

Aus der Abteilung Palliativmedizin

(Prof. Dr. med. F. Nauck)

im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Tumorspezifische Substanzen zur Symptomkontrolle
in der Palliativmedizin**

Entscheidungsfindung und Anwendung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Xenia von Schoenebeck

aus Oelde

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichtstatter: Prof. Dr. med. F. Nauck

II. Berichtstatter/in: Prof. Dr. med. Binder

III. Berichtstatter/in: Prof. Dr. rer. nat. Virsik-Köpp

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2012

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	7
1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund	9
1.1 Definition Palliativmedizin	9
1.2 Handlungsfelder Palliativmedizin und Onkologie	10
1.3 Tumortherapeutische Verfahren in der Palliativmedizin.....	11
1.4 Neuentwicklungen und Therapieoptionen.....	12
1.5 Entscheidungsfindung	13
1.6 Einsatz von tumorspezifischen Substanzen zur Symptomkontrolle	15
2. Fragestellung	21
3. Methodik.....	23
3.1 Überblick.....	23
3.2 Ethikvotum	23
3.3 Datenerfassung	23
3.4 Palliativstation der Universitätsklinik Göttingen	24
3.5 Einschlusskriterien.....	25
3.6 Aufbau und Inhalt der Patientenbefragungen	25
3.7 Minimales Dokumentationssystem	26
3.8 Erfassung des Symptomverlaufes	27
3.9 Kriterien für den Therapieerfolg	27
3.10 Erfassung von Zeitaufwand vs. Lebenszeit	28
3.11 Erfassung der Kosten	28
3.12 Erfassung der Entscheidungskriterien aus ärztlicher Perspektive	29
4. Resultate	30
4.1 Fallzahlen und Patientencharakteristika	30
4.2 Eingesetzte Tumortherapien.....	32
4.3 Therapieziele	33

4.4 Darstellung der Krankheitsverläufe.....	34
4.5 Zeitaufwand: Therapieaufwand vs. Lebenszeit.....	58
4.6 Kosten der angewandten Therapie.....	59
4.7 Auswertung des Fragebogens zur Entscheidungsfindung.....	62
5. Diskussion	64
5.1 Symptomkontrolle und klinischer Benefit	64
5.2 Erfassung von Lebensqualität	67
5.3 Verbleibende Lebenszeit vs. therapiebedingter Zeitaufwand	68
5.4 Kosten	69
5.5 Therapieziele	72
5.6 Entscheidungsfindungsprozesse aus der ärztlichen Perspektive	74
5.7 Limitationen	76
6. Ausblick.....	77
7. Zusammenfassung	79
8. Anhang	81
8.1 Erhebungsbogen	81
8.2 Karnofsky-Index	83
8.3 Minimales Dokumentationssystem	84
8.4 Fragebogen zu den ärztlichen Entscheidungskriterien.....	85
8.5 Patienteninformation.....	86
8.6 Einverständniserklärung	87
9. Literaturverzeichnis.....	88

Abkürzungsverzeichnis

AC	Doxorubicin + Cyclophosphamid
AZ	Allgemeinzustand
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Karzinom
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
CT	Computertomografie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
ED	Erstdiagnose
EGF-R	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
ER	Östrogenrezeptor
ESAS	<i>Edmonton Symptom Assessment Scale</i>
5-FU	5-Fluorouracil
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HWS	Halswirbelsäule
i.th.	intrathekal
Kap.	Kapsel
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MIDOS	Minimales Dokumentationssystem
MRT	Magnetresonanztomographie
NRS	Numerische Rating-Skala
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>

p.o.	per os
PR	Progesteronrezeptor
QoL	<i>Quality of Life</i>
s.c.	subkutan
th.	thorakal
Th 1-12	Thorakale Wirbelkörper 1-12
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
UW	unerwünschte Wirkungen
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	An der Tumorgroße orientierte Therapieerfolgskriterien	12
Tab. 2	Aspekte der Entscheidungsfindung	14
Tab. 3	Aspekte der Lebensqualität als Studienendpunkt	16
Tab. 4	Patientencharakteristika und demografische Basisdaten	31
Tab. 5	Unerwünschte Wirkungen eingesetzter Substanzen	32
Tab. 6	Therapieziele von Ärzten und Patienten	34
Tab. 7	Fall 1.....	35
Tab. 8	Fall 2.....	36
Tab. 9	Fall 3.....	39
Tab. 10	Fall 4.....	40
Tab. 11	Fall 5.....	44
Tab. 12	Fall 6.....	45
Tab. 13	Fall 7.....	46
Tab. 14	Fall 8.....	48
Tab. 15	Fall 9.....	50
Tab. 16	Fall 10.....	51
Tab. 17	Fall 11.....	53
Tab. 18	Fall 12.....	55
Tab. 19	Übersicht Therapiemerkmale.....	57
Tab. 20	Therapiebedingter Zeitaufwand vs. Überlebenszeit.....	58
Tab. 21	Therapiekosten, Anwendungs- und Überlebenszeiten	60
Tab. 22	Entscheidungsfindung aus ärztlicher Perspektive	62

Um den Textfluss nicht zu stören, wurde durchgehend die grammatikalisch maskuline Form gewählt. Gemeint sind dennoch Frauen gleichermaßen wie Männer.

1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

Durch die seit Mitte der 1990er Jahre zunehmenden Neuentwicklungen von Krebstherapeutika, welche mittels zellulärer Signaltransduktion und Apoptoseregulation wirken, ist eine Vielzahl neuer Möglichkeiten in der Therapie von Palliativpatienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden entstanden. Wichtige Eigenschaften der tumormodifizierenden Substanzen sind die vereinfachte Applikation, beispielsweise durch perorale Medikamenteneinnahme sowie die moderat ausfallenden Toxizitätsprofile der sogenannten *Targeted Therapies* (gezielte Krebstherapie) mit monoklonalen Antikörpern, *Small Molecules*, spezifische Kinaseinhibitoren oder auch weiter entwickelte konventionelle Chemotherapeutika. Es besteht die Annahme, dass die Wirkung von Tumorthherapeutika nicht mehr ausschließlich durch objektivierbare tumormetrische Parameter wie Tumorgröße, sondern zunehmend anhand ihrer Auswirkungen auf Lebensqualität und Symptomkontrolle bemessen wird. Dies könnte eine Erweiterung des Anwendungsspektrums von tumormodifizierenden Substanzen für Palliativpatienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien begründen.

Daher ist es das Ziel der vorliegenden Studie, in einer prospektiven Fallstudie erstmals den Stellenwert konventioneller Chemotherapeutika und *Targeted Therapies* in einer spezialisierten Palliativeinrichtung zu erfassen. Aus palliativmedizinischer Perspektive ist dabei von besonderem Interesse, ob durch den Einsatz tumorspezifischer Medikamente die Lebensqualität bei Palliativpatienten verbessert werden kann. Es sollen Kosten und Zeitaufwand berechnet und die Indikationsstellung durch Therapeuten in der Analyse berücksichtigt werden. Mithilfe der gewonnenen Ergebnisse sollen symptomkontrollierende Wirkungen von Chemotherapien und *Targeted Therapies* in der Palliativmedizin erfasst und hinsichtlich ihrer Bedeutung für fortgeschritten und inkurabel erkrankte Patienten diskutiert werden.

1.1 Definition Palliativmedizin

Die Palliativmedizin (*Pallium*, aus dem Lateinischen abgeleitet, als schützender Mantel vor psychischem und physischem Leid) hat sich als Fachdisziplin der modernen

Medizin etabliert. Die der Hospizbewegung (*Hospitium*, lat. Gastfreundschaft und Herberge) entwachsene Disziplin ist 2010 in Deutschland durch sieben Lehrstühle an medizinischen Fakultäten vertreten und zunehmend in Lehre und Forschung involviert. Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist „Palliativmedizin die aktive, ganzheitliche Behandlung von Patienten mit einer progredienten weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer begrenzten Lebenserwartung zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf kurative Behandlung anspricht und die Beherrschung der Schmerzen, anderer Krankheitsbeschwerden, psychologischer, sozialer und spiritueller Probleme höchste Priorität besitzt“ (WHO 2002 S.84). Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) beschreibt Palliativmedizin als die Behandlung von Patienten mit nicht heilbaren, progredienten und weit fortgeschrittenen Erkrankungen mit begrenzter Lebenserwartung, für die das Hauptziel der Begleitung die Erhaltung der Lebensqualität ist (DGP 2003).

Insofern kann Palliativmedizin als multiprofessioneller Behandlungsansatz verstanden werden, welcher u.a. Schmerztherapie, weitere symptomkontrollierende Maßnahmen, Kommunikation und Rehabilitation vor dem Hintergrund der inkurablen Grunderkrankung sowie Sterbe- und Trauerbegleitung umfasst. Sie beschränkt sich hierbei nicht auf bestimmte Krankheitsentitäten, sondern widmet sich allen Patienten mit weit fortgeschrittenen, fortschreitenden, inkurablen Erkrankungen. Patienten mit Tumorerkrankungen stellen die größte Behandlungsgruppe dar (Hartenstein 2005).

1.2 Handlungsfelder Palliativmedizin und Onkologie

Im Bereich der Krebstherapie überschneiden und ergänzen sich palliativmedizinische und onkologische Handlungsansätze. Die onkologische Tumorthherapie umfasst operative Verfahren, Strahlentherapie, Radiotherapie und die Anwendung von Arzneimitteln wie z.B. zytoreduktive Chemotherapien.

In kurativen Therapieansätzen wird versucht, eine vollständige und dauerhafte Remission zu erreichen. Ein Patient nimmt hierfür potentiell schwerwiegende therapiebedingte Nebenwirkungen in Kauf. In Abhängigkeit von den applizierten Substanzen können sich akute Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen, septische Infektio-

nen, Nausea, Emesis, Diarrhoe, Mukositis oder Organschädigungen ergeben, ggfs. mit der Notwendigkeit der stationären Behandlung. Spätfolgen können sich durch das Auftreten von Zweitmalignomen oder durch Organschäden (z.B. durch Neuro-, Nephro- oder Kardiotoxizität) äußern. Die eventuell resultierenden stationären Krankenhausaufenthalte und Nebenwirkungen sind in der Palliativversorgung vor dem Hintergrund einer begrenzten Lebenszeit zu berücksichtigen (Aulbert 2007).

Im Vordergrund palliativmedizinischer Behandlung steht eine effektive Symptomkontrolle, z.B. von Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue, Obstipation, jedoch auch Ängsten, Unruhezuständen oder Depressionen in der letzten Lebensphase.

1.3 Tumortheraeutische Verfahren in der Palliativmedizin

Tumorspezifische Verfahren umfassen sowohl lokale als auch systemische Therapien. Lokale Verfahren sind z.B. Operationen, die Strahlenbehandlung oder lokoregionale Chemotherapie. Hinzu kommen interventionelle und radiologische Maßnahmen (Kloke 2008). Die systemische Pharmakotherapie umfasst die zytostatische Chemotherapie, hormonelle und immunologische Verfahren oder die *Targeted Therapies*. Konventionelle Zielkriterien der Tumorthherapie erfassen Parameter wie Remissionszeit und Tumorgröße. Es wird hier differenziert zwischen dem Grad der Remission, einem stationären Verhalten und der Progression eines Tumors in Relation zur Zeit (siehe Tab. 1). Messbare Veränderungen der Tumorausdehnung können mit einer Veränderung der subjektiv empfundenen Symptome korrelieren. Die Erfolge von Tumortherapien werden seit Mitte der 1990er Jahre auch anhand von Kriterien wie Lebensqualität (*QoL*) und klinischer Besserung (*Clinical Benefit Response*) oder der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (*Time to Deterioration*) beschrieben. Diese können auch ohne nachweisbare Tumorgrößenreduktion auftreten (siehe Kapitel 1.6). In palliativmedizinischen Behandlungskonzepten stehen der Erhalt oder die Wiederherstellung bestmöglicher Lebensqualität im Vordergrund. Die beschriebenen, eher am klinischen Verlauf orientierten Erfolgskriterien onkologischer Tumortherapien machen deutlich, dass sich Ziele onkologischer und palliativmedizinischer Therapiekonzepte überschneiden können.

Tab. 1 An der Tumorgroße orientierte Therapieerfolgskriterien (modifiziert nach Preiß et al. 2008, S.384)

Komplette Remission	vollständige Rückbildung sämtlicher nachweisbarer Tumormanifestationen für mindestens einen Monat
Kontinuierlich komplette Remission	Remission, die länger als zehn Jahre andauert
Partielle Remission	Rückgang aller Tumorparameter um mehr als 50% durch zwei mehr als einen Monat auseinanderliegende Untersuchungen bestätigt
Stationäres Verhalten	Rückbildung der Tumorherde um weniger als 50% bzw. kein weiteres Tumorwachstum
Kein Ansprechen	keine Größenänderung oder < 50% Rückgang aller messbaren Tumorparameter
Progression	> 25% Zunahme der messbaren Tumorparameter oder Neumanifestationen
Rezidiv	erneute Tumormanifestation nach Erreichen einer kompletten Remission

1.4 Neuentwicklungen und Therapieoptionen

Neue Erkenntnisse der spezifischen Arzneimittelforschung in den Bereichen der zellulären Signaltransduktion und Apoptoseregulation sorgen für eine zunehmende Fülle an tumorspezifischen, größtenteils nicht zytotoxischen Substanzen. Aufgrund eines im Vergleich zu konventionellen Zytostatika veränderten, zumeist moderaten Nebenwirkungsspektrums und einer häufig einfachen peroralen Applikation kommen diese Substanzen zunehmend auch bei Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zur Anwendung (Junker 2002; Kris et al. 2003; Shepherd et al. 2005).

Die als *Targeted Therapies* angewandten Substanzen sind durch besondere Eigenschaften charakterisiert. Sogenannte *Small Molecules* blockieren Signalkaskaden in der Tumorzelle z.B. über die Hemmung intrazytoplasmatischer Tyrosinkinasen. Größere Moleküle, z.B. monoklonale Antikörper, hemmen wachstumsrelevante Rezeptoren oder ihre Liganden. Sie weisen häufig selektive Wirkungen gegen spezifische, in der Tumorzelle überexprimierte Moleküle auf.

Auch bei konventionellen zytostatischen Chemotherapeutika konnten Verbesserungen der Toxizität und Vereinfachungen bei der Applikation erzielt werden. Allerdings beinhaltet der nichtselektive Eingriff in die Zellteilungsvorgänge aller sich teilender Körperzellen weiterhin ein entsprechendes Nebenwirkungsspektrum. In klinischen Therapieentscheidungssituationen bei inkurabel und fortgeschritten erkrankten Patienten sind demnach zahlreiche Faktoren zu berücksichtigen.

1.5 Entscheidungsfindung

Die therapeutische Entscheidungsfindung basiert einerseits auf der ärztlichen Indikationsstellung, welche durch Therapieziele und Risiko-Nutzen-Relation bestimmt wird, und andererseits auf der Zustimmung des informierten Patienten (Neitzke 2008). Als übergeordnete ethische Prinzipien in der Medizin bei Therapieentscheidungen werden zum Beispiel Autonomie, Nonmaleffizienz, Benefizienz und Gerechtigkeit unterschieden (Beauchamp und Childress 2009). Bei der Behandlung schwerstkranker und sterbender Menschen und anderer vulnerabler Patientengruppen wie Kinder, älterer Patienten oder Palliativpatienten können sich Konfliktsituationen ergeben, in denen solche Prinzipien in besonderer Weise miteinander abgewogen werden müssen. In der letzten Lebensphase ist das Prinzip der Nonmaleffizienz gegenüber den Inhalten von Benefizienz oder Autonomie besonders zu berücksichtigen (Müller-Busch 2005).

Besonderheiten in der medizinischen Entscheidungssituation wurden 2009 von Rüger et al. im Bezug auf Palliativpatienten untersucht. Sie sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst und hinsichtlich ethischer, medizinischer und ökonomischer Be-

deutung gegliedert worden. Das individuelle Profil der Patienten wird hier unter medizinischen Aspekten als zentraler Punkt benannt.

Tab. 2 Aspekte der Entscheidungsfindung (modifiziert nach Rügger et al. 2009, S.30)

Ethische Prinzipien nach Beauchamp und Childress	<ul style="list-style-type: none"> - Autonomie - Nonmaleffizienz - Benefizienz - Gerechtigkeit
Medizinische Aspekte	<p>Profil des Palliativpatienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsverarbeitung und -verständnis - Entscheidungen und Vorbereitungen im Hinblick auf die letzte Lebensphase - Prognose - Priorisierung im <i>Palliative-Care</i>-Kontext: Symptome (multidimensional: körperlich, emotional, sozial, spirituell) - Nebenwirkungsprofil der Chemotherapie, Abschätzung gemäß bekannten Toxizitätskriterien <p>Klare Ziele definieren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomlinderung bei symptomatischen Patienten - Symptomprävention: Stabilisierung, Verlangsamung des Tumorwachstums - Zeit bis zur Tumorprogression verlängern: Zeit gewinnen
Ökonomische Aspekte	<ul style="list-style-type: none"> - Ressourcenallokation - Alternativen - Gesundheitspolitische Priorisierung - <i>Futility</i>-Debatte (vgl. 5.4, S.69) - Wirtschaftlichkeit: Kosten-Nutzen Relation

1.6 Einsatz von tumorspezifischen Substanzen zur Symptomkontrolle

Die in der Onkologie eingesetzten tumorspezifischen Substanzen und Chemotherapeutika wurden in teils randomisierten Studien ausführlich auf Wirkungen und Nebenwirkungen untersucht. Symptomkontrollierende Effekte von Chemotherapien bei Tumorerkrankungen konnten mehrfach als Begleiterscheinung einer Tumortherapie erfasst werden. Weiterhin steht die Symptomkontrolle bei Palliativpatienten jedoch selten im Vordergrund klinischer Untersuchungen im Sinne eines primären Studienendpunktes. Laut Ohorodnyk et al. 2009 wurde der Aspekt *Clinical Benefit*, welcher 1997 von Burris et al. in einer Studie zum Pankreaskarzinom eingeführt wurde (siehe Tabelle 3), mit zunehmender Häufigkeit als primärer, sekundärer oder tertiärer Studienendpunkt gewählt. Der Begriff *Clinical Benefit* ist bisher nicht einheitlich definiert. Nach Ohorodnyk war in nur 28 Prozent der Studien (im Zeitraum 1997 - 2008 insgesamt 71 Studien) ein patientenorientierter Benefit im Sinne eines positiven Symptomverlaufs gemeint. Hingegen definierten 72 Prozent der Autoren tumormetrische Parameter als *Clinical Benefit*. Die in Tabelle 3 vorgestellten Studien zum Einsatz tumorspezifischer Therapien (Chemotherapeutika oder *Targeted Therapies*) bei fortgeschrittenen Tumorstadien zeigen Beispiele, bei denen Aspekte der Lebensqualität als primärer oder sekundärer Studienendpunkt definiert wurden. Die nachstehend vorgestellten Untersuchungen befassen sich mit dem Einsatz moderner Therapeutika bei verschiedenen Tumorentitäten. Die Auflistung fokussiert Studienendpunkte wie *QoL* oder therapieassoziierten Einfluss auf Krankheitssymptome und ist chronologisch geordnet.

Tab. 3 Aspekte der Lebensqualität als Studienendpunkt

Studie	Primärer Studienendpunkt	Sekundärer Studienendpunkt	Resultate
NSCLC			
Gefitinib vs. Cisplatin/Docetaxel bei NSCLC (Mitsudomi et al. 2010)	Progressionsfreies Überleben	Ansprechrate, Gesamtüberleben; (Tertiäre Studienendpunkte: metrische Stabilisierung, Sicherheit, mutations-spezifisches Überleben)	Medianes progressionsfreies Überleben Gefitinib vs. Cisplatin/Docetaxel (9,2 Monate vs. 6,3 Monate); Ansprechrate (62,1% vs. 32,2%); Gesamtüberleben ausstehend, metrische Stabilisierung Gefitinib vs. Cisplatin/Docetaxel: 93,1% vs. 78,0%; Toxizität je Gruppe > 10% der Fälle
NSCLC			
Gefitinib vs. Carboplatin/Paclitaxel (Mok et al. 2009)	Progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben, Ansprechrate, Symptomreduktion, <i>QoL</i> , Toxizität	Progressionsfreies Einjahresüberleben Gefitinib vs. Carboplatin/Paclitaxel: 24,9% vs 6,7%. Gesamtüberleben ausstehend; Ansprechrate Gefitinib vs. Carboplatin/Paclitaxel 43,0% vs. 32,2%. Verbesserte <i>QoL</i> unter Gefitinib; ähnliche Symptomreduktionsrate; geringere Toxizitätsrate, jedoch Vorkommen stärkerer Ausprägung unter Gefitinib

Nierenzellkarzinom

Sunitinib vs. Interferon-alfa (Motzer et al. 2007)	Progressionsfreie Überlebenszeit	Ansprechrate, Gesamtüberlebenszeit, <i>Outcome</i> („ <i>health related QoL</i> “)	Progressionsfreies Überleben Sunitinib vs. Interferon-alfa (11 Monate vs. 5 Monate); Ansprechrate Sunitinib vs. Interferon-alfa (31% vs. 6%); signifikant verbessertes <i>Outcome</i> („ <i>health related QoL</i> “) in der Sunitinib-Gruppe
--	----------------------------------	--	---

NSCLC

Therapie mit Gefitinib (Chi Wu et al. 2007)	„ <i>Symptomatic response</i> “ (Schmerz, respiratorisches Defizit, ZNS-Störung, Gewicht), Gesamtüberleben, Toxizität	unter Gefitinib metrische Stabilisierung für 77% der Fälle; für 45% der Patienten positiver Effekt auf Symptomkontrolle; Tumoransprechen bei 32% der Patienten; mittleres progressionsfreies Überleben 9 Monate, Gesamtüberleben 15 Monate; geringe Toxizität
---	---	---

NSCLC

Erlotinib vs. Placebo (Bezzak et al. 2006)	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (Dyspnoe, Husten, Schmerz) „ <i>Physical function and global QoL</i> “.	Zeit (Monate) bis zur klinischen Verschlechterung der Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerz (4,7 vs. 2,9; 4,9 vs. 3,7; 2,8 vs. 1,9); Verbesserung von <i>QoL</i> unter Erlotinib: „ <i>physical function</i> “ (31% vs. 19% der Fälle), „ <i>global QoL</i> “ (35% vs. 26% der Fälle)
--	--	--

SCLC

<i>Best Supportive Care</i> (BSC) vs. Kombination Topotecan/BSC (O'Brien et al. 2006)	Gesamtüberlebenszeit	QoL-Benefit: ("QoL-deterioration, symptom control")	Medianes Gesamtüberleben: Topotecan/BSC vs. BSC (25,9 Wochen vs. 13,9 Wochen); signifikant verlängerte Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und verbesserte Symptomkontrolle unter Topotecan/BSC
---	----------------------	---	--

Prostatakarzinom

Docetaxel/Estramustin vs. Mitoxantron/Prednison (Berry et al. 2006)	Symptomkontrolle („pain palliation“), „global QoL“	klinische Wirksamkeit, Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreie Überlebenszeit	kein signifikanter Unterschied bezüglich „global QoL“ oder Schmerzmanagement. Verlängertes medianes Gesamtüberleben unter Docetaxel/Estramustin vs. Mitoxantron/Prednison (17 Monate vs. 15 Monate)
---	--	---	---

NSCLC

Erlotinib vs. Placebo (Shepherd et al. 2005)	Gesamtüberlebenszeit	Progressionsfreies Überleben, Ansprechrate und -dauer, Toxizität, QoL	Medianes Überleben: Erlotinib vs. Placebo (6,7 Monate vs. 4,7 Monate); progressionsfreies Überleben: Erlotinib vs. Placebo (2,2 Monate vs. 1,8 Monate); Toxizität: in 5% der Fälle Abbruch der Erlotinibtherapie; QoL-Verbesserung für 40% der Erlotinib-Gruppe (Einfluss auf Husten, Dyspnoe und Schmerz)
--	----------------------	---	--

NSCLC

Gefitinib (Kris et al. 2003)	Metrisches Tumoransprechen, Symptomverbesserung	Gesamtüberleben, Toxizität, QoL	Symptomverbesserung bei bis zu 43% der Fälle; hingegen radiologisches Ansprechen bei 12% der Patienten; Gesamtüberleben nach 1 Jahr 25%
---------------------------------	---	---------------------------------	---

Ovarialkarzinom

Erwartungen, Outcome und Kosten palliativer Chemotherapien (Doyle et al. 2001)	Patientenerwartungen, objektivierbares Ansprechen (metrisches Ansprechen, Gesamtüberlebenszeit, QoL, Toxizität), Kosten		65% der Patientinnen erwarteten Lebensverlängerung, 42% erwarteten Heilung; metrisches Tumoransprechen 26%; mediane Überlebenszeit 11 Monate; QoL-Verbesserung („ <i>global function</i> “ 52%, „ <i>emotional function</i> “ 62%). Toxizität (3.-4.Grades nach WHO) für 63% der Fälle
---	---	--	--

Pankreaskarzinom

Gemcitabin vs. mit 5-FU (Burriss et al. 1997)	Klinischer Benefit (Schmerzintensität / Analgetikaverbrauch, Karnofsky-Index, Gewicht)	Überlebenszeit, Ansprechrate, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung	klinischer Benefit Gemcitabin-Gruppe vs. 5-FU-Gruppe: 23,8% vs. 4,8% der Fälle; mediane Überlebenszeit von 5,65 Monaten vs. 4,41 Monate; Zeit bis zur klinischen Verschlechterung Gemcitabin-Gruppe vs. 5-FU-Gruppe: 9 Wochen vs. 4 Wochen
--	--	--	--

Prostatakarzinom

Mitoxantron/ Prednison vs. Predni- son- Mono- therapie (Tannock et al. 1996)	Symptomkont- rolle („ <i>palliative</i> <i>response</i> “) für das Symptom Schmerz	Analgetika- reduktion, The- rapieansprech dauer, Ge- samtüberleben	erfolgreiche Mitoxantron/Prednison vs. Pred- nison-Monotherapie (29% vs. 12% der Patienten); Reduktion von Analgetika und gebesserte Schmerzsymptomatik; kein ver- längertes Gesamtüberleben
--	--	--	--

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden prospektiven Fallstudie war es, den Stellenwert tumorspezifischer Therapien in primär palliativmedizinischen Therapiekonzepten im fallbezogenen Kontext zu analysieren. Dabei sollten der zugehörige Entscheidungsfindungsprozess sowie die individuellen, psychosozialen und klinischen Begleitumstände der Anwendung mitberücksichtigt werden.

Im Einzelnen ging es um die folgenden Fragen:

- Kann die Symptomkontrolle durch Therapien mit tumormodifizierenden Substanzen für Palliativpatienten verbessert und ein klinischer Benefit erzielt werden?
- Wie groß ist der Aufwand an zeitlichen Ressourcen für den Patienten?
- Wie ist die Relation von Überlebenszeit und dem für die Therapie zu erbringenden Zeitaufwand?
- Wie groß sind die Kosten für die tumormodifizierenden Therapien?
- Wie ist der Entscheidungsfindungsprozess durch Ärzte gestaltet, welche Faktoren nehmen Einfluss?

In einem ersten Schwerpunkt sollte die Dokumentation von Auswirkungen der Medikation auf Symptomlast und Lebensqualität der Patienten erfolgen. Konkrete Fragen hierzu lauteten: Kann durch Hinzunahme konventioneller Zytostatika oder *Targeted Therapies* im palliativmedizinischen Setting die Symptomkontrolle von Palliativpatienten verbessert werden? Wie viel Zeit kostet die Durchführung dieser Therapie den Patienten in Relation zur verbleibenden Lebenszeit (Diagnostik, Durchführung, Behandlung von Nebenwirkungen/Komplikationen, Wegstrecken)? Wie viel Mehrkosten entstehen durch diese Therapie?

In einem zweiten Schritt sollten die Begleitumstände der Anwendung, insbesondere die zugrunde liegenden ärztlichen Entscheidungskriterien, beschrieben und analysiert werden. Ziel war es, neben der onkologischen bzw. palliativmedizinischen Therapieindikation (behandlungsbedürftiges Tumorleiden bzw. behandlungsbedürftiges

Symptom) den Einfluss von patientenbezogenen Faktoren wie dem sozialen Umfeld und Medikamenteneigenschaften in die Therapieentscheidung zu ermitteln.

3. Methodik

3.1 Überblick

In der vorliegenden prospektiven Fallstudie wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren (3/2007 bis 3/2009) alle Patienten begleitend untersucht, die auf der Palliativstation der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) eine tumorspezifische Therapie erhielten oder bei denen eine solche Anwendung konkret in Erwägung gezogen wurde. Die Veränderungen der Symptomlast sind hierbei durch wiederholte Akteneinsicht sowie Befragung der Patienten erfasst worden. Darüber hinaus sind die ärztlich relevanten Entscheidungsfindungsprozesse mithilfe eines Fragebogens dokumentiert und analysiert worden.

Die Indikationsstellung, Einleitung, Überwachung und Nachsorge der zu beobachtenden Therapie erfolgte inhaltlich und personell unabhängig von der vorliegenden Untersuchung.

3.2 Ethikvotum

Der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung wurde mit Votum vom 02.10.2007 der Ethikkommission zugestimmt.

3.3 Datenerfassung

Die Erfassung der Patientendaten sowie sämtlicher Umgebungsinformationen erfolgte sowohl anhand semistrukturierter Interviews mit den Patienten als auch durch Gespräche mit Familienangehörigen und nahe stehenden Bezugspersonen, wenn hierzu eine Zustimmung der Patienten vorlag. Die Dokumentation wurde anhand von eigens von der Untersucherin für die Studie konzipierten Erhebungsbögen (siehe Anhang 8.1) komplettiert. Nach den semistrukturierten Interviews erfolgte die Dokumentation der fallspezifischen Krankheitsverläufe. Im ersten Schritt wurde die klinische Ausgangssituation (Tumorentität, Stadium, Manifestation, Symptomlast) zum

Zeitpunkt der Therapieinitiierung beschrieben. Zudem wurden der AZ nach Karnofsky, Mobilität, Schmerzintensität mithilfe NRS und der Aspekt der Entlassbarkeit in die häusliche Umgebung als Surrogatparameter eines Therapieansprechens benannt. Durch die Verwendung des „minimalen Dokumentationssystems“ MIDOS (siehe 3.7), konnte die subjektiv empfundene Symptomlast erfasst werden. Die genaue Dokumentation der Symptome zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung lieferte Grundlagen für die Erfassung von Veränderungen der Intensität eines Symptoms im Verlauf. Es erfolgte wiederholt Einsicht in die Patientenakten, um Informationen zur Krankengeschichte und über den weiteren Krankheitsverlauf sowie Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen der Therapie zu erhalten. Die erfassten Merkmale wurden zunächst wöchentlich, dann monatlich beschrieben, bis es zum Abbruch der Therapie oder dem Erhebungsende kam. Die fallspezifischen Abbruchkriterien wurden jeweils dokumentiert.

Durch den Austausch mit dem behandelnden Team der Station, welches Ärzte, Psychologen, Pflegende und Sozialarbeiter umfasst, sowie mit Hilfe von Hausärzten oder Pflegekräften, welche die Patienten im ambulanten Bereich betreuten, konnten ergänzende Informationen gewonnen werden. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und vor öffentlichem Zugriff geschützt verwahrt. Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv. Die mittels Erhebungsbögen (siehe Anhang 8.1) gewonnenen Informationen und die Daten aus den MIDOS-Bögen (siehe Anhang 8.3) wurden gesichtet und je in eine Tabelle zur Falldarstellung eingearbeitet, thematisch kategorisiert und chronologisch geordnet (vgl. 4.4, S.34). Die Texte aus den Freitextfeldern der MIDOS-Bögen wurden auf zusätzliche Informationen hin überprüft und in die Auswertung mit einbezogen.

3.4 Palliativstation der Universitätsklinik Göttingen

Die Abteilung Palliativmedizin der Universität Göttingen gehört als eigenständige Abteilung zum Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin. Sie gliedert sich in den stationären Bereich mit einer 10-Betten Palliativstation und den ambulanten Bereich mit dem Ambulanten Palliativdienst, mit dem Angebot der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung und einer Tagesklinik.

Das Behandlungsziel für die stationär behandelten Patienten ist die Entlassung in die häusliche Umgebung nach einer klinischen Stabilisierung im multiprofessionellen Behandlungskonzept, sofern die klinischen und individuellen Bedingungen dies zulassen. Das interdisziplinär ausgerichtete Palliativzentrum kooperiert eng mit Haus- und Fachärzten, ambulanten Pflegediensten, Hospizen, stationären Pflegeeinrichtungen sowie anderen Krankenhäusern und in Organisationsstrukturen wie dem *Runden Tisch Palliativmedizin und Hospizarbeit*, dem *Comprehensive Cancer Center* Göttingen (G-CCC), oder dem Palliativstützpunkt Göttingen.

3.5 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die im Rahmen einer Behandlung auf der Palliativstation der Universitätsmedizin Göttingen eine tumorspezifische Therapie erhielten oder bei denen dies konkret in Erwägung gezogen wurde, wurden in die Verlaufsbeobachtung mit einbezogen. Voraussetzung war die freiwillige Teilnahme nach einem Aufklärungsgespräch und dem schriftlichen Einverständnis durch den Patienten.

3.6 Aufbau und Inhalt der Patientenbefragungen

Die Befragung der Patienten erfolgte anhand eines semistrukturierten Interviews. Im Vorlauf wurde ein Katalog abzufragender Themengebiete erstellt, um vergleichbare Basisinformationen zu ermitteln (siehe Anhang 8.1). Der Erstkontakt zwischen dem Interviewer (Untersucherin) und den Patienten erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthaltes auf der Palliativstation. Der weitere Kontakt gestaltete sich anhand von Telefonaten mit den Patienten oder Angehörigen, vereinbarten Treffen bei erneuten Krankenhausaufenthalten (stationären oder ambulanten Weiterbehandlungen, Kontrolluntersuchungen, Konsultationen) und Besuchen im *Hospiz an der Lutter* in Weende, Göttingen.

Zum Zeitpunkt der Einleitung einer Tumortherapie innerhalb der palliativmedizinischen Behandlung wurden folgende Merkmale erfasst:

1. Name, Patientenalter (durch Nummernvergabe pseudonymisiert)
2. Wohnort (Entfernung zum Klinikum/Anfahrtszeiten)
3. Familienstand, Angehörige und Bezugspersonen
4. Allgemeine Versorgungssituation/Ressourcen für anvisierte Entlassung in die häusliche Umgebung
5. Körperliche Untersuchungsbefunde der abteilungsbezogenen Aufnahmeuntersuchung entsprechend der Aktendokumentation
6. Allgemeinzustand
7. Fragebogen: Minimales Dokumentationssystem für Palliativpatienten MIDOS zur Selbsteinschätzung von Symptomen und Befinden (siehe Anhang 8.3)
8. Angewandte tumorspezifische Therapie und Dosierungsschema
9. Anvisierte Therapieziele aus Patienten- und Arztperspektive.

3.7 Minimales Dokumentationssystem (MIDOS)

Das „Minimale Dokumentationssystem“ MIDOS wird seit 2000 im Rahmen der jährlichen Hospiz- und Palliativerhebung HOPE zur Qualitätssicherung angewandt. MIDOS beinhaltet einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung von Symptomen durch den Patienten (siehe Anhang 8.3). Bei nur geringem Zeitaufwand für den Patienten werden Symptome wie Schmerz, Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung, Luftnot oder Schwäche sowie Faktoren wie Angst und Allgemeinbefinden situationsbezogen und authentisch abgefragt (Radbruch et al. 2000). MIDOS stellt subjektiv wahrgenommene Symptomausprägungen anhand vierstufiger Skalen (keine, leichte, mittlere oder starke Beschwerden) semiquantitativ dar. Die einfach kategorisierten Skalen können von Palliativpatienten leichter ausgefüllt werden als die visuellen Analogskalen, welche beispielsweise in der *Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) zur Erfassung von Symptomintensitäten bei Tumorpatienten verwendet werden (Bruera et al. 1991).

3.8 Erfassung des Symptomverlaufes

Der klinische Verlauf der Symptome wurde in drei Schritten dokumentiert. Vorangehend erfolgte eine Beschreibung der Patienten zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung anhand folgender Aspekte:

- Entität und Tumorstadium
- Bisherige Behandlung
- Klinische Problembereiche
- AZ nach Karnofsky (siehe Anhang 8.2)
- Entlassbarkeit in das häusliche Umfeld.

Die Symptomverläufe wurden ab dem Beginn der Tumorthherapie innerhalb der palliativmedizinischen Behandlung verfolgt und dokumentiert. In zwei Fällen erfolgte die Initiierung der Tumorthherapie bereits vor dem Erstkontakt mit dem Interviewer. Die retrospektive Datenermittlung erfolgte hier ebenfalls anhand eines semistrukturierten Interviews und der Verwendung von Angaben und Daten aus der Krankenaktendokumentation. Betrachtet wurde der Beginn der tumorspezifischen Therapie hinsichtlich akuter Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitsreaktionen. Im zeitlichen Verlauf erfolgte die Erfassung der Symptome nach einer Woche, nach zwei Wochen, nach einem Monat und weiter in monatlichen Abständen.

Zum Ende der tumorspezifischen Therapie wurden die Abbruchkriterien für diese Behandlung erfasst und dokumentiert. Die bei der ersten Kontaktaufnahme gewonnenen Informationen zur Symptomkonstellation und Stärke der Symptome dienten einer Darstellung der für den Patienten subjektiv im Vordergrund stehenden Symptomlast.

3.9 Kriterien für den Therapieerfolg

Zur Bewertung des Therapieerfolges der Anwendungen mit tumorspezifischen Substanzen wurden Kriterien gewählt, welche die Lebensqualität der Patienten erfassen. Folgende Aspekte flossen in die Evaluation der Anwendungen mit ein:

- Linderung/Kontrolle tumorassoziierter Symptome (klinischer Benefit)
- Entlassbarkeit der Patienten in die häusliche Umgebung
- Nichtfortschreitender Progress der Tumorerkrankung
- Psychosoziales Wohlbefinden.

Der Begriff „klinischer Benefit“ wurde dabei als positiver Einfluss der tumormodifizierenden Substanz auf die Symptomkontrolle definiert.

3.10 Erfassung von Zeitaufwand vs. Lebenszeit

Es wurde die Zeitspanne vom Beginn der Anwendung der tumorspezifischen Therapie bis zum Ende dieser Therapiemaßnahme ermittelt. Abbruchkriterien waren das Versterben der Patienten, das Ende der Untersuchung oder therapielimitierende Faktoren wie nicht zu tolerierende Toxizität oder eine starke Reduktion des Allgemeinzustandes der Patienten. Die Überlebenszeit ist somit ab dem Initiierungszeitpunkt der Tumorthherapie innerhalb der palliativmedizinischen Behandlung gemessen worden. Erhebungsende war der 31.03.2009. Nach Beendigung der Therapie wurde der durch die Therapieanwendungen für die Patienten entstehende zeitliche Aufwand mit der verbleibenden Lebenszeit in Relation gesetzt. Hierbei wurde das hohe Maß an Relativität und Spekulation in dieser Bewertung in der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt. Ein Vergleich der Studienpatienten mit anderen Patienten der Palliativstation (im Sinne einer Kontrollgruppe) wurde nicht durchgeführt.

3.11 Erfassung der Kosten

Anhand der Patientenakten und eventueller Medikations- und Dosierungspläne erfolgte die Berechnung der Kumulativdosis der applizierten Medikamente und daraufhin die Ermittlung der jeweiligen Therapiekosten (Kosten der applizierten tumormodifizierenden Substanz) anhand der „Roten Liste 2008“. Angegeben wurden die Ge-

samtkosten der jeweiligen Substanz für jeden Patientenfall sowie der täglich anfallende Betrag an Therapiekosten.

3.12 Erfassung der Entscheidungskriterien aus ärztlicher Perspektive

Neben den klinischen und therapiebezogenen Faktoren wurde auch deren medizinische Bewertung im Rahmen der ärztlichen Entscheidungsfindung ermittelt. Hierfür wurde der indikationsstellende Arzt befragt. Anhand eines von der Untersucherin eigens für die Untersuchung angefertigten Kurzfragebogens (siehe Anhang 8.4), bestehend aus zwölf Fragen, wurden relevante Therapieentscheidungskriterien erfasst. Abgefragt wurde, ob die eingesetzten Therapien nach Wissensstand des behandelnden Mediziners als onkologische Standardindikation für die vorliegende Erkrankung galten. Es folgte die Prüfung einflussnehmender Faktoren, wie rascher Progresses der Erkrankung oder intensive Vorbehandlungen (z.B. Poly-, Radio- oder Hochdosis-Chemotherapie), als relevante Kriterien in der Entscheidungsfindung. Es wurde ermittelt, welche Rolle das Patientenalter, der Allgemeinzustand (nach Karnofsky) oder mögliche Komorbiditäten bei der Entscheidung einnahmen. Weiterhin wurden Wünsche der Patienten oder Angehöriger, die Rolle des sozialen Umfeldes und eventuell zu erwartende Probleme bei der Medikamentenapplikation erfasst. Die Relevanz der Therapiekosten sowie Vorerfahrungen bezüglich ähnlicher Situationen bei der Therapieentscheidung wurden von den behandelnden Ärzten subjektiv bewertet.

4. Resultate

4.1 Fallzahlen und Patientencharakteristika

In der vorliegenden prospektiven Fallstudie wurden im Zeitraum von 03/2007 bis 03/2009 zwölf Patienten (5 Männer und 7 Frauen) in die Untersuchung mit einbezogen. Das Alter der Patienten lag zwischen 32 und 79 Jahren (Median: 61 Jahre). Hierbei wurde jeweils das Alter zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung vermerkt. Allen Patienten gemeinsam war ein weit fortgeschrittenes, inkurables Tumorleiden; hierbei waren Tumorentität sowie die Manifestation der Erkrankung variabel. In elf Fällen kam es zur Anwendung einer tumormodifizierenden Substanz mit dem Ziel der Symptomkontrolle. Die Dauer der Anwendung tumorspezifischer Therapien umfasste Zeitspannen von fünf Tagen über mehrere Monate bis hin zu drei Jahren und drei Monaten zum Ende des Erhebungszeitpunktes. Es ist hier zu berücksichtigen, dass die Therapieanwendung in einem Fall (Fall 2) bereits vor Beginn des Untersuchungszeitraums begonnen wurde. In einem anderen Fall wurde eine tumorspezifische Therapie konkret in Erwägung gezogen, kam jedoch nach Abwägung aller Aspekte nicht zur Anwendung.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über demografische Charakteristika der Patienten. Es wurden das Geschlecht, das Alter, die zugrunde liegende Erkrankung und die führenden Symptome vermerkt.

Tab. 4 Patientencharakteristika und demografische Basisdaten

		n = 12
Alter	32 - 79 Jahre Median = 61 Jahre	
Geschlecht	Weiblich	7
	Männlich	5
Erkrankung	Bronchialkarzinom	3
(Mehrfachnennungen möglich)	Nierenzellkarzinom	3
	Hepatozelluläres Karzinom	2
	Mammakarzinom	3
	Malignes Gliom (nicht eindeutiges Grading)	1
Führende Symptome	Schmerzen	8
(Mehrfachnennungen möglich)	Fatigue	6
	Dyspnoe	6
	Hustenattacken	2
	Übelkeit/Erbrechen	4
	Obstipation/Ileus	1
	Inkontinenz	1
	Parästhesien	1
	Delirantes Syndrom	1
Karnofsky	20 - 30%	4
	30 - 40%	4
	40 - 50%	4
Überlebenszeit ab Studieneinschluss	≤ 3 Monate	7
	≥ 6 Monate	3

4.2 Eingesetzte Tumorthérapien

Die bei den Studienpatienten eingesetzten Substanzen werden in der folgenden Übersicht hinsichtlich ihrer generellen Einsatzmöglichkeiten und ihrer bekannten Nebenwirkungen beschrieben. Es soll die Einordnung in übergeordnete Substanzklassen ermöglicht und das potentielle Nebenwirkungsspektrum der Pharmaka benannt werden, um den möglichen Einfluss auf die stattgehabten Entscheidungsfindungsprozesse eruieren zu können. Einige der Patienten erhielten mehr als eine der beschriebenen Substanzen im Verlauf der Untersuchung.

Tab. 5 Unerwünschte Wirkungen (UW) (Auswahl) eingesetzter Substanzen (Rote Liste 2008)

Anastrozol	Anwendung: u.a. metastasiertes Mamma-Ca UW: u.a. Hitzewallungen, Alopezie, Cephalgie, Arthralgien
Capecitabin	Anwendung: u.a. Kolorektales Ca, Mamma-Ca, Magen-Ca. UW: u.a. Ödeme der unteren Extremität, Hand-Fuß-Syndrom, Cephalgie, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Vertigo, Schlaflosigkeit, Dehydrierung
Erlotinib	Anwendung: u.a. NSCLC, Pankreas-Ca UW: u.a. Exanthem, Pruritus, Diarrhoe, Emesis, Husten, Konjunktivitis, Stomatitis, Bauchschmerzen, Fatigue, Anorexie
Gemcitabin	Anwendung: u.a. Blasen-Ca, NSCLC, Mamma-Ca, Ovarial-Ca, Pankreas-Ca UW: u.a. Fieber, Schüttelfrost, Cephalgie, Dorsalgien, transienter Transaminasenanstieg, Lungenödem, periphere Ödeme
Goserelin	Anwendung: u.a. Mamma-Ca, Prostata-Ca, Endometriose, Myome

	UW: u.a. Libidoverlust, Impotenz, Hodenatrophie, Hyperhidrose, Arthralgien
Liposomales Cytarabin	Anwendung: u.a. Meningeosis lymphomatosa oder leucaemica UW: u.a. akute Lungentoxizität, Lungenödem, ARDS, Pankreatitis, Ulzera, Darmnekrose, Ösophagitis, Cholestase, Keratitis, Neurotoxizität, Arachnoiditis
Sorafenib	Anwendung: u.a. Leberzell-Ca, fortgeschrittenes Nierenzell-Ca. UW: u.a. Lymphopenie, Hypophosphatämie, Blutungen, Hypertonie, Diarrhoe, Emesis
Sunitinib	Anwendung: u.a. GIST, fortgeschrittenes Nierenzell-Ca UW: u.a. Anämie, Cephalgie, Geschmacksstörungen, Hautverfärbungen, Emesis
Temozolomid	Anwendung: u.a. maligne Gliome UW: u.a. Obstipation, Cephalgie, Vertigo, Geschmacksanomalien, Parästhesie
Temsirolimus	Anwendung: u.a. Nierenzell-Ca UW: u.a. Anämie, Übelkeit, Exanthem, Anorexie, Ödeme, Asthenie

4.3 Therapieziele

In den semistrukturierten Interviews von Patienten und Ärzten erfolgte die Erfassung der jeweils erhofften Therapieziele aus der Therapeuten- und Patientenperspektive. In Tabelle 6 werden jeweilige Kernaussagen gegenübergestellt (vergl. dazu auch Kapitel 5.5).

Tab. 6 Therapieziele von Ärzten und Patienten

Merkmale der Patientenaussagen	Merkmale ärztlicher Aussagen
<ul style="list-style-type: none"> • Nach Hause in die gewohnte Umgebung zurückkehren können • In das Pflegeheim zurück können • Zeit mit der Familie gewinnen • Längeres Leben • Linderung der Schmerzen • Weniger Atemnot erleiden müssen • Erhalt der Beweglichkeit, um in die Natur gehen zu können, Wunsch, am kulturellen Leben teilnehmen zu können • Fortsetzung des Studiums ermöglichen • Hoffnungen erhalten • Bereitschaft, Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten in die häusliche Umgebung entlassen können, so dass sie dort Abschied nehmen können • Aufhalten des Tumorprogresses (Zeitaspekt) • Optimierung der Symptomkontrolle • Linderung von Symptomen (z. B. Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue) • Erhalt von Lebensqualität • Hilfestellung auf dem letzten Weg

4.4 Darstellung der Krankheitsverläufe

Die Tabelle 7 bis Tabelle 18 enthalten die einzelnen Fallbeschreibungen. Besonderheiten, die z.B. den Erhebungszeitraum oder die Bedingungen der Patientenbegleitungen betreffen, sind in Anmerkungen zu den Tabellen erklärt.

Tab. 7 Fall 1

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	59 Jahre, weiblich
Tumorentität/-Stadium	Adenoides Bronchiakarzinom St. IV (Pleurakarzinose)
Tumorthherapie	Erlotinib
Bisherige Behandlung	ED 07/06, 08 - 12/06 Cisplatin/Gemcitabin, Carboplatin/Vinorelbine, 02/07 knöcherner Dekompression und Radiatio der LWS
Befunde	ossäre Metastasierung von LWK 5, Os sacrum, Caput femoris, Trochanter major; Tumoranämie
Symptome	Fatigue, Tumorschmerzsyndrom im Achsenskelett und in den unteren Extremitäten aufgrund ossärer Metastasen, Völlegefühl, Inappetenz, Übelkeit
Karnofsky	40 -50%
Mobilität	Gehen weniger Schritte mit dem Rollator möglich
Bewusstsein	wache, zu allen Qualitäten orientierte Patientin
Entlassbarkeit	eingeschränkt durch Schmerzen und Mobilisationsdefizit
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	gute Verträglichkeit von Erlotinib, keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten
Wochen 1 und 2	deutliche Verbesserung der Schmerzsituation, Aufhellung des psychischen Befindens, Mobilitätsgewinn: gute Mobilität mit dem Rollator auf der Station; Entlassung der Patientin nach Hause möglich

Monat 1	weiterhin verbesserter Allgemeinzustand der Patientin, zufriedenstellende Schmerzsituation und Mobilität
Monat 3	Patientin ist wach und gut orientiert; kreislaufstabil, keine Zyanose, keine Anämie, keine relevanten Schmerzen, Mobilität am Rollator gegeben
Monat 4	stationäre Aufnahme auf die Palliativstation aufgrund schwerer Schmerzkrisen nach Reduktion von Hydromorphon im häuslichen Umfeld
Monat 6	stationäre Aufnahme wegen substitutionsbedürftiger Anämie; Versterben der Patientin
Abbruchkriterium	Versterben der Patientin
Bewertung	Besserung der Schmerzsituation über drei Monate, Verbesserung des Allgemeinzustandes; Patientin ist entlassbar in die häusliche Umgebung

Tab. 8 Fall 2

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	38 Jahre, weiblich
Tumorentität/-stadium	malignes, intramedulläres Astrozytom (uneindeutiges Grading) Nebenbefund: Frontobasal gelegenes Meningeom
Tumorthherapie	Temozolomid
Bisherige Behandlung	04/04 ED, osteoplastische bifrontale Craniotomie mit Tumorsektion, 10/04 Radiatio von Pons und Myelon
Befunde	Myelonkompression bei intramedullärer Raumforderung

Symptome	inkomplette sensomotorische Tetraplegie, Hypästhesien und Parästhesien im Bereich von Rumpf und Extremitäten, Gangataxie, Tumorschmerzsyndrom mit stärksten neuropathischen Schmerzen bis NRS 8, passagere Blasenentleerungsstörungen und Harninkontinenz
Karnofsky	40%
Mobilität	stark eingeschränkt
Bewusstsein	wache, gut orientierte Patientin; labiles psychisches Befinden
Entlassbarkeit	Eskalation der Analgesie als Grundlage für eine Entlassung erforderlich
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	Übelkeit und Unwohlsein unter Temozolomid
01/06	Tumorprogress mit inkompletter sensomotorischer Tetraplegie; Therapiebeginn mit Temozolomid
03/06	Dekompression des Rückenmarks über eine Laminektomie HWS 2 – 4, intensive Krankengymnastik, Verbesserung von Mobilität und Kraft: Kraftgrade Musculi interossei links 3/5 (vorher 1 – 2), Musculus biceps brachii links 2 - 3/5, rechts unverändert zum Vorbefund, Musculus tibialis anterior rechts von 3/5 auf 3 - 4/5; Harninkontinenz; Teilnahme am öffentlichen Leben möglich (Kindergartenfest/Kino)
08/07	MRT zeigt keine Größenzunahme von Tumor oder Marködem
11/07 Monat 1 Beginn des Beobachtungs-	Aufnahme auf die Palliativstation zur Opioidrotation auf Levomethadon bei stärksten neuropathischen Schmerzen; ab Th1 zunehmende Hypästhesien mit Parästhesien bei inkompletter sensomotorischer Tetraplegie, NRS Arm und Hand 4 – 5,

zeitraumes	Episodenhaft bis Stärke 8; starke Einschränkung der Mobilität (meist liegende Patientin); Harninkontinenz
12/07 Monat 2	Persistenz der Schmerzintensität, Patientin empfindet nur eine sehr geringe Verbesserung ihrer Schmerzen; passagere Übelkeit und Erbrechen; starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit
02/08 Monat 4	Patientin ist wach und orientiert; deutliche Fortschritte bezüglich der neurologischen Defizite an Armen und Beinen; weiterhin Hypästhesien ab Höhe Th 3 abwärts; Kraftgrade: linker Arm 3 - 4/5, rechter Arm 4/5, linkes Bein 3/5, rechtes Bein 2/5; Harninkontinenz
04/08 Monat 6	Therapiebeginn mit Dronabinol, UW: Vertigo, Obstipation
05/08 Monat 7	kein Größenprogress des Tumors; neuropathische Schmerzen tendenziell zunehmend (NRS bis 6 - 8 in rechter Hand und rechtem Arm), Erhöhung der Opioiddosis; Patientin ist weiterhin im Rollstuhl mobil, um tägliche Ausflüge zu unternehmen
08/08 Monat 10	Patientin besucht die Rehaklinik, Verbesserung der Mobilität, Patientin kann aufstehen und mit Gehhilfen einige Schritte laufen, Patientin ist sehr zufrieden trotz Schmerzpersistenz (NRS um 4)
11/08 Monat 13	Patientin ist weiterhin teilmobil und kann mit Hilfe einige Schritte gehen
2/09 Monat 16	weitere Fortschritte der Mobilität: Patientin läuft mit geringer Unterstützung ca. 30m; Kraftgrade: linkes Bein 4/5, linker Arm 3/5; Harninkontinenz
3/09 Monat 17	kein Größenprogress des Tumors; laut Patientin Zunahme der neuropathischen Schmerzen in linkem Arm und Schulter-Nackengebiet unter der Temozolomid-Chemotherapie

Abbruchkriterium	Ende der Erhebungsphase
Bewertung	keine Verbesserung der Schmerzsymptomatik, fraglicher Einfluss auf Mobilität und Kraftgewinn

Anmerkung zu Tab. 8: Die Therapie wurde noch vor dem Beginn der Studie initiiert. Der Anfangszeitpunkt der Studie ist gekennzeichnet. Die vorangehende retrospektive Datenerhebung erfolgte anhand von semistrukturierten Interviews mit der Patientin und behandelnden Ärzten sowie der Aktendokumentation.

Tab. 9 Fall 3

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	49 Jahre, männlich
Tumorentität/-stadium	Nierenzellkarzinom St. IV B. Ossäre, lymphonoduläre und zerebrale Metastasierung
Tumorthherapie	Sunitinib
Bisherige Behandlung	ED: 10/07, Radiatio 10/07 - 11/07
Befunde	kompletter sensomotorischer Querschnitt auf Höhe TH11, komplexes Tumorschmerzsyndrom bei rechtsseitigem massivem Flankentumor und Deafferenzierungsschmerzen im Bereich der unteren BWS, Husten und Dyspnoe bei diffuser pulmonaler Metastasierung, Tumorkachexie
Symptome	Tumorschmerzeinbrüche, Hustenattacken und Dyspnoe
Karnofsky	30%
Mobilität	Mobilisation im Rollstuhl mit Hilfestellungen

Bewusstsein	wach, zumeist orientiert
Entlassbarkeit	Entlassung ins Pflegeheim mit Sauerstoffgerät und Mobilisationshilfsmitteln möglich
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	insgesamt Verschlechterung der Krankheitssituation; keine Differenzierung zwischen Nebenwirkungen unter Sunitinib und Krankheitsprogress möglich
10/07 Wochen 1 und 2	stationärer Aufenthalt auf der Palliativstation; Therapieeinleitung mit Sunitinib, Stabilisierung des Allgemeinzustandes, Entlassung ins Pflegeheim, nach einigen stabilen Tagen rascher, progredienter Verlauf: Zunahme von Dyspnoe, Verschleimung, Immobilisation und Bettlägerigkeit des Patienten
10/07 Monat 1	Patient ist wach und orientiert; deutliche Reduktion des AZ: Tachypnoe, Ruhedyspnoe, Schwierigkeiten abzu Husten, zunehmende Verschleimung und Immobilisation; Therapieabbruch; Versterben des Patienten im Pflegeheim
Abbruchkriterien	rasche Progredienz der Erkrankung und AZ Verschlechterung
Bewertung	klinischer Benefit unter Sunitinib nicht gegeben

Tab. 10 Fall 4

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	32 Jahre, männlich
Tumorentität/-stadium	Klarzelliges Nierenzellkarzinom St. IV A (Lebermetastasen)

Tumorthherapie	Temsirolimus, Sunitinib
Bisherige Behandlung	10/07 ED, 10/11/07 Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid, Ifosphamid
Befunde	Tumorkachexie, Infiltration der Leber, Lebermetastasen, Aszi- tes, rektale Hb-relevante Blutungen aus Hämorrhoiden III°, Wundheilungsstörungen nach explorativer Laparoskopie
Symptome	abdominale Schmerzen bei großem Flankentumor, Tumorka- chexie, Schwäche, chronischer Subileus, Übelkeit und Erbre- chen
Karnofsky	30%
Mobilität	Mobilisation nur mit Hilfestellungen aufgrund ausgeprägter Fa- tigue
Bewusstsein	Patient ist wach, zu allen Qualitäten orientiert
Entlassbarkeit	keine Entlassbarkeit ins häusliche Umfeld möglich
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	gute Verträglichkeit von Temsirolimus, komplikationsfreie An- wendung von Sunitinib
11/07	stationär Palliativstation: Fieber in Neutropenie, Pneumonie, abdominale Schmerzen, Schwäche, chronischer Subileus mit Übelkeit durch abdominelle Tumormassen, rektale Hb- relevante Blutungen aus Hämorrhoiden III°, Wunddehiszenz nach explorativer Laparotomie, parenterale Ernährung bei aus- geprägter Tumorkachexie; Besserung des AZ unter Volumen- substitution, Transfusion von EK, abführenden Maßnahmen, intensivierter Analgesie; Erwägung und Anbahnung einer The- rapie mit Temsirolimus

12/07 Wochen 1 und 2	Einleitung der Therapie mit Temsirolimus; deutliche Stabilisierung des Patienten innerhalb von vier Tagen: Wundheilungsstörungen zurückgehend, deutliche Stabilisierung des AZ, Entlassung nach Hause
12/07 Monat 1	Wiederaufnahme des Studiums, Teilnahme an viertägiger Exkursion, komplette Selbstversorgung im Studentenheim möglich; Patient ist für den Zeitraum von etwa zwei Wochen in gebessertem, stabilen AZ zu Hause
01/08 Monat 2	bei Größenprogress der retroperitonealen Raumforderungen sowie der Lebermetastasen erneut Aszites und Organkompression, Minderbelüftung der Lunge, Bronchopneumonie, epigastrischer Schmerz, Übelkeit und postprandiales Erbrechen
02/08 Monat 3	CT Verlaufskontrolle: Größenprogredienz des Tumors; Exsikkose, Koprostase, starke abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Hb-relevante Blutungen aus den Hämorrhoiden; Beendigung der Applikation von Temsirolimus nach 13 Wochen; Entlassung ins häusliche Umfeld bei guter Kraft und Mobilität
03/08 Monat 4	stationärer Krankenhausaufenthalt: Exsikkose, Koprostase, Subileus, Tumorschmerzsyndrom, Hb-relevante Blutungen aus den Hämorrhoiden, erneut Übelkeit und Erbrechen; anschließende Entlassung und eigenständige Versorgung bei stabilem Befinden möglich
04/08 Monat 5 Wochen 1 und 2 Sunitinib	Einleitung der Therapie mit Sunitinib; stationäre Krankenhausaufenthalte aufgrund rezidivierender, Hb-relevanter hämorrhoidaler Blutungen; zunächst gute Verträglichkeit von Sunitinib; Verbesserung des AZ, gebesserte Schmerzsymptomatik für etwa zwei Wochen
05/08	zwei stationäre Behandlungen aufgrund unterer gastrointesti-

Monat 6	naler Blutungen erforderlich; Patient lebt weiterhin im Wohnheim, nimmt am Studium teil; Notfallaufnahme auf die Palliativstation wegen Dyspnoe und zunehmend therapierefraktärem Schmerz bis NRS 8, Karnofsky 20%, starke Schwäche, Kachexie, Inappetenz, innere Unruhe, Unterschenkelödeme, persistierende rektale Blutungen, rezidivierende Luftnotattacken; Kontroll-CT zeigt deutlichen Tumorprogress; Entscheidung zur Fortsetzung der Sunitinibtherapie zwecks Symptomkontrolle trotz kompromittiertem AZ
06/08 Monat 7	Absetzen von Sunitinib aufgrund von raschem Erkrankungsprozess, obere Einflusstauung, Dyspnoe; Verlegung ins Hospiz
07/08 Monat 8	Versterben des Patienten im Hospiz
Abbruchkriterien	Temsirolimus: Größenprogredienz des Tumors Sunitinib: rasche Progredienz der Erkrankung, weitere AZ Reduktion
Bewertung	unter Temsirolimus: Verbesserung des AZ, Besserung der Wundheilungsstörungen und Entlassbarkeit des Patienten (Wiederaufnahme des Studiums) über einen Zeitraum von etwa drei Monaten jedoch progressives Tumorstadium und wiederkehrende Schmerzsymptomatik unter Sunitinib: Verbesserung von AZ und Tumorschmerzen über einen Monat

Tab. 11 Fall 5

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	66 Jahre, weiblich
Tumorentität/-stadium	NSCLC (Adenokarzinom) des rechten Lungenunterlappens, T2,N0,M1, Pleurakarzinose
Tumorthherapie	Erlotinib
Bisherige Behandlung	09/07 ED, 10/11/07 Bevacizumab/Gemcitabin/Cisplatin
Befunde	Tumorschmerzsyndrom mit betont neuropathischer Komponente, schmerzhafte extrahepatische Cholestase bei intraabdominalem Tumorprogress und duodенaler Infiltration, systemischer Tumorprogress mit Ergussneigung
Symptome	Tumorschmerz bei NRS 8, Tachypnoe
Karnofsky	50%
Mobilität	Mobilisation nur mit Hilfestellungen möglich
Bewusstsein	Wach und orientiert, jedoch instabile Befindlichkeit
Entlassbarkeit	Entlassung nicht möglich
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	unter Erlotinib: Tinnitus und rezidivierend Emesis
12/07 Wochen 1 und 2	Einleitung einer Therapie mit Erlotinib; Schmerz NRS 4, fraglich gebesserte Befindlichkeit und Schmerzsituation, starke Übelkeit, Erbrechen, Zunahme der schmerzhaften Cholestase; Patientin ist wach und orientiert

12/07 Monat 1	deutliche Reduktion des AZ, Fatigue, Desorientierung, Unruhe; Abbruch der Therapie; Patientin verstirbt im Multiorganversagen
Abbruchkriterien	keine Besserung der Symptomatik, Übelkeit und Erbrechen bei progredienter AZ Reduktion
Bewertung	klinischer Benefit unter Erlotinib nicht gegeben

Tab. 12 Fall 6

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	69 Jahre, männlich
Tumorentität/-stadium	Nierenzellkarzinom St. IV B, lymphonoduläre, peritoneale und pulmonale Metastasierung
Tumorthherapie	Temsirolimus
Bisherige Behandlung	ED: 03/04 radikale Nephrektomie, 06/06: Interleukin 2, Interferon, 5FU, 6 Zyklen Sorafenib
Befunde	ausgedehnte intraabdominelle Tumormetastasierung
Symptome	Fatigue, Inappetenz, intermittierende Übelkeit
Karnofsky	50%
Mobilität	durch Fatigue eingeschränkt
Bewusstsein	wach und zu allen Qualitäten orientiert
Entlassbarkeit	Eingeschränkt
Symptomverlauf	

Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	Diarrhoen (WHO-Grad 2) unter Temsirolimus
10/07 Wochen 1 und 2	Beginn der Therapie mit Temsirolimus, Appetitzunahme, Besserung der Übelkeit unter Dexamethason
10/07 Monat 1	Diarrhoen unter Temsirolimus (WHO-Grad 2), jedoch Verbesserung des Allgemeinzustandes
11/07 Monat 2	Patient ist agil, gutes Wohlbefinden; Wiederauftreten intermittierender Übelkeit, Inappetenz, Diarrhoen bis zu 5/tgl.
12/07 Monat 3	stationärer Aufenthalt auf der Palliativstation; Diarrhoen seit sechs Wochen: 5 x tgl., Progredienz von Schwäche und Fatigue; Pausieren von Temsirolimus: Besserung der Diarrhoen; Lokalrezidiv mit Herden in der Nierenloge und im Musculus psoas sowie ausgedehnte Peritonealkarzinose, Lungenmetastasen; Abbruch der Therapie mit Temsirolimus; rasch progrediente Reduktion des AZ, fokale Krampfanfälle
01/08 Monat 4	Verlegung des Patienten ins Hospiz; Versterben des Patienten
Abbruchkriterien	Diarrhoen unter Temsirolimus und zunehmende AZ-Verschlechterung
Bewertung	zwei Monate Besserung des Fatigue-Syndroms, Gewinn an Kraft, Agilität und Appetitzunahme trotz persistierender Diarrhoen unter der Medikation

Tab. 13 Fall 7

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	79 Jahre, männlich

Tumorentität/-stadium	Multifokales hepatozelluläres Karzinom, Malignitätsgrad G3
Tumorthherapie	Sorafenib
Bisherige Behandlung	ED: 10/07, 11/07 Perkutane Ethanolinjektionen
Befunde	Sepsis, Exsikkose
Symptome	AZ-Reduktion, rezidivierende Fieberepisoden und Exsikkose, Delirantes Syndrom
Karnofsky	40%
Mobilität	aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes eingeschränkt
Bewusstsein	delirante Episoden
Entlassbarkeit	keine Schmerzen, gutes subjektives Befinden
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	zunächst gute Verträglichkeit von Sorafenib: keine Übelkeit, kein Erbrechen; im Verlauf jedoch temporäre Panzytopenie, differentialdiagnostisch ist ein septisches Geschehen in Erwägung zu ziehen
12/07 Wochen 1 und 2	stationärer Krankenhausaufenthalt; Einleitung der Therapie mit Sorafenib: initial ist bei weiterhin reduziertem Allgemeinzustand keine Veränderung der Symptomlast zu vermerken
01/08 Monat 1	Abbruch der Therapie bei Panzytopenie und stationäre Aufnahme aufgrund von Fieber und Exsikkose, Delirantes Syndrom; erneute Entlassung nach Hause bei erholtem AZ und Besserung der Mobilität möglich (viermalige Transfusion von EK, Volumensubstitution, Antibiose)

02/08 Monat 2	Substitutionsbedürftige Anämie, Nahrungsaufnahme nicht möglich, starke Unruhezustände, deutliche Reduktion des Allgemeinzustandes
03/08 Monat 3	Patient verstirbt zu Hause
Abbruchkriterien	kein klinischer Benefit unter Sorafenib; fragliche Panzytopenie
Bewertung	klinischer Benefit unter Sorafenib nicht gegeben

Tab. 14 Fall 8

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	58 Jahre, weiblich
Tumorentität/-stadium	Mammakarzinom, T4, N3, G2, L1, R0, ER/positiv, her2neu positiv, ossäre Metastasierung
Tumorthherapie	Capecitabin
Bisherige Behandlung	ED: 02/05, Mastektomie und Axilladisektion, 02 - 06/05 Chemotherapie mit Epirubicin, Paclitaxel und Cyclofosamid, 7/05 Radiatio, Anastrozol, 03-04/07 Radiatio der Metastasen, Gabe von Bisphosphonaten
Befunde	pathologische Fraktur des Hüftgelenks, instabile BWK Fraktur, obere Einflusstauung mit ausgedehnter zentraler Thrombosierung, bilaterale Pleuraergüsse und Hyperkalzämie-Syndrom
Symptome	komplexes Tumorschmerzsyndrom (NRS 4), Immobilität, Dyspnoe
Karnofsky	40%

Mobilität	aufgrund von pathologischen Frakturen in Achsenskelett und Hüfte stark eingeschränkt
Bewusstsein	wach und orientiert
Entlassbarkeit	kompliziert durch ausgeprägtes Mobilisationsdefizit
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	keine Besonderheiten unter Capecitabin
03/08 Wochen 1 und 2	Aufenthalt auf der Palliativstation wegen pathologischer Spontanfraktur der Hüfte und resultierendem Mobilisationsdefizit; zunehmende Ruhedyspnoe; Ablehnung einer strahlentherapeutischen Behandlung und Einleitung der Therapie mit Capecitabin
03/08 Monat 1	Mobilisation im Rollator auf der Station möglich, Schmerzen unter intensivierter Analgesie gebessert, Entlassung nach Hause möglich
04/08 Monat 2	stationärer Aufenthalt auf der Palliativstation wegen ausgeprägter Ruhedyspnoe, Übelkeit und Erbrechen; fragliches Rezidiv einer Lungenarterienembolie mit oberer Einflusstauung und Pleuraergüssen; fieberhafter Harnwegsinfekt; Besserung des AZ und der Mobilisation unter Antibiose und Entlastung der pleuralen Ergüsse; Entlassung nach Hause möglich
05/08 Monat 3	Versterben der Patientin bei Progredienz des Krankheitsgeschehens
Abbruchkriterien	Versterben der Patientin
Bewertung	klinischer Benefit unter Capecitabin nicht gegeben

Tab. 15 Fall 9

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	66 Jahre, weiblich
Tumorentität/-stadium	duktal invasives Mammakarzinom St. IV, G3, L1, ypT2, ER negativ, PR negativ, her2neu negativ; polytope pulmonale, hepatische und ossäre Metastasen, Meningeosis carcinomatosa
Tumortherapie	Temozolomid, liposomales Cytarabin
Bisherige Behandlung	ED 11/95 - 01/96, 3 Zyklen CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-FU) neoadjuvant, 02/96 Mastektomie und Axilladissektion, 02/96 - 05/96 3 Zyklen adjuvant CMF, Radiatio, 1996 - 2001 Tamoxifen, 05/04 Metastasierung: 1 Zyklus AC (Doxorubicin, Cyclophosphamid), Abbruch der Chemotherapie aufgrund von Toxizität
Befunde	komplette Plexus brachialis Parese bds., Fazialisparese und Horner Syndrom, Meningeosis carcinomatosa
Symptome	Tumorschmerzen NSR 5, fortschreitende Dyspnoe, Fatigue und Konzentrationsschwäche
Karnofsky	30%
Mobilität	stark eingeschränkt
Bewusstsein	Patientin ist schläfrig, auf Ansprache leicht zu erwecken und orientiert
Entlassbarkeit	nicht anvisiert aufgrund des kompromittierten Allgemeinzustandes
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/	passagere Übelkeit und Erbrechen; Benommenheit unter

Nebenwirkungen	Temozolomid
03/08 Wochen 1 und 2	stationärer Aufenthalt Palliativstation: Einleitung der Therapie mit Temozolomid; Rickham Reservoir Anlage und einmalige i.th. Applikation von Liposomalem Cytarabin bei dringendem V.a. Meningeosis carcinomatosa; im Verlauf Fieber: Aussetzen der Applikation von Temozolomid; Unruhe, Agitiertheit, Schwäche, Zunahme der Schmerzen NSR 6 - 7
03/08 Monat 1	Abbruch der Therapie nach dreimaliger Temozolomid und einmaliger Cytarabin-Applikation aufgrund rascher Reduktion des AZ, sowie Übelkeit und Erbrechen; somnolente Phasen; Versterben der Patientin
Abbruchkriterien	weitere Reduktion des AZ, Zunahme von Schmerzen und Somnolenz
Bewertung	kein klinischer Benefit unter Temozolomid und liposomalem Cytarabin

Tab. 16 Fall 10

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	68 Jahre, weiblich
Tumorentität/-stadium	multifokales hepatozelluläres Karzinom, Malignitätsgrad G 2-3
Tumorthherapie	Sorafenib
Bisherige Behandlung	04/07 ED, Hemihepatektomie und Cholecystektomie aufgrund intraabdomineller Blutung, 06 - 09/07 Cisplatin/Epirubicin, 10/07 - 03/08 Gemcitabin

Befunde	massive, polytope Metastasierung, respiratorische und hepatische Insuffizienz, ausgeprägte Lymphödeme an den unteren Extremitäten
Symptome	Dyspnoe und Schwäche
Karnofsky	30 - 40%
Mobilität	Bettlägerigkeit
Bewusstsein	Somnolenz, bei Erweckung weitgehend orientierte Patientin
Entlassbarkeit	nicht möglich eingedenk persistierender Dyspnoe und häuslicher Versorgungssituation
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	gute Verträglichkeit von Sorafenib
03/08 Wochen 1 und 2	stationärer Aufenthalt Palliativstation und Therapieeinleitung mit Sorafenib; nach der Therapieinitiierung mit Sorafenib kommt es innerhalb von zwei Tagen unmittelbar zur kurzzeitigen Verbesserung von Vigilanz, Mobilität und der respiratorischen Situation; die Patientin benötigt erstmals keinen Sauerstoff mehr, kann sich selbstständiger versorgen, aufrechtes Sitzen im Bett und Lesen sind wieder möglich; im Verlauf nach wenigen Tagen jedoch erneute Zunahme der Dyspnoe und Reduktion des Allgemeinzustandes; Versterben der Patientin nach neun Tagen
Abbruchkriterien	Versterben der Patientin
Bewertung	ca. dreitägiger Gewinn an Lebensqualität

Tab. 17 Fall 11

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	43 Jahre, weiblich
Tumorentität/-stadium	Mammakarzinom (duktal invasiv), G3, St. pT1a, pN1(1/12), M0, ER negativ, PR positiv, her2neu negativ
Tumortherapie	Goserelin, Anastrozol und Gemcitabin
Bisherige Behandlung	ED 03/2001, Ablatio mammae und Axilladisektion, Radiatio, 03/01 - 03/04 Goserelin, 03/01-03/06 Tamoxifen, 08/08 ossäre Metastasierung, 08 - 09/08 Radiatio von Metastasen und frakturgefährdeten Osteolysen
Befunde	Frakturgefahr bei ausgedehnter ossärer Metastasierung von Achsen skelett, Os sacrum sowie Os ilium
Symptome	Nozizeptives Tumorschmerzsyndrom (NSR 5 - 6), Therapierefraktäres Erbrechen zurückgeführt auf Radiatio
Karnofsky	50%
Mobilität	aufgrund ausgedehnter ossärer Metastasierung eingeschränkt
Bewusstsein	wache, zu allen Qualitäten orientierte Patientin
Entlassbarkeit	eingeschränkt entlassbar aufgrund persistierender gastrointestinaler Symptomatik
Symptomverlauf	
Verträglichkeit/ Nebenwirkungen	gute Verträglichkeit von Goserelin, Anastrozol und Gemcitabin
09/08 Wochen 1 und 2	Aufenthalt Palliativstation: Behandlung mit Pamidronsäure, Abschluss der strahlentherapeutischen Behandlung, Anbahnung einer hormontherapeutischen Behandlung mit Goserelin und

	Anastrozol
10/08 Monat 1	Wiederaufnahme der antihormonellen Therapie mit Goserelin und Anastrozol, Fortführung der Medikation mit Pamidronsäure; Besserung von Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Mobilisationsgewinn: Patientin mit Gehstock gut mobil; Schanz`sche Krawatte und orthetische Versorgung; Entlassung ins häusliche Umfeld
11/08 Monat 2	weiterhin Hilfsbedürftigkeit, anhaltende Schmerzfreiheit
12/08 Monat 3	AZ 60%, Müdigkeit geringer, mehr Kraft, Schmerzfreiheit konstant, keine Übelkeit
01/09 Monat 4	Patientin ist sehr zufrieden; trägt Korsett und <i>Stiff Neck</i> , KPS 60%, Patientin ist wieder in das eigene Haus umgezogen und versorgt sich zu weiten Teilen allein; im Röntgen Thorax zeigen sich neue ossäre Metastasen
02/09 Monat 5	subjektiv keinerlei Veränderungen zum Vorbefund; Abbruch der Therapie mit Goserelin und Anastrozol aufgrund radiologisch gesicherter Progredienz der Metastasierung; Einleitung einer Therapie mit Gemcitabin; bei initialer Dosisreduktion auf 75% zeigt die Patientin gutes Ansprechen sowie gute Verträglichkeit der Medikation
03/09 Monat 6 (Ende der Erhebungsphase)	Schmerzen im unteren LWS Bereich, Amitriptylin als Bedarfsmedikation, Mobilität mit Stock und <i>Stiff Neck</i> erhalten
Abbruchkriterien	die Kombination aus Goserelin und Anastrozol wird aufgrund progredienter, ossärer Metastasierung beendet; die Anwendung von Gemcitabin wird dem Patientenwunsch entsprechend abgebrochen (Abbruch erfolgt nach Beendigung der Erhebungsphase 5/09); Pamidronsäure wird bis zum Erhebungs-

	de eingenommen
Bewertung	unter Goserelin, Anastrozol und Pamidronsäure deutliche Reduktion der Schmerzen und Verbesserung der Mobilität über vier Monate; im Weiteren Progress der ossären Metastasierung unter antihormoneller Therapie; unter Gemcitabin Stabilisation der Mobilität; deutliche Sklerosierung frakturgefährdeter Osteolysen

Tab. 18 Fall 12

Patientencharakteristika, Grunderkrankung und Symptome zu Therapiebeginn	
Alter/Geschlecht	63 Jahre, männlich
Tumorentität/-stadium	NSCLC (Adenokarzinom) des linken Lungenunterlappens, St.VI, Pleurakarzinose, ausgeprägte Lymphangiosis carcinomatosa
Tumortherapie	Erwägung von Erlotinib
Bisherige Behandlung	ED: 02/08 Resektion des Unterlappen und adjuvante Radiatio; 12/07 Rezidiv mit Lungenmetastasen bds., 04/08 Regionale Chemoembolisation, 10/08 Progress, maligner Pleuraerguss re. und Lymphangiosis carcinomatosa bds., 10/08 eine Gabe Gemcitabin als Therapieversuch mit der Intention Dyspnoe zu lindern
Befunde	ausgeprägte Dyspnoe bei Pleurakarzinose und Lymphangiosis carcinomatosa
Symptome	Hustenattacken und Dyspnoe
Karnofsky	20 - 30%

Mobilität	Bettlägerigkeit
Bewusstsein	wacher Patient; Angstzustände in Zusammenhang mit starker Dyspnoe
Entlassbarkeit	bei angemessen intensiver pflegerischer und medizinischer Unterstützung
Therapieerwägung	Erlotinib (150mg/tgl.) wird in Erwägung gezogen
Entscheidungskriterium gegen die Anwendung	es kommt aufgrund des reduzierten AZ (KPS 20-30%) nicht zur Anwendung

Den einzelnen Fallvorstellungen folgt eine Übersicht (Tab. 19) bezüglich der erfolgten Symptomkontrolle, aufgetretener Nebenwirkungen und der Abbruchkriterien der Therapien.

Tab. 19 Übersicht Therapiemerkmale

		n=11
Medikament (Mehrfachnennung möglich)	Erlotinib	2
	Temozolomid	2
	Sunitinib	2
	Temsirolimus	2
	Sorafenib	2
	Capecitabin	1
	Goserelin	1
	Gemcitabin	1
	Anastrozol	1
Therapiesequenz	Erstlinientherapie	3
	Zweitlinientherapie	5
	Drittlinientherapie	3
Klinischer Benefit	Ja	5
	Nein	5
	Fraglich	1
Nebenwirkungen (Mehrfachnennung möglich)	Ja (Emesis, Diarrhoe, Tinnitus, Unwohlsein)	4
	Nein	5
	Fraglich (Panzytopenie)	2
Abbruchkriterium	Erhebungsende	2
	Versterben	3
	Zunahme der Symptomatik/ Tumorprogress	6
Zeitaufwand	Minimal	5
	≤ 5h/Woche	4
	≥ 5h/Woche	2

4.5 Zeitaufwand: Therapieaufwand vs. Lebenszeit

Es wurde der zusätzliche Zeitaufwand durch die Anwendung der tumormodifizierenden Substanz abgeschätzt. Berücksichtigt wurden hierbei der Aufwand durch die Applikationsweise, zusätzlich erforderliche ärztliche Konsultationen, Funktionsuntersuchungen, Kontrolluntersuchungen und Anfahrtswege. Es erfolgte weiterhin eine Abwägung des zusätzlichen Zeitaufwandes im Vergleich zur eigentlich verbleibenden Lebenszeit (ab dem Zeitpunkt der beginnenden Therapie). In Tabelle 20 werden der zusätzliche Zeitaufwand und die Überlebenszeiten der Patienten gegenübergestellt.

Tab. 20 Therapiebedingter Zeitaufwand vs. Überlebenszeit

Fall	Zeitlicher Aufwand	Überlebenszeit
		Median = 84 Tage
1	Minimal: Applikation p.o., es erfolgt keine häufigere Ärztekonsultation als durch die Erkrankung ohnehin erforderlich	169 d (5,6 Mo)
2	5 - 6 Stunden/3 Monate. Applikation p.o., Kontroll- MRT alle 3 Monate	1163 d (38,8 Mo) bis zum Erhebungsende
3	Minimal: Applikation p.o., keine zusätzlichen ambulanten Konsultationen	51 d (1,7 Mo)
4	Temsirolimus: 7 Stunden/Woche. Wöchentliche, ambulante Infusionstherapie; Klinikaufenthalt, Fahrtzeit, wöchentliche Blutbildkontrollen durch Hausarzt; Sunitinib: Minimal: Applikation p.o.	214 d (7,1 Mo) ab Tag eins Temsirolimus
5	Minimal: Applikation p.o.	23 d (0,8 Mo)
6	36h/Woche, wöchentliche, stationäre Infusionstherapien	215 d (7,2 Mo)

7	Minimal: Applikation p.o.	81 d (2,7 Mo)
8	Minimal: Applikation p.o.	84 d (2,8 Mo)
9	8 Stunden/Monat: Anlage eines Rickham-Reservoir, Applikation i.th. und p.o. bei stationärem Aufenthalt	15 d (0,5 Mo)
10	Minimal: Applikation p.o.	9 d (0,3 Mo)
11	Pamidronat/Goserelin/Anastrozol: 4 - 5 Stunden/Monat, ambulante Therapien, (Gemcitabin: etwa 20h/Monat, ambulante Infusionstherapien)	162 d (5,4 Mo) bis zum Erhebungsende

4.6 Kosten der angewandten Therapie

In Tabelle 21 sind die Kosten der einzelnen Substanzen sowie Anwendungs- und Überlebenszeiten verzeichnet. Die Preise der Medikamente sind der Roten Liste (Rote Liste 2008) entnommen worden. Es erfolgte die Errechnung der Kosten der angewandten Substanzen, für die jeweiligen Therapien pro Tag. Zudem ist die Gesamtsumme für jede Anwendung sowie Anwendungs- und Überlebenszeiten der Patienten mit angegeben. Berechnet wurden die direkten Kosten der angewandten Substanzen, nicht jedoch indirekte Therapiekosten, welche z.B. für Laborkontrollen oder Diagnostik entstanden.

Tab. 21 Therapiekosten, Anwendungs- und Überlebenszeiten

Fall	Medikament/ Dosis	Medikamen- tenkosten/ Behandlungs- tag	Medikamen- tenkosten/ Behandlungs- zeitraum	Anwendungs- zeit	Überlebens- Zeit
		(Durchschnitt: 323,21€)	(Durchschnitt: 15014,12€)		(Median: 84 Tage)
1	Erlotinib 150 mg p.o./tgl.	88,57€	14.967,65€	169 d (5,6 Mo)	169 d (5,6 Mo)
2	Temozolomid 350 mg p.o./tgl. (je Tag 1 - 5 eines Monats)	77,96€	90.664,45€	1163 d (38,8 Mo)	1163 d (38,8 Mo)
3	Sunitinib 50 mg p.o./tgl.	218,99 €	4.598,71€	21 d (0,7 Mo)	51 d (1,7 Mo)
4	Temsirolimus 25 mg i.v./wo.	125,38€	14418,17 €	115 d (3,8 Mo)	214 d (7,1 Mo) ab Tag 1 Temsirolimus
	Sunitinib 50 mg. p.o./tgl. (4/2 Schema)	218,99€	9635,56€	58 d (1,9 Mo)	
5	Erlotinib 100 mg p.o./tgl. (ab 2.Tag 150mg p.o./tgl.)	87,64€	1.577,56€	18 d (0,6 Mo)	23 d (0,8 Mo)
6	Temsirolimus 25 mg i.v./wo	108,87€	17.745,44€	163 d (5,4 Mo)	215 d (7,2 Mo)
7	Sorafenib 400 mg p.o./tgl.	80,06€	960,74€	12d (0,4 Mo)	81 d (2,7 Mo)
8	Capecitabin 2000 mg. p.o./tgl.	17,82 €	1496,74€	84 d (2,8 Mo)	84 d (2,8 Mo)
9	Temozolomid 100 mg p.o./tgl. (je Tag 1 - 5 eines Monats)	139,62€	698,09€	5 d (0,2 Mo)	15 d (0,5 Mo)

	Liposomales Cytarabin 50 mg i.th. absolut	(2242,86€)	2242,86€	1 d	
10	Sorafenib 200 mg p.o./tgl.	40,03€	360,27€	9 d (0,3 Mo)	9 d (0,3 Mo)
11	Goserelin 3,6 mg s.c./mo	7,02€	596,91€	85 d (2,8 Mo)	162 d (5,4 Mo) ab Tag 1 Goserelin/ Anastrozol bis Erhebungsende
	Anastrozol 1 mg p.o./tgl.	6,16€	523,60€	85 d (2,8 Mo)	
	Gemcitabine 1200 mg./ Tag 1,8, q21 (1.75%, 1,25 g/m ² Körper- oberfläche)	95,28€	4668,60 €	49 d (1,6 Mo) (bis Erhebungsende)	
12	Erlotinib 150mg p.o./tgl.	88,57 €	Keine Anwendung	Keine Anwendung	

Anmerkungen zu Tab. 21: Für Fall 9 erfolgte die Applikation von liposomalem Cytarabin als Einmalgabe, somit ist die Angabe der auf einen Tag gemittelten Kosten nicht möglich. Bei Fall 4, 9 und 11 kam es zur Anwendung von mehreren Substanzen. Es sind jeweils die Kosten für die einzelnen Medikamente angegeben. Die Berechnung der Medikamentenkosten ist auf den Applikationszeitraum beschränkt. Geht der Applikationszeitraum einer Therapie über die Erhebungsdauer hinaus, endet die Kostensummitation mit der Erhebungsdauer.

4.7 Auswertung des Fragebogens zur Entscheidungsfindung

Tab. 22 Entscheidungsfindung aus ärztlicher Perspektive

Kriterium	Bewertung		
	Trifft zu	Kann mich nicht entscheiden	Trifft nicht zu
Onkologische Standardindikation?	8/11	-	3/11
Besteht Handlungsdruck durch raschen Krankheitsprogress?	10/11	-	1/11
Intensive Vorbehandlung (z.B. Poly-/Radio-/Hochdosis-Chemotherapie)?	6/11	-	5/11
Allgemeinzustand (in % nach Karnofsky)?	6/11	2/12	3/11
Alter?	5/11	-	6/11
Geringe Komorbidität als relevanter Entscheidungsfaktor?	7/11	-	4/11
Ausgeprägter Patientenwunsch?	9/10	-	1/10
Ausgeprägter Wunsch der Angehörigen?	7/10	1/11	2/10
Soziales Umfeld einer Tumortherapie förderlich?	6/11	2/12	3/11
Unproblematische Applikation (z.B. p.o.) zu erwarten?	9/11	-	2/11
Therapiekosten als relevanter Fak-	1/11	-	10/11

tor im Entscheidungsprozess?

Bestehen positive Vorerfahrungen mit der Anwendung tumorspezifischer Substanzen zur Symptomkontrolle?	9/11	-	2/11
--	------	---	------

Anmerkung zu Tab. 22: Es liegen unvollständige Angaben für die Kriterien „Ausgeprägter Patientenwunsch“ sowie „Ausgeprägter Wunsch der Angehörigen“ vor.

Als Kriterien mit hoher Relevanz (11/11- 8/11) erwiesen sich fünf der elf abgefragten Merkmale. Auf die ärztliche Entscheidung nahmen folgende Aspekte primär (also mit hoher Relevanz) Einfluss: Ein ausgeprägter Patienten- oder Angehörigenwunsch für die Therapie und ein hoher Handlungsdruck durch raschen Krankheitsprogress. Weiterhin zu nennen sind eine als einfach zu erwartende Applikation der Substanzen, die Anwendung der Therapie als onkologische Standardindikation und eine positive Vorerfahrung mit der Anwendung tumorspezifischer Substanzen zur Symptomkontrolle. Weniger ausschlaggebende Kriterien mit mittlerer Relevanz (7/11 - 5/11) waren die geringe Komorbidität, der Allgemeinzustand (in Prozent nach Karnofsky), das Alter der Patienten sowie intensive Vorbehandlungen (z.B. Poly-/Radio-/Hochdosischemotherapie) und die Frage, inwieweit das soziale Umfeld einer Tumorthherapie förderlich sei, z.B. hinsichtlich einer anvisierten Entlassung in die häusliche Umgebung. Als Kriterium mit geringerer Relevanz (0/11 - 4/11) für die Entscheidung galten die Kosten der Therapie.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Stellenwert tumormodifizierender Substanzen in einer spezialisierten Palliativeinrichtung zu erfassen und zu evaluieren, ob durch den Einsatz genannter Substanzen die Lebensqualität von Palliativpatienten verbessert werden kann.

5.1 Symptomkontrolle und klinischer Benefit

Die Annahme, dass Chemotherapeutika und tumormodifizierende Substanzen im palliativmedizinischen Setting mit dem Ziel der Symptomkontrolle eingesetzt werden, wird durch die vorliegende prospektive Fallstudie bestätigt. In der vorliegenden Untersuchung erhielten elf von 551 auf der Palliativstation behandelten Patienten eine Chemo- oder tumormodifizierende Therapie (zwei Prozent). Durch die Hinzunahme konventioneller Zytostatika oder moderner *Targeted Therapies* konnte in begrenztem Umfang die Symptomkontrolle bei Palliativpatienten verbessert werden. In der Zielsetzung palliativer Therapien steht effektive Symptomkontrolle einer metrischen Tumorgrößenreduktion voran. Bei erfolgreicher Symptomkontrolle können tumormodifizierende Substanzen und Chemotherapeutika demnach heute einen neuen Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden einnehmen.

