

## **Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

### **Hintergrund**

Ärztliche Beratungsgespräche über den Nutzen-Schaden-Aspekt möglicher Therapieoptionen beziehen sich oft auf Forschungsergebnisse klinischer Studien (insbesondere randomisierte, kontrollierte Studien [RCT]). Sie sind daher eine wesentliche Basis der offenen Arzt-Patienten-Kommunikation im Rahmen einer patientenorientierten, partizipativen Entscheidungsfindung. Dies gilt insbesondere für die Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren, fortgeschrittenen und zum Tode führenden Erkrankung. Die meisten fortgeschrittenen, vor allem metastasierten Krebserkrankungen können als paradigmatisch für eine solche Situation betrachtet und herangezogen werden.

### **Fragestellung**

Ziel des hier berichteten Projektes war es, anhand von Publikationen von RCT an Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu untersuchen, ob Aspekte des Lebensendes, die entsprechende Terminologie und die Relevanz der Palliativversorgung dieser Patienten in diesen Publikationen berücksichtigt werden.

Konkret sollte anhand der Publikationen von Therapiestudien untersucht werden, ob

- die Krankheitsphase (fortschreitende, zum Tode führende Erkrankung) richtig benannt wird (Teilziel 1),
- das übergeordnete patientenrelevante Therapieziel (Lebensverlängerung, Verbesserung/bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität oder Symptomkontrolle) konkret benannt wird (das übergeordnete Therapieziel meint nicht die Studienendpunkte, sondern beschreibt das klinisch von der Intervention intendierte bzw. erhoffte Ziel für den Patienten, Teilziel 2),
- patientenrelevante Endpunkte (Endpunkte zum Gesamtüberleben und/oder patientenberichtete Endpunkte [PRO]) unter besonderer Berücksichtigung der im Teilziel 2 identifizierten, übergeordneten Therapieziele erhoben werden (Teilziel 3),
- Begriffe wie Kuration, Palliation, Palliativmedizin/Palliative Care, best supportive care, supportive Therapie und palliative Therapie benutzt und wie diese definiert werden (Teilziel 4),
- eine kritische Reflexion des Nutzen-Schaden-Profiles erfolgt (Teilziel 5).

### **Methoden**

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit betrachtet Publikationen von RCT, welche den Einsatz krankheitsmodifizierender Therapien (Chemotherapie, Strahlentherapie, chirurgische oder zielgerichtete Krebstherapieansätze) bei erwachsenen Patienten untersuchten. Es sollten Studien eingeschlossen werden, die Therapien bei Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von (in der Regel) maximal 24 Monaten untersuchten. Um Studien an Erkrankungen zu erfassen, die sich bezüglich der Primärtherapien (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie oder (neuro-)chirurgischer Resektion) unterscheiden, wurden exemplarisch 4 verschiedene Tumorentitäten eingeschlossen. Hierzu zählten Studien zu den Krankheitsbildern Glioblastom (inklusive anaplastische Astrozytome [AA]), Lungenkrebs (Stadium  $\geq$  IIIb), malignes Melanom

(Stadium IV) oder Pankreaskarzinom. Für die hier untersuchte Patientengruppe ist eine mediane Überlebenszeit von (in der Regel) maximal 24 Monaten zu erwarten. Es wurden ausschließlich englischsprachige Primärpublikationen von RCT für die Analyse in Betracht gezogen, die in einer Auswahl hochrangiger Zeitschriften publiziert wurden, welche sich aus einer Vorabrecherche ergeben hatte. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 14.11.2012 in MEDLINE (Ovid) für den Publikationszeitraum 2003 bis 2012 (Glioblastom, malignes Melanom, Pankreaskarzinom) bzw. 2010 bis 2012 (Lungenkrebs). Informationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander im Rahmen eines Titel- und Abstractscreenings auf ihre Relevanz gemäß den Einschlusskriterien bewertet. Ging die Relevanz nicht eindeutig aus Titel und ggf. Abstract hervor, wurde von den Reviewern der Volltext für die Bewertung herangezogen. Sofern Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Aus allen relevanten Publikationen wurden zu jedem Krankheitsbild die 25 aktuellsten (nach Publikationsdatum) in die Analyse eingeschlossen, woraus sich die unterschiedlichen Suchzeiträume erklären. Die verfügbaren Informationen, entsprechend den 5 Teilzielen, wurden aus den Volltexten dieser 100 Publikationen gewonnen, in Extraktionstabellen übertragen und von 2 Reviewern überprüft.

## **Ergebnisse**

### **Teilziel 1**

Insgesamt verfügten 71 der 100 Publikationen in der Einleitung über eindeutige Angaben zur fortgeschrittenen Krankheitsphase der untersuchten Patienten. In Publikationen von Studien an Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde die Krankheitsphase am häufigsten klar (n = 21 von 25) beschrieben, während bei den Studien an Lungenkrebspatienten am häufigsten (n = 8 von 25) gar keine Angaben hierzu gemacht wurden.

### **Teilziel 2**

In 38 Publikationen wurde einleitend die Lebensverlängerung, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität oder die Symptomkontrolle als übergeordnetes Therapieziel der Prüflintervention genannt. Die Anzahl der Publikationen, in denen ein solches Therapieziel benannt wurde, unterschied sich deutlich zwischen den 4 Krankheitsbildern: von 13 Studien an Pankreaskarzinompatienten bis zu lediglich 3 Studien an Patienten mit einem malignen Melanom. Die Lebensverlängerung allein war mit insgesamt 30 Fällen das einheitlich am häufigsten genannte patientenrelevante Therapieziel. In 6 Studien wurden sowohl die Lebensverlängerung als auch die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität bzw. die Symptomkontrolle der Patienten als übergeordnete Therapieziele genannt. Ausschließlich die Verbesserung der Lebensqualität sowie allein die Symptomkontrolle wurden in 2 Publikationen als übergeordnetes Therapieziel identifiziert.

### **Teilziel 3**

Endpunkte zum Gesamtüberleben und Surrogatparameter (einschließlich kombinierter Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben) waren die am häufigsten erhobenen, primären Studienendpunkte (53 und 45 Publikationen). In jeweils 3 Publikationen wurden sicherheits- bzw. studienspezifische Endpunkte als primäre Studienendpunkte verwendet. Ein PRO wurde in keiner Studie als primärer Endpunkt eingesetzt. 6 Studien definierten mehr als einen primären Endpunkt und eine Studie explizit keinen. Deshalb weicht die Anzahl der primären Endpunkte von der Anzahl an eingeschlossenen Studien ab.

Insgesamt wurde das Gesamtüberleben in 98 der 100 Publikationen als einer der definierten Studienendpunkte betrachtet. Ausnahmen waren je eine Studie an Patienten mit Glioblastom und malignem Melanom.

PRO wurden insgesamt in 36 Publikationen als sekundäre oder tertiäre Studienendpunkte im Methodenteil genannt. Von diesen wurden in 32 (84,2 %) Fällen die verwendeten Instrumente angegeben und in 31 (86 %) zugleich auch die entsprechenden Ergebnisse in der Primärpublikation berichtet. Die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität wurde explizit in 21 dieser 31 Studien am häufigsten als erhobener patientenberichteter Endpunkt erwähnt.

Die Konsistenz der benannten Therapieziele gemäß Teilziel 2 und den erhobenen Studienendpunkten insgesamt war weitgehend gegeben. In allen 30 Publikationen, in denen einleitend die Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel gemäß Teilziel 2 identifiziert wurde, war auch ein Endpunkt zum Gesamtüberleben definiert, davon in 27 Fällen als primärer Endpunkt. In allen Publikationen, in denen einleitend die Verbesserung/der Erhalt der Lebensqualität oder die Symptomkontrolle neben der Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel genannt wurden, wurde die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität bzw. (andere) PRO auch als sekundärer Studienendpunkt neben einem primären Endpunkt zum Gesamtüberleben erhoben.

#### **Teilziel 4**

Die untersuchten Begriffe wurden unterschiedlich häufig benutzt. *Palliative care* wurde nur dreimal genannt und ebenso wie die verwandten Ausdrücke *palliation* und *palliative therapy* nicht definiert. Ähnlich verhielt es sich mit dem Begriff *curative* sowie verwandten Begriffen, die selten und uneinheitlich definiert wurden. Die Ausdrücke *end-of-life* bzw. *terminal* bzw. *advance care* kamen gar nicht vor. Vergleichsweise oft wurde von *best supportive care* gesprochen. Dieser Begriff wurde häufig auf medikamentöse Interventionen reduziert. Etablierte Mindeststandards (z. B. regelmäßiges Symptomassessment) wurden selten berücksichtigt.

Nicht klar war insbesondere die Bedeutung des Begriffs der Salvage-Therapie. Aus dem Kontext der Publikationen ließ sich meist eindeutig ableiten, dass es sich hier um krankheitsmodifizierende Therapiemaßnahmen (überwiegend Chemotherapien) handelte. Zielgruppe dieser Therapien waren Patienten, die sich in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden, meist mit einem Rezidiv und bei denen außerhalb des Studiensettings keine weitere (Chemo-)Therapie indiziert war. Unklar blieb jedoch das intendierte Therapieziel. Einige Autoren äußerten explizit den ungewissen Nutzen bezogen auf die Verlängerung der Lebenserwartung der Patienten trotz nachweislicher Toxizität. Dies steht in gewissem Gegensatz zur Wortbedeutung (*salvage* = Rettung, Bergung).

#### **Teilziel 5**

In 88 der 100 Publikationen wurden im Rahmen der Diskussion sowohl die Nutzen- als auch die Schattenseite der untersuchten Interventionen reflektiert. In 22 Publikationen wurde die Bedeutung von Nebenwirkungen der Interventionen für die Patienten angemessen reflektiert. In 53 Publikationen dagegen wurde das Nebenwirkungsprofil durch bestimmte Formulierungen verharmlosend dargestellt.

Ein Fazit wurde in allen 100 Publikationen getroffen. Bei 34 Studien leiteten die Autoren eine Über- und bei 39 Studien eine Unterlegenheit der Prüfintervention ab. Dreimal wurden die Prüf- und Kontrollinterventionen von den Autoren als gleichwertig bewertet, während in 24 Publikationen weitere Untersuchungen empfohlen wurden. In 48 der 100 Publikationen waren die Aussagen der Autoren zum Nutzen-Schaden-Profil und/oder das Fazit auf Basis der berichteten Informationen nachvollziehbar. In 28 Publi-

kationen war die Nachvollziehbarkeit hingegen nicht und in 17 nur teilweise gegeben. Für 7 Studien konnten aufgrund fehlender oder intransparenter Daten die Autorenaussagen nicht bewertet werden.

## **Zusammenfassung und Fazit**

Das übergeordnete Ziel des vorliegenden Projektes, die Klärung der Begriffe aus dem Kontext Kuration und Palliation, war aufgrund der uneinheitlichen Verwendung und seltenen Definition in den untersuchten Publikationen nicht vollständig möglich.

In jeweils etwa der Hälfte der Studien stellten das Gesamtüberleben und Surrogatparameter, hauptsächlich das progressionsfreie Überleben, den primären Endpunkt dar, in keinem Fall waren dies patientenberichtete Endpunkte. Über Ergebnisse zur Symptomatik und vor allem der Lebensqualität wurde davon unberührt lediglich in 31 % berichtet.

Während immerhin 71 % der eingeschlossenen Studien in den Publikationen einleitend zutreffende Angaben zur Krankheitsphase der Patienten machten, wurde ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel in nur noch etwa 40 % benannt. Dieses wurde dann weit überwiegend in der Lebensverlängerung gesehen, entsprechend selten in der Verbesserung patientenberichteter Endpunkte (insbesondere der Lebensqualität). Bei den Studien, die ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel in den Publikationen benannten, ergab sich eine gute Konkordanz zu den jeweils erhobenen (primären) Endpunkten. Umgekehrt wurde bei den verbleibenden Studien in den meisten Fällen ein Surrogatparameter wie das „progressionsfreie Überleben“ oder Maße des „Tumoransprechens“ bzw. der „Tumorkontrolle“ in den Vordergrund gestellt.

In den meisten Publikationen erfolgte im Rahmen der Diskussion eine Nutzen-Schaden- Abwägung, und in allen Publikationen fanden sich Empfehlungen zur Bewertung der Prüfintervention. Die entsprechenden Einschätzungen waren allerdings nur in etwa der Hälfte der Fälle anhand der veröffentlichten Daten primär nachvollziehbar.

## **Aus den Ergebnissen wird folgendes Fazit gezogen:**

Zentrale Begrifflichkeiten aus dem Bereich Kuration und Palliation (z. B. kurativ, supportive und palliative Therapie) bedürfen einer terminologischen Klärung und Schärfung zwischen den unterschiedlichen Fachdisziplinen. Die übergeordneten Therapieziele der in den Studien untersuchten Interventionen sollten bei der Entwicklung des Studienprotokolls und in der späteren Publikation klar benannt werden, um die Relevanz der untersuchten Studienendpunkte vor diesem Therapieziel reflektieren zu können. Darüber hinaus sind die regelhafte Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in Bezug auf Symptome und Lebensqualität sowie die Berichterstattung über die entsprechenden Ergebnisse bereits in den Primärpublikationen wünschenswert, da diese für die Nutzen-Schaden-Abwägung von großer Bedeutung sein können. Es sollte weiterhin kritisch geprüft werden, ob die in Publikationen und Konzepten teilweise verwendeten Begrifflichkeiten wie „Tumorkontrolle“ oder „Salvage“-Therapie, aber auch „progressionsfreies Überleben“ realistisch nicht erreichbare Therapieziele suggerieren.

# Health Technology Assessment im Auftrag des



**Schlagwörter:** Palliativversorgung, Glioblastom, Lungentumoren, Melanom, Pankreastumoren, Randomisierte kontrollierte Studien – Forschung

**Keywords:** Palliative Care, Glioblastoma, Lung Neoplasms, Melanoma, Pancreatic Neoplasms, Randomized Controlled Trials as Topic

**Der deutsche Volltext ist erhältlich unter**

**[https://www.iqwig.de/download/GA12-01\\_Arbeitspapier\\_Kuration-versus-Palliation.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA12-01_Arbeitspapier_Kuration-versus-Palliation.pdf)**