanalyse (100 %) und die Lösungsrate der iABP (73,9 %) zurückzuführen sein, die möglicherweise zu einer besseren Therapieverträglichkeit geführt haben könnten. Mögliche Gründe dafür, dass die Symptomberatung nicht zu einem vollständigen Verschwinden des CARG-Scores als Einflussfaktor führte bzw. dass Patienten, die anschließend eine Symptomberatung erhielten, weiterhin ein hohes Risiko für eine chemotherapieassoziierte Toxizität aufwiesen, könnten darin liegen, dass in den CARG-Score auch krebsbezogene Parameter und Laborwerte einfließen, die durch die Beratung nicht adressiert werden konnten. Auch die nicht standardisierte Symptomberatung sowie die geringere Umsetzungsrate (74,0 %) der erforderlichen Symptomberatungen könnte zu Verzerrungen geführt haben.

Die linearen gemischten Modelle, die die von den Patienten berichtete Symptomlast als abhängige Variable berücksichtigen, zeigen ähnliche Ergebnisse. Auch hier hatten Hochrisikopatienten eine höhere Chance, eine schwere Symptomlast zu erleiden. Betrachtet man die Betreuungselemente getrennt, so zeigt sich, dass Patienten, die eine

Medikationsanalyse erhielten, eine geringere Chance auf eine schwere Symptomlast hatten als Patienten, die eine Symptomberatung erhielten.

Die Medikationsanalyse hatte einen positiven Einfluss sowohl auf die schwere Toxizität als auch auf die schwere Symptomlast der Patienten, was die Bedeutung und den Nutzen der pharmazeutischen Betreuung älterer Krebspatienten unterstreicht. Obwohl Patienten, die eine Symptomberatung erhalten haben, immer noch eine höhere Chance für das Auftreten von Toxizität oder Symptomlast haben, zeigt sich auch hier ein positiver Trend für diese risikoadaptierte Intervention, was die Bedeutung dieser Art der Betreuung unterstreicht. Die Symptomberatung sollte jedoch besser an die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. Es ist möglich, dass Patienten mit einem hohen CARG-Score nicht nur eine Symptomberatung, sondern auch andere geriatrische Interventionen wie eine Physiotherapie oder Ernährungsberatung benötigen. So zeigen andere Studien, die eine angepasste standardisierte Intervention nach einem umfassenden geriatrischen Assessment mit der Standardversorgung vergleichen, dass ältere Krebspatienten von einer umfassenden Versorgung profitieren [63].

5.5 Ausblick

Die interprofessionelle, risikoadaptierte Betreuung älterer Krebspatienten stellt einen wichtigen Fortschritt dar, um Patienten zielgerichtet und ressourceneffizient zu versorgen und gleichzeitig die Arzneimitteltherapiesicherheit und Verträglichkeit der Chemotherapie zu verbessern. In der IrMa-Studie wurden erstmals zwei unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten von chemotherapieassoziiertes Toxizität kombiniert. Das Modell ermöglichte eine Stratifizierung der Patienten in verschiedene Risikogruppen, die eine ihrem individuellen Risiko angepasste Intervention erhielten. Die IrMa-Intervention erwies sich als machbar und in der klinischen Routine gut umsetzbar.

Das vorläufige Wirksamkeitssignal der Studie zeigt einen positiven Trend, aber auch, dass diese Art der risikoadaptierten Betreuung nicht bei allen Symptomen oder Toxizitätsarten wirksam ist. Um die Ergebnisse zu optimieren, kann es notwendig sein, die Betreuung weiter zu spezifizieren. In der IrMa-Studie erhielten Patienten mit Polymedikation eine Medikationsanalyse und Patienten mit einem hohen CARG-Score eine Symptomberatung. Der CARG-Score enthält jedoch auch Elemente, die durch diese beiden Betreuungselemente nicht beeinflusst werden konnten. Studien, die ein geriatrisches Assessment untersuchten, zeigen einen Nutzen spezifischer Interventionen für geriatrische Krebspatienten [68–71]. Diese Interventionen beinhalten oft spezifische Maßnahmen, wie Beratung zu einzelnen Symptomen, Ernährungsberatung oder Physiotherapie, je nach den Einschränkungen der Patienten [72]. Für zukünftige Studien wäre es daher wichtig, die Risikofaktoren für bestimmte Arten der Toxizität zu spezifizieren und die Versorgung entsprechend anzupassen. Außerdem bietet eine kontinuierliche Betreuung während der gesamten Behandlungsdauer einen großen Mehrwert, da sich die Bedürfnisse der Patienten im Laufe der Behandlung ändern können. In der vorliegenden Studie wurde eine einmalige Symptomberatung bzw. Medikationsanalyse vor Beginn der Chemotherapie durchgeführt. Danach wurden die Patienten nicht mehr entsprechend der auftretenden Symptome betreut. Für zukünftige Studien sollte daher eine kontinuierliche und angepasste Betreuung über den gesamten Therapiezeitraum für Hochrisikopatienten vorgesehen werden.

Die interprofessionelle Versorgung spielt dabei eine wichtige Rolle, da eine umfassende und kontinuierliche Betreuung eines Patienten nur im interprofessionellen Team mit allen am Versorgungsprozess Beteiligten gelingen kann. Ein wichtiges Ziel des Aktionsplans AMTS des

Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland ist die Stärkung und flächendeckende Umsetzung der interprofessionellen Zusammenarbeit [56]. Diese sollte bereits in der Ausbildung der Gesundheitsberufe eine Rolle spielen, um im klinischen Alltag eine gute Basis für die gemeinsame Kommunikation und Aufgabenteilung zu schaffen.

Der Apotheker spielt bei der Medikationsanalyse eine zentrale Rolle. Eine der wichtigsten Aufgaben des Apothekers ist die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Die Medikationsanalyse dient dazu, arzneimittelbezogene Probleme zu erkennen und zu lösen [30]. Die IrMa-Studie hat gezeigt, dass ein solcher Ansatz realisierbar ist. Die Identifizierung zahlreicher arzneimittelbezogener Probleme verdeutlicht die Risiken der Arzneimitteltherapie und die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung und Beratung. Im Idealfall arbeitet der Apotheker direkt auf der Station oder im Krankenhaus, in dem die Patienten behandelt werden. Stationsapotheker sind in Deutschland jedoch noch nicht ausreichend etabliert. Durch eine Reform des Krankenhausgesetzes in Niedersachsen sind seit Januar 2022 Stationsapotheker als Präsenzberater in Krankenhäusern vorgeschrieben [170]. Allerdings gilt dies bisher nur in Niedersachsen, die anderen Bundesländer haben noch keine Verpflichtung für Stationsapotheker in ihren Landeskrankenhausgesetzen verankert.

Ein weiterer Meilenstein zur Stärkung des heilberuflichen Charakters der Apothekerschaft war das Vor-Ort-Stärkungsgesetz. Seit Juni 2022 dürfen Apotheken in Deutschland pharmazeutische Dienstleistungen erbringen und abrechnen [171]. Somit können Apotheker unabhängig von der Arzneimittelabgabe in der öffentlichen Apotheke zusätzliche Dienstleistungen anbieten, die die Qualität der Patientenversorgung weiter verbessern.

Nicht zuletzt spielt die Digitalisierung eine entscheidende Rolle für eine effiziente und ressourcenschonende Patientenversorgung, um die Behandlung von Krebspatienten zu optimieren. Elektronische Systeme wie die elektronische Patientenakte (ePA) und der bundeseinheitliche elektronische Medikationsplan (eMP) ermöglichen eine genauere und schnellere Dokumentation und Analyse von Medikationsplänen [172]. Diese digitalen Werkzeuge verbessern die Kommunikation zwischen den Gesundheitsberufen und tragen dazu bei, Medikationsfehler zu vermeiden. Um die Vorteile der Digitalisierung voll ausschöpfen zu können, müssen die technischen Voraussetzungen in Apotheken und Gesundheitseinrichtungen weiter verbessert werden. Dazu gehört die flächendeckende

Implementierung elektronischer Systeme zur Optimierung der Kommunikation und Dokumentation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die interprofessionelle, risikoadaptierte Betreuung älterer Krebspatienten ein vielversprechender Ansatz ist, die Patientensicherheit zu erhöhen und die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Durch die stärkere Einbindung von Apothekern und den Einsatz digitaler Technologien kann die Qualität der Patientenversorgung weiter verbessert werden. In Anbetracht des sich verschärfenden Fachkräftemangels im Gesundheitswesen ist die weitere Evaluierung innovativer Versorgungsmodelle wie der IrMa-Intervention von großer Bedeutung. Eine multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie könnte die bisherigen positiven Ansätze bestätigen und wertvolle Erkenntnisse darüber liefern, wie eine risikoadaptierte und individualisierte Patientenbetreuung effektiv umgesetzt werden kann. Eine derartige Studie würde nicht nur die wissenschaftliche Basis für den Einsatz der IrMa-Intervention stärken, sondern auch wesentliche Impulse für eine zukunftsorientierte und ressourcenschonende Patientenversorgung setzen. Damit wäre gewährleistet, dass jeder Patient auch in Zeiten des Fachkräftemangels optimal betreut wird.

6 Zusammenfassung

Ältere Krebspatienten haben aufgrund chronischer Begleiterkrankungen, die meist zu einer Polymedikation führen, häufig ein erhöhtes Risiko für arzneimittelbezogene Probleme. Diese können die Verträglichkeit und Sicherheit onkologischer Therapien beeinträchtigen und somit das Risiko für chemotherapieassoziierte Toxizität erhöhen. Eine Medikationsanalyse kann diese Probleme reduzieren und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit verbessern. Zudem eignen sich onkogeriatrische Scores zur Vorhersage chemotherapieassoziierter Toxizität. Einen Nutzen für die Patienten können diese Scores jedoch nur haben, wenn die ermittelten Risiken auch zu Konsequenzen führen.

Ziel dieser Studie war die Entwicklung und Evaluation eines interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements (IrMa), das darauf abzielte, die durch arzneimittelbezogene Probleme verursachte chemotherapieassoziierte Toxizität und Symptomlast bei älteren Krebspatienten zu verringern.

Der Ansatz sah eine individualisierte Betreuung vor, bei der die Intensität der Maßnahmen an das jeweils ermittelte Toxizitätsrisiko der Patienten angepasst wurde. Dieses Risiko wurde vor Beginn der Tumorthherapie mithilfe des *Cancer and Aging Research Group (CARG)*-Scores sowie unter Berücksichtigung der bestehenden Polymedikation bestimmt. Basierend auf ihrem individuellen Risiko wurden die Patienten in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Während Patienten mit geringem Risiko eine Standardbetreuung erhielten, wurden Hochrisikopatienten zusätzlich durch eine Symptomberatung, eine Medikationsanalyse oder eine Kombination beider Maßnahmen unterstützt. Machbarkeit und Akzeptanz der Intervention wurden als primärer Endpunkt untersucht. Sekundäre Endpunkte umfassten die chemotherapieassoziierte Toxizität, die patientenberichtete Symptomlast sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zur Einschätzung einer potenziellen Wirksamkeit wurde eine Nichtunterlegenheitsanalyse durchgeführt. Dabei wurde geprüft, ob Hochrisikopatienten trotz ungünstiger Ausgangssituation keine höheren Toxizitätsraten oder stärkere Symptomlast aufwiesen als Patienten mit geringem Risiko.

Die Intervention erwies sich als gut umsetzbar und wurde von den Patienten überwiegend positiv angenommen. Von 101 eingeschlossenen Patienten konnten 96 erfolgreich einer Risikogruppe zugeordnet werden. Die Umsetzungsrate betrug 100 % für die Medikationsanalyse und 74 % für die Symptomberatung. Von den identifizierten

arzneimittelbezogenen Problemen mit Interventionsbedarf konnten 73,9 % erfolgreich gelöst werden.

Im ersten Therapiezyklus wiesen 67,5 % der Patienten in der Niedrigrisikogruppe und 80,4 % der Patienten in der Hochrisikogruppe mindestens eine schwerwiegende Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Erste Hinweise auf eine Wirksamkeit der Intervention zeigten sich bei den patientenberichteten Symptomen Mukositis, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe. Für schwerwiegende Toxizität (Grad ≥ 3) ergab sich jedoch kein Wirksamkeitssignal.

Zusammenfassend stellt das interprofessionelle, risikoadaptierte Medikationsmanagement (IrMa) einen praktikablen Ansatz zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei älteren Krebspatienten dar. Die patientenberichteten Ergebnisse liefern erste Hinweise auf eine Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion bestimmter, durch supportive Maßnahmen beeinflussbarer Symptome.

7 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Berlin; 2023.
2. Kadambi S, Loh KP, Dunne R, Magnuson A, Maggiore R, Zittel J, et al. Older adults with cancer and their caregivers - current landscape and future directions for clinical care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 17: 742–755.
3. Lichtman SM. Therapy insight: Therapeutic challenges in the treatment of elderly cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006; 3: 86–93.
4. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2000; 14: 221–227.
5. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23: 3112–3124.
6. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999; 341: 2061–2067.
7. Apro MS, Köhne C-H, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2005; 10: 198–204.
8. Cashman J, Wright J, Ring A. The treatment of co-morbidities in older patients with metastatic cancer. *Support Care Cancer*. 2010; 18: 651–655.
9. Ebert M, Härtel N, Wedding U. *Geriatrische Onkologie*. 1. Ausgabe. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2018.
10. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57: 6–14.
11. Nightingale G, Schwartz R, Kachur E, Dixon BN, Cote C, Barlow A, et al. Clinical pharmacology of oncology agents in older adults: A comprehensive review of how chronologic and functional age can influence treatment-related effects. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10: 4–30.

12. Hutchison LC, O'Brien CE. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *J Pharm Pract.* 2007; 20: 4–12.
13. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol.* 2004; 31: 160–174.
14. Deutsches Ärzteblatt. Polypharmazie – Tendenz steigend, Folgen schwer kalkulierbar [online]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/pdf>. Letzter Zugriff: 24.06.2025
15. Puts MT, Costa-Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, et al. Medication problems in older, newly diagnosed cancer patients in Canada: How common are they? A prospective pilot study. *Drugs Aging.* 2009; 26: 519–536.
16. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 1249–1257.
17. Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, Saracino R, Skonecki E, Trevino KM. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults with Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019; 39: e96-e109.
18. Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Sippel C, Ko Y-D, Jacobs AH, et al. Medication risks in older patients (70 +) with cancer and their association with therapy-related toxicity. *BMC Geriatr.* 2022; 22: 716.
19. Prithviraj GK, Koroukian S, Margevicius S, Berger NA, Bagai R, Owusu C. Patient Characteristics Associated with Polypharmacy and Inappropriate Prescribing of Medications among Older Adults with Cancer. *J Geriatr Oncol.* 2012; 3: 228–237.
20. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 1453–1459.
21. Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer.* 2014; 22: 1727–1734.
22. Park JW, Roh J-L, Lee S-W, Kim S-B, Choi S-H, Nam SY, et al. Effect of polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and posttreatment courses in elderly patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142: 1031–1040.

23. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Arastu A, Xu H, Obrecht S, et al. Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2020; 25: e94-e108.
24. Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga AN, van Tinteren H, Nortier JW, Maartense E, et al. Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy: results from the OMEGA study of the Dutch breast cancer trialists' group. *Breast*. 2014; 23: 81–87.
25. Woopen H, Richter R, Ismaeel F, Chekerov R, Roots I, Siepmann T, et al. The influence of polypharmacy on grade III/IV toxicity, prior discontinuation of chemotherapy and overall survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 140: 554–558.
26. Yeoh TT, Tay XY, Si P, Chew L. Drug-related problems in elderly patients with cancer receiving outpatient chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2015; 6: 280–287.
27. Jayalakshmi V, S S, A R, Karnan D. Drug-related problems in cancer patients: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2024; 30: 562–571.
28. Günther M, Schuler M, Hentschel L, Salm H, Schmitz MT, Jaehde U. Medication Risks and Their Association with Patient-Reported Outcomes in Inpatients with Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024; 16
29. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). PCNE Classification for Drug-Related Problems. Version 9.1. Verfügbar unter: <https://www.pcne.org>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
30. ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement. Version 24/06/2014. Verfügbar unter: <https://www.abda.de>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
31. Koubaity M, Lechon A-S, Amighi K, van Nuffelen M, Moreau M, Meert A-P, et al. Drug-related problems and risk factors related to unplanned hospital readmission among cancer patients in Belgium. *Support Care Cancer*. 2021; 29: 3911–3919.
32. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001; 250: 327–341.

33. Dotan E, Walter LC, Browner IS, Clifton K, Cohen HJ, Extermann M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Older Adult Oncology, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19: 1006–1019.
34. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2595–2603.
35. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014: CD007768.
36. Coutsouvelis J, Siderov J, Tey AY, Bortz HD, O'Connor SR, Rowan GD, et al. The impact of pharmacist-led strategies implemented to reduce errors related to cancer therapies: a systematic review. *J Pharm Pract Res.* 2020; 50: 466–480.
37. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1824–1831.
38. Nightingale G, Hajjar E, Pizzi LT, Wang M, Pigott E, Doherty S, et al. Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017; 8: 296–302.
39. Edwards SJ, Abbott R, Edwards J, LeBlanc M, Dranitsaris G, Donnan J, et al. Outcomes assessment of a pharmacist-directed seamless care program in an ambulatory oncology clinic. *J Pharm Pract.* 2014; 27: 46–52.
40. Darcis E, Germeys J, Stragier M, Cortoos P. The impact of medication reconciliation and review in patients using oral chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2023; 29: 270–275.
41. Gatwood J, Gatwood K, Gabre E, Alexander M. Impact of clinical pharmacists in outpatient oncology practices: A review. *Am J Health Syst Pharm.* 2017; 74: 1549–1557.
42. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy.* 1999; 19: 556–564.

43. Choukroun C, Leguelinel-Blache G, Roux-Marson C, Jamet C, Martin-Allier A, Kinowski J-M, et al. Impact of a pharmacist and geriatrician medication review on drug-related problems in older outpatients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2021; 12: 57–63.
44. Liekweg A, Westfeld M, Braun M, Zivanovic O, Schink T, Kuhn W, et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 2669–2677.
45. Wang Y, Wu H, Xu F. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 502431.
46. Colombo LR, Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. The effects of pharmacist interventions on adult outpatients with cancer: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42: 414–424.
47. Mollaoğlu M, Erdoğan G. Effect on symptom control of structured information given to patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2014; 18: 78–84.
48. Aranda S, Jefford M, Yates P, Gough K, Seymour J, Francis P, et al. Impact of a novel nurse-led prechemotherapy education intervention (ChemoEd) on patient distress, symptom burden, and treatment-related information and support needs: results from a randomised, controlled trial. *Ann Oncol*. 2012; 23: 222–231.
49. Caracuel F, Baños Ú, Herrera MD, Ramírez G, Muñoz N. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36: 287–290.
50. Ummavathy P, Sherina MS, Rampal L, Siti Irma Fadhilah I. Outcome of chemotherapy counseling by pharmacists on psychological effects and self esteem among oncology patients in a Government Hospital in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2015; 70: 131–141.
51. Sikorskii A, Given CW, Given B, Jeon S, Decker V, Decker D, et al. Symptom management for cancer patients: a trial comparing two multimodal interventions. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 34: 253–264.
52. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31: 782–793.
53. Leape LL. Errors in medicine. *Clin Chim Acta*. 2009; 404: 2–5.

54. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010; 48: 923–933.
55. Mitchell P, Wynia M, Golden R, McNellis B, Okun S, Webb CE et al. Core principles & values of effective team-based *health care*. NAM Perspectives. Discussion Paper. *Institute of Medicine*; 2012. Verfügbar unter: www.iom.edu. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
56. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Aktionsplan AMTS. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/amts/aktionsplan>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
57. Puts MT, Strohschein FJ, Del Giudice ME, Jin R, Loucks A, Ayala AP, et al. Role of the geriatrician, primary care practitioner, nurses, and collaboration with oncologists during cancer treatment delivery for older adults: A narrative review of the literature. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9: 398–404.
58. Burhenn PS, Perrin S, McCarthy AL. Models of Care in Geriatric Oncology Nursing. *Semin Oncol Nurs*. 2016; 32: 24–32.
59. Lynch MP, DeDonato DM, Kutney-Lee A. Geriatric Oncology Program Development and Gero-Oncology Nursing. *Semin Oncol Nurs*. 2016; 32: 44–54.
60. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133: 945–950.
61. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, Olin R, Chapman A, Mohile S, et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016; 7: 249–257.
62. Wieland D, Hirth V. Comprehensive geriatric assessment. *Cancer Control*. 2003; 10: 454–462.
63. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol*. 2022; 13: 761–777.
64. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Culine S, Lagrange J-L, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1645–1660.

65. Kim J, Hurria A. Determining Chemotherapy Tolerance in Older Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11: 1494–1502.
66. Versteeg KS, Konings IR, Lagaay AM, van de Loosdrecht AA, Verheul HM. Prediction of treatment-related toxicity and outcome with geriatric assessment in elderly patients with solid malignancies treated with chemotherapy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1914–1918.
67. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. 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*. 2005; 55: 241–252.
68. Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, et al. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7: e214158.
69. Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br J Cancer*. 2015; 112: 1435–1444.
70. Puts MT, Sattar S, Kulik M, MacDonald ME, McWatters K, Lee K, et al. A randomized phase II trial of geriatric assessment and management for older cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018; 26: 109–117.
71. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, Bardal P, Schultz M, Dolin TG, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer*. 2021; 124: 1949–1958.
72. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9: 430–440.
73. Almodovar T, Teixeira E, Barroso A, Soares M, Queiroga HJ, Cavaco-Silva J, et al. Elderly patients with advanced NSCLC: The value of geriatric evaluation and the feasibility of CGA alternatives in predicting chemotherapy toxicity. *Pulmonology*. 2019; 25: 40–50.

74. Hamaker ME, Jonker JM, Rooij SE de, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e437-44.
75. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3457–3465.
76. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012; 118: 3377–3386.
77. Decoster L, van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol.* 2015; 26: 288–300.
78. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 2326–2347.
79. Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Sippel C, Jaehde U, Jacobs AH, et al. Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2020; 11: 997–1005.
80. Nie X, Liu D, Li Q, Bai C. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with lung cancer. *J Geriatr Oncol.* 2013; 4: 334–339.
81. Alibhai SM, Breunis H, Hansen AR, Gregg R, Warde P, Timilshina N, et al. Examining the ability of the Cancer and Aging Research Group tool to predict toxicity in older men receiving chemotherapy or androgen-receptor-targeted therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2021; 127: 2587–2594.
82. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, Naganathan V, Martin A, Grimison P, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults: Comparing the predictive value of the CARG Toxicity Score with oncologists' estimates of toxicity based on clinical judgement. *J Geriatr Oncol.* 2019; 10: 202–209.

83. DuMontier C, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Dale W. Decision Making in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39(19):2164-2174.
84. Flannery MA, Culakova E, Canin BE, Peppone L, Ramsdale E, Mohile SG. Understanding Treatment Tolerability in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39:2164-2174.
85. Osterman CK, Sanoff HK, Wood WA, Fasold M, Lafata JE. Predictive Modeling for Adverse Events and Risk Stratification Programs for People Receiving Cancer Treatment. *JCO Oncol Pract*. 2022; 18: 127–136.
86. Handley NR, Schuchter LM, Bekelman JE. Best Practices for Reducing Unplanned Acute Care for Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2018; 14: 306–313.
87. Manz CR, Parikh RB, Small DS, Evans CN, Chivers C, Regli SH, et al. Effect of Integrating Machine Learning Mortality Estimates With Behavioral Nudges to Clinicians on Serious Illness Conversations Among Patients With Cancer: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6
88. Brooks GA, Li L, Uno H, Hassett MJ, Landon BE, Schrag D. Acute hospital care is the chief driver of regional spending variation in Medicare patients with advanced cancer. *Health Aff (Millwood)*. 2014; 33: 1793–1800.
89. Jairam V, Lee V, Park HS, Thomas CR, Melnick ER, Gross CP, et al. Treatment-Related Complications of Systemic Therapy and Radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 1028–1035.
90. World Health Organization (WHO). Health workforce requirements for universal health coverage and the Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, Human Resources for Health Observer Series No. 17, 2016.
91. Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. 1. Ausgabe. Berlin, 2015; 9: 433-455.
92. Aluttis C, Bishaw T, Frank MW. The workforce for health in a globalized context – global shortages and international migration. *Glob Health Action*. 2014; 7.
93. Fachkräftemangel im deutschen Gesundheitswesen 2022 [online]. Verfügbar unter: <https://www.pwc.de/de/gesundheitswesen-und-pharma/fachkraeftemangel-im-deutschen-gesundheitswesen-2022.html>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.

94. Irving G, Neves AL, Dambha-Miller H, Oishi A, Tagashira H, Verho A, et al. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open*. 2017; 7: e017902.
95. Ortland I. Evaluating onco-geriatric scores and medication risks to improve cancer care for older patients [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2019.
96. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65: 989–995.
97. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 18 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert worden ist. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de>. Letzter Zugriff 24.06.2025.
98. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut. Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. Verfügbar unter: <http://www.pei.de>. Letzter Zugriff 24.06.2025.
99. Richtlinie (EU) 2016/680 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die zuständigen Behörden zum Zwecke der Verhütung, Ermittlung, Aufdeckung oder Verfolgung von Straftaten oder der Strafvollstreckung sowie zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung des Rahmenbeschlusses 2008/977/JI des Rates. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html>. Letzter Zugriff 24.06.2025.
100. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (v5.0: November 27, 2017) U.S. Department of Health and Human Service National Institutes of Health. Verfügbar unter: <http://evs.nci.nih.gov>. Letzter Zugriff 24.06.2025.
101. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer*. 2005; 104: 1998–2005.
102. Jelliffe RW. Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *Lancet* 1971; 297:975–6.

103. National Cancer Institute: Cancers by Body Location/System. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/>. Letzter Zugriff 24.06.2025.
104. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). MASCC Guidelines and Tools. <https://mascc.org>. Letzter Zugriff 24.06.2025.
105. Universitätsklinikum Heidelberg. DOSING: Informationen zur korrekten und sicheren Arzneimittel-Anwendung. Verfügbar unter: <https://dosing.de>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
106. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 543–551.
107. Pazan F, Weiß C, Wehling M. FORTA List 2021 with comments and stats. Verfügbar unter: <https://www.umm.uni-heidelberg.de/home>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
108. AVOXA/ABDATA. ABDA-Datenbank. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Home>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
109. Hansen L. Medikationsanalysen bei älteren Krebspatient*innen im Rahmen eines interprofessionellen, risikoadaptierten Medikationsmanagements [Masterarbeit]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2023.
110. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Version 02/2020. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
111. Moore GF, Audrey S, Barker M, Bond L, Bonell C, Hardeman W, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2015; 350.
112. Dusenbury L, Brannigan R, Falco M, Hansen WB. A review of research on fidelity of implementation: implications for drug abuse prevention in school settings. *Health Educ Res* 2003; 18(2):237–56.
113. Carroll C, Patterson M, Wood S, Booth A, Rick J, Balain S. A conceptual framework for implementation fidelity. *Implement Sci.* 2007; 2: 40.
114. Hasson H. Systematic evaluation of implementation fidelity of complex interventions in health and social care. *Implement Sci.* 2010; 5: 67.

115. Flick U, von Kardorff E, Steinke I. Qualitative Forschung: Ein Handbuch. 14. Auflage, Originalausgabe. Auflage Reinbek bei Hamburg: rowohlt's enzyklopädie im Rowohlt Taschenbuch Verlag; Februar 2022.
116. Pope C, van Royen P, Baker R. Qualitative methods in research on healthcare quality; Qual Saf Health Care 2002; 11: 148–152.
117. Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation: Für Human- und Sozialwissenschaftler. 4. Auflage Heidelberg: Springer; 2006.
118. Kuckartz U, Rädiker S. Qualitative Inhaltsanalyse. Methoden, Praxis, Computerunterstützung: Grundlagentexte Methoden. 5. Auflage. Weinheim, Basel: Beltz Juventa; 2022.
119. Mayring P. Qualitative Inhaltsanalyse: Grundlagen und Techniken. 11. Auflage. Weinheim: Beltz; 2010.
120. Extermann M, Reich RR, Sehovic M. Chemotoxicity recurrence in older patients: Risk factors and effectiveness of preventive strategies—a prospective study. Cancer. 2015; 121: 2984–2992.
121. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. J Natl Cancer Inst. 2009; 101: 1624–1632.
122. National Cancer Institute: The PRO-CTCAE Measurement System. Verfügbar unter: <https://healthcaresdelivery.cancer.gov/>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
123. Hagelstein V, Ortland I, Wilmer A, Mitchell SA, Jaehde U. Validation of the German patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE™). Ann Oncol. 2016; 27: 2294–2299.
124. National Cancer Institute: Item Library (Version 1.0). Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Verfügbar unter: <https://healthcaresdelivery.cancer.gov/>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
125. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. J Natl Cancer Inst. 2014; 106

126. Basch E, Becker C, Rogak LJ, Schrag D, Reeve BB, Spears P, et al. Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Clin Trials*. 2021; 18: 104–114.
127. Gounder MM, Mahoney MR, van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2417–2428.
128. Basch EM, Scholz M, Bono JS de, Vogelzang N, Souza P de, Marx G, et al. Cabozantinib Versus Mitoxantrone-prednisone in Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase 3 Trial with a Primary Pain Endpoint. *Eur Urol*. 2019; 75: 929–937.
129. Basch E, Rogak LJ, Dueck AC. Methods for Implementing and Reporting Patient-reported Outcome (PRO) Measures of Symptomatic Adverse Events in Cancer Clinical Trials. *Clin Ther*. 2016; 38: 821–830.
130. Bennett AV, Dueck AC, Mitchell SA, Mendoza TR, Reeve BB, Atkinson TM, et al. Mode equivalence and acceptability of tablet computer-, interactive voice response system-, and paper-based administration of the U.S. National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14: 24.
131. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20:37–46.
132. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132 Suppl 1: e65-8.
133. Landis JR KG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159–74.
134. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>. Letzter Zugriff: 24.06.2025.
135. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199–208. 1990; 16: 199–208.
136. Ludwig K, Graf von der Schulenburg J-M, Greiner W. German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2018; 36: 663–674.

137. Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med.* 1990; 9: 1447–1454.
138. Teresi JA, Yu X, Stewart AL, Hays RD. Guidelines for Designing and Evaluating Feasibility Pilot Studies. *Med Care.* 2022; 60: 95–103.
139. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10(1):1.
140. Hamaker ME, Schiphorst AH, Bokkel Huinink D ten, Schaar C, van Munster BC. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients--a systematic review. *Acta Oncol.* 2014; 53: 289–296.
141. Presley CJ, Krok-Schoen JL, Wall SA, Noonan AM, Jones DC, Folefac E, et al. Implementing a multidisciplinary approach for older adults with Cancer: geriatric oncology in practice. *BMC Geriatr.* 2020; 20: 231.
142. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2008; 337: a1655.
143. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 663–668.
144. van Teijlingen E, Hundley V. The importance of pilot studies. *Nurs Stand.* 2002; 16: 33–36.
145. van Teijlingen ER, Rennie AM, Hundley V, Graham W. The importance of conducting and reporting pilot studies: the example of the Scottish Births Survey. *J Adv Nurs.* 2001; 34: 289–295.
146. Goh I, Lai O, Chew L. Prevalence and Risk of Polypharmacy Among Elderly Cancer Patients Receiving Chemotherapy in Ambulatory Oncology Setting. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20: 38.
147. Alkan A, Yaşar A, Karıcı E, Köksoy EB, Ürün M, Şenler FÇ, et al. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support Care Cancer.* 2017; 25: 229–236.

148. Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, Feng T, Tew WP, Mohile SG, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 1505–1512.
149. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32: 169–175.
150. Kaag D SR. Polypharmazie, potenziell inadäquate Medikation und Arzneimittelwechselwirkungen bei älteren, stationären Lungenkrebspatienten mit Chemotherapie. *Krankenhauspharmazie* 2018: 43–49.
151. Magnuson A, Lemelman T, Pandya C, Goodman M, Noel M, Tejani M, et al. Geriatric assessment with management intervention in older adults with cancer: a randomized pilot study. *Support Care Cancer.* 2018; 26: 605–613.
152. Nadaraja S, Matzen L-E, Jørgensen TL, Dysager L, Knudsen AØ, Jeppesen SS, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. *J Geriatr Oncol.* 2020; 11: 488–495.
153. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2014; 5: 307–314.
154. Nightingale G, Pizzi LT, Barlow A, Barlow B, Jacisin T, McGuire M, et al. The prevalence of major drug-drug interactions in older adults with cancer and the role of clinical decision support software. *J Geriatr Oncol.* 2018; 9: 526–533.
155. Günther MH. Symptom burden in cancer patients: Evaluation of medication risks and development of disease-specific PRO instruments [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2023.
156. Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, Craven O, Wardley A, Farrell C, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6191–6198.

- 157.Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelsins M, Peoples AR, Roscoe JA, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722: 172–179.
- 158.Vucur C. Multiprofessionelles Medikationsmanagement für ambulante Patienten mit intravenös applizierter Tumortherapie [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2019.
- 159.Wilmer A. Entwicklung und Evaluation eines Best-Practice-Modells zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Krebspatienten [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2015.
- 160.Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet.* 2021; 398: 1894–1904.
- 161.Di Maio M, Gallo C, Leigh NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 910–915.
- 162.Dueck AC, Scher HI, Bennett AV, Mazza GL, Thanarajasingam G, Schwab G, et al. Assessment of Adverse Events From the Patient Perspective in a Phase 3 Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(2):e193332.
- 163.Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 3669–3676.
- 164.Culakova E, Mohile SG, Peppone L, Ramsdale E, Mohamed M, Xu H, et al. Effects of a Geriatric Assessment Intervention on Patient-Reported Symptomatic Toxicity in Older Adults With Advanced Cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(4):835-846.
- 165.Basch E, Schrag D, Henson S, Jansen J, Ginos B, Stover AM, et al. Effect of Electronic Symptom Monitoring on Patient-Reported Outcomes Among Patients With Metastatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327: 2413–2422.

166. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 557–565.
167. Basch E, Stover AM, Schrag D, Chung A, Jansen J, Henson S, et al. Clinical Utility and User Perceptions of a Digital System for Electronic Patient-Reported Symptom Monitoring During Routine Cancer Care: Findings From the PRO-TECT Trial. *JCO Clin Cancer Inform.* 2020; 4: 947-957.
168. Thong MS, Chan RJ, van den Hurk C, Fessele K, Tan W, Poprawski D, et al. Going beyond (electronic) patient-reported outcomes: harnessing the benefits of smart technology and ecological momentary assessment in cancer survivorship research. *Support Care Cancer.* 2020; 29: 7–10.
169. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35: 535–543.
170. Niedersächsisches Krankenhausgesetz (NKHG) in der Fassung vom 28.06.2022. §26, Stationsapothekerin oder Stationsapotheker. Verfügbar unter: <https://voris.wolterskluwer-online.de>. Letzter Zugriff 24.06.2025.
171. Gesetz zur Stärkung der Vor-Ort-Apotheken. Bundesgesetzblatt (BGBl.) Teil I 2020, Nr. 61, 14.12.2020. S. 2870-2875.
172. Gesetz zur Beschleunigung der Digitalisierung des Gesundheitswesens (Digital-Gesetz – DigiG). Bundesgesetzblatt (BGBl.), Teil I 2024, Nr. 101, 26.03.2024.

8 Anhang

Anhang A

Studienmaterial

Patienteninformation

Einwilligungserklärung

CARG-Score

Arzneimittelanamnese

Medikationsanalyse

Anhang B

Messinstrumente

Interviewleitfaden Patienten

Interviewleitfaden Heilberufe

CTCAE-Toxizitätserfassung

PRO-CTCAE-Fragebogen

EQ-5D-5L-Fragebogen

Anhang C

Ergebnisse

Interviewtranskripte Patienten

Interviewprotokolle Heilberufe

Anhang A

Studienmaterial



Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung

Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement bei älteren Krebspatienten (IrMa)

Verantwortlicher Leiter:

Prof. Dr. Ulrich Jaehde, Klinische Pharmazie der Universität Bonn

Ärztliche Leiter:

Prof. Dr. Andreas Jacobs, Abteilung für Geriatrie und Neurologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn

Prof. Dr. Yon-Dschun Ko, Abteilung für Internistische Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn

Kontaktadresse:

Apothekerin Julia Thevissen

Pharmazeutisches Institut

Universität Bonn

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Telefon: 0228/735217

Fax: 0228/739757

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

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Zurzeit werden Sie im Johanniter-Krankenhaus aufgrund Ihrer Krebserkrankung behandelt. Dabei werden Sie während Ihrer Behandlung von einem interprofessionellen Team bestehend aus Ärzten, Apothekern und Pflegefachkräften betreut. Gemeinsam mit der Universität Bonn möchten wir untersuchen, ob eine persönliche, auf Ihre Situation zugeschnittene Betreuung machbar ist und wie sie sich auf die Verträglichkeit Ihrer Therapie auswirkt.

Dabei sind wir auf Ihre Hilfe angewiesen.

In dem Ihnen vorliegenden Informationsmaterial wird Ihnen das geplante Projekt genau vorgestellt. Es wird beschrieben, welche Überlegungen zur Planung der Studie geführt haben, wie das Projekt ablaufen soll und was eine Teilnahme für Sie als Patientin oder Patient ganz praktisch bedeuten würde.

Nehmen Sie sich für das Lesen ruhig viel Zeit. Legen Sie die Unterlagen zwischendurch beiseite, um darüber nachzudenken. Machen Sie sich überall in dieser Information Notizen zu den Dingen, die Sie gerne noch mit uns klären würden.

Sollte Ihnen während des Lesens irgendetwas unklar erscheinen oder Fragen aufwerfen, so scheuen Sie sich nicht, Ihren behandelnden Arzt, oder den verantwortlichen wissenschaftlichen Mitarbeiter anzusprechen.

Wir danken Ihnen im Voraus für Ihr Interesse an unserer Studie.

Prof. Dr. Andreas Jacobs

(Ärztlicher Leiter)

Prof. Dr. Yon-Dschun Ko

(Ärztlicher Leiter)

Apothekerin Julia Thevissen

(Wissenschaftlicher Mitarbeiterin)

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

(Projektleiter)

Warum wird dieses Projekt durchgeführt?

Je älter ein Mensch wird, desto höher ist das Risiko an Krebs zu erkranken. Viele ältere Patienten können heutzutage eine Chemotherapie erhalten und davon profitieren. Eine Chemotherapie richtet sich gegen Zellen in Ihrem Körper, die sich häufig teilen und sich dadurch erneuern. Die verwendeten Arzneistoffe können zumeist nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden. Das kann zu Nebenwirkungen führen. Einige dieser unerwünschten Wirkungen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, können heutzutage sehr gut mit Medikamenten therapiert werden. Diese Behandlung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen nennt man **Supportivtherapie** („Supportiv“ bedeutet im eigentlichen Sinne „unterstützend“). Um die auftretenden Nebenwirkungen bestmöglich vermeiden oder lindern zu können, ist eine optimale Einstellung der Supportivtherapie und eine umfassende Betreuung und Überwachung des Krebspatienten (d.h. von Ihnen) nötig.

Um dem Arzt die **Einschätzung des Therapierisikos** einer Chemotherapie bei älteren Patienten zu erleichtern, kann man ein „**onkogeriatrisches Assessment**“ vor Beginn der Chemotherapie durchführen. Ein „onkogeriatrisches Assessment“ steht hierbei für die Beurteilung (englisch „assessment“) der persönlichen Situation eines Patienten vor dem Hintergrund seines Lebensalters und der Tumorbehandlung (Onkologie). Zur Beurteilung wird ein Punkte-System verwendet, das die die Verträglichkeit einer Chemotherapie bei älteren Patienten strukturiert abschätzt.

Hinzu kommt, dass vor allem ältere Patienten neben der Krebserkrankung häufig noch an weiteren Erkrankungen leiden (z.B. Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz), für die schon vor der Krebstherapie Medikamente eingenommen werden müssen. Die Kombination aus Chemotherapie, Supportivtherapie und weiteren Medikamenten führt zu einer **Vielzahl von Medikamenten**, die gleichzeitig eingenommen werden müssen. Leider steigt mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente auch das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder Einnahmefehlern.

Durch die Komplexität der Therapie ist es sinnvoll, dass Ihre gesamte Medikation regelmäßig überprüft wird. Dies geschieht auch jetzt schon standardmäßig in der klinischen Routine. Neu ist der Ansatz eines strukturierten „**Medikationsmanagements**“, das von Ihren Ärzten, Apothekern und Pflegefachkräften gemeinsam durchgeführt wird und auch eine erweiterte Information, Beratung und Mitarbeit der Patienten beinhaltet. Da noch nicht bekannt ist, ob diese neue Form der Zusammenarbeit auch tatsächlich zu einer besseren Verträglichkeit der Therapie führt, wurde dieses Projekt vom Johanniter-Krankenhaus Bonn gemeinsam mit der Universität Bonn konzipiert.

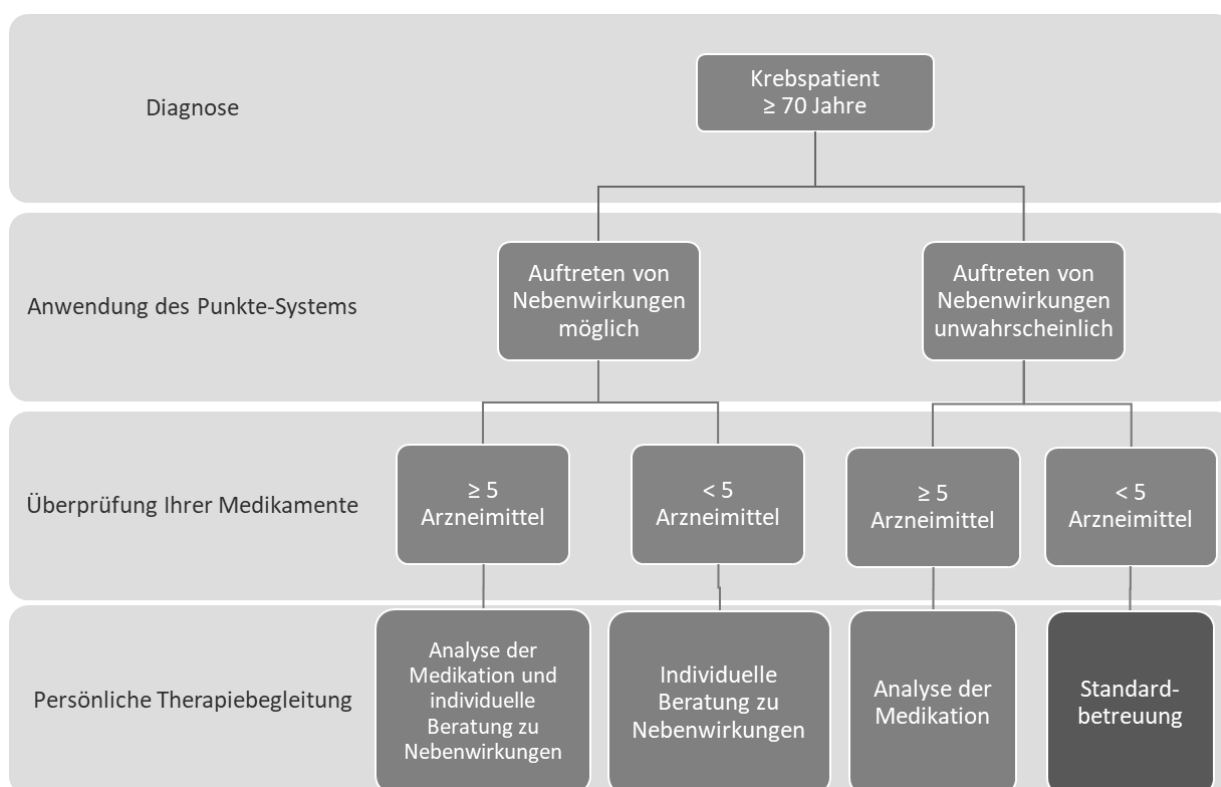
Im Rahmen dieses Projekts wird der Nutzen eines fachübergreifenden, strukturierten und an Ihr persönliches Nebenwirkungsrisiko angepasstes Medikationsmanagement untersucht.

Was bedeutet eine Teilnahme an dieser Studie konkret für Sie?

Die Teilnahme an dieser Studie ist selbstverständlich freiwillig. Wenn Sie einer Teilnahme zustimmen, wird bei Ihnen ein „onkogeriatrisches Assessment“ durchgeführt. Hierzu wird anhand Ihrer Daten ein Punkte-System angewendet. Die Ergebnisse werden die ärztliche Therapieauswahl nicht beeinflussen, sollen uns jedoch einen Hinweis geben, wie wahrscheinlich es ist, dass unter Ihrer Therapie Nebenwirkungen auftreten. Dadurch haben wir die Möglichkeit, Sie vor und während der Therapie passend zu Ihrer Situation zu beraten und zu unterstützen. Das „onkogeriatrische Assessment“ findet nur ein einziges Mal zu Beginn der Studie statt.

Zusätzlich findet vor Beginn der Tumorthherapie eine Überprüfung Ihrer Medikamente statt. Nehmen Sie bereits fünf oder mehr Medikamente regelmäßig ein, führt die wissenschaftliche Mitarbeiterin der Universität Bonn als approbierte Apothekerin eine strukturierte Analyse Ihrer Medikation durch. An die Analyse der Medikation schließt sich eine Therapiebegleitung an. Das bedeutet, dass ihre Medikation regelmäßig erhoben und überprüft wird. Werden Probleme gefunden, werden diese im Team (Ärzte, Pflegekräfte, Apotheker) besprochen und gelöst.

Auf diese Weise wird Ihre Betreuung an Ihren persönlichen Bedarf angepasst. Einen Überblick über den Ablauf gibt Ihnen das folgende Schema:



Die Teilnahme an der Studie endet für Sie nach dem letzten oder spätestens nach dem sechsten Zyklus Ihrer verordneten Therapie. Natürlich können Sie die Teilnahme auch jederzeit abbrechen, wenn Sie dies wünschen. In diesem Fall entstehen Ihnen keinerlei Nachteile hinsichtlich Ihrer Therapie. Es besteht die Möglichkeit, Ihre bereits erhobenen personenbezogenen Daten auf Wunsch zu löschen.

Welche Daten werden von Ihnen erhoben?

Die Informationen, die Sie bisher über diese Studie erhalten haben, lassen schon vermuten, dass eine Vielzahl von Daten über Ihre Person erfasst werden sollen. Dies geschieht allerdings erst dann, wenn dazu Ihre schriftliche Einwilligung vorliegt.

Persönliche Daten

Im Rahmen dieser Studie werden Ihre persönlichen Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe), Informationen zu Therapie und Krankheit (z.B. Diagnosen, Therapiewechsel oder Therapieänderungen), sowie vorhandene Begleiterkrankungen erfasst. Ebenso werden für die Einschätzung Ihrer Erkrankung und auftretenden Nebenwirkungen relevante Daten aus Ihren Patientenakten im Johanniter-Krankenhaus Bonn und ggf. in der weiterbehandelnden onkologischen Praxis entnommen (z.B. Laborwerte). Es werden auch Arzneimittel zur Therapie anderer Krankheiten miterfasst.

Persönliches Gespräch

Für das „onkogeriatrische Assessment“ werden verschiedene Angaben zu Ihrer Gesundheit oder Ihren täglichen und sozialen Aktivitäten benötigt. Die Laborwerte werden dabei Ihrer Krankenakte sowie vorhandenen Laborausdrucken entnommen.

Das hierzu erforderliche Gespräch findet während Ihres Aufenthaltes im Johanniter-Krankenhaus statt und hat eine voraussichtliche Zeitdauer von 15-20 Minuten.

Während des Gesprächs stellen wir Ihnen zusätzlich Fragen zu Ihren aktuellen Arzneimitteln, beispielsweise wie Sie mit der Anwendung und Einnahme zurechtkommen oder ob bereits Nebenwirkungen aufgetreten sind. Mit dem resultierenden Wert lässt sich die Verträglichkeit einer Chemotherapie im Voraus abschätzen.

Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen und Lebensqualität

Um die bei Ihnen tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen zu erfassen, werden Sie gebeten, den Schweregrad bestimmter Nebenwirkungen mittels eines Fragebogens einzustufen. Hierzu befragen wir Sie vor Beginn der Therapie und einmal pro Zyklus. Außerdem bitten wir Sie vor Beginn der Therapie und einmal pro Zyklus anhand einiger Zusatzfragen Ihre aktuelle Lebensqualität einzuschätzen.

Das Ausfüllen der Fragebögen dauert etwa 10-15 Minuten. Sie können die Fragen entweder während Ihres üblichen Aufenthaltes im Johanniter-Krankenhaus oder gegebenenfalls telefonisch beantworten.

Einstellung zur Therapiebegleitung

Ihre Zufriedenheit ist natürlich auch ein wichtiges Ziel des Projektes. Um die Betreuung stetig zu verbessern, möchten wir Sie nach dem Ende des sechsten Therapiezyklus zu Ihren persönlichen Erfahrungen mit dem an ihr persönliches Nebenwirkungsrisiko angepassten Medikationsmanagement interviewen. **Das Gespräch dauert etwa 10 Minuten. Gerne würden wir dazu am Ende Ihres letzten Therapiezyklus einen Termin mit Ihnen ausmachen. Dieser kann während eines üblichen Aufenthaltes im Johanniter-Krankenhaus oder gegebenenfalls telefonisch sein.** Die Gespräche führt ein wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universität Bonn. Der wissenschaftliche Mitarbeiter ist approbierter Apotheker und unterliegt selbstverständlich auch der Schweigepflicht. Er erhält für das Gespräch nur die erforderlichen Daten von Ihnen.

Wie werden Ihre Daten geschützt?

Die von Ihnen gemachten Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Ihre persönlichen Daten werden **pseudonymisiert**, d.h. Ihrem Namen und Geburtsdatum wird eine Patientennummer zugeordnet. Ihre persönlichen Daten und das Pseudonym werden in einem Dokument hinterlegt. Ohne Einsicht in dieses Dokument ist kein Rückschluss auf Ihre Identität möglich. Es wird nach Ende der Studie vernichtet, sodass ab diesem Zeitpunkt die Auswertung der Daten anonymisiert erfolgt. **Zur Verarbeitung Ihrer persönlichen Daten, benötigen wir gemäß Datenschutz-Grundverordnung (Art. 6 Nr. 1) Ihre Unterschrift auf der beiliegenden Einwilligungserklärung.**

Selbstverständlich können Sie Ihre Einwilligung, vollständig oder teilweise, zu einem späteren Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen widerrufen. Ihre Daten werden dann umgehend gelöscht und nicht weiterverwendet, es sei denn, Sie erlauben dies ausdrücklich in schriftlicher Form. Dabei können Sie auch eine Einsicht, sowie die Berichtigung oder das Löschen Ihrer personenbezogenen Daten jederzeit verlangen. Auf Wunsch wird Ihnen eine unentgeltliche Kopie Ihrer Daten zur Verfügung gestellt.

Nach Abschluss der Datenerhebung, etwa sechs Monate nach Studienbeginn, werden die Daten anonymisiert. Damit wird verhindert, dass Ihre Daten mit Ihrer Person in Verbindung gebracht werden können. Ab diesem Zeitpunkt ist jedoch auch eine Einsicht, eine Berichtigung oder eine Löschung Ihrer Daten nicht mehr möglich. Die anonymisierten Daten werden noch bis zu 10 Jahre aufbewahrt.

Der Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen gilt als zuständige Aufsichtsbehörde. Bei Verstößen gegen das Datenschutzrecht haben Sie das Recht, Beschwerde bei der Aufsichtsbehörde, sowie bei einem der anderen zuständigen Datenschutzbeauftragten einzulegen. Die Kontaktdaten der zuständigen Behörden und Personen finden Sie am Ende dieser Patienteninformation.

Ob Sie an der Studie teilnehmen oder nicht, hat keinerlei Auswirkungen auf Ihre derzeitige und zukünftige Behandlung.

Für Ihre Mühe und Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen sehr herzlich!

Kontakt Daten der zuständigen Datenschutzaufsichtsbehörden und - verantwortlichen:

Für die Datenverarbeitung in diesem Projekt verantwortliche Person

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Tel.: 0228/735252

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

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen

Postfach 20 04 44

40102 Düsseldorf

Tel.: 0211/384240

Fax: 0211/3842410

E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Datenschutzbeauftragter der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Dr. Jörg Hartmann

Genscherallee 3

53113 Bonn

Tel: 0228/736758

E-Mail: joerg.hartmann@uni-bonn.de

Datenschutzbeauftragter des Johanniter-Krankenhauses Bonn

Peter Lutzer

Johanniterstr. 3-5

53113 Bonn



RHEINISCHE
FRIEDRICH-WILHELMS-
UNIVERSITÄT BONN

Pharmazeutisches
Institut
Klinische Pharmazie

Prof. Dr. Ulrich Jaehde Ansprechpartner:
Julia Thevissen Apothekerin Julia Thevissen

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Tel: 0228/73-5217

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

Einwilligungserklärung

Vorname, Name: _____

Geburtsdatum: _____

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten ausgehändigt.

Hiermit erkläre ich, dass ich die Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung

Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement bei älteren Krebspatienten (IrMa)

und diese Einwilligungserklärung in Kopie erhalten habe.

- Ich wurde ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.
- Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
- Ich weiß, dass ich das Recht habe, Auskunft über meine persönlichen Daten zu erhalten, sowie gegebenenfalls deren Berichtigung zu verlangen. Auf Wunsch kann ich eine unentgeltliche Kopie meiner Daten erhalten.
- Mir ist bewusst, dass meine Daten am Ende der Erhebung, in spätestens sechs Monaten, anonymisiert werden und dass danach die Zuordnung zu meiner Person und

damit eine Auskunft über die Daten, deren Berichtigung oder Löschung nicht mehr möglich ist.

- Mir ist bekannt, dass ich bei Verstößen gegen das Datenschutzrecht ein Beschwerderecht bei der Landesdatenschutzbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit des Landes Nordrhein-Westfalen habe.**
- Ich bin damit einverstanden, dass meine Angaben, Krankheitsdaten und personenbezogenen Daten, im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung in pseudonymer Form durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin der Universität Bonn erhoben und ausgewertet werden. Zu diesem Zweck entbinde ich meine behandelnden Ärzte von ihrer ärztlichen Schweigepflicht, soweit dies für die Studiendurchführung notwendig ist. Es wird gewährleistet, dass meine persönlichen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Ich willige ein, dass diese Daten im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung verschlüsselt und bis zu 10 Jahre gespeichert werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.**
- Ich bin damit einverstanden, dass ich von einem wissenschaftlichen Mitarbeiter der Universität Bonn zum Zweck eines Interviews einmalig befragt und gegebenenfalls angerufen werde. Dieser erhält nur die notwendigen personenbezogenen Daten und wird diese streng vertraulich behandeln. (gilt nur für die ersten zehn Patienten)
- Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

_____, den _____, _____
(Ort) (Datum) (Unterschrift Patient)

Name Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Unterschrift Wissenschaftliche Mitarbeiterin)


 RHEINISCHE
 FRIEDRICH-WILHELMS-
 UNIVERSITÄT BONN

 Pharmazeutisches
 Institut
 Klinische Pharmazie

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Ansprechpartner:

Julia Thevissen

Apothekerin Julia Thevissen

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Tel: 0228/73-5217

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

 Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement
 bei älteren Krebspatienten

CARG – Chemotherapie-Toxizitätskalkulator

Patientennummer	Datum

Parameter		
1. Geschlecht (Akte)	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	
2. Alter (Akte)	_____ Jahre	
3. Größe (Akte)	_____ cm	
4. Gewicht (Akte)	_____ kg	
5. Krebsart (Akte)	<input type="checkbox"/> Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Urogenital <input type="checkbox"/> Andere	Krebsart:
6. Dosierung (Akte)	<input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> Reduziert	
7. Anzahl Chemotherapeutika (Akte)	<input type="checkbox"/> <u>Poly</u> chemotherapie <input type="checkbox"/> <u>Mono</u> chemotherapie	Anzahl an Chemotherapeutika:
8. Hämoglobin (Akte)	<input type="checkbox"/> < 10 g/dL (w) / <11 g/dL (m) <input type="checkbox"/> ≥ 10 g/dL (w) / ≥ 11 g/dL (m)	Wert:

9. Wie ist Ihr Hörvermögen (mit einer Hörhilfe, wenn nötig)?	<input type="checkbox"/> Sehr gut <input type="checkbox"/> Gut <input type="checkbox"/> Ausreichend <input type="checkbox"/> Schlecht <input type="checkbox"/> Vollkommen taub	
10. Wie oft sind Sie in den letzten 6 Monaten gestürzt?	<input type="checkbox"/> ≥ 1 <input type="checkbox"/> 0	Anzahl Stürze:
11. Können Sie Ihre eigenen Medikamente einnehmen?	<input type="checkbox"/> Ohne Hilfe (richtige Dosierung zur richtigen Tageszeit); oder <input type="checkbox"/> Mit etwas Hilfe (Sie können Ihre Medikamente einnehmen, wenn jemand sie für Sie vorbereitet und/oder Sie daran erinnert); oder <input type="checkbox"/> Sie können Ihre Medikamente nicht mehr eigenständig einnehmen	
12. Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, wenn Sie <u>eine kurze Strecke</u> gehen?	<input type="checkbox"/> Sehr eingeschränkt <input type="checkbox"/> Ein bisschen eingeschränkt <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht eingeschränkt	
13. Während der letzten 4 Wochen: wie oft haben Ihr körperlicher Gesundheitszustand oder Ihre seelischen Probleme Ihre sozialen Aktivitäten beeinträchtigt (z.B. sich mit Freunden oder Verwandten treffen, usw.)?	<input type="checkbox"/> Immer <input type="checkbox"/> Meistens <input type="checkbox"/> Manchmal <input type="checkbox"/> Selten <input type="checkbox"/> Nie	
14. Serumkreatinin (Akte):	_____ mg/dL	

Ergebnisse

Kreatininclearance (Jelliffe)	
Toxizitätsscore	
Risiko Chemotherapie Toxizität	_____ %
Toxizitätskategorie	

Arzneimittelanamnese Dokumentationsformular

**Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement
bei älteren Krebspatienten**

Nachname	Vorname	Geburtsdatum
Station	Telefonnummer	Datum





Patientennummer					Datum	
Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	BMI	GFR-Jelliffe	
Jahre	<input type="radio"/> m <input type="radio"/> w <input type="radio"/> d	cm	kg	kg/m ²	mL/min	

Aktuelle Tumorerkrankung und Tumorthherapie

Diagnose		
Metastasierung	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Rezidiv	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Therapieintention	<input type="radio"/> Kurativ	<input type="radio"/> Palliativ
Art der Therapie	<input type="radio"/> Chemotherapie	<input type="radio"/> Targeted Therapie
Therapieregime und Zyklus		
Wirkstoff(e) und Dosierung		
Simultane Strahlentherapie	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Operation	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein

Nachname	Vorname	Geburtsdatum
-----------------	----------------	---------------------





Arzneimittel

	Wirkstoff und Handelsname	Stärke	Arzneiform	Dosierung	Indikation
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					

Nachname	Vorname	Geburtsdatum
----------	---------	--------------





Krankheitsverlauf (Begleiterkrankungen, Operationen, akute Beschwerden)
--

Datum	Diagnose-Problembeschreibung

Bekannte Arzneimittelallergien:
--

Alkoholkonsum:

Zigarettenkonsum:

Vitaldaten und Laborparameter			
--------------------------------------	--	--	--

<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>Wert [Referenzwert]</i>	<i>Parameter (Einheit)</i>	<i>Wert [Referenzwert]</i>
Blutdruck (mm/HG)		Natrium (mmol/l)	
Puls		Kalium (mmol/l)	
Temperatur (°C)		Calcium (mmol/l)	
Leukozyten (G/L)		Kreatinin (mg/dl)	
Erythrozyten (T/L)		MDRD/GFR (ml/min)	
Hämoglobin (g/dl)		Bilirubin (mg/dl)	
Hämatokrit (%)		AST/GOT (U/L)	
Thrombozyten (G/L)		ALAT/GPT (U/L)	
Lymphozyten (%)		G-GT (U/L)	
Neutrophile abs. (G/L)		LDH (U/L)	
INR		Protein (Urin)	



RHEINISCHE
FRIEDRICH-WILHELMS-
UNIVERSITÄT BONN

Pharmazeutisches
Institut
Klinische Pharmazie

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Ansprechpartnerin:

Julia Thevissen

Apothekerin Julia Thevissen

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme (ABP) im Rahmen des IrMa-Projektes

Patient:		Geburtsdatum:	
ABP*	Beschreibung und Bewertung	Maßnahme	Bewertung
			<input type="checkbox"/> ABP gelöst <input type="checkbox"/> ABP nicht gelöst, Grund:
			<input type="checkbox"/> ABP gelöst <input type="checkbox"/> ABP nicht gelöst, Grund:
			<input type="checkbox"/> ABP gelöst <input type="checkbox"/> ABP nicht gelöst, Grund:
			<input type="checkbox"/> ABP gelöst <input type="checkbox"/> ABP nicht gelöst, Grund:
Durchführender Apotheker:		Datum der Analyse:	Unterschrift Apotheker:

*ABP-Kategorien: Interaktion, Kontraindikation, unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), (Pseudo-)Doppelmedikation, ungeeignete Selbstmedikation, Arzneimittel ohne Indikation, Indikationen ohne Arzneimittel, falsche Darreichungsform, Anwendungsprobleme, Non-Adhärenz, Über-/ Unterdosierung, falscher Anwendungszeitpunkt, falsches Dosierungsintervall, unsachgemäße Lagerung.

Rückfrage zu arzneimittelbezogenen Problemen (ABP) im Rahmen des IrMa-Projektes		
Patient:	Geburtsdatum:	
Beschreibung des arzneimittelbezogenen Problems:		
Bewertung und Lösungsvorschlag (Apotheker):		
Getroffene Maßnahme (Arzt):		
<input type="checkbox"/> Medikament _____ abgesetzt <input type="checkbox"/> Medikament _____ verordnet <input type="checkbox"/> Dosierung von _____ angepasst: <input type="checkbox"/> Überwachung folgender Laborparameter: <input type="checkbox"/> Sonstiges:		
Durchführender Apotheker:	Datum der Medikationsanalyse:	Unterschrift Apotheker:
Behandelnder Arzt:	Datum der Maßnahme:	Unterschrift Arzt:
Bewertung:	<input type="checkbox"/> ABP gelöst	<input type="checkbox"/> ABP nicht gelöst, Grund:

Anhang B

Messinstrumente



RHEINISCHE
FRIEDRICH-WILHELMS-
UNIVERSITÄT BONN

Pharmazeutisches
Klinische Pharmazie

Institut

Prof. Dr. Ulrich Jaehde
Julia Thevissen

Ansprechpartner:
Apothekerin Julia Thevissen
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement
bei älteren Krebspatienten

Interviewleitfaden zur Patientenbefragung

Patientennummer	Datum	Interventionsgruppe

Begrüßung

Kurze Einführung bzw. Erläuterung des Projekts

Wichtig: Vor Interview klären, ob der Patient mit der Aufzeichnung einverstanden ist! Kurz anfangs bei eingeschaltetem Diktiergerät noch mit "Ja" bestätigen lassen.

Leitfragen

1. Welche Art der Betreuung haben Sie erfahren?

Wenn ein Symptommanagement durchgeführt wurde:

- a) Wie beurteilen Sie die Informationen, die Sie bezüglich möglicher Nebenwirkungen erhalten haben? *(Patientenindividuelle Ergänzung möglich)*
- b) Haben Sie ausreichende Informationen zum Umgang mit Ihren Nebenwirkungen bekommen? Hätten Sie sich noch mehr Informationen gewünscht?

Wenn eine Medikationsanalyse durchgeführt wurde:

- a) Wie beurteilen Sie die regelmäßige Überprüfung Ihrer Medikation?
- b) Konnten alle Probleme gelöst werden? Haben Sie ausreichende Informationen bezüglich Ihrer Medikation bekommen? Hätten Sie sich noch mehr Informationen gewünscht? *(Patientenindividuelle Ergänzung möglich)*

2. Wie haben Sie die Betreuung durch Ärzte, Pflegekräfte und Apotheker während des Projektes insgesamt empfunden?

Wenn ein Symptommanagement durchgeführt wurde:

- a) Wie haben Sie die Gespräche mit der Apothekerin zu möglichen Nebenwirkungen empfunden?
- b) Wie haben Sie die Beratung der Ärzte, Pflegekräfte und Apotheker empfunden?
- c) Mit wem haben Sie hauptsächlich über Probleme während der Therapie gesprochen? Hatten Sie einen festen Ansprechpartner?

3. Wo sehen Sie Verbesserungsbedarf für die Betreuung?

4. Würden Sie sich für die Zukunft eine Betreuung in ähnlicher Art wünschen?



Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Ansprechpartner:

Julia Thevissen

Apothekerin Julia Thevissen

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement
bei älteren Krebspatienten

Interviewleitfaden Heilberufe

Datum	Gesprächsbeginn	Gesprächsende

Begrüßung

Kurze Einführung bzw. Erläuterung des Projekts

Leitfragen

1. Empfinden Sie die Einteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen als sinnvoll?

- a) Lässt sich das Modell gut in Ihren Arbeitsalltag integrieren?
- b) Was funktioniert beim Ablauf des Modells noch nicht optimal?
- c) Wie schätzen Sie den Zeit- und Arbeitsaufwand des Modells ein?
- d) Haben Sie das Gefühl, dass der Betreuungsaufwand einzelner Patienten durch die Risikostratifizierung optimiert werden kann?

2. Empfinden Sie eine interprofessionelle Betreuung der Patienten als sinnvoll?

- a) Wie empfanden Sie die Zusammenarbeit / Kommunikation mit den Ärzten/Apothekern/Pflegekräften im Rahmen des Modells?
- b) Wie könnte man die Zusammenarbeit / Kommunikation zwischen den einzelnen Beteiligten optimieren?

3. Wo sehen Sie Verbesserungsbedarf für die Umsetzung des Modells?

4. Haben Sie noch Fragen, Anregungen oder Ideen zu dem Projekt?

CTCAE-Toxizitätserfassung			
Zyklus:		Patientennummer:	Datum:
Parameter (Einheit)	Wert [Referenzwert]	Parameter (Einheit)	Wert [Referenzwert]
Blutdruck (mm/HG)		Natrium (mmol/l)	
Puls		Kalium (mmol/l)	
Temperatur (°C)		Calcium (mmol/l)	
Leukozyten (G/L)		Kreatinin (mg/dl)	
Erythrozyten (T/L)		MDRD/GFR (ml/min)	
Hämoglobin (g/dl)		Bilirubin (mg/dl)	
Hämatokrit (%)		AST/GOT (U/L)	
Thrombozyten (G/L)		ALT/GPT (U/L)	
Lymphozyten (%)		G-GT (U/L)	
Neutrophile abs. (G/L)		LDH (U/L)	
INR		Protein (Urin)	
Vorhofflimmern		Mukositis	
Herzinsuffizienz		Appetitmangel	
Thromboembolie		Übelkeit	
Erythrodermie (rote Haut)		Erbrechen	
Urtikaria (Ausschlag)		Verstopfung	
Hand-Fuß-Syndrom		Durchfall	
Gastrointestinale Blutungen		Kurzatmigkeit	
Dehydration		Neuropathie	
Infektionen		Schmerzen	
Mundtrockenheit		Schlaflosigkeit	
Dysphagie (Schlucken)		Fatigue	



RHEINISCHE
FRIEDRICH-WILHELMS-
UNIVERSITÄT BONN

Pharmazeutisches
Institut
Klinische Pharmazie

Prof. Dr. Ulrich Jaehde
Julia Thevissen

Ansprechpartner:
Apothekerin Julia Thevissen
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement
bei älteren Krebspatienten

PRO-CTCAE-Fragebogen

Patientennummer	Datum

PRO-CTCAE: Fragebogen zu Symptomen bei Krebspatienten mit Chemotherapie

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zu häufig vorkommenden Symptomen während einer Krebstherapie selbst, indem Sie die Antwort ankreuzen, die für Sie am besten zutrifft. Bitte beziehen Sie sich bei der Antwort immer auf **die schwerste Ausprägung** des jeweiligen Symptoms **in den letzten 7 Tagen** (gemeint ist nicht der Durchschnittswert).

1. Während der letzten 7 Tage: wie STARK waren Ihre **Schwierigkeiten beim Schlucken** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Mundtrockenheit** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Während der letzten 7 Tage: wie STARK hatten Sie **wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals** Sie in ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG hatten Sie **Schmerzen**?

Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Während der letzten 7 Tage: wie STARK waren Ihre **Schmerzen** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **Schmerzen** Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihr **Appetitmangel** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR hat Ihr **Appetitmangel** Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Verstopfung** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG hatten Sie **Durchfall**?

Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG hatten Sie **Übelkeit**?

Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Übelkeit** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG mussten Sie **erbrechen**?

Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihr **Erbrechen** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Während der letzten 7 Tage: wie STARK waren Ihre **Probleme beim Schlafen** (wie z.B. Schwierigkeiten beim Einschlafen, Durchschlafen oder zu frühes Aufwachen) im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **Probleme beim Schlafen** (wie z.B. Schwierigkeiten beim Einschlafen, Durchschlafen oder zu frühes Aufwachen) Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie** Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Kurzatmigkeit** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. Während der letzten 7 Tage: wie STARK waren **Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR hat Sie **Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen** in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die PRO-CTCAE Fragen wurden von der Division of Cancer Control and Population Sciences des NATIONAL CANCER INSTITUTE am NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH in Bethesda, Maryland, U.S.A. entwickelt und sind dessen Eigentum. Es kann keine Gewähr für die Ergebnisse übernommen werden.



RHEINISCHE
FRIEDRICH-WILHELMS-
UNIVERSITÄT BONN

Pharmazeutisches
Institut
Klinische Pharmazie

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Ansprechpartner:

Julia Thevissen

Apothekerin Julia Thevissen

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Interprofessionelles, risikoadaptiertes Medikationsmanagement
bei älteren Krebspatienten

EQ-5D-5L Fragebogen

Patientennummer	Datum

Der vollständige EQ-5D-5L-Fragebogen kann aus urheberrechtlichen Gründen nicht abgedruckt werden. Informationen und einsehbare Versionen sind verfügbar unter:
<https://euroqol.org/register/obtain-eq-5d/available-versions/>

Anhang C

Ergebnisse

Codesystem Interviewtranskripte Patienten

Zahlen in eckigen Klammern geben die Anzahl der Codierungen pro Kategorie an.

Patienten [51]

Art der Betreuung

- Standardbetreuung [2]
- Medikationsanalyse [1]
- Symptombesprechung [1]
- Medikationsanalyse und Symptombesprechung [1]

Nutzen der erhaltenen Informationen

- Ausreichend [3]
- Nicht ausreichend [1]
- Offene Fragen [0]
- Keine offenen Fragen [1]

Betreuung Arzt/Apotheker/Pflege

- Betreuung gesamt
 - Ausreichend [3]
 - Nicht ausreichend [1]
 - Aktives Nachfragen nötig [4]
- Betreuung Ärzte
 - Ausreichend [1]
 - Nicht ausreichen [3]
 - Kein Kontakt [3]
- Betreuung Pflege
 - Ausreichend [2]
 - Nicht ausreichen [1]
 - Kein Kontakt [3]
- Betreuung Apothekerin
 - Ausreichend [4]
 - Nicht ausreichen [0]
 - Kein Kontakt [1]

Persönliche Bewertung

- Betreuung zukünftig gewünscht [8]
- Kritik
 - Verbesserungen [3]
 - Zufrieden [4]

Protokoll zum Interview nach der Pilotphase zur Akzeptanzanalyse der Intervention

14.10.2020

Teilnehmer: Assistenzärzte (Studienärzte)

- Ja, Einteilung ist sinnvoll. Man weiß direkt, wer Nebenwirkungen bekommt. Kann man auch eigentlich gut selber einschätzen.
- Aber durch standardisiertes Instrument ist „Ahnung“ auch valide.
- Kann man auch gut nebenbei machen, Medikamente sind ja klar (kann man schnell zählen) und CARG ist schnell und einfach zu machen.
- Geht alles nebenbei.
- Klappt auch alles gut, aber man braucht schon jemanden, der das ganze koordiniert und dann sagt, in welcher Gruppe der Patient ist und was mit dem zu tun ist.
- Das mit den Medikationsanalysen ist schon gut, da hat man einen besseren Gesamtüberblick.
- Keine Änderungswünsche, aber mehr Aufwand ist auch nicht möglich aktuell. Wenn sich jemand drum kümmert, das alles läuft, können wir beachten, was uns gesagt wird und vielleicht umsetzen.
- Praktisch, dass Patienten vorher schon beraten wurden, dann kennen die sich vielleicht besser aus und können bei Problemen direkt etwas selber tun.

Protokoll zum Interview nach der Pilotphase zur Akzeptanzanalyse der Intervention

14.10.2020

Teilnehmerin: Onkologische Fachpflegerin

- Durch die Einteilung der Patienten kann ich die Beratung gezielter angehen und genau die Patienten beraten, die es vor allem nötig haben.
- Die Beratung habe ich ja schon immer, aber eher ungezielt, gemacht. Wenn Engpass auf der Station ist, habe ich natürlich keine Zeit mich lange mit den Patienten zu unterhalten, aber an meinen „Bürotagen“ gehe ich gerne hin.
- Optimal wäre, wenn ich direkt eine Anforderung im System sehe, dass der Patient eine Beratung bekommen soll. Vielleicht auch schon, was er im Anamnesegespräch gesagt hat und welche Therapie, dann kann man das Gespräch gezielter führen.
- Man beschäftigt sich mit den Patienten jetzt schon mehr, die auch schlimme Nebenwirkungen bekommen sollen. Aber wenn jemand was braucht, dann kümmern wir uns natürlich, egal welche Gruppe.
- Aber dadurch, dass die Patienten vorher schon gezielter beraten wurden, treten später weniger Fragen auf und man muss nicht alles so oft erklären.
- Die Zusammenarbeit klappt gut, keine Probleme
- Keine Verbesserungsvorschläge