



ELSEVIER
URBAN & FISCHER

Online verfügbar unter www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.journals.elsevier.de/zefq



SCHWERPUNKT

Palliativmedizin: Ein Modell für Comparative Effectiveness Research?

Palliative care: an example of Comparative Effectiveness Research?

Norbert Schmacke *

Universität Bremen, Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften, Institut für Public Health und Pflegeforschung

SCHLÜSSELWÖRTER

Palliativmedizin;
Palliativversorgung;
Comparative
Effectiveness
Research;
Forschungsdefizite

KEY WORDS

Palliative medicine;
palliative care;
comparative
effectiveness
research;
research deficits

Zusammenfassung Comparative Effectiveness Research (CER) sucht nach Behandlungszielen und -konzepten, welche in Kenntnis publizierter Evidenz nach patientenrelevanten Fortschritten in der Behandlung trachten. Am Beispiel von Palliativmedizin respektive Palliative Care wird gezeigt, dass es sich um unterforschte Bereiche der Versorgung handelt. Des weiteren wird deutlich, dass die Erfolge dieses interdisziplinären Behandlungskonzeptes für Schwerstkranke weit über die Diagnose Krebs hinaus im Spiegel der klassischen klinischen Forschung gewichtet werden müssen. Die bisherige Aufteilung zwischen kurativer und palliativer Forschung und Versorgung ist dringend zu reflektieren.

Summary Comparative Effectiveness Research (CER) seeks to establish treatment objectives and concepts striving to achieve patient relevant progress in therapy on the basis of published evidence. Using the example of palliative medicine and palliative care, respectively, it will be demonstrated that these two are under-researched areas of care. In addition, it will become clear that the success of this interdisciplinary treatment concept for the seriously ill must be weighed in the light of traditional clinical research – far beyond the cancer diagnosis. The current distinction between curative and palliative research and care urgently needs to be reconsidered.

Hintergrund

Im Prioritätenvorschlag des Instituts of Medicine zur Umsetzung von Comparative Effectiveness Research (CER) empfiehlt das zuständige Komitee im Bereich von Palliativversorgung zum einen Studien zum Nutzen koordinierter

Versorgungskonzepte gegenüber der Regelversorgung für ältere Menschen in der Langzeitpflege, und zum anderen Studien zum Nutzen von integrierter stationärer Palliation im Vergleich zur stationären Regelversorgung [1]. Wie ist es um die belastbare Evidenz von Palliativmedizin bestellt? Die Arbeitsgruppe von Hui analysierte die Qualität der publizierten Literatur zu „supportive and palliative oncology“ in den Jahren 2004 und 2009 [2] und befand in beiden Stichprobenjahren die Studienqualität insgesamt schlecht. Zudem zeigte sich, dass der Anteil palliativmedizinischer Studien gemessen an der gesamten onkologischen Literatur

* Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Norbert Schmacke, Marssel 48, 28719 Bremen.
E-Mail: Schmacke@uni-bremen.de

im genannten Zeitraum weiter relativ abgenommen hatte, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) 2009 nur 6% der publizierten Studien zu Palliativmedizin ausmachten und dass Themen wie Kommunikation, Entscheidungsfindung, Weiterbildung und Forschungsmethodik dabei noch einmal besonders schwach repräsentiert waren [3]. Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte weiter das Verständnis der in der Palliativforschung am häufigsten verwendeten Termini wie „palliative care“, „supportive care“, „best supportive care“, „end-of-life care“. In 601 ausgewählten Publikationen fand sich in 35 Fällen überhaupt eine Definition von „palliative care“, dabei fielen 16 verschiedene Versionen auf, wenn auch am häufigsten die WHO-Definition verwendet wurde [4]. Diese wenigen Hinweise mögen genügen, um die These aufzustellen, dass CER im Falle der Palliativversorgung ein gewaltiges qualitatives und quantitatives Forschungsfeld vorfindet, das es erst einmal in seinen Dimensionen zu verstehen gilt. Hierzu sollen die nachfolgenden Ausführungen dienen, indem einige zentrale methodische und thematische Schwerpunkte für CER im Lichte publizierter Evidenz reflektiert werden. Die Evidenzlage bezieht sich dabei auf Länder mit weit entwickeltem Gesundheitswesen und lässt somit die z.T. ungleich dramatischeren Probleme anderer Länder außer Acht [5]; gleichwohl sind die Erfahrungen aus den „entwickelten“ Gesellschaften von Bedeutung für die Planung palliativer Dienste in „Developing Countries“.

