

Was ist palliativ an palliativer

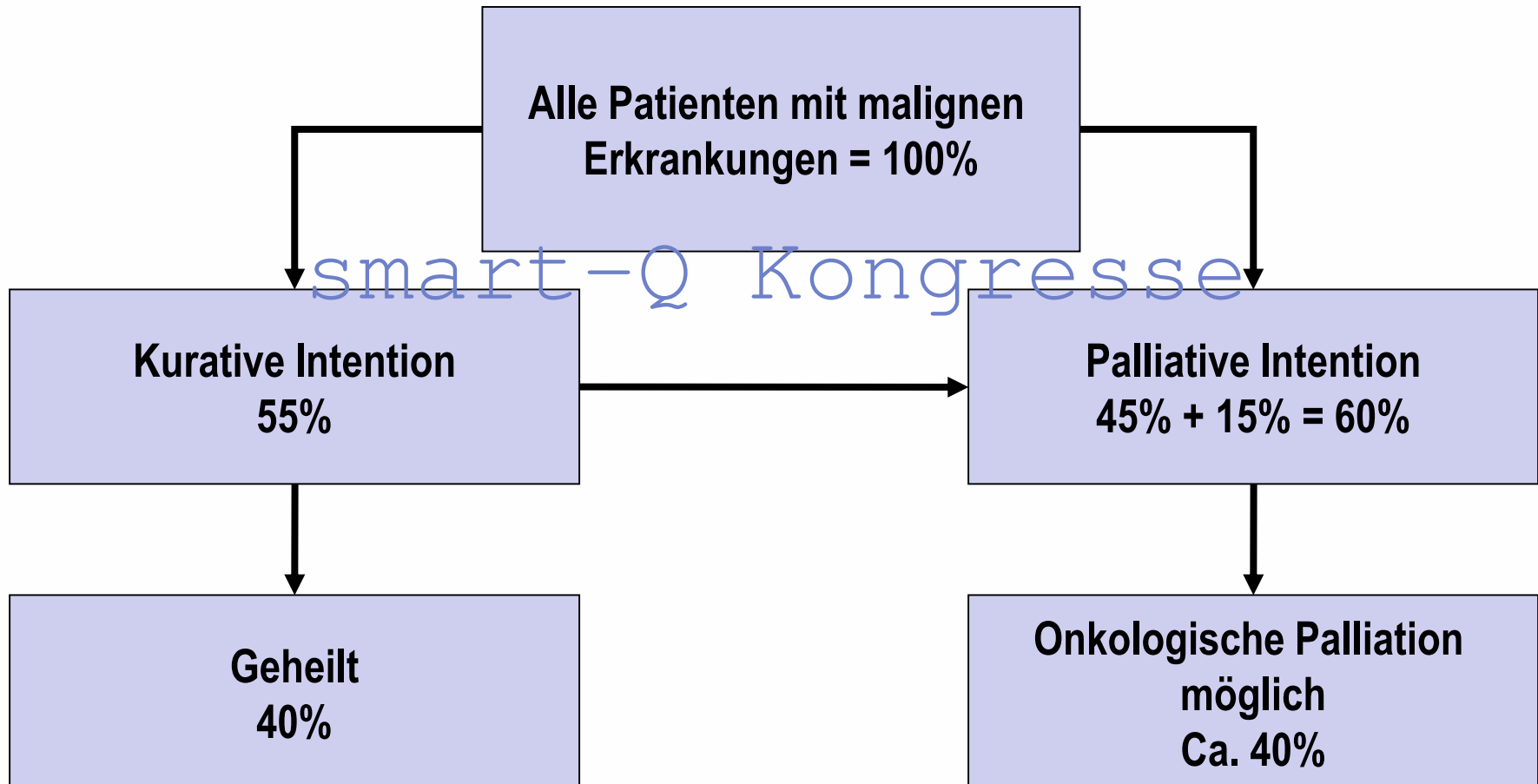
Chemotherapie?

smart-Q Kongresse

Prof. Dr. Karin Oechsle

**Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie, KMT
mit Sektion Pneumologie,
Universitäres Cancer Center Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Behandlungsziele in der Onkologie



Ziele palliativer onkologischer Therapien

1.) Lebensverlängerung und Symptomkontrolle / Verbesserung der Lebensqualität

- systemische Therapie: Chemotherapie, Hormontherapie, zielgerichtete Therapie
- Operation: z.B. Tumordebulking

2.) Symptomkontrolle / Verbesserung der Lebensqualität ohne Lebensverlängerung

- lokale Maßnahmen: Operation, Strahlentherapie, Stents, etc.
- *systemische Chemotherapie (z.B. Pankreas-Ca, Magen-Ca)*

„Palliativ“ – ein schwieriges Wort

Kurativ: Behandlung einer Erkrankung; Ziel: Heilung

Palliative (onkologische) Therapie:

Behandlung einer unheilbaren Erkrankung

Ziele:

- Lebensverlängerung
- Symptomkontrolle / -Besserung
- Verbesserung der Lebensqualität

Palliativmedizin: Behandlung von Symptomen einer unheilbaren
Erkrankung
Ziel: Verbesserung der Lebensqualität u.a. durch
Symptomlinderung

Onkologische Therapiestrategien

Operation

- Komplette Resektion
- Debulking
- Vermeidung von Kompl.

Bestrahlung

- Neo-/Adjuvant
- Schmerzlinderung
- Stabilisierung
- Lokale Kontrolle

Systemische Therapie

- Chemotherapie
- Hormontherapie
- Immuntherapie
- "small molecules"
- Antikörper

Supportiv-Therapie

- Schmerzth.
- Antiemese
- Ernährung

Therapieziele:

- Heilung
- Lebensverlängerung
- Symptomkontrolle
- Lebensqualität

Ziele der Supportivtherapie in der Onkologie

- Reduktion objektiv bedrohlicher Nebenwirkungen, z.B. Infektion, Tumorlyse, Nephrotoxizität
- Minderung subjektiv beeinträchtigender Nebenwirkungen z.B. Übelkeit / Erbrechen, Kachexie, Fatigue, Schmerzen

smart-Q Kongresse

➔ kurative Situation Therapie:

optimale Wirksamkeit

- Durchführbarkeit ohne Dosisreduktion, Verzögerung

➔ palliative Situation

optimale Lebensqualität

- Minderung der Tumorsymptomatik >> Therapienebenwirkungen

Onkologische Systemtherapien

Chemotherapie

Hormontherapie

Prostata-, Mamma-CA, neuroendokrine Tumoren

Immuntherapie

Interferon, Interleukine, Wachstumsfaktoren-Inhibitoren
T-Zell-Stimulation, PDL1-Inhibitoren

Zielgerichtete Therapien („Targeted Therapy“)

Chemotherapie - Vor- und Nachteile, Grenzen



Vorteile:

- Wirkung unabhängig von Ausbreitung
- Funktionserhalt
- Kann Operabilität erreichen



Nachteile:

- Alleine meist nicht kurativ
- Nebenwirkungen
- Lange Dauer



Grenzen:

- DLT
- Organfunktion
- Chemosensitivität des Tumors

Nicht jeder individuelle Tumor spricht an!

Hormontherapie

Hintergrund:

Malignome von hormonabhängigen Geweben
sind häufig ebenfalls hormonabhängig
Unter Hormonentzug verlangsamtes Wachstum oder
sogar Apoptose

smart-Q Kongresse

Formen:

Chirurgische Ablation
Radiomenolyse
Kompetitive Inhibitoren (z.B. Anti-Östrogene)
GnRH-Analoga

Beispiele:

Mammakarzinom, Prostatakarzinom,
Endometriumkarzinom

Hormontherapie



- **Wenig Nebenwirkungen**
- **Orale Einnahme**
- **Langfristige Therapie möglich**
- **Hauptstellenwert: langsam wachsende Tumore**



- **Nur bei wenigen Hormonrezeptor-positiven Tumoren einsetzbar**
- **Keine kurzfristige Remissionsinduktion**

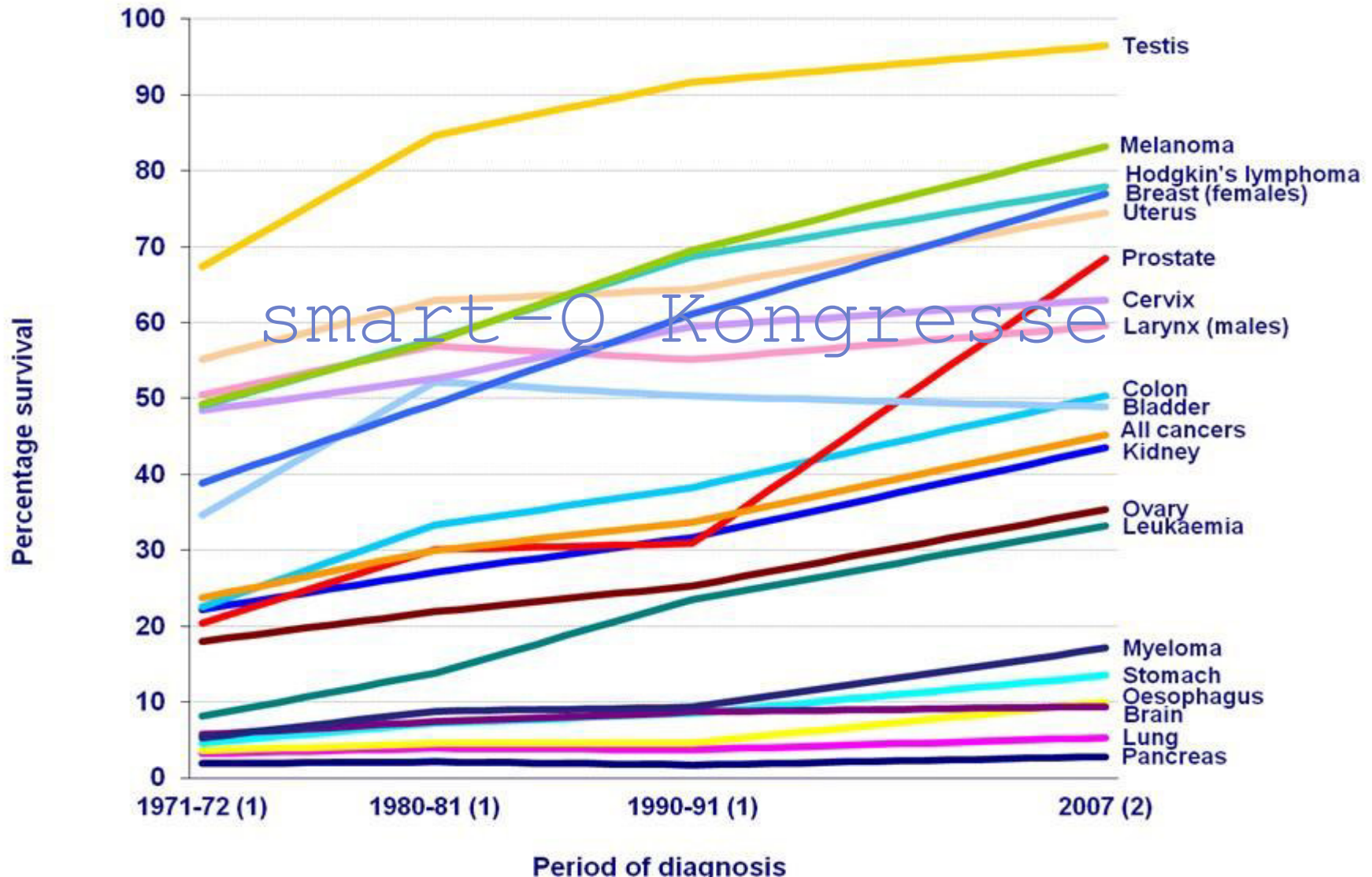
Zielgerichtete Therapien in der Onkologie

Hintergrund: Identifikation von Spezifika von Tumorzellen, die ein isoliertes Angreifen von Tumorzellen unter Schonung normaler Zellen erlauben

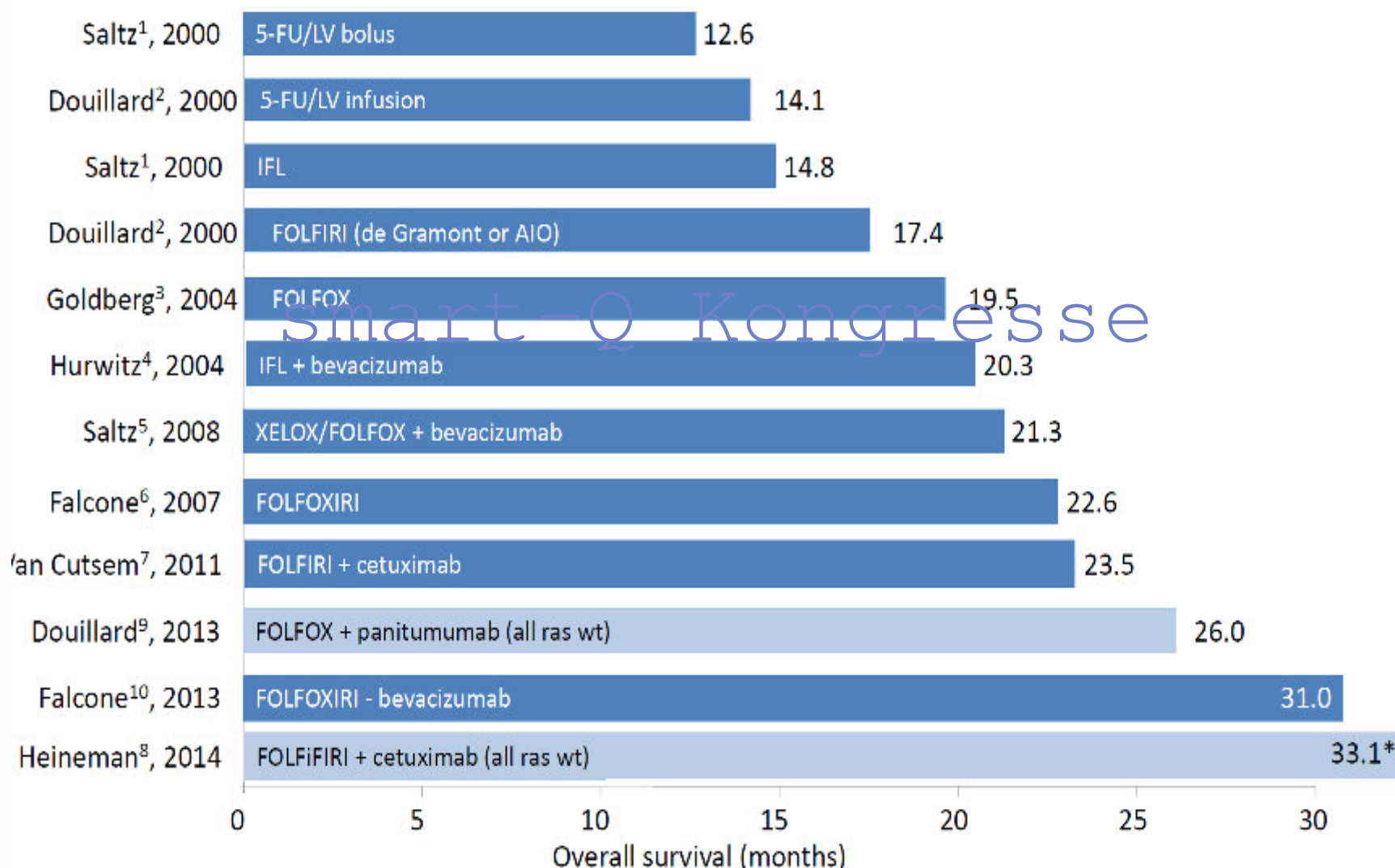
Problem: smart-Q Kongresse
Genetische Grundausstattung der Tumorzelle identisch, daher nur quantitative Unterschiede (wenige Ausnahmen)

Ansatzpunkte: z.B. Signaltransduktionskaskaden
Gefäßneubildung
Oberflächenmarker

Figure 1.2: Ten year relative survival (%), adults (15-99 years), selected cancers, England and Wales: survival trends for selected cancers 1971-2007



Metastasiertes Kolonkarzinom: Gesamtüberleben im Wandel



Negative Effekte von palliativer Chemotherapie

312 Patienten mit unheilbarer metastasierter
Krebserkrankung (verschiedene Entitäten)

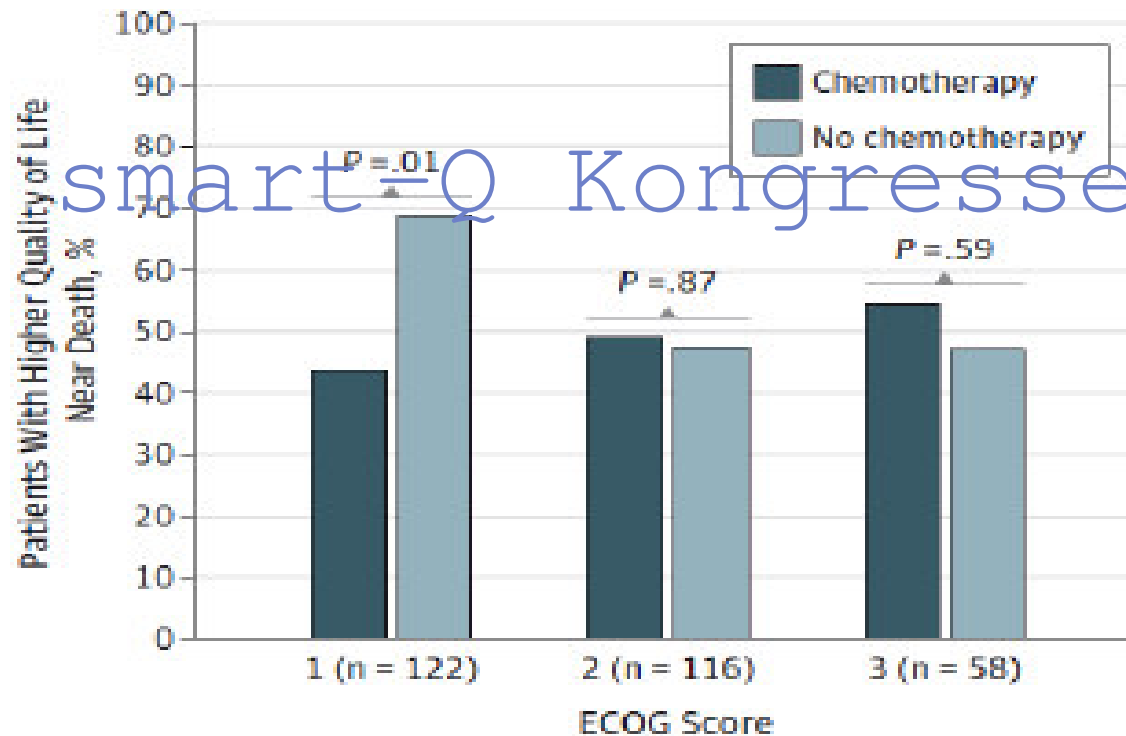
Studienenschluß im Median 3,8 Monate vor dem Tod

- Erfassung, ob im Verlauf noch Durchführung einer palliativen Chemotherapie
- Erfassung des Gesamtzustandes (Performance Status nach ECOG) zu Beginn
- Erfassung der Lebensqualität wöchentlich (letzte Messung ca. 1 Woche vor dem Tod)

Grad	Beschreibung
0	normal, Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung (Karnofsky Index: 100 %)
1	ambulant, kann sich selbst versorgen, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, leichte Haus- oder Büroarbeit möglich (Karnofsky Index: 80 – 90 %)
2	ambulant, tagsüber mobil in mehr als 50 % der Zeit, kann sich selbst versorgen, nicht arbeitsfähig (Karnofsky Index: 60 – 70 %)
3	≥ 50 % der Zeit bettlägerig, pflegebedürftig (Karnofsky Index: 40 – 50 %)
4	bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich (Karnofsky Index: 10 – 30 %)
5	tot (Karnofsky Index: 0 %)

Negative Effekte von palliativer Chemotherapie

Figure. Patients' Higher Quality of Life Near Death Stratified by Baseline Performance Status and Chemotherapy Use



Metastasiertes Pankreaskarzinom: klinischer Benefit als primäres Studienziel

126 Patienten mit fortgeschrittenem symptomatischem Pankreaskarzinom

Therapie: Gemcitabine vs. 5-FU

Primärer Studienendpunkt: klinischer Benefit (als Effektivitätskriterium)

Klinischer Benefit = Verbesserung von Schmerzen, Performance-Status oder Gewicht über mindestens 4 Wochen ohne Verschlechterung eines anderen Parameters

Sekundäre Studienziele: Ansprechrate, progressionfreies<Überleben, Gesamtüberleben.

Klinischer Benefit: Gemcitabine: 23,8% vs. 5-FU 4,8 % (p=0,002)

Medianes Gesamtüberleben: 5,65 vs. 4,41 Monate (p=0,0025)

Randomisierte Phase III-Studie: CF vs. DCF beim metastasierten Magenkarzinom

Primärer Studienendpunkt:

Global health status

Änderung um $\geq 5\%$ zum
Ausgangstatus

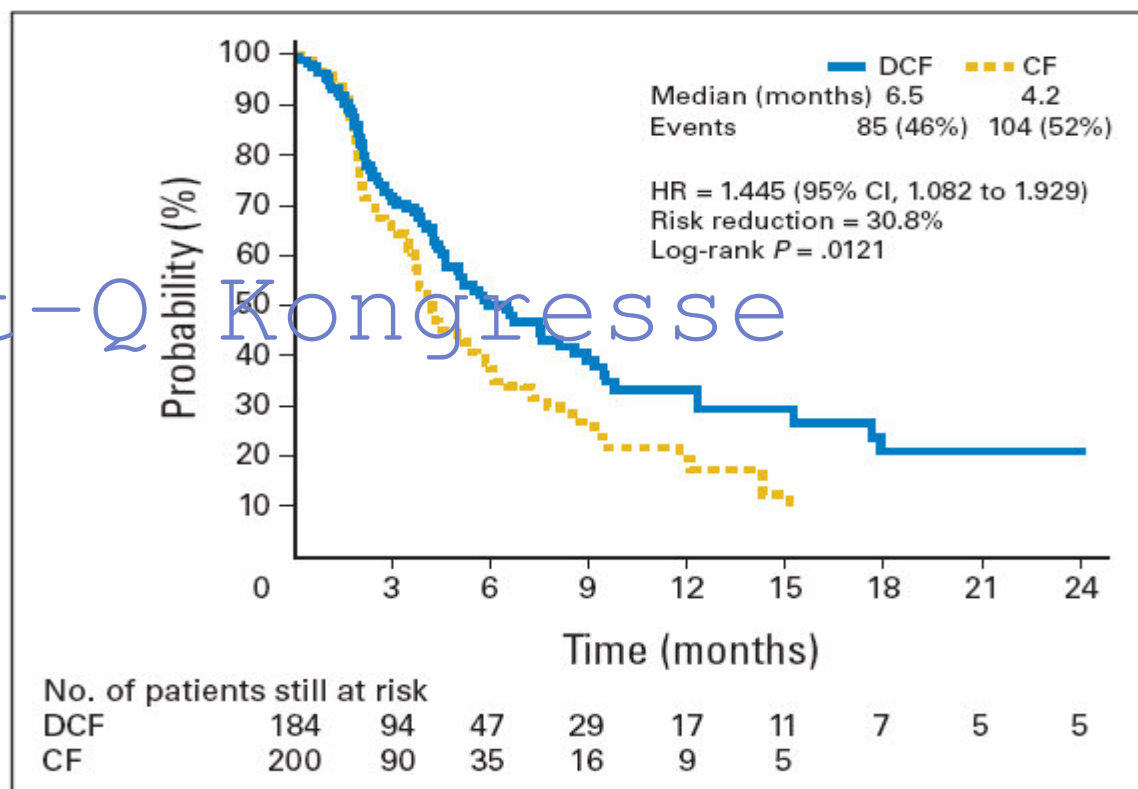


Fig 1. Kaplan-Meier curve of time to 5% definitive deterioration of global health status. HR, hazard ratio; DCF, docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; CF, cisplatin and fluorouracil.

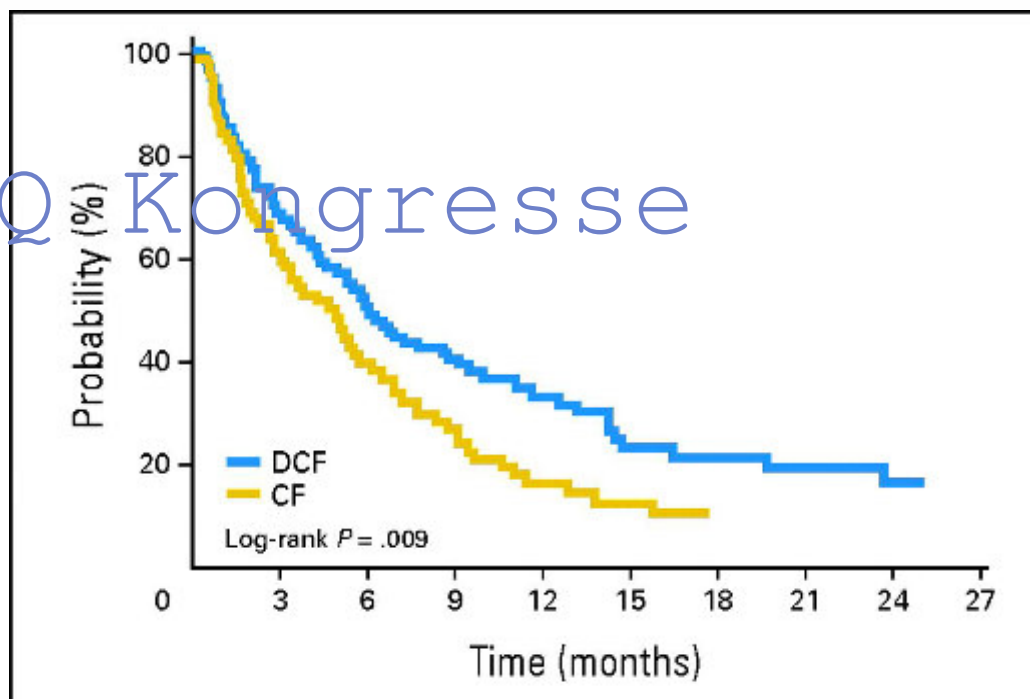
Randomisierte Phase III-Studie: CF vs. DCF beim metastasierten Magenkarzinom

Sekundärer Studienendpunkt:

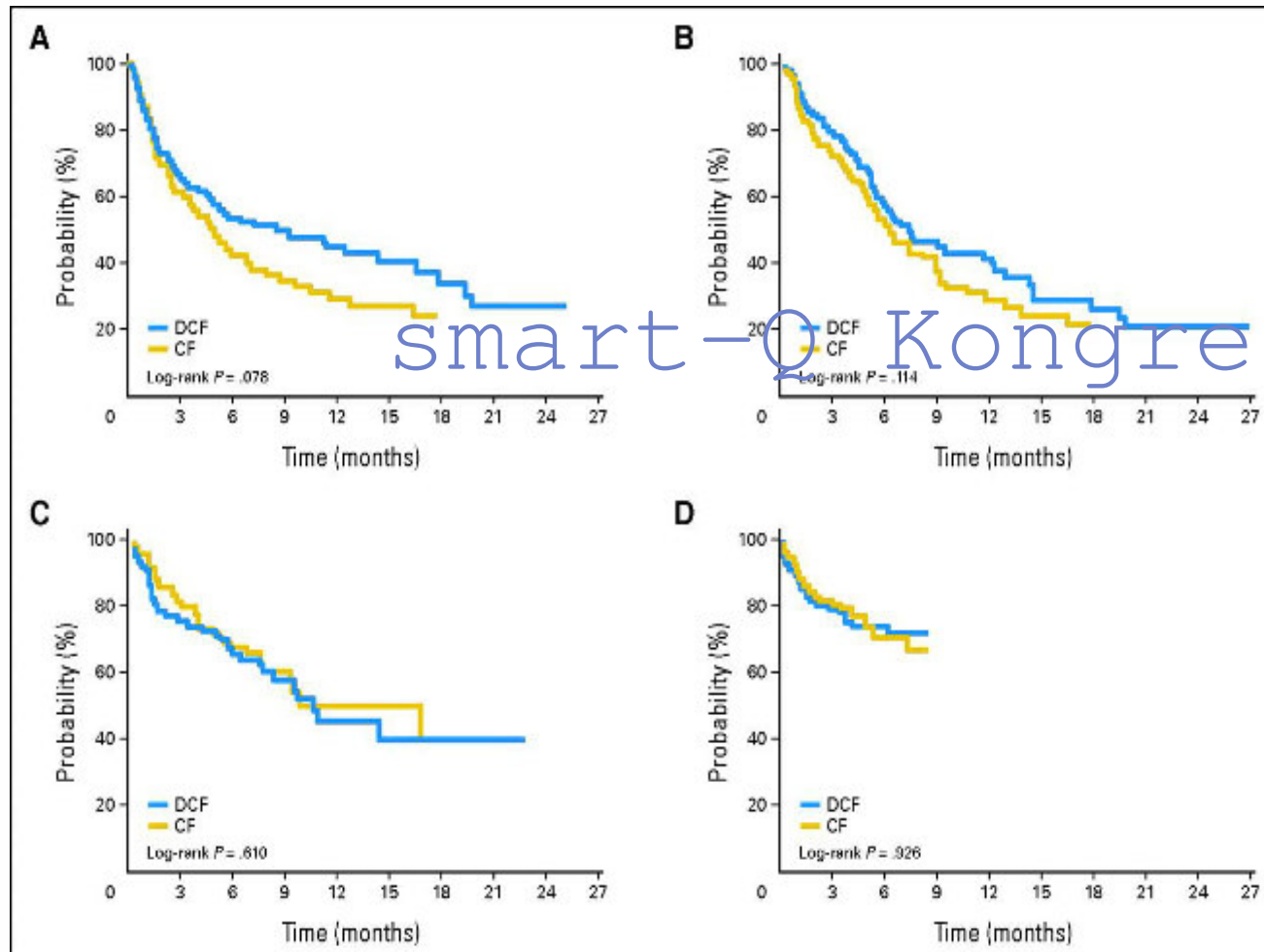
Klinischer Benefit =

Karnofsky Performance Status

Zeit bis zur Verschlechterung um
 ≥ 1 Kategorie



CF vs. DCF beim metastasierten Magenkarzinom



Kaplan-Meier curves of secondary clinical benefit parameters.

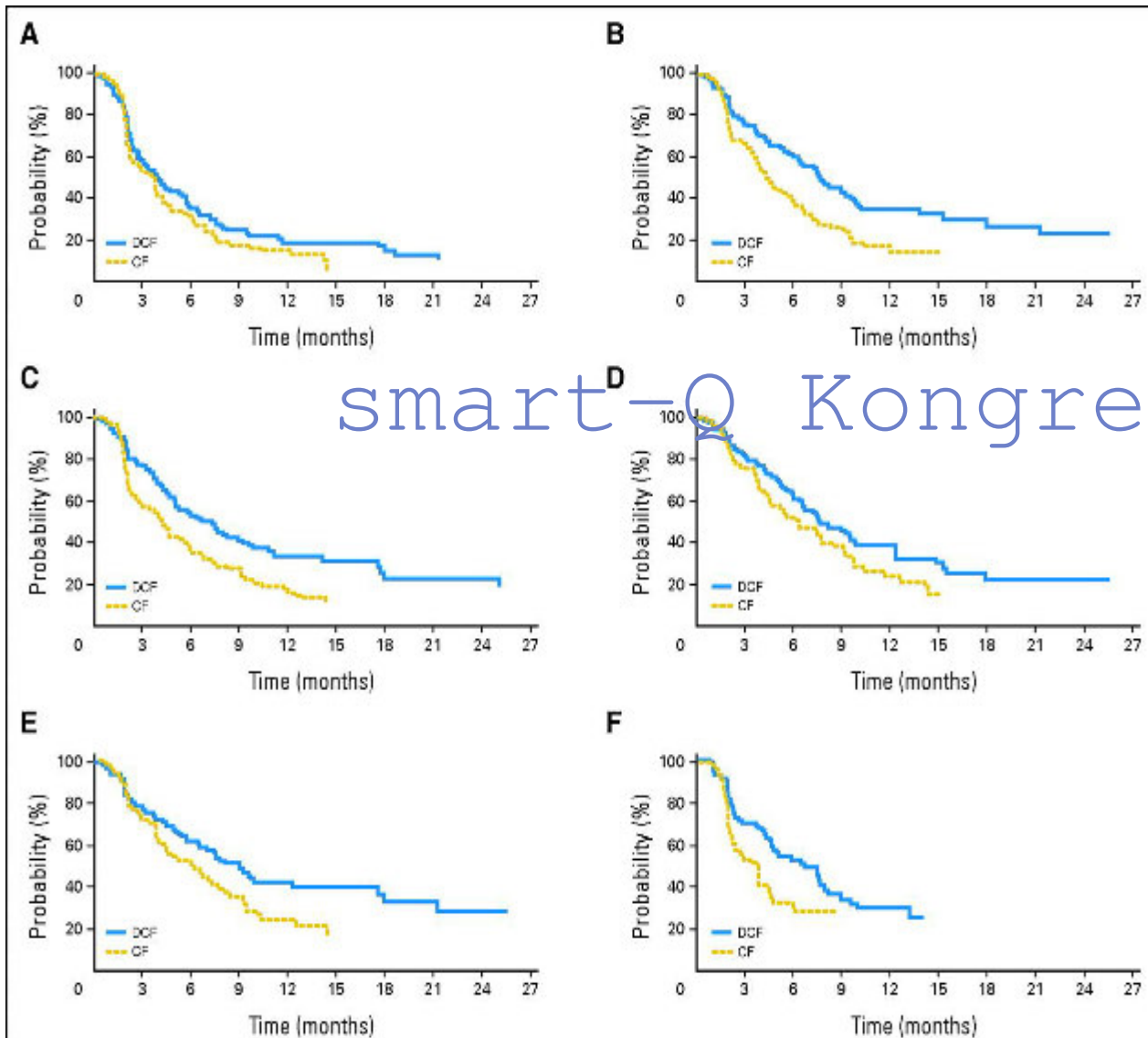
(A) Time to definitive 5% weight loss.

(B) Time to definitive worsening of appetite.

(C) Pain-free survival

(D) Time to first cancer pain-related opioid intake.

CF vs. DCF beim metastasierten Magenkarzinom



(A) physical functioning
(5% deterioration)

(B) nausea/vomiting (10%
deterioration)

(C) social functioning (10%
deterioration)

(D) pain (10% deterioration)

(E) appetite loss (20%
deterioration)

(F) EQ-5D thermometer (5%
deterioration)

Hormon-modulierende Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom

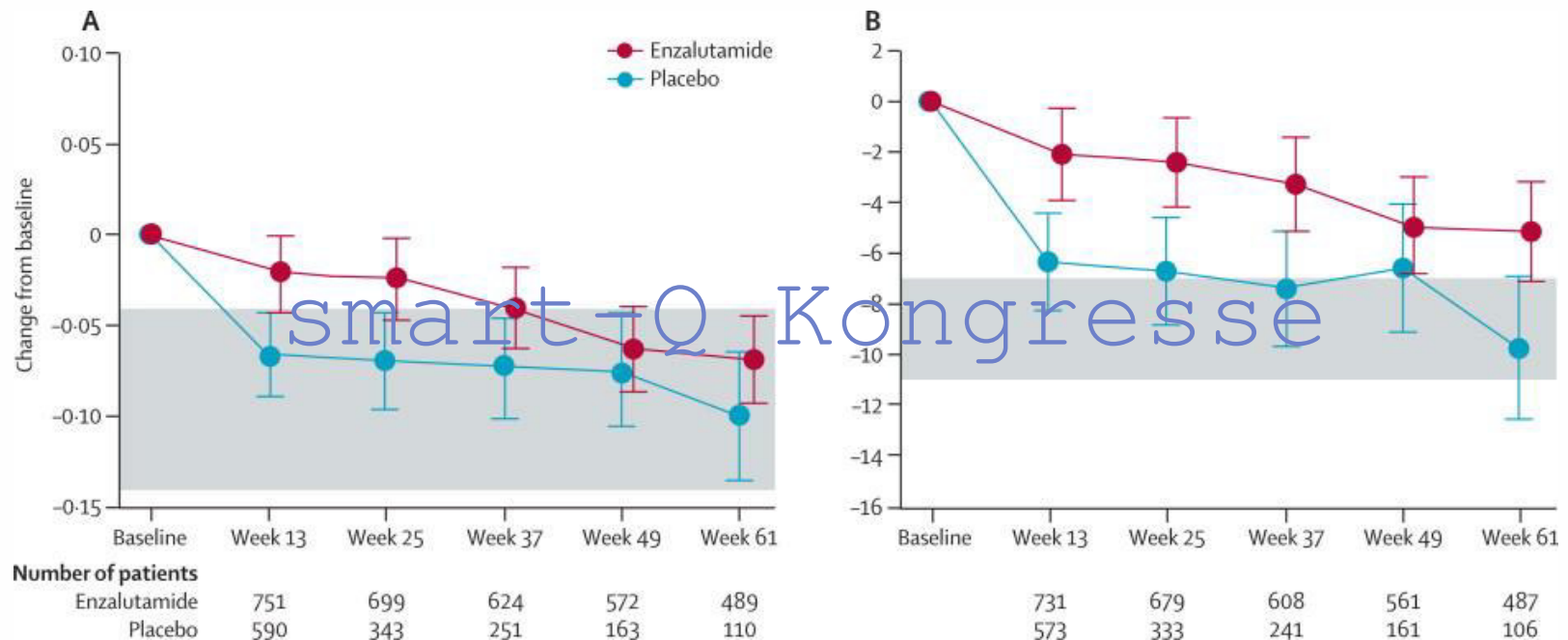


Figure 4. Adjusted mean (95% CI) change from baseline in EQ-5D utility index (A) and visual analogue scale (B). Analyses were done in the intention-to-treat population with a mixed model for repeated measures. The grey shaded area represents the range of minimal...

Hormon-modulierende Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom

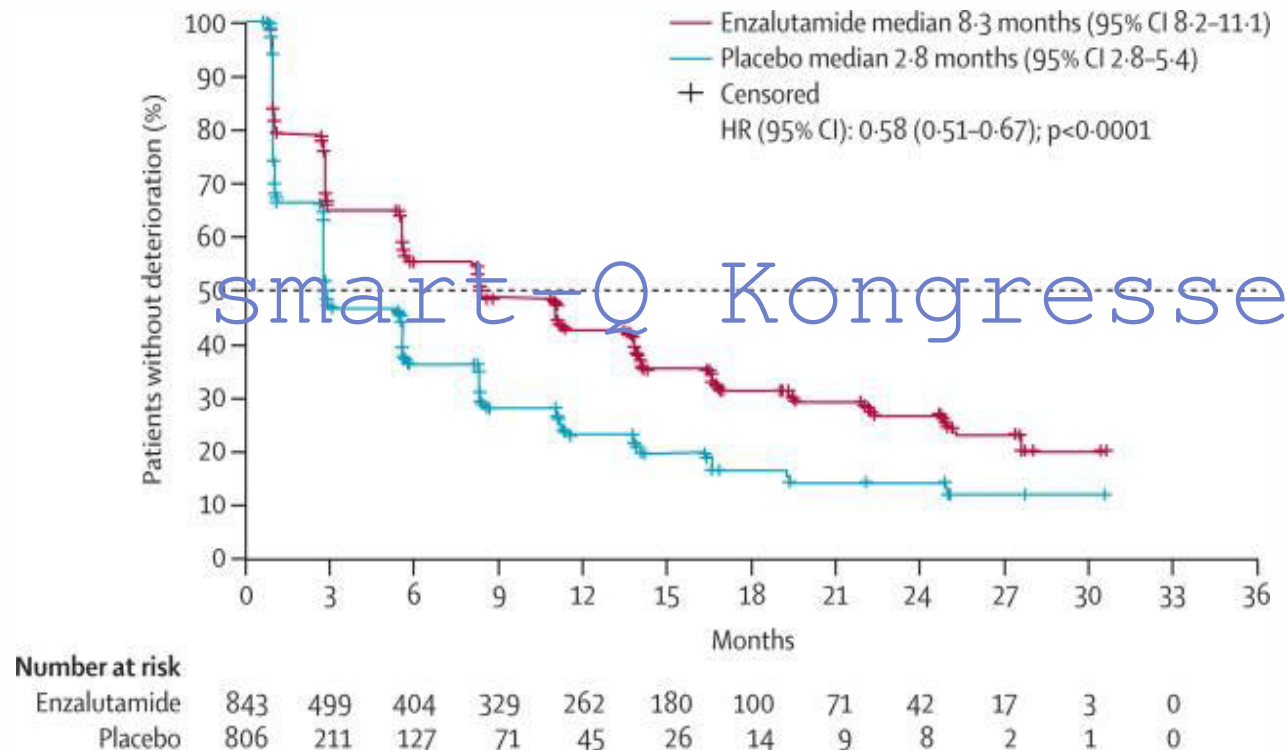
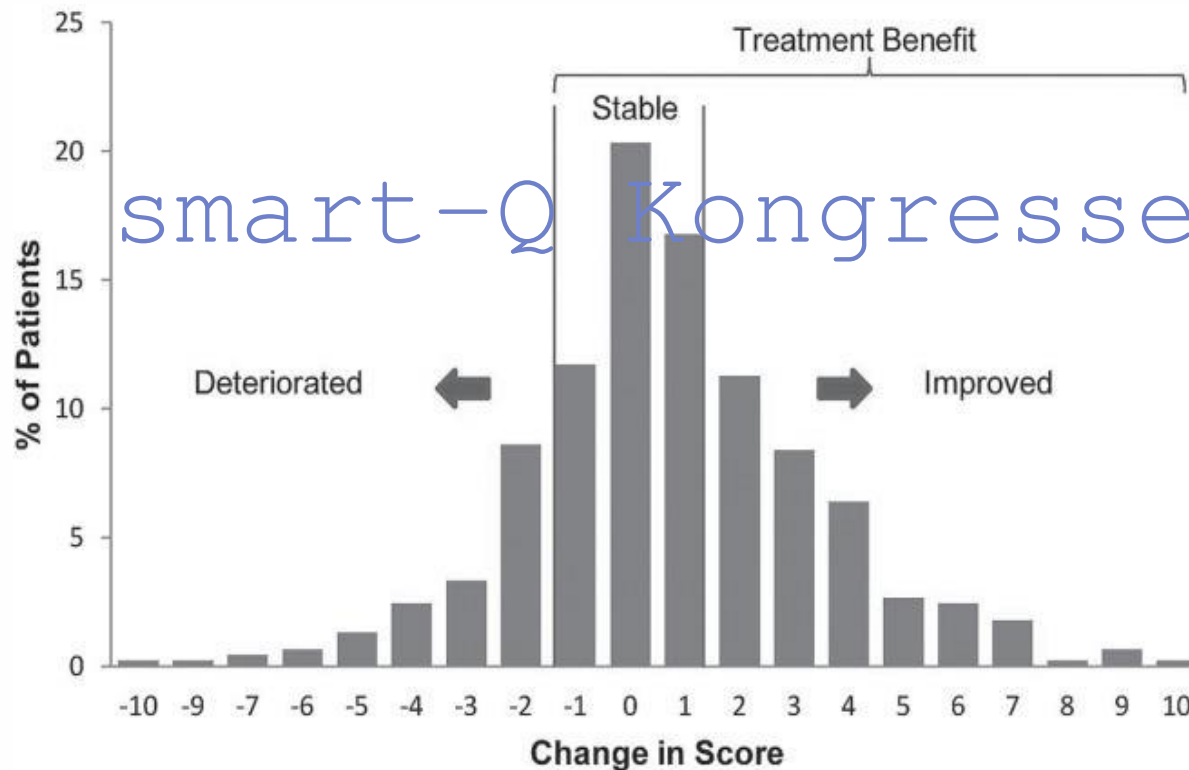


Figure 6. Time to pain progression (with FACT-P prostate cancer subscale pain-related score; intention-to-treat population) FACT-P=Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate. HR=hazard ratio.

Individueller Nutzen ist nicht vorhersehbar !



Individuellen Nutzen vorher abschätzen ?

Creutzfeldt et al. *BMC Palliative Care* (2016) 15:25
DOI 10.1186/s12904-016-0101-z

BMC Palliative Care

RESEARCH ARTICLE

Open Access

smart-Q Kongresse

Integrating patient reported measures as
predictive parameters into decisionmaking
about palliative chemotherapy: a pilot
study



Anna Creutzfeldt^{1*}, Anna Suling², Karin Oechsle³, Anja Mehnert⁴, Djordje Atanackovic⁵, Melanie Kripp⁶,
Dirk Arnold⁷, Alexander Stein⁸ and Julia Quidde⁹

Individuellen Nutzen vorher abschätzen ?

47 Patienten mit metastasiertem gastrointestinalen Tumor

Messung der Lebensqualität und der Symptombelastung vor und nach der Gabe einer palliativen Chemotherapie:

Vergleich mit onkologischem Therapieerfolg

Smart-Q Kongresse



Lebensqualität vor Therapiebeginn, v.a. psychische Subskalen, korrelieren signifikant mit dem onkologischen Therapieerfolg.

Palliative onkologische Therapie

Nutzen

smart-Q Kongresse

Risiken



Palliative Onkologie und Palliativmedizin

Palliative (onkologische) Therapie:

Behandlung einer unheilbaren Erkrankung

Ziele: - Lebensverlängerung

smart-Q Kongresse - Symptomkontrolle / -Besserung

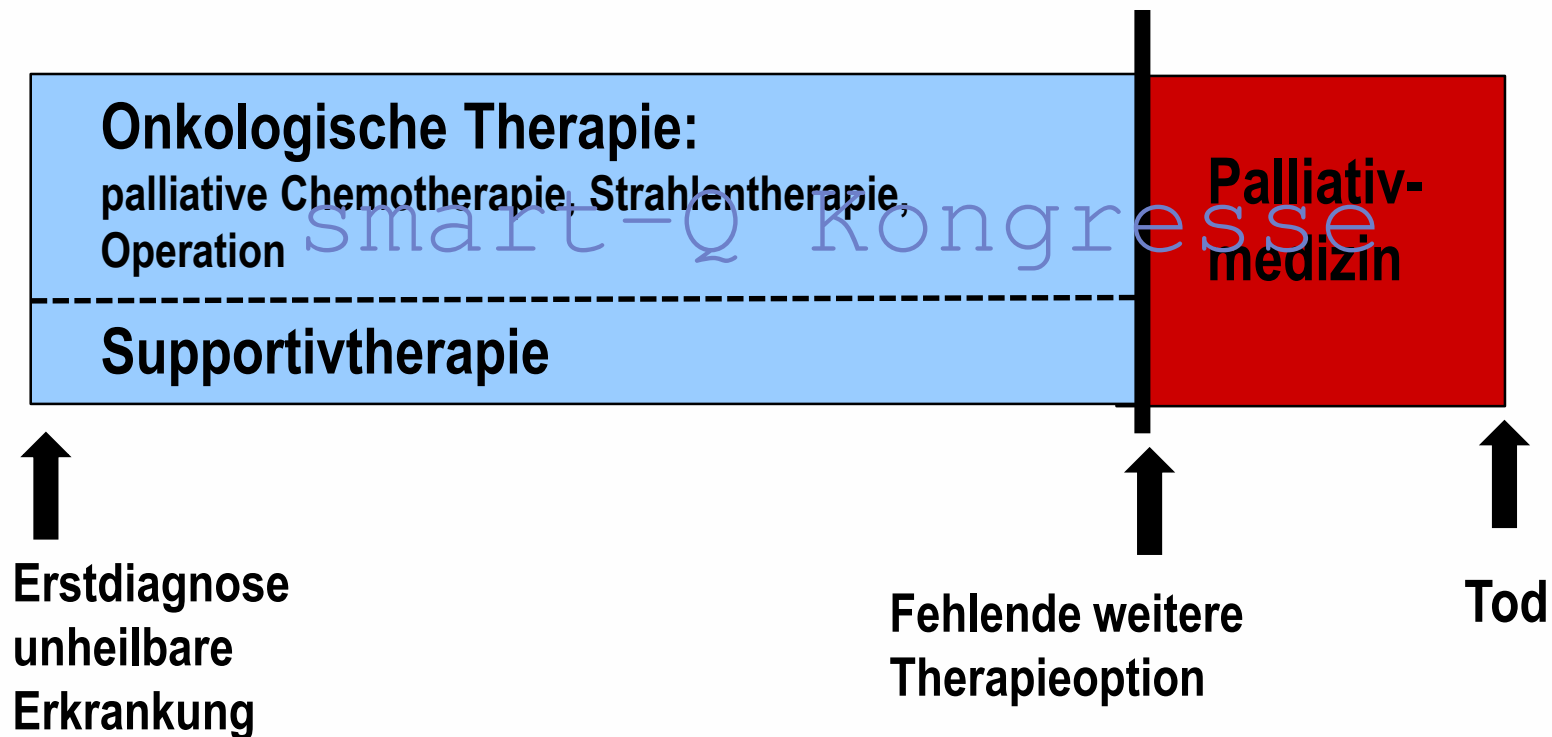
- Verbesserung der Lebensqualität



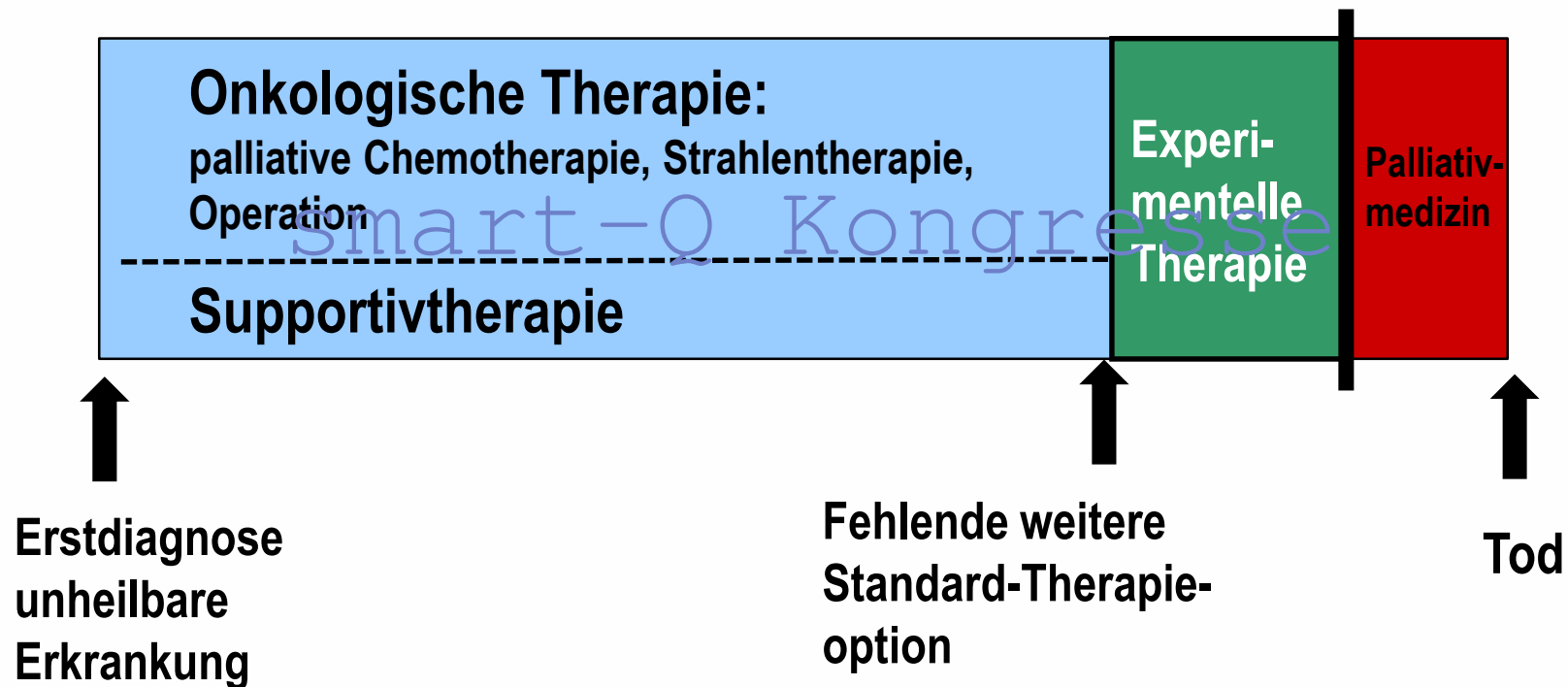
Palliativmedizin: Behandlung von Symptomen einer unheilbaren
Erkrankung

Ziel: Verbesserung der Lebensqualität u.a. durch
Symptomlinderung

Palliativmedizin im Wandel: „Alte“ Sicht auf Onkologie und Palliativmedizin



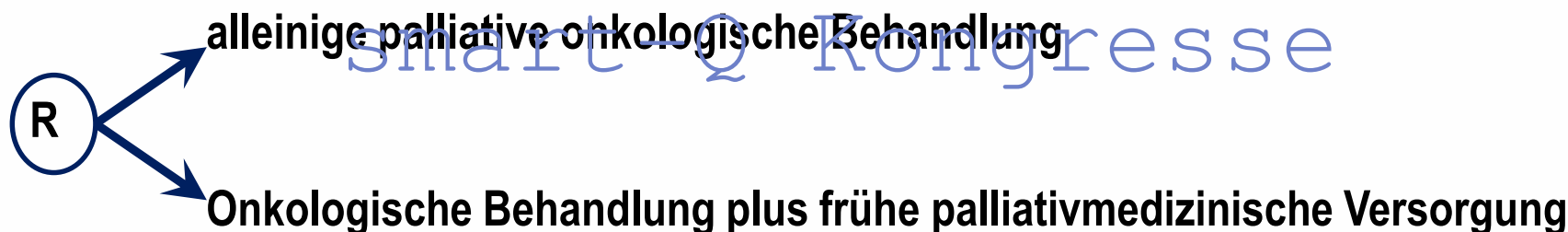
Palliativmedizin im Wandel: „Alte“ Sicht in der universitären Onkologie



Sterberate auf universitären Palliativstationen 45-65%
nicht-universitäre Palliativstationen 20-40 %

Frühe palliativmedizinische Betreuung onkologischer Patienten

Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem nicht-kleinzelligem
Bronchialkarzinom und geplanter ambulanter (radio-) onkologischer Therapie
Randomisation von 151 Patienten $\leq$ 8 Wochen nach Erstdiagnose



Frühe palliativmedizinische Versorgung

= Anbindung an palliativmedizinische Ärzte und Pflegekräfte mit zumindest monatlichem Kontakt, weitere Kontakte und Einbindung anderer Berufsgruppen nach Bedarf

Frühe palliativmedizinische Betreuung onkologischer Patienten:

Ergebnisse: Primäres Studienziel: Lebensqualität

Table 2. Bivariate Analyses of Quality-of-Life Outcomes at 12 Weeks.*

Variable	Standard Care (N=47)	Early Palliative Care (N=60)	Difference between Early Care and Standard Care (95% CI)	P Value†	Effect Size‡
FACT-L score	91.5±15.8	98.0±15.1	6.5 (0.5–12.4)	0.03	0.42
LCS score	19.3±4.2	21.0±3.9	1.7 (0.1–3.2)	0.04	0.41
TOI score	53.0±11.5	59.0±11.6	6.0 (1.5–10.4)	0.009	0.52

Sekundäre Studienziele:

Signifikante Verbesserung der Scores für psychische Belastung, Depression und Angst

Frühe palliativmedizinische Betreuung onkologischer Patienten

DNR – Dokumentation in häuslichen Unterlagen:

Standard-Onkologie:	28 %	
Integrierte Palliativmedizin:	53 %	p = 0,05

„Aggressive Behandlung am Lebensende“:

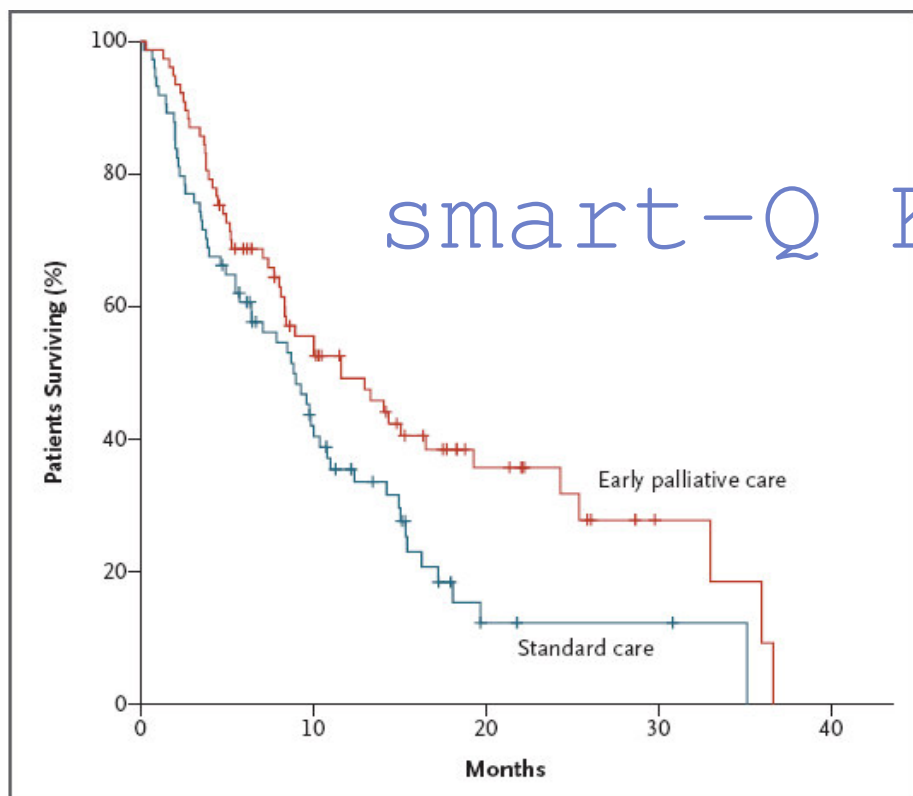
Standard-Onkologie:	54 %	
Integrierte Palliativmedizin:	33 %	p = 0,05

Stationäre Krankenhausbehandlung:

Standard-Onkologie:	11 Tage	
Integrierte Palliativmedizin:	4 Tage	p = 0,09

Frühe palliativmedizinische Betreuung onkologischer Patienten

Sekundäres Studienziel: Überleben



Medianes Gesamtüberleben

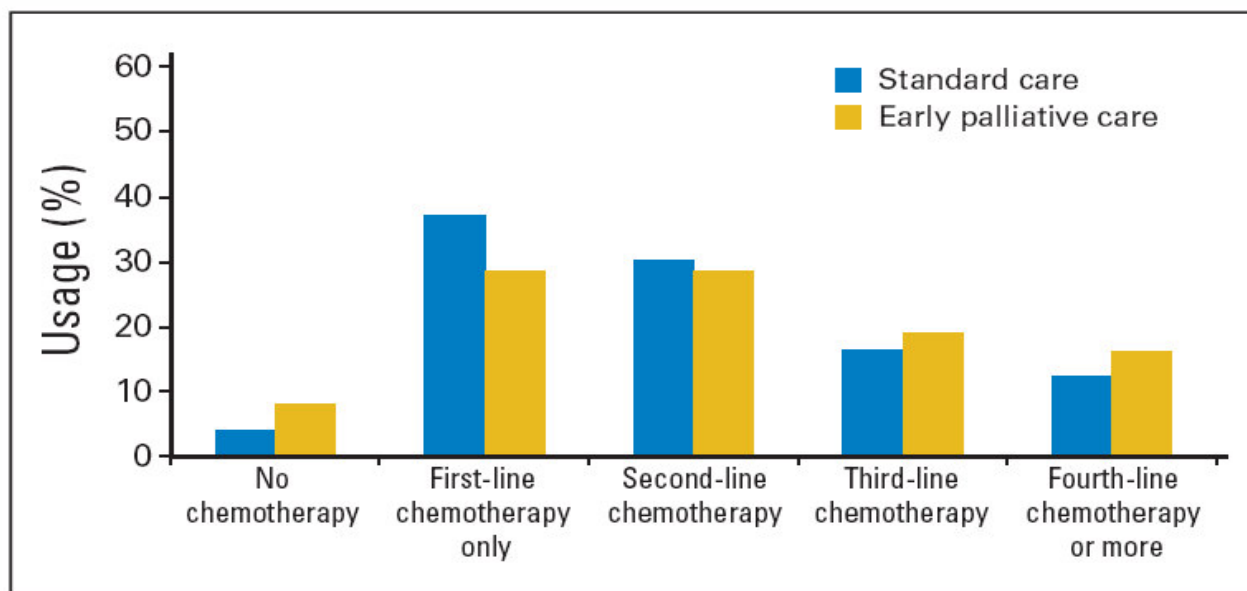
Standard-Onkologie: 8,9 Monate

Integrierte Palliativmedizin: 11,6 Monate
p = 0,02

Ergebnisse: Chemotherapien

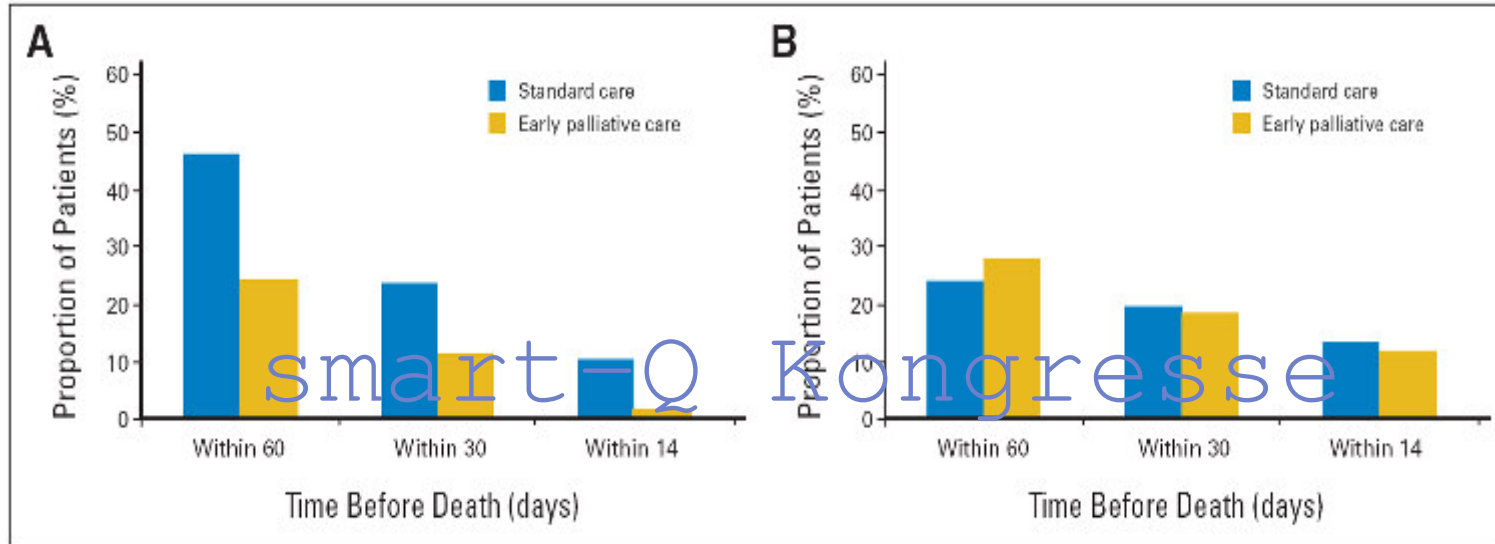
Kein signifikanter Unterschied in der Zahl der applizierten Chemotherapie-Linien:

- **Keine Chemotherapie:** SC 4,1% vs. EPC 8,1 %, $p=0,49$
- **nur 1st-line:** SC 37,0% vs. EPC 28,4%, $p=0,30$
- **2nd-line:** SC 30,1% vs. EPC 28,4%, $p=0,86$
- **3rd-line:** SC 16,4% vs. EPC 18,9%, $p=0,83$
- **4th-line:** SC 12,3% vs. EPC 16,2 %, $p=0,64$



**Greer et al.
J Clin Oncol 2012**

Ergebnisse: Chemotherapie: intravenös vs. oral



Signifikant mehr Patienten erhielten intravenöse Chemotherapie

≤ 60 Tage vor dem Tod: SC 46,3% vs. EPC 24,2%, p=0,01.

i.v. Chemo ≤ 30 Tage: SC 23,9% vs. EPC 11,3%, p=0,07

i.v. Chemo < 14 Tage: SC 10,4% vs. 1,6% p=0,06

Keine Unterschiede bei oraler onkologischer Therapie

Chemotherapie und Palliativversorgung am Lebensende

Table 3. Chemotherapy Use and Hospice Services at End of Life (n = 129)

Variable	Standard Care		Early Palliative Care		P
	No.	%	No.	%	
Chemotherapy use					
Any within 60 days of death	47 of 67	70.1	32 of 61	52.5	.05
Any within 30 days of death	29 of 67	43.3	18 of 60	30.0	.14
Any within 14 days of death	16 of 67	23.9	8 of 59	13.6	.18
Days between last dose and death for final chemotherapy regimen					
Intravenous					
Median	40.5		64.0		.02
Range	6-287		3-406		
Mean	67.64		168.58		
SD	72.52		89.56		
Oral					
Median	17.0		27.5		.96
Range	0-140		1-116		
Mean	40.29		34.70		
SD	42.95		33.65		
Hospice services					
Received	44 of 67	65.7	44 of 62	71.0	.57
Received > 7 days before death	21 of 63	33.3	36 of 60	60.0	.004
Days in hospice for those who received services					
Median	9.5		24.0		.02
Range	1-268		1-116		
Mean	25.65		31.74		
SD	45.63		29.59		
Location of death					
Home	36 of 66	54.5	40 of 61	65.6	.28
Inpatient hospice	13 of 66	19.7	9 of 61	14.8	.49
Hospital/nursing home/rehabilitation facility	17 of 66	25.8	12 of 61	19.7	.53

American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care

Thomas J. Smith, Sarah Temin, Erin R. Alesi, Amy P. Abernethy, Tracy A. Balboni, Ethan M. Basch, Betty R. Ferrell, Matt Loscalzo, Diane E. Meier, Judith A. Paice, Jeffrey M. Peppercorn, Mark Somerfield, Ellen Stovall, and Jamie H. Von Roenn

smart-Q Kongresse

Therefore, it is the Panel's expert consensus that combined standard oncology care and palliative care should be considered early in the course of illness for any patient with metastatic cancer and/or high symptom burden.

Tab. 1 „Early palliative care“ für Krebspatienten – Beispiele von randomisierten kontrollierten Studien in einer noch unveröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit

Referenz	Studiendesign und -setting	Patienten	Intervention	Endpunkte ^a
Bakitas 2015 [22]	Multizentrisch RCT Ambulant	n=207 Solide Tumoren oder maligne hämatologische Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium	Initiales Beratungsgespräch und 6 telefonische Beratungssitzungen (wöchentlich)	Primärer Endpunkt: n.a. Auswahl sekundärer Endpunkte: QoL (FACIT-Pal): 0 Symptom Kontrolle (QUAL-E): 0 Stimmung (CES-D): 0 1-Jahres- und Overall Survival: + Todesort: 0
Zimmermann 2014 [20]	Multizentrisch Cluster-RCT Ambulant	n=461 Krebserkrankungen im Stadium IV Prognose 6–24 Monate ECOG 0–2	Beratung und Nachbeobachtung durch SPC-Arzt und Pflege	Primärer Endpunkt: QoL (FACIT-Sp) nach 3 Monaten: 0 Auswahl sekundärer Endpunkte: QoL (FACIT-Sp) nach 4 Monaten: + Nach 3 und 4 Monaten: QoL (QUAL-E): +/+ Symptomkontrolle (ESAS): 0/+ Patientenzufriedenheit (FAMCARE-P16): +/+
Temel 2010 [13]	Monozentrisch RCT Ambulant	n=151 Erstdiagnose NSCLC ECOG 0–2	Beratung und monatliche Nachbeobachtung durch SPC-Team	Primärer Endpunkt: QoL (TOI: LCS + FACT-L) nach 12 Wochen: + Auswahl sekundärer Endpunkte: Stimmung (HADS und PHQ-9): + Median survival: +
Clark 2006 [40] Rummans 2006 [41]	RCT Stationär	n=115 Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium unter Strahlentherapie	8x90-minütige Unterrichtseinheiten über verschiedene Copingsstrategien und Verbesserung der QoL, Entspannungsübungen und Informationsmaterial	Primärer Endpunkt: n.a. ^c Auswahl sekundärer Endpunkte: QoL (Spitzer QoL Uniscale): 0 QoL (LASA): + Belastung der Angehörigen (Interview): 0 QoL der Angehörigen (Spitzer QoL Uniscale): 0
Ringdal 2002 [42] Jordhøy 2001 [43] Jordhøy 2000 [44]	Cluster-RCT Ambulant und stationär	n=434 Nicht heilbare maligne Erkrankungen Prognose zwischen 2 und 9 Monaten	Individualisierter Behandlungsplan zusammengestellt von Patienten, Angehörigen, Ärzten, Pflegern und SPC-Team	Primärer Endpunkt: n.a. ^c Auswahl sekundärer Endpunkte: QoL (EORTC QLQ-C30 & IES): 0 Behandlungszufriedenheit Angehörige (FAMCARE): + Sterbeort: Zuhause: +; Pflegeheim: –; Krankenhaus: 0

^a(+) Statistisch signifikanter positiver Effekt^b, (0) kein statistisch signifikanter Unterschied, und (–) statistisch signifikanter negativer Effekt. ^bAnmerkung: Aufgrund methodologischer Gründe korrelieren statistisch signifikante Ergebnisse in dieser Tabelle nicht zwangsläufig mit einer klinischen Relevanz. ^cDie Daten stammen von einer einzigen klinischen Studie mit mehreren Publikationen. **CES-D** Center for Epidemiologic Studies Depression scale, **ECOG** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale, **EORTC QLQ-C3** The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, **ESAS** Edmonton Symptom Assessment System, **FACIT-Pal** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care, **FACIT-Sp** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Spiritual Well-Being Scale, **FACT-L** Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung, **FAMCARE** Family Satisfaction with Care, **HADS** Hospital Anxiety and Depression Scale, **LASA** Linear Analog Scale of Assessment, **LCS** lung-cancer subscale of the FACT-L scale, **n.a.** nicht angegeben, **NSCLC** nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, **PHQ-9** Patient Health Questionnaire 9, **QoL** Quality of Life, Lebensqualität, **QUAL-E** Quality of Life at End of Life, **RCT** Randomized Controlled Trial, **SPC** Spezialisierte Palliative Care, **TOI** Trial Outcome Index (scores on the lung-cancer, physical well-being, and functional well-being subscales of the FACT-L scale).

Palliativmedizin im Wandel: Integrierte Onkologie und Palliativmedizin