Ein Teil der in der vorliegenden Fallserie vorgestellten Patienten weist eine verbesserte Symptomkontrolle durch die Anwendung tumorspezifischer Substanzen (Fälle 1, 4, 6, 10, 11) auf und ist somit mit einigen in Kapitel 1.6 beobachteten Tendenzen bezüglich erfolgreicher Symptomkontrolle kongruent. Eine effektive Symptomkontrolle gehört zu den wichtigsten Zielen der Palliativmedizin, da diese dem Patienten in der letzten Lebensphase helfen kann, sich konstruktiv mit der Erkrankung auseinander zu setzen (Aulbert et al. 2007). Dem Patienten kann die suffiziente Kontrolle seiner Symptome helfen, seinen im Sterbeprozess befindlichen Körper zu akzeptieren und angstfreier mit Gedanken an den Tod umzugehen. Es wurde für fünf von elf Patienten eine Besserung der Beschwerden durch einen symptombezogenen, klinischen Benefit vermerkt. Es resultierten eine Linderung bzw. Kontrolle krankheitsbe-

dingter Symptome, teils ein Sistieren des Tumorprogresses und damit eine Stabilisierung des Allgemeinzustandes.

Eine körperliche und psychische Stabilisierung ist Voraussetzung für die Entlassung in die häusliche Umgebung und vielfach dringlicher Patientenwunsch. In einer Erhebung im Bundesland Thüringen (van Oorschot et al. 2002) wurde der dringliche Wunsch schwerstkranker Patienten deutlich, in der ihnen vertrauten Umgebung versterben zu wollen. Für eine Entlassung ins häusliche Umfeld stellt jedoch eine gute Symptomkontrolle eine Voraussetzung dar. Von den begleiteten Patienten wurde vielfach der Wunsch angegeben, in die häusliche Umgebung entlassen werden zu können und als Motivation benannt, weitere möglicherweise belastende Therapien in Kauf zu nehmen.

Eindeutig profitieren konnte eine 59-jährige Patientin mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom durch Erlotinib in der Zweitlinientherapie (Fall 1). Der positive Einfluss auf die Symptomkontrolle äußerte sich durch Besserung von Allgemeinzustand und Mobilität sowie in der geminderten Schmerzintensität über drei Monate. Wie auch Shepherd et al. (2005) und Bezzak et al. (2006) beschreiben, konnte die Anwendung des EGF-Rezeptor-Antagonisten Erlotinib einen positiven Einfluss auf die Symptomkontrolle in der Therapie des Bronchialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium zeigen. Im Einklang mit der hier verzeichneten Besserung von Schmerz und Mobilität verwiesen die vorangehenden Studien auf prolongierte mediane Überlebenszeiten und passagere Verbesserung der Symptome Husten, Luftnot und Schmerz (Shepherd et al. 2005), sowie durch Bezzak et al. (2006) beschriebene verlängerte *Time to Deterioration* für Schmerzen, Husten und Luftnot in der Zweitlinientherapie. Bei einer 38-jährigen Patientin (Fall 2) mit malignem intramedullärem Astrozytom führte die Applikation von Temozolomid als Erstlinientherapie zur Stabilisierung des Allgemeinzustandes unter Einhalt des Tumorprogresses, so dass die Patientin nach Hause entlassen werden konnte. Die Therapie nahm nur fraglich Einfluss auf die Symptomlast, bei leichter Zunahme von Mobilität und Kraft, jedoch Persistenz der Schmerzsymptomatik. In Fallbeispiel 4 (32-jähriger Patient, Nierenzellkarzinom St. IV, Behandlung mit Temsirolimus und Sunitinib) resultierte eine partielle Remission mit Besserung abdominaler Beschwerden (chronische Ileussyptomatik, Nausea, Erbrechen) und die Besserung von Wundheilungsstörungen unter Temsirolimus so-

wie eine deutliche Verbesserung der Symptome Kraft und Schmerz unter Sunitinib. Bezüglich des eingesetzten Proteinkinaseinhibitors Sunitinib konnten Motzer et al. 2007 in einer Phase-II-Studie zur Therapie des fortgeschrittenem Nierenzellkarzinoms sowohl ein längeres progressionsfreies Überleben als auch eine gebesserte Lebensqualität gegenüber einer Therapie mit Interferon-alfa nachweisen. Allerdings ist hier zu bedenken, dass eine häufig nebenwirkungsträchtige Therapie mit Interferon-alfa als Vergleichsbasis für diese Studie diente. Unter Temsirolimus kam es für einen 69-jährigen an einem Nierenzellkarzinom erkrankten Patienten (Fall 6) über zwei Monate zur Besserung von Fatigue, Mobilität und Kraft, wenn auch Diarrhoen (WHO Grad 2) als therapiebegleitende Nebenwirkung persistierten. Für eine Patientin (Fall 11) mit metastasierendem Karzinom der Mamma zeigte sich eine Besserung von Mobilität und Schmerzen unter Goserelin, Anastrozol und Pamidronsäure für den Zeitraum von vier Monaten. Allerdings musste eine Progredienz der ossären Metastasierung verzeichnet werden. Ein sehr kurzzeitiger Benefit war für eine 68-jährige Patientin (Fall 10) mit hepatozellulärem Karzinom unter Sorafenib in der Drittlinientherapie zu vermerken. Auf die deutliche Besserung von Dyspnoe über drei Tage folgte eine rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die schließlich zum Versterben der Patientin am achten Tag nach Therapieeinleitung führte.

Wenngleich die therapiebegleitenden Toxizitäten insgesamt von geringer Ausprägung waren, blieben dennoch der klinische Benefit oder die Entlastung der Symptome für fünf der begleiteten Patienten aus (Fälle 3, 5, 7, 8, 9). Eine gute Verträglichkeit ohne akute Nebenwirkungen der Chemotherapien wurde von fünf der elf Patienten beschrieben. Drei Patienten reagierten mit Übelkeit und Erbrechen, ein Patient mit rezidivierenden Diarrhoen (WHO-Grad 2) unter Temsirolimus, ein weiterer mit Tinnitus unter Erlotinib. In einem Fall (Fall 7) ergaben sich Hinweise auf eine Assoziation von Sorafenib und einer passageren Panzytopenie. Vor dem Hintergrund tolerabler Toxizitäten wurde als Abbruchkriterium folglich zumeist ein akut kompromittierter Allgemeinzustand (sechs von zwölf Patienten) genannt. Drei Patienten verstarben (Therapieanwendung bis zum letzten Lebenstag) und für zwei weitere Fälle limitierte der Endpunkt des Erhebungszeitraumes die Untersuchung.

Die Anwendung von tumormodifizierenden Substanzen mit primär palliativer Intention erfolgte in vorliegender prospektiver Fallstudie bei lediglich 2,0 Prozent der 551 be-

handelten Patienten. Die relativ selten eingesetzten Tumortherapien wurden dennoch häufiger eingesetzt als andere Maßnahmen einer erweiterten intensivierten Symptomkontrolle. So wurden z.B. rückenmarksnahe Verfahren zur Analgesie (Periduralkatheter) mit 0,54 Prozent innerhalb des Erhebungszeitraumes seltener eingesetzt als tumorspezifische Substanzen.

5.2 Erfassung von Lebensqualität

In der Rezension der genannten Resultate ist zu beachten, dass der klinische Benefit nicht isoliert bewertet werden kann. Das Profil der hier behandelten Patienten erfordert ein Resümee, welches das psychosoziale Wohlbefinden des Patienten in besonderem Maße berücksichtigt. Demnach sind auch die Begleitumstände der Anwendung zu berücksichtigen. Die in der vorliegenden Arbeit formulierten Kriterien für den Therapieerfolg waren (vgl. 3.9, S. 27):

- Linderung und Kontrolle der tumorassoziierten Symptome (klinischer Benefit)
- Entlassbarkeit der Patienten in die häusliche Umgebung
- Einhaltung des Progresses der Tumorerkrankung
- Psychosoziales Wohlbefinden

Diese Punkte werden in der vorliegenden Untersuchung folglich als Inhalte anzustrebender Lebensqualität für die Patienten benannt. Bezüglich der Frage, welche Aspekte der Begriff Lebensqualität beinhaltet, gibt es unterschiedliche Auffassungen. Nach einer grundlegenden WHO-Definition von 1998 umfasst Lebensqualität in Anlehnung an den Gesundheitsbegriff das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Individuums: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (WHO 1998, S.17). Die Operationalisierung der Lebensqualität zu einem messbaren, quantifizierbaren Begriff wird in verschiedenen Ansätzen versucht. Differenziert werden die allgemeine oder globale Lebensqualität (*Quality of Life, QOL*), die gesundheits-

bezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life, HRQL*), erkrankungsbezogene Lebensqualität (*Disease Related Quality of Life, DRQL*) sowie *Utility*-Messungen (Charité-Universitätsmedizin Berlin 2007). Die vorliegende Untersuchung versucht, die erkrankungsbezogene Lebensqualität zu messen. Die Erfassung der Symptomkontrolle anhand des beschriebenen mehrdimensionalen Merkmalprofils, soll Aussagen bezüglich des Einflusses tumormodifizierender Substanzen und Chemotherapeutika auf spezifische Belastungen durch die fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ermöglichen. In einem Editorial von Kornblith (2001), „Does palliative care palliate?“ wird die Schwierigkeit bedacht, lebensqualitätsbezogene Therapieeffekte nachzuweisen: „The clinical significance of quality of life scores is possibly the most pressing scientific question today in life research“ (Kornblith 2001, S.2111). Die Problematik wird einerseits in wechselnden, stark situations- und patientenbedingten Therapieansätzen gesehen, andererseits aufgrund schwer zu erzielender Evidenz (und signifikanter Ergebnisse) in Studien der Palliativmedizin begründet. So wird z.B. in einem Kommentar zu einer Studie zum Vorteil von Gemcitabin gegenüber 5-FU bei der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms (vgl. Kapitel 1.6, S.15) mit dem Titel „Analgesic effects of chemotherapy?“ kritisch auf die dort eingesetzten Instrumente der *QoL*-Ermittlung hingewiesen. Es wird hinterfragt, ob die eingesetzten Kriterien (z.B. das Gewicht) *QoL*-Veränderungen angemessen erfassen können (Caraceni und De Donno 1998). Einige der klinischen Zielkriterien der vorliegenden Untersuchung, z.B. der Begriff der Entlassbarkeit, sind wenig standardisierbar. Die in der vorliegenden Untersuchung begleiteten Patienten weisen ein breites Spektrum klinischer Charakteristika, führender Symptome sowie eingesetzter tumormodifizierender Substanzen auf und sind somit der von Kornblith beschriebenen Patientengruppe ähnlich (Kornblith 2001).

5.3 Verbleibende Lebenszeit vs. therapiebedingter Zeitaufwand

Anhand des zeitlichen Aufwandes, der durch die Anwendungen der tumormodifizierenden Substanzen für die Patienten entstand, kann geschlussfolgert werden, wieviel Zeit die Durchführung der Therapien (Diagnostik, Behandlung von Nebenwirkungen/Komplikationen, Wegstrecken) in Relation zur verbleibenden Lebenszeit bean-

spruchten. Der Therapieaufwand war für sechs der elf Patienten durch einfache per os Applikation der Chemotherapie und geringsten zusätzlichen Aufwand minimal (Fälle 1, 3, 5, 7, 8, 10). Konkret bedeutete ein minimaler Zeitaufwand für die Patienten lediglich die zusätzliche Einnahme von Tabletten (bis zu dreimal täglich). Zu den ohnehin erforderlichen Routineuntersuchungen für die genannten sechs Patienten gab es keine zusätzlichen Konsultationen aufgrund des Applikationsmodus oder zu behandelnder Nebenwirkungen. Die Bedeutung des Applikationsmodus ist an dieser Stelle zu betonen. Medikamente, welche oral, etwa als Tablette, eingenommen werden können, sind eingedenk des geringen Zeitaufwandes bei Palliativpatienten günstig (sofern die Einnahme möglich ist). Hingegen ergab sich für Patienten mit intravenöser Applikation der Medikamente und damit verbundenem Krankenhausaufenthalt, ein größerer zusätzlicher Zeitaufwand. Zudem waren die beobachteten Toxizitäten zu berücksichtigen, welche sich für vier der elf Patienten ergaben. Abhängig von den verzeichneten Toxizitäten sowie deren Ausprägungsgrad ist ein zusätzlicher Zeitaufwand impliziert, obgleich nicht jede Übelkeit/jedes Erbrechen oder das Auftreten von Tinnitus unmittelbar zu behandeln ist. Offen bleibt zudem, wie viel Zeit eine geistige Auseinandersetzung mit den Entscheidungen für oder gegen den Einsatz tumormodifizierender Substanzen für den Einzelnen beinhaltet.

Dem Zeitaufwand gegenübergestellt lagen die Überlebenszeiten der Patienten zwischen 9 Tagen und 38 Monaten (bis zum Erhebungsende). Die mediane Überlebenszeit lag bei 84 Tagen. Es ist jedoch zu beachten, dass eine Patientin deutlich über dem Durchschnitt (38 Monate Überleben am Ende der Erhebungsphase) der anderen Patienten liegt. Sieben der Patienten überlebten länger als zwei, fünf der Patienten länger als fünf Monate. Unabdingbar ist die Frage nach der Sinnhaftigkeit jedweder Chemotherapie bei einem Patienten, der wenige Tage nach Ansetzen der Therapie verstirbt (siehe *Futility*–Diskussion im folgenden Abschnitt).

5.4 Kosten

Die medikamentöse Tumortherapie kostete zwischen 17,82 Euro (Capecitabin) und 218,99 Euro (Sunitinib) täglich (Marktpreis lt. Rote Liste 2008). Die durchschnittlichen Kosten für die tumorspezifischen Medikamente betragen 15.014,12 Euro. Im Ver-

gleich dazu, verzeichneten Doyle et al. 2001 (vgl. Kapitel 1.6, S. 15) in einer Studie zu Erwartungen, objektivierbarem *Outcome* und Kosten für Chemotherapien bei Patientinnen mit rezidivierendem oder platinrefraktärem Ovarialkarzinom durchschnittliche Gesamtkosten von 32.912 Euro. Es ist jedoch anzumerken, dass Doyle et al. auch die Kosten des stationären Aufenthaltes, der Laboruntersuchungen, jeglicher Begleitmedikationen (nicht ausschließlich zur Behandlung von Nebenwirkungen) sowie durchgeführter Therapien und Untersuchungen (Radiotherapie, bildgebende Verfahren etc.) für den Zeitraum der durchgeführten Chemotherapie einkalkulierten.

Obwohl die Kosten der Medikamente die Entscheidung der Behandelnden in dieser Erhebung nicht ausschlaggebend beeinflussten, also in der ärztlichen Indikationsstellung tendenziell anderen Kriterien untergeordnet waren, sind hierbei verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Die teils auffallend hohen Kosten für eine Therapie mit keinem, bzw. geringem oder nur fraglichem Therapieerfolg (vgl. Kapitel 4.6, S.59) bleiben in der gesellschaftsethischen Diskussion kontrovers. In einer aktuellen Studie mit dem Titel *Bending the Cost Curve in Cancer Care* diskutieren Smith und Hillner (2011) den Kostenanstieg für krankheitsmodifizierende Maßnahmen in der Onkologie. Sie erörtern aufgrund häufig inakzeptabler Kosten-Nutzen-Relation eine Eingrenzung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden. Basierend auf verschiedenen Untersuchungen und Richtlinien von ASCO (American Society of Clinical Oncology) und NCC (National Comprehensive Cancer Network) wird etwa die Gabe systemischer Chemotherapeutika nur für Patienten mit gutem Performance Status gefordert und der frühzeitige Übergang zu rein Symptom-orientierten Therapien empfohlen (Smith und Hillner 2011). Zur genaueren Betrachtung der Kostenfrage gehören auch gesundheitsökonomische Inhalte wie etwa Prioritätensetzung und Ressourcenallokation, da es um die Verteilung begrenzter und oft knapper Ressourcen wie z.B. der finanziellen Budgetierung eines Krankenhauses geht. Laut Rose (2003) müssen Ärzte heute Entscheidungen treffen, welche nicht allein auf die optimale Therapie für den einzelnen Patienten zielen, sondern auch die Verteilung finanzieller Mittel beinhalten. Das deutsche Sozialgesetzbuch beschreibt das sogenannte Wirtschaftlichkeitsgebot: „Die Leistungen der Krankenkassen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht

notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen“ (SGB V, §12 (1)). Eine gesundheitspolitische Priorisierung basiert häufig auf der Existenz von Evidenzen für Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit. Betrachtet man jedoch die Tatsache, dass gerade für Palliativpatienten aus ethischen und auch methodischen Gründen das Vorliegen evidenzbasierter Studien begrenzt ist, besteht die Gefahr einer Benachteiligung (Wiesemann und Biller-Andorno 2005). Auch die nach utilitaristischen Prinzipien ausgerichtete Allokation ist häufig durch eine Bevorzugung jüngerer Patienten gegenüber älteren charakterisiert, da die Relation von Aufwand und Aussichten auf eine dauerhafte Leidensminderung vorteilhaft erscheinen. Demgegenüber steht jedoch das Prinzip der Chancengleichheit. Nach diesem hat jeder Mensch unabhängig jeglichen Aufwandes, der Erfolgsaussichten oder Kosten-Nutzen Relation ein Recht auf chancengleiche Behandlung jenseits utilitaristisch geprägter Bevorzugungen (Birnbacher 1998).

Die Abwägung von Behandlungsnutzen und Behandlungslast ist bedeutend in der Entscheidung für Therapien mit möglichst geringer Belastung für die Patienten (Aulbert et al. 2007). Hierin begründet sich der hohe Anspruch an die eingesetzten Pharmaka, mit einer möglichst günstigen Verträglichkeit ausgestattet zu sein. Einfach zu applizierende Medikamente (7 von 11 Patienten erhielten eine oral applizierbare Medikation in Tablettenform) mit hohem Wirkungsgrad und geringer Toxizität würden hierbei ideal sein. Wenn sich der angestrebte Behandlungsgewinn ausschließlich in der Linderung der tumorbedingten Symptome definiert und nicht mehr mit einer Kuration oder Lebenszeitverlängerung verbunden ist, wird das die Entscheidung bezüglich einer nebenwirkungsbehafteten Therapie beeinflussen.

Die geschilderten Fälle demonstrieren eindrücklich die besondere Schwierigkeit bei der Entscheidung zu einer Tumorthherapie bei Palliativpatienten. Dies verdeutlicht sich z.B. hinsichtlich des erhofften Gewinns an Lebensqualität im Vergleich zu den physischen, finanziellen und organisatorischen Belastungen. Die Durchführung von Behandlungen, die als unangemessen bewertet werden, wird auch als *Futility* bezeichnet (aus dem lateinischen abgeleitet von *futilis*: sinnlos, vergeblich). Hauptinhalt der *Futility*-Argumentation ist die Begründung der Begrenzung von wenig erfolgversprechenden Therapien und der Versuch, Maximaltherapien nicht ausufern zu lassen

(Becker und Blum 2005). Eine mögliche Diskrepanz zwischen den Einschätzungen seitens der Patienten und der Therapeuten bezüglich einer Chemotherapie wurde bereits 1990 in einer prospektiven Studie von Slevin et al. anhand von Fragebögen ermittelt. Dort erfolgte ein Vergleich der Haltung von onkologischen Patienten mit den Einschätzungen von Therapeuten (onkologische Fachärzte, Pflegende mit Schwerpunkt in der Onkologie, Allgemeinmediziner) bezüglich der Behandlung mit Chemotherapeutika. Den befragten Patienten genügte eine zehnpromtente Wahrscheinlichkeit der Symptomkontrolle, um eine voraussichtlich belastende Chemotherapie auf sich zu nehmen, während Onkologen und Pflegende eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent voraussetzten (Gesunde und Hausärzte sogar 75 Prozent). Die Patienten waren zudem bereit, eine wenig belastende Chemotherapie auf sich zu nehmen, wenn die Wahrscheinlichkeit der Symptomkontrolle lediglich ein Prozent betrug. Therapeuten setzten unter dieser Voraussetzung eine 25 promtente Wahrscheinlichkeit einer Symptomkontrolle voraus, Gesunde 50 Prozent (Slevin et al. 1990).

In diesem Spannungsfeld der *Futility*-Debatte ist ein Therapieversuch mit der Absicht, einem Patienten zu helfen, von einem wissenschaftlich orientierten, klinischen Versuch z.B. im Sinne klinischer Studie, abzugrenzen. Gesellschaftlich orientierte Interessen (Forschungsebene, kommerzielle Motivation) stehen hier dem Interesse des Individuums gegenüber. Es gilt darüber hinaus, das therapeutische Vorgehen zu klären z.B. wenn Patienten oder Angehörige Behandlungen verlangen, welche vom behandelnden Team als sinnlos erachtet werden, oder wenn innerhalb des Teams die Auffassungen stark divergieren. Die in der vorliegenden Untersuchung thematisierten Entscheidungsfindungsprozesse tangieren die *Futility*-Diskussion demnach vielfach (siehe dazu Kapitel 5.5 und Kapitel 5.6).

5.5 Therapieziele

Die Einschätzung des Nutzens der Tumorthherapie für die hier untersuchten Patienten, wird einerseits durch die Haltung der Therapeuten beeinflusst, andererseits durch Hoffnungen der Patienten, auf die Erfolgsmöglichkeiten einer Chemotherapie bestimmt. Die von den Patienten angegebene Erwartung, Lebenszeit zu gewinnen

(„Zeit mit der Familie gewinnen“, „Nach Hause, zurück in die gewohnte Umgebung wollen“, vgl. Tab. 6, Kapitel 4.3, S.33), lässt sich mit Therapiezielen vergleichen, die durch die behandelnden Ärzte formuliert wurden. Auf medizinischer Seite steht dem Patientenwunsch auf Lebenszeitgewinn die Hoffnung gegenüber, „den Tumorprogress aufzuhalten“ oder „den Patienten in die häusliche Umgebung zu entlassen, so dass er dort Abschied nehmen kann“ (vgl. Kapitel 4.3). An dieser Stelle ist kritisch zu hinterfragen, wie der Arzt mit der Hoffnung des Patienten auf ein „längeres Leben“ oder dem Glauben an die „Fortführung des Studiums“ umgehen sollte, wenn ihm solche Vorstellungen unrealistisch erscheinen (vgl. Kapitel 4.3, S.33).

Es ist anzunehmen, dass den in der vorliegenden Studie formulierten Therapiezielen ein offener Austausch zwischen Ärzten und Patienten zugrunde liegt, da sich die individuell formulierten Ziele inhaltlich annähern. Der Arzt stützt und initiiert jedoch Vorstellungen und die Erwartungshaltung seiner Patienten. In der Gegenüberstellung der Therapieziele von Ärzten und Patienten liegen hier nur geringe inhaltliche, eher terminologische Abweichungen („Linderung der Schmerzen“ oder „weniger Atemnot erleiden müssen“ vs. „Optimierung der Symptomkontrolle“) der verschiedenen Perspektiven vor (vgl. Kapitel 4.3, S. 33). Es bleibt offen, wie groß der tatsächliche Einfluss von Therapeuten auf die Hoffnungen und Erwartungen der Patienten ist. Die Erwägung einer palliativen Chemotherapie erfordert folglich eine offene Kommunikation mit ehrlicher Einschätzung der Ärzte, um keine falsche Hoffnung entstehen zu lassen. Das Verhalten des Patienten, „nach jedem Strohalm zu greifen“, wirft unmittelbar die Frage auf, ob „wir immer einen Strohalm anbieten sollen?“ (Husebo 2003, S.322). Resümierend ist ein gründlich reflektierter und behutsamer Umgang bei der Formulierung von Therapiezielen mit palliativer Intention, insbesondere von ärztlicher Seite, zu fordern. Die in einer palliativen Situation vereinbarten Therapieziele sollten angemessen und somit realisierbar sein, um Enttäuschungen zu vermeiden. An der Lebensqualität der Patienten orientierte Therapieentscheidungen sollten sowohl seitens der Patienten als auch seitens der Therapeuten getragen werden. Dass genannte Ziele zeitweise nicht realisierbar sind, liegt in der Dynamik medizinischer Verläufe begründet, schließt jedoch die Notwendigkeit, realistische Therapieziele zu vereinbaren, keinesfalls aus.

5.6 Entscheidungsfindungsprozesse aus der ärztlichen Perspektive

In der vorliegenden Arbeit sollte herausgearbeitet werden, welche Faktoren die Entscheidung für oder gegen eine tumormodifizierende Therapie beeinflussten. Von den zwölf abgefragten Entscheidungskriterien waren der Patientenwunsch (9/10) und ein durch raschen Progress bedingter, hoher Handlungsdruck (10/11) am häufigsten genannt. Vielfach wurde versucht, den Wunsch der Angehörigen zu berücksichtigen (7/10). Die familiäre Konformität bezüglich des Therapiewunsches ist hier zu hinterfragen, um den Patientenwunsch nicht zu übergehen. Es sollte der explizite Wunsch des zu Behandelnden eruiert werden, solange dieser geäußert werden kann oder eine Patientenverfügung vorliegt. Auch positive Vorerfahrungen (9/11), geringe Komorbiditäten (7/11), unproblematische Applikationsweisen (9/11) und die Therapie als onkologische Standardindikation (8/11) in der Anwendung der Substanzen, beeinflussten relevant die Entscheidungen der behandelnden Ärzte. Einer Standardindikation und positiven Vorerfahrungen zu folgen, stützt den Mediziner in der Entscheidungsfindung in einer möglicherweise nicht erprobten Situation. Der Ausbildungsweg der Ärzte kann abhängig von der gewählten Facharzttrichtung und damit verbundener Erfahrungen im Berufsalltag die Entscheidungsfindung unmittelbar zeichnen. Es ist anzunehmen, dass z.B. der versierte Onkologe, aufgrund seiner Vorerfahrungen in der Anwendung tumorspezifischer Substanzen, andere Therapiekonzepte erarbeitet als Kollegen mit anderem fachlichen Hintergrund. Zu bemerken ist, dass der Allgemeinzustand (6/11) mit mittlerer Relevanz gewertet, im Verlauf der Therapieanwendungen für acht Patienten als Abbruchkriterium bei nicht tolerabler Reduktion des Allgemeinzustand galt. Vor Aufnahme der Therapie lagen mindestens ein Karnofsky-Index von 30 Prozent, maximal von 50 Prozent vor. Auch bei grundsätzlich kompromittiertem Allgemeinzustand, welcher Hilfsmaßnahmen und medizinische Versorgung der Patienten in hohem Maße erforderlich machte, wurde mit der palliativen Tumorthherapie begonnen. In der Abwägung der Therapie wurde bei einem Patienten mit NSCLC und Pleurakarzinose (Fall 12) aufgrund des kompromittierten AZ (20 - 30%) gegen die Anwendung Tumorthherapie (Erlotinib) entschieden. Als Ziel stand eine Intensivierung symptomkontrollierender Maßnahmen bei Dyspnoe und Husten im Vordergrund der stationären Aufnahme und Behandlung des Patienten.

Die Vorbehandlungen (z.B. Poly-/Radio-/Hochdosis-Chemotherapie) der Patienten variierten, sodass die Therapien sowohl als Erst-, Zweit- oder auch als Drittlinientherapie zum Einsatz kamen. Der Grad der Vorbehandlungen wurde bei Ärzten als mittelgradig entscheidungsrelevant angegeben (6/11). Demnach kann angenommen werden, dass sowohl Patienten mit intensiver Vorbehandlung als auch Patienten ohne vorangehende Chemotherapie für eine palliative Therapie in Betracht gezogen wurden. Ein Kriterium der Entscheidung mit geringerer Relevanz (0/11 - 4/11) stellten die Kosten der Therapie dar. An dieser Stelle sei auf die Diskussion bezüglich anfallender Kosten in 6.4 verwiesen. Zu analysieren bleibt die Divergenz von relevanten Entscheidungsfindungskriterien im multidisziplinären Kontext. Die Einschätzungen von anderen Bezugspersonen, sowohl von therapeutisch-pflegerischer Seite, als auch die von Angehörigen und dem Patienten selbst, sind der ärztlichen Einschätzung gegenüberzustellen. Inwieweit in der vorliegenden Untersuchung die Therapieentscheidungen von den Ärzten gefällt wurden, ist bereits in Kapitel 5.5 thematisiert worden.

Zusammenfassend betrachtet, ist die Anwendung von Chemotherapeutika und neueren tumormodifizierenden Substanzen im palliativen Setting im öffentlichen medizinischen Diskurs kontrovers (O'Brien et al. 2006). Sie gewinnt zunehmend an Präsenz. Schon Craig et al. (2004) beschrieben den Anstieg der Quote eingesetzter Chemotherapien von 27,9 Prozent 1993 auf 29,5 Prozent 1996. Auf der Palliativstation in Göttingen sind 1999 - 2006 elf Patienten mit Chemo- oder Hormontherapien behandelt worden (Pache 2010). Im Folgezeitraum 03/2007 - 03/2009 erhielten weitere elf Patienten (das Kollektiv der vorliegenden Untersuchung) Chemotherapien mit primär symptomgerichteter Zielsetzung. Die gewonnenen Erkenntnisse können in einer von Neuentwicklungen geprägten Phase langfristig einen wichtigen Baustein für die Präzisierung der Grenzbereiche von Palliativmedizin und Onkologie, fachübergreifender Therapiekonzepte sowie palliativmedizinischer Haltung und Entscheidungsfindung bilden.

5.7 Limitationen

Um die präsentierten Ergebnisse bewerten zu können, sind durch das gewählte Studiendesign bedingte, methodische Limitationen zu berücksichtigen.

Die vorliegende Untersuchung wurde durch eine geringe Fallzahl sowie einen relativ kurzen Erhebungszeitraum (2 Jahre) in der Repräsentativität der Stichprobe eingeschränkt. Auch die Begrenzung auf ein einziges Studienzentrum (die Abteilung Palliativmedizin des UMG) trug hierzu bei. Die Inhomogenität der betrachteten Kohorte aufgrund verschiedener Tumorerkrankungen und Symptome, erschwerte insbesondere das vergleichende Erfassen des Symptomverlaufs und des klinischen Benefit. Alle Patienten erhielten neben den tumorspezifischen Substanzen eine intensive medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie der belastenden Symptome. Die Behandlung erfolgte u.a. mit starken Opioiden zur Behandlung von Schmerzen oder Dyspnoe, so dass nicht sicher differenziert werden konnte, inwieweit der klinische Benefit im Rahmen der Symptomkontrolle auf die Gabe der tumorspezifischen Substanzen alleine zurückzuführen war. Durch zeitweilig eingeschränkte Kommunikation (ursächlich z.B. zu vermeidende, zusätzliche Belastung der Betroffenen oder Fatigue-Syndrom der Patienten) wurde die präzise Datenerfassung in einigen Fällen erschwert. Das für die Erfassung des Symptomverlaufs definierte Kriterium „Entlassbarkeit“ war zudem je von individuellen sozialen Umgebungsfaktoren abhängig und in der Praxis nicht allein durch die Beurteilung der körperlichen und seelischen Verfassung der Patienten zu bewerten. Bei erfolgter Entlassung in das häusliche Umfeld oder eine Übernahme durch andere medizinische Abteilungen, wurde die Evaluation des Symptomverlaufs durch eingeschränkten oder verzögerten Informationsfluss erschwert und von der Auskunft abteilungsferner Instanzen abhängig. Bei einer Therapieinitiierung zu einem Zeitpunkt, der vor dem Erhebungszeitraum lag, musste die Datenerfassung um retrospektiv erhobene Aspekte ergänzt werden. Zur Erfassung des zusätzlich entstandenen Zeitaufwandes, wurde die Zeit für ggf. notwendige Behandlung von Nebenwirkungen mit einbezogen. Zwischen krankheitsbedingten und therapieassoziierten Beschwerden zu differenzieren war nicht immer möglich. Die Bewertung der ärztlichen Entscheidungsfindung war durch die geringe Anzahl behandelnder, indikationsstellender Ärzte ebenfalls limitiert.

6. Ausblick

Den explorativen Charakter der Studie berücksichtigend sind die erhobenen Ergebnisse als erster Schritt einer weitergehenden Forschung verstehbar. Sie dienen in dem weitgehend ungeklärten Grenzbereich zwischen Palliativmedizin und Onkologie dazu, erste Hypothesen zum Einsatz von Tumorthérapien mit palliativmedizinischer Zielsetzung zu generieren. Es bleibt zu eruieren, wie variabel die Auswirkungen palliativ intendierter Therapien mit *Targeted Therapies* oder tumormodifizierenden Substanzen im großen Kollektiv, in anderen Institutionen oder durch andere palliativmedizinische Teams verzeichnet würden.

In dieser Arbeit bleibt offen, welchen Einfluss die Ausbildung der behandelnden Ärzte nimmt bzw. wie stark Indikationen aus unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen divergieren würden. Das Bestreben, den subjektiv wahrgenommenen Symptomverlauf in eine objektiv messbare Ebene zu überführen, ist in der vorliegenden Fallserie durch die unterschiedlichen Tumorentitäten und Stadien besonders problematisch. Eine weitere Fokussierung auf die Veränderung von Parametern, wie etwa dem Opioidgebrauch (als Surrogatparameter der Schmerzintensität), sollte bei größeren Kollektiven in Erwägung gezogen werden. Um Lebensqualität, vor allem auch im Sinne eines spirituellen und psychosozialen Wohlbefindens erfassen zu können, ist der weitere interdisziplinäre Ausbau von Forschung in der Palliativmedizin unter Berücksichtigung des vulnerablen Patientenkollektivs zu fordern. Es bedarf hier an Qualitätsindikatoren für die Ziele und Evaluation von Therapieansätzen. Für die Erfassung von Lebensqualität im Sinne einer erfolgreichen Symptomkontrolle sind bereits diverse Messinstrumente wie z.B. der *EORTC-QOL-C30-Fragebogen* der *European Organisation for Research and Treatment for Cancer* oder der *FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)*-Fragebogen valide erprobt.

Falls eine tumormodifizierende Substanz in palliativer Intention eingesetzt wird, sollten klare Zielkriterien für die Symptomkontrolle definiert und Zeiträume bis zum Erreichen derselben festgelegt werden. Dabei ist ein Placeboeffekt als einflussnehmender Faktor auf die vorliegenden Ergebnisse nicht auszuschließen.

Die Kostenübernahme auch in der ambulanten Versorgung sowie die flächendeckende Verteilung adäquater Institutionen und ausgebildeten Fachpersonals sind als

strukturelle Faktoren einer Ausweitung palliativmedizinisch intendierter Anwendung von *Targeted Therapies* und Chemotherapeutika voranzusetzen bzw. zu berücksichtigen. Zudem bleibt zu fragen, ob durch Therapieerweiterungen, wie sie in den Fallbeispielen beschrieben wurden, eine zusätzliche Fokussierung auf den kranken Körper gefördert wird. Dadurch könnten andere Aspekte in Bezug auf verbliebene physische Ressourcen, soziales Miteinander oder spirituelles Leben möglicherweise behindert werden.

Die Fallbeispiele können verdeutlichen, dass die Entwicklungen der onkologischen Tumorthherapie und ihre Anwendung bei weit fortgeschritten erkrankten Patienten therapieassoziierte Risiken und Belastungen, aber auch Potentiale bergen. Deren Ausmaß in Bezug auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität sollte wissenschaftlich intensiver, als in der vorliegenden Studie, untersucht werden. Das Bemühen um die weitere Erforschung von tumormodifizierenden Substanzen im palliativen Setting birgt eine große medizinische Herausforderung – aber auch eine Chance für die Patienten.

7. Zusammenfassung

Seit Mitte der 1990er Jahre gibt es Hinweise darauf, dass tumormodifizierende Substanzen wie Chemotherapeutika und später auch sog. *Targeted Therapies* positiv auf die Symptomkontrolle und Lebensqualität von Patienten mit weit fortgeschrittenen inkurablen Tumorerkrankungen einwirken.

Die bisher in Studien zumeist als sekundäre Endpunkte dokumentierten Verbesserungen der Symptomkontrolle sind in der vorliegenden Untersuchung prospektiv an einer Fallserie von Palliativpatienten untersucht worden (Fragebögen, semistrukturierte Interviews, Akteneinsicht). Auswertungskriterien waren die Häufigkeit des Einsatzes, klinischer Benefit, Kosten, Zeitaufwand und Therapieentscheidungen.

Tumorspezifische Substanzen sind bei elf von 551 in der Erhebungsphase stationär betreuten Patienten der Palliativstation mit dem primären Ziel der Symptomkontrolle angewandt worden (2,0%). Es ließ sich ein klinischer, symptombezogener Benefit für fünf von elf Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden nachweisen. Durch die Therapie profitierten fünf Patienten nicht, ein weiterer Patient nur fraglich. Der zusätzliche Zeitaufwand gestaltete sich für sechs von elf Patienten durch einfache Applikation sowie geringe Toxizität minimal. Maximal sind sechs Tage monatlich investiert worden. Die mediane Überlebenszeit lag bei 84 Tagen, die Medikamentenkosten lagen fallspezifisch zwischen 320,27 Euro bis hin zu 90.664,45 Euro (durchschnittlich bei 15.014,12 Euro). Bei ihrer Therapieentscheidung priorisierten die behandelnden Ärzte einen raschen Progress, den ausgeprägten Patientenwunsch, einfache Applikation und positive Vorerfahrungen in der Anwendung von Chemotherapeutika in vergleichbaren klinischen Situationen. Die Komplexität des ärztlichen Entscheidungsprozesses spiegelt sich durch die in dieser Untersuchung herausgearbeiteten Faktoren wider.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung geben Hinweis darauf, dass die Lebensqualität von Palliativpatienten durch die gezielte Anwendung konventioneller Chemotherapeutika und *Targeted Therapies* unter gleichzeitiger spezialisierter palliativmedizinischer Behandlung im multidisziplinären Team verbessert werden kann. Dies begründet die Notwendigkeit einer weitergehenden Forschung, um die gewon-

nenen Erkenntnisse für zukünftige Therapiekonzepte im gesamten palliativmedizinischen Sektor nutzbar machen zu können.

8. Anhang

8.1 Erhebungsbogen

VOR DER THERAPIE

A) Aufklärung/Patienteninformation

B) Einverständniserklärung

C) Erfassung von Basisdaten:

- Name
- Geburtsdatum
- Wohnort
- Familienstand/Angehörige und Bezugspersonen
- Allgemeine Versorgungssituation
- Telefonnummer

D) Informationen über die Krankheitssituation/körperliche Verfassung:

- Auffälligkeiten der körperlichen Untersuchung (Symptomlast, Befunde)
- Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)
- Klinischer Problembereich: Beschreibung der im Vordergrund stehenden Symptome

E) MIDOS Bogen

F) Tumorwirksames Medikament

- Dosierungsschema
- Formuliert Therapieziele
- Ermittelte Therapiekosten

G) Personengruppe, welche die Therapie vorschlägt

H) Entscheidungsfindungskriterien durch den Arzt

WÄHREND DER THERAPIE

A) Symptomveränderungen/Verlauf

B) Zusätzlicher Zeitaufwand für den Patienten (Diagnostik, Anfahrt, Durchführung der Therapie, Behandlung der Nebenkosten, Kontrolluntersuchungen)

C) Zusätzlich entstehende Kosten

BEGLEITEND

- A) Art der Vorbehandlung
- B) Patientenwünsche/Erwartungen hinsichtlich der Therapie
- C) Therapieziele, Ansprechwahrscheinlichkeit der Therapie
- D) Relation der Lebenszeit zu zusätzlichem Therapieaufwand
- E) Offene Fragen


8.2 Karnofsky-Index (vgl. Karnofsky und Burchenal 1949, S. 196)
(eigentlich *Karnofsky performance status scale*)

Skala, mit der symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit Tumorerkrankungen eingeschätzt werden können. Sie reicht von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Prozent (Tod).

100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit erkennbar.
90%	Fähigkeit zu normaler Aktivität. Kaum oder nur geringe Symptomausprägung.
80%	Normale Aktivität unter Anstrengung, Symptome deutlicher.
70%	Der Patient kann sich noch selbst versorgen, normale Aktivität/Arbeit nicht mehr möglich.
60%	Selbstversorgung mit einigen Hilfestellungen möglich.
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40%	Der Patient gilt durch seine Einschränkungen als behindert, qualifizierte Hilfe wird benötigt.
30%	Erhebliche Einschränkungen behindern den Patienten schwer. Eine stationäre Aufnahme ist erforderlich.
20%	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen sind erforderlich.
10%	Der Patient ist sterbend (moribund), der körperliche Verfall ist unaufhaltsam.
0%	Tod.

Maximal 100 Punkte: keinerlei Einschränkung; minimal 0 Punkte: Tod

8.3 Minimales Dokumentationssystem

 HOPE @2006 MIDOS		M	Basisbogennr.:
Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, Sie kennen Ihre Situation selber am Besten. Darum bitten wir Sie, diesen Bogen sorgfältig auszufüllen und die Aussagen so anzukreuzen, wie Sie sie im Augenblick bei sich selber wahrnehmen. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!		1. IDNR <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
		13. Datum. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
M1. Bitte kreuzen Sie Ihre durchschnittliche Schmerzstärke an.			
[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Kein Schmerz stärkster vorstellbarer Schmerz			
M2. Bitte kreuzen Sie an, wie stark heute Ihre stärksten Schmerzen waren.			
[0] [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Kein Schmerz stärkster vorstellbarer Schmerz			
M3. Bitte kreuzen Sie an, wie stark heute Ihre Beschwerden sind.			
Müdigkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Müdigkeit
Übelkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Übelkeit
Verstopfung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Verstopfung
Luftnot	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Luftnot
Schwäche	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Schwäche
Angst	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Angst
Andere:	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke
Andere:	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke
M4. Bitte kreuzen Sie an, wie Sie sich heute fühlen:			
Befinden	<input type="checkbox"/> sehr schlecht	<input type="checkbox"/> schlecht	<input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> sehr gut
M5. Bemerkungen:			
M6. Selbsterfassung nicht möglich wegen:			
<input type="checkbox"/> Sprachproblemen <input type="checkbox"/> Schwäche <input type="checkbox"/> Kognitiven Störungen <input type="checkbox"/> Patient lehnt ab <input type="checkbox"/> keine Zeit			

8.4 Fragebogen zu den ärztlichen Entscheidungsfindungskriterien

Relevante Entscheidungsfindungskriterien aus ärztlicher Perspektive		trifft genau zu	kann mich nicht entscheiden	trifft nicht zu
1	Onkologische Standardindikation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Handlungsdruck durch raschen Krankheitsprogress?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Intensive Vorbehandlung (z.B. Poly-/Radio-/Hochdosischemotherapie)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Allgemeinzustand (in % nach Karnofsky)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Alter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Geringe Komorbidität als relevanter Entscheidungsfaktor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ausgeprägter Patientenwunsch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Ausgeprägter Wunsch der Angehörigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Soziales Umfeld einer Tumorthherapie förderlich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Unproblematische Applikation (z.B. p.o.) zu erwarten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Therapiekosten als relevanter Faktor im Entscheidungsprozess?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Bestehen positive Vorerfahrungen mit der Anwendung tumorspezifischer Substanzen zur Symptomkontrolle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.5 Patienteninformation

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Im Rahmen unserer Arbeit auf der Palliativstation ist es uns wichtig, dass Ihre Bedürfnisse und Wünsche unseren Behandlungskonzepten voran stehen. Hiermit möchten wir über eine Untersuchung auf der Palliativstation der Universitätsmedizin Göttingen zum Thema: „Tumorspezifische Substanzen zur Symptomkontrolle in der Palliativmedizin – Entscheidungsfindung und Anwendung“ informieren.

Untersuchungsziel:

Die durchzuführende Untersuchung soll beschreiben, wie verschiedene Medikamente bei Tumorerkrankungen auf der Palliativstation eingesetzt werden und wann es zur Anwendung solcher Medikamente kommt. Es wird untersucht, welche Kriterien grundlegend sind und vorliegen müssen, dass eine Therapie erfolgen kann.

Hintergrundinformation:

Viele Medikamente wurden bisher nur zur Behandlung von potentiell heilbaren Tumoren entwickelt und angewandt. Aktuell findet sich eine Entwicklung dahin, dass ähnliche Medikamente auch eingesetzt werden, um Patienten mit unheilbaren Krebserkrankungen zu helfen. Wo bisher die Heilung, also Zerstörung des Tumorgewebes angestrebt wurde, geht es vermehrt darum, Symptome zu lindern und zu kontrollieren. Die Lebensqualität der Patienten soll im Vordergrund der Therapien stehen.

Was möchten wir von Ihnen wissen:

Wir möchten Daten sammeln, welche Ihr Befinden beschreiben. So geht es um Aspekte welche Ihre Lebenssituation betreffen, z.B. um Ihre Wohnsituation oder Fragen zu Ihrer Person. Außerdem verwenden wir einen Fragebogen auf der Palliativstation, um die Selbsteinschätzung der Patienten zu Ihren Beschwerden zu erfassen.

Ihre Daten werden anonymisiert. Wir möchten Sie um eine schriftliche Einverständniserklärung bitten.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

8.6 Einverständniserklärung

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie: „Tumorspezifische Substanzen zur Symptomkontrolle in der Palliativmedizin - Entscheidungsfindung und Anwendung“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch und fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten.

Die von Ihnen erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht gemäß §203 StGB und sind den Bedingungen des Bundesdatenschutzes unterworfen. Ihre Daten werden anonymisiert und vor mutwilligem Zugriff geschützt aufbewahrt. Das heißt, dass die Angaben ohne Nennung Ihres Namens des Geburtsdatums oder anderer persönlicher Daten erfolgen.

Einverständniserklärung:

- Ich bin mündlich und schriftlich über die Ziele, sowie den Ablauf der Untersuchung informiert worden.
- Ich habe die zur oben genannten Untersuchung schriftliche Patienteninformation erhalten und verstanden. Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme sind mir zufriedenstellend beantwortet worden.
- Ich bin einverstanden, dass die zuständigen Fachleute des Studienauftraggebers, der Behörden und der Ethikkommissionen zu Prüf- und Kontrollzwecken in meine Originaldaten Einsicht nehmen dürfen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen. Meine Daten werden dann gelöscht.

Ort, Datum

Unterschrift

Wir möchten Ihnen für Ihre Mitarbeit danken!

9. Literaturverzeichnis

Alt-Epping B, Jung W, Trümper L (2006): Tumorspezifische Therapien auch auf der Palliativstation? – Eine alte Frage neu beleuchtet. *Z Palliativmed* 7, 19 - 24

Alt-Epping B, Jung W, Nauck F (2007): Symptomkontrollierende Effekte von Chemotherapie? – Ergänzung palliativer Therapiekonzepte. *Der Onkologe* 7, 619 - 624

Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, Milroy R, Maughan TS, Falk SJ, Bond MG, Burt PA et al. (2000): Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 83, 447 - 453

Aulbert E: Lebensqualität in der Palliativmedizin; in: *Lehrbuch der Palliativmedizin*; hrsg. v. Aulbert E, Nauck F, Radbruch L; Schattauer Verlag, Stuttgart 2007, 15 - 35

Beauchamp TL, Childress JF: *Principles of Biomedical Ethics*. 6. Auflage; Oxford University Press, New York 2009

Becker G, Blum HE (2005): „Medical Futility“: Der Arzt im Spannungsfeld von Behandlungsauftrag und Behandlungsbegrenzung. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 2343 - 2346

Berry DL, Moinpour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, Lara PN, Jones S, Taplin ME, Burch PA et al. (2006): Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer. *J Clin Oncol* 24 (18), 2828 - 2835

Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, Ayoub J, Lago S, Albuquerque Ribeiro RD, Gerogianni A et al. (2006): Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group study. BR.21. *J Clin Oncol* 24, 3831 - 3837

Birnbacher D: Der Streit um die Lebensqualität; in: *Glück und Ethik*; hrsg. v. Schummer J; Königshausen & Neumann, Würzburg 1998, 125-145

Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K (1991): The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 7, 6 – 9

Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rotenberg ML, Modiano MR, Cropps MC, Portenoy RK, Storniolo AN, Tarassoff P et al. (1997): Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15(6), 2403 - 2413

Caraceni A, De Donno F (1998): Analgesic effects of chemotherapy? J Clin Oncol 16, 803

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit dem Schwerpunkt Psychosomatik (2007): Konzepte zur Erfassung der „Lebensqualität“. <http://psychosom-ccm.charite.de/index.php?id=95>. (Abruf 02/2010)

Chi Wu, Yun Long Li, Zhao Meng Wang, Zhang Li, Tong Xiao Zhang, Zhong Wie (2007): Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain. Lung Cancer 57, 359 - 364

Craig CE, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC (2004): Trends in the Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life. J Clin Oncol 22(2), 315 - 321

DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin), zitiert aus: Definition Palliativmedizin 31.10.2003. www.dgpalliativmedizin.de (Abruf 01/2010)

Doyle C, Crump M, Pintilie M, Oza A M (2001): Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes and costs in woman receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 19, 1266 - 1274

Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, Nicolson MC, Talbot DC, Ashley SE, Priest K (1995): Symptom relief with MVP chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer 71, 366 - 370

Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen (1998): Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. <http://www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de/pdf/AWB.pdf>. (Abruf 01/2009)

Glimelius B, Hoffmann K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T, Svensson C (1996): Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 7, 593 - 600

Hartenstein R. (2002): Stellenwert der Palliativmedizin in der Onkologie. *Onkologie* 25, 60 - 64

Husebo S: Sollen wir immer einen Strohhalm anbieten?; in: *Palliativmedizin*; hrsg. v. Husebo S, Klaschik E; Springer Verlag, Berlin 2003, 322 - 327

Junker A (2002): Onkologische Therapie: Auf einzelne Moleküle zielen. *Dtsch Ärzteblatt* 6, B272 - 274

Karnofsky D A, Burchenal J H: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer; in: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*; hrsg. v. Mac Leod CM; Columbia University Press, New York 1949, 196

Kloke O: Interdisziplinäre Therapiemöglichkeiten; in: *Grundwissen Palliativmedizin: Begleitbuch zum Grundkurs Palliativmedizin*; hrsg. v. Kloke M, Reckinger K, Kloke O; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2008, 163 - 172

Kornblith AB (2001): Does palliative care palliate? *J Clin Oncol* 19, 2111 - 2113

Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. (2003): Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomised trial. *JAMA* 290, 2149 - 2158

Matzdorf A: Chemotherapie; in: *Taschenbuch Onkologie 2008/2009 Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie*; hrsg. v. Preiß J, Dornhoff W, Hagmann F, Schmieder A; W. Zuckerschwerdtverlag, München 2008, 260 – 262

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T et al. (2010): Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11, 121 - 128

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y et al. (2009): Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Eng J Med* 361, 947 - 957

Motzer R, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST et al. (2007): Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Eng J Med 356, 115 - 124

Müller-Busch C (2005): Patientenautonomie am Lebensende aus (palliativ-) medizinischer Sicht. BtPrax 2005 02, 52 – 53

Neitzke G: Formen und Strukturen Klinischer Ethikberatung. Zitiert nach AEM Jahrestagung, Bochum, 25. – 27.09.2008 (gehalten 26.09.2008)

O'Brien M, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Čučević B, Juhasz G, Thatcher N, Ross GA, Dane GC, Crofts T (2006): Phase III Trial Comparing Supportive Care Alone With Supportive Care With Oral Topotecan in Patients With Relapsed Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 24(34), 5441 - 5447

Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM (2009): Clinical benefit in oncology trials: Is this a patient-centred end-point? Eur J Cancer 45(13), 2249 – 52

Pache S: Tumorspezifische Substanzen in der Palliativmedizin – Daten und therapeutische Haltung. Med. Diss. Göttingen 2010

Preiß J: Beurteilung des Therapieerfolges; in: Taschenbuch Onkologie 2008/2009 Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie; hrsg. v. Preiß J, Dornhoff W, Hagmann F, Schmieder A; W. Zuckerschwerdtverlag, München 2008, 383 - 384

Radbruch L, Nauck F, Aulbert E: Definition, Entwicklung und Ziele; in: Lehrbuch der Palliativmedizin; hrsg. v. Aulbert E, Nauck F, Radbruch L; Schattauer Verlag, Stuttgart 2007, 1 - 15

Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Jonen-Thielemann I, Elsner F, Hörmann E (2000): MIDOS – Validation of a minimal documentation system for palliative medicine. Schmerz 14(4), 231 - 239

Rose M: Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen. Med. Habil. - Schr. Berlin 2003

Rote Liste Service GmbH: Rote Liste 2008 – Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)

Rüegger H, Hillewerth K, Schmid W (2009): Medizin-ethische Diskussion (Teil 1) Wie werden in der Medizin gute Entscheidungen getroffen? Hausarzt Praxis 2, 30 - 32

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R et al. (2005): Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 353, 123 - 132

Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, Downer SM (1990): Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses and general public. Br Med J 300, 1458 - 1460

Smith TJ, Hillner BE (2011): Bending the Cost Curve in Cancer Care. N Engl J Med 364, 2061-2065

Sozialgesetzbuch: Wirtschaftlichkeitsgebot §12(1); in: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V), Gesetzliche Krankenversicherung, hrsg. v. Becker U, Kingreen T; Beck Verlag, München 2010

Strasser F (2008): Chemotherapie in palliativer Intention. Tumorspezifische antineoplastische Interventionen zur Symptomlinderung. Onkologie 2, 30 - 33

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC (1996): Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer. A Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 14, 1756 - 1764

Van Oorschot B, Dreßel G, Erdmann B, Hausmann C, Hildenbrand B (2002): Sterben und Tod in Thüringen. Z Palliat 3, 30 - 33

WHO (World Health Organization) (1998): Health Promotion Glossary Section II: Extended List of Terms; in Health Promotion Glossary; hrsg. v. WHO; Genf 1998, 5 - 20

World Health Organization (2002): National Cancer Control guidelines: Policies and managerial guidelines; in Policies and managerial; hrsg. v. WHO; Genf 2002, 83 - 91

Wiesemann C, Biller-Andorno N: Öffentliche Gesundheit und Gesundheitsversorgung (Public Health); in: Medizinethik für die neue AO; hrsg. v. Wiesemann C, Biller-Andorno N; Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 137 - 142

Teilveröffentlichungen dieser Dissertation

Als Abstract:

X.v. Schoenebeck, B. Alt-Epping, F. Nauck (2009): Anticancer therapies in palliative care settings? - a case series. 11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC) in Wien 7.-10.5.2009

Als Poster:

X.v. Schoenebeck, B. Alt-Epping, F. Nauck (2009): Anticancer therapies in palliative care settings? - a case series. 11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC) in Wien 7.-10.5.2009