

- ¹⁸ Mead GM, Macbeth FR, Williams CJ, Ryall RDH, Wright DH, Whitehouse JMA. Poor prognosis non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: clinical presentation and management. *Q J Med* 1984;53:381-90.
- ¹⁹ Tirelli U, Carbone A, Zagonel V, Veronesi A, Canetta R. Non-Hodgkin's lymphomas in the elderly: prospective studies with specifically devised chemotherapy regimens in 66 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:535-40.
- ²⁰ Meyer RM, Browman GP, Samosh ML, Bengner AM, Bryant-Lukosius D, Wilson WE, et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2386-93.
- ²¹ O'Reilly SE, Klimo P, Connors JM. Low-dose ACOP-B and VABE: weekly chemotherapy for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1991;9:741-7.
- ²² Tirelli U, Zagonel V, Errante D, Serraino D, Talamini R, De Cicco M, et al. A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10:228-36.
- ²³ Sonneveld P, Ridder M de, Lelie H van der, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-9.
- ²⁴ Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. In: Hellman S, DeVita V, Rosenberg S, editors. *Important advances in oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1988:121-41.
- ²⁵ Coebergh JWW. Significant trends in cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1996;32A:569-71.
- ²⁶ Rijke JM de, Schouten LJ, Schouten HC, Jager JJ, Koppejan AG, Brandt PA van den. Age-specific differences in the diagnostics and treatment of cancer patients aged 50 years and older in the province of Limburg, the Netherlands. *Ann Oncol* 1996;7:677-85.
- ²⁷ Haak HL, Kluijn PM, Meyer CJLM, Otter R, Stijnen T, Bieger R, et al. Population-based registration of non-Hodgkin lymphoma in the region covered by the Comprehensive Cancer Centre West. *Neth J Med* 1986;29:105-10.
- ²⁸ Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet* 1990;335:1020-2.
- ²⁹ McKenna sr RJ. Clinical aspects of cancer in the elderly. Treatment decisions, treatment choices, and follow-up. *Cancer* 1994;74(7 Suppl):2107-17.

Aanvaard op 8 oktober 1997

De behandeling van de oudere patiënt met acute myeloïde leukemie

B.LÖWENBERG

Meer dan de helft van de patiënten met acute myeloïde leukemie behoort tot de leeftijdsgroep van 60 jaar en ouder. Terwijl intensieve chemotherapie en beenmergtransplantatie de prognose van patiënten van jongere en middelbare leeftijd in de afgelopen jaren sterk hebben verbeterd, vallen de resultaten bij oudere patiënten nog altijd tegen. De in vergelijking magere uitkomsten bij hen komen voort uit het feit dat zij chemotherapie moeilijker verdragen. Dit komt waarschijnlijk, omdat zij a priori een verminderde beenmergreserve hebben. Bovendien bestaat er vaak cardiale en pulmonale comorbiditeit, waardoor er bijvoorbeeld in geval van ernstige infecties sneller cumulatieve complicaties optreden. Ook is de lever- en nierfunctie vaak enigermate gecompromitteerd, waardoor het katabolisme van cytostatica verminderd is en bijkomende toxiciteit wordt bevorderd. Overigens is ook gebleken dat het type leukemie waarmee de oudere patiënt zich presenteert, vaak van een hoger risicotype is. Ongunstige cytogenetische kenmerken komen veel vaker voor bij oudere patiënten met leukemie. In de praktijk worden oudere patiënten met acute myeloïde leukemie relatief frequent gezien.¹ Op grond van de geringere tolerantie van oudere patiënten en het ongunstiger leukemietype is het dus van belang om bij de therapeutische benadering van deze groep (vanaf 60 jaar) een weloverwogen strategie te kiezen.

SAMENVATTING

- Meer dan de helft van de patiënten met acute myeloïde leukemie is 60 jaar of ouder. In tegenstelling tot de behandelingsresultaten bij jongere patiënten vallen die bij oudere patiënten tegen, doordat zij intensieve chemotherapie moeilijker verdragen, er bij hen sneller complicaties optreden door cardiale en pulmonale comorbiditeit, er eerder toxiciteit ontstaat door verminderde lever- en nierfunctie en zij vaak een type leukemie van een hoger risicotype hebben.
- Met remissie-inductietherapie met een antracyclinederivaat en cytarabine wordt bij ongeveer 50% van de oudere patiënten complete remissie bereikt; 15-20% van hen is na 2-3 jaar vrij van leukemie en heeft een goede kwaliteit van leven.
- Onderzoeken naar behandelingen ter verbetering van de overleving, vooral met behulp van groeifactoren, en naar ontwikkeling van methoden waarbij ongevoeligheid van leukemie tegen chemotherapie wordt opgeheven, hebben vooralsnog geen klinisch relevante resultaten opgeleverd.
- Door toediening van chemotherapie aan alleen oudere patiënten zonder ernstige comorbiditeit en met een behandelingswens, door evaluatie van de respons na 1 chemokuur en door selectieve voortzetting van de behandeling bij een gunstige reactie kunnen patiënten die wel en niet goed reageren op de behandeling van elkaar worden onderscheiden. Zo kan voor elke patiënt een optimaal behandelingsresultaat worden nagestreefd.

DE LEUKEMIE IN REMISSIE BRENGEN

Met remissie-inductietherapie met een antracyclinederivaat en cytarabine kan op dit moment bij ongeveer 50% van de oudere patiënten complete remissie worden be-

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Daniel den Hoed Kliniek, afd. Hematologie, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam.
Prof.dr.B.Löwenberg, internist.

reikt.¹ Verschillende onderzoeken in de afgelopen jaren hebben aangegeven dat dit geldt zowel voor patiënten tussen de 60 en 70 jaar als voor patiënten in de leeftijdsgroep van 70-80 jaar. Patiënten ouder dan 80 jaar hebben een sterk verminderde kans om in remissie te komen. Wanneer een remissie wordt bereikt, ligt vervolgens voor 1 op de 5 patiënten een langdurige ziekte-vrije overleving in het verschiet. In 'maat en getal' uitgedrukt komt het er dus op neer dat van de patiënten die in een complete remissie komen na 2-3 jaar nog circa 15-20% vrij van leukemie is en een goede kwaliteit van leven heeft. De resultaten van diverse onderzoeken die in de afgelopen 10 jaar zijn verricht schetsen in dit opzicht een consistent beeld. Momenteel zijn er diverse onderzoeken gaande, waarbij geprobeerd wordt met nieuwe vormen van chemotherapie de resultaten verder te verbeteren. Een recent onderzoek heeft laten zien dat een combinatie van mitoxantron en cytarabine een hogere remissiekans biedt dan een combinatie van daunorubicine en cytarabine; het overlevingsperspectief ondervond hiervan echter geen voordeel.

Ook zijn in de afgelopen jaren verschillende onderzoeken gestart om de complicaties beter op te vangen bij de oudere patiënt met leukemie. Daartoe werden vooral de hematopoëtische groeifactoren granulocyt-macrophagokolonie-stimulerende factor en granulocytkolonie-stimulerende factor ingezet in aanvulling op de chemotherapeutische behandeling.² De aandacht voor de groeifactoren is een logische consequentie van het feit dat bij ongeveer eenderde van de patiënten bloedings- en infectieuze complicaties een goed resultaat van de behandeling in de weg staan. De resultaten van de groeifactoronderzoeken tonen aan dat de duur van de beenmergdepressie (granulopenie) inderdaad met enkele dagen kan worden verkort. De winst ten aanzien van de remissiekans en de overleving lijkt echter minimaal. In een enkel onderzoek werd een betere overleving gezien en in een ander een betere remissiekans, maar in het merendeel van de onderzoeken leverde de toepassing van groeifactoren geen meetbare winst op. Alles tezamen bleken de hematopoëtische groeifactoren op zijn hoogst een beperkte bijdrage te leveren aan de klinische behandeling van de oudere patiënt met leukemie. Het zal interessant zijn om te zien of trombopoëtiene, dat onlangs het farmacotheapeutische toneel heeft betreden, als geneesmiddel een belangrijke aanvulling biedt.

Een deel van de patiënten komt niet in remissie, omdat de leukemie onvoldoende reageert op de chemotherapie. De leukemie is dan resistent. Toekomstige onderzoeken zijn daarom vooral ook gericht op de ontwikkeling van methoden waarbij de ongevoeligheid kan worden opgeheven. In Nederland is in 1997 een onderzoek van start gegaan waarbij een modulator van multidrugs-resistentie (dit is een geneesmiddel dat de resistentie opheft) wordt ingezet bij de behandeling van leukemie. Het zal interessant zijn om te zien of het effect van de therapie hiermee statistisch significant kan worden verhoogd ten behoeve van de uiteindelijke prognose van de oudere patiënt met leukemie.

BEHANDELING NA REMISSIE

Bij de volwassen patiënt van 60 jaar en jonger is het gebruikelijk om na de remissie-inductietherapie een aanvullende behandeling te geven, die kan bestaan uit intensieve chemotherapie of beenmergtransplantatie. Dergelijke behandelingen worden op dit moment niet toegepast bij oudere patiënten met leukemie. Dit heeft rechtstreeks te maken met de verminderde tolerantie van de oudere patiënt voor dit soort intensieve kuren.³ Het ligt voor de hand dat de oudere patiënt met leukemie een aan de leeftijd aangepaste onderhoudsbehandeling ontvangt. Dergelijke behandelingen zijn nog maar mondjesmaat ontwikkeld en geëvalueerd. De komende jaren zal ook op dit punt verder onderzoek nodig zijn. Het is duidelijk dat er grote behoefte is aan specifiek onderzoek dat gericht is op de verdere ontwikkeling van therapieën die meer toegesneden zijn op de oudere patiënt met leukemie. Juist nu de behandelingsresultaten voor de jongere patiënt met leukemie zo sterk verbeterd zijn en er effectieve vormen van behandeling bestaan, lijkt het logisch te onderzoeken hoe een dergelijke winst ook zou kunnen worden gerealiseerd bij de oudere patiënt.

WAT NU IN DE PRAKTIJK TE DOEN?

Gegeven het feit dat 1 op de 2 patiënten die ouder zijn dan 60 jaar in remissie kan worden gebracht en het feit dat van de patiënten in remissie circa 1 op de 5 een langdurige ziekte-vrije overleving tegemoet kan zien, kan de volgende benadering worden aanbevolen: oudere patiënten met leukemie dienen in de allereerste plaats zorgvuldig te worden onderzocht. Dit houdt in dat vooral aandacht zou moeten worden gegeven aan de algemene lichamelijke conditie en in het bijzonder aan de pulmonale en cardiale toestand. Indien er geen ernstige comorbiditeit bestaat en er een behandelingswens is, lijkt in elk geval de toepassing van één eerste chemotherapiekuur aan te bevelen. Na de eerste kuur kan afhankelijk van het beloop specifiekere besluitvorming plaatsvinden. De patiënten die de eerste kuur goed hebben verdragen en bij wie de leukemie gunstig reageert op therapie, kunnen worden geselecteerd voor voortgaande behandeling. Vooral de aldus geïdentificeerde patiënten zullen baat hebben bij verdergaande behandeling. Daarentegen zal voortgaande therapie weinig beloven voor de patiënten die geen verbetering tonen na de eerste kuur. Deze patiënten zou een verdere behandeling kunnen worden onthouden. Met een dergelijke kritisch-selectieve benadering kan een middenweg worden gekozen, waarbij patiënten die profiteren van therapie een maximale kans wordt geboden, terwijl bij patiënten met ongunstige vooruitzichten een zinloze behandeling wordt vermeden.

ABSTRACT

The treatment of the elderly patient with acute myelogenous leukaemia

– More than 50% of patients with acute myelogenous leukaemia are 60 years or older. Unlike the results of treatment of

younger adults, the outcome in patients of higher age has been disappointing because intensive chemotherapy is tolerated less well, complications due to cardiac and pulmonary comorbidity occur sooner, toxicity due to reduced hepatic and renal function occurs earlier and older patients often present with leukaemia that is intrinsically of higher risk (e.g. unfavourable cytogenetics).

– Remission-induction therapy with an anthracycline derivative and cytarabine results in complete remission rates of approximately 50% in older patients; 15-20% of these remain free of leukaemia beyond 2-3 years and have a good quality of life.

– The clinical use of hematopoietic growth factors as adjuncts to chemotherapy to reduce complications and improve survival has not (yet) fulfilled his promise.

– By selecting older patients without major comorbidity for therapy and assessing the response to a first cycle of chemotherapy one may identify patients with the best response to

treatment and avoid continued therapy in patients with poor prognosis. In this way the choice of treatment of the individual older patient can be optimized.

LITERATUUR

- 1 Löwenberg B. Treatment of the elderly patient with acute myeloid leukaemia. In: Löwenberg B, editor. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia. Baillière's clinical haematology. Londen: Baillière Tindall, Saunders, 1996;9, 147-60.
- 2 Terpstra W, Löwenberg B. Application of myeloid growth factors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 1997;11:315-27.
- 3 Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.

Aanvaard op 24 februari 1997

Infecties bij de bejaarde patiënt

C.M.A.SWANINK, A.VOSS EN J.A.A.HOOGKAMP-KORSTANJE

Infecties zijn een veelvoorkomend probleem in de oudere populatie. Met het toenemen van de leeftijd komen infecties niet alleen vaker voor, ze verlopen ook ernstiger. Er zijn veranderingen in de gastheerweerstand bij stijgende leeftijd die hiertoe bijdragen.^{1,2} Bovendien zijn er vaker chronische ziekten en functionele beperkingen die het risico op infecties vergroten. Een additionele risicofactor is de omgeving waar de oudere patiënt verblijft. De opname in instituten en ziekenhuizen neemt toe met de leeftijd, waardoor niet alleen het risico op veelvuldig contact met micro-organismen toeneemt, maar ook de kans op een nosocomiale infectie. In dit artikel geven wij een overzicht van de factoren die een rol spelen bij de toegenomen frequentie van infecties op hogere leeftijd. Op de infecties die het meest voorkomen, zal nader worden ingegaan.

FACTOREN DIE DE KANS OP EEN INFECTIE BEÏNVLOEDEN

Het is bekend dat er op oudere leeftijd een toegenomen vatbaarheid is voor een aantal infectieziekten, in het bijzonder luchtweg- en urineweginfecties. Een aantal factoren is van invloed op de prevalentie van infecties op oudere leeftijd:

– Omgevingsfactoren die tot meer blootstelling aan of vatbaarheid voor een pathogeen leiden, zoals toegenomen opname in instituten (bejaardenhuizen, verpleeghuizen).

SAMENVATTING

– Infecties bij de oudere patiënt vormen een belangrijk probleem: enerzijds door de manifestatie, die atypisch kan zijn, anderzijds doordat er meer complicaties optreden, zodat niet alleen de morbiditeit, maar ook de letaliteit met de leeftijd toeneemt.

– De toename van de prevalentie van infecties bij de oudere patiënt is multifactorieel bepaald: er is op oudere leeftijd vaak een toegenomen blootstelling aan micro-organismen (bejaardenhuizen, verpleeghuizen); als gevolg van verouderingsprocessen van de verschillende orgaan-systemen neemt de kans op infectie toe (atherosclerose, longemfyseem, diverticulose, prolaps); de humorale en celgemedieerde immuniteit is verminderd, waardoor de kans op infecties toeneemt; tenslotte hebben oudere patiënten vaak onderliggende aandoeningen (zoals diabetes mellitus) en gebruiken zij medicamenten waardoor het risico op infecties wordt vergroot.

– Bij het stellen van de diagnose treedt er nogal eens een vertraging op doordat de klachten niet specifiek zijn en als passend bij de leeftijd beschouwd worden. Wanneer de diagnose 'infectie' vroegtijdig gesteld wordt, kan een adequate behandeling complicaties voorkomen, waardoor de morbiditeit en wellicht ook de letaliteit van infecties bij de oudere patiënt verlaagd kan worden.

– Bij de behandeling van infecties wordt de keuze van antibiotische middelen soms beperkt door resistentievorming, interactie met andere geneesmiddelen en toxiciteitsproblemen.

– 'Fysiologische' veranderingen waardoor de kans op een infectie of op de activering van een latente infectie toeneemt; een voorbeeld hiervan is een minder efficiënte klaring van mucus uit de bronchiën met stasis en groei van micro-organismen als gevolg.

– Afname van immuniteit, met onder andere een reduc-

Academisch Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.dr.C.M.A.Swanink, dr.A.Voss en mw.prof.dr.J.A.A.Hoogkamp-Korstanje, artsen-microbiologen.

Correspondentieadres: mw.dr.C.M.A.Swanink.