Verständigung über Wesen und Ziele von Palliation

Qualitative Forschung zeigt eindrucksvoll, dass patienten- wie artzseitig allen Definitionen von Palliativmedizin zum Trotz Unklarheiten bestehen, welche Leistungen mit dem Begriff „palliativ“ verbunden werden. Der Übergang von Kuration zu Palliation bleibt ebenso unklar wie die Zuständigkeiten der Leistungserbringer. Die häufige Einengung von Palliativmedizin auf Krebskranke ist nicht sachgemäß [6]. Palliation wird häufig mit „end-of-life care“ gleichgesetzt, aber auch für diese auf den ersten Blick eindeutiger Versorgungssituation gibt es im Lichte patientenzentrierter Forschung großen Klärungsbedarf. Nelson et al [7] wählten einen außergewöhnlichen Weg zur Ermittlung des palliativmedizinischen Bedarfs von Schwerstkranken auf medizinischen und chirurgischen Intensivstationen. Sie befragten in Fokusgruppen Überlebende und deren Angehörige bzw. Angehörige von verstorbenen Intensivpatientinnen und –patienten nach ihren Vorstellungen zu „high-quality-care“ auf der Intensivstation. Der Begriff „palliativ“ wurde von der Fokusgruppenleitung bewusst vermieden, weil angenommen wurde, dass genau dieser Begriff im Laienverständnis mit Unklarheiten behaftet ist. In der Interpretation der Transkripte kristallisierte sich als Hauptbefund die hohe Bewertung des Grades der kommunikativen Kompetenzen der Leistungserbringer heraus. Dabei geht es um prinzipielle Verständlichkeit von Botschaften, um eine frühzeitige Erörterung der Prognose, um die Frage nach dem Vorliegen eines schriftlichen Patientenwillens und einer Vollmacht, um das Eingehen auf die Gefühle von Angehörigen und das Angebot der Hilfe bei der Trauerarbeit der Hinterbliebenen. Des weiteren wurde hoch bewertet das sichere Gefühl, dass

alles für die Schmerzfreiheit getan wird, dass die Würde des Kranken (so Schamgefühle) geachtet wird und dass Angehörige stets Zugang zur Intensivstation haben. Ein letzter zentraler Befund ist der Wunsch, dass die Kommunikationskette zwischen den verschiedenen Leistungserbringern auf der Intensivstation nicht unterbrochen wird. Engelberg [8] hatte bereits die These begründet, dass in der Forschung zur Qualität der „end-of-life care“ zu oft expertendefinierte Outcomes verwendet werden und dass die Patientenperspektive stärker berücksichtigt werden müsse. Auf diese Weise scheinen Versorgungsdefizite auf, die stärker als bisher mit der quantitativ orientierten Bedarfsforschung in Beziehung zu setzen wäre. Die Gruppe um Gerhild Becker [9] ließ über einen Zeitraum von 17 Monaten Ärztinnen und Ärzte bei der Entlassung aller Patientinnen und Patienten eines Universitätsklinikums gemäß der WHO-Definition von Palliativmedizin¹ den Bedarf an entsprechender Betreuung einschätzen. Bei fast sieben Prozent der fast 40.000 Patienten wurde dieser Bedarf gesehen, bei den über 65jährigen sogar in gut 9 Prozent. Ärztlicherseits dominierte dabei die Gruppe der Krebskranken mit fast 70 Prozent. Die Kontrastierung der beiden genannten Studien unterstützt die These, dass die Definition von „palliativ“ und das Verständnis von Palliation problematisch zu sehen sind und die Ermittlung des „Bedarfs“ an palliativer Versorgung auf längst nicht ausreichend verstandene Weise erfolgt.

Methodenvielfalt in CER zur Palliation

CER ist von methodisch hochwertiger „Mixed Methods Research“ [10] abhängig. Dies soll an dem nahezu als Dogma zu bezeichnenden Statement verdeutlicht werden, demzufolge die meisten Schwerkranken zu Hause sterben wollen. Steinhäuser et al [11] haben in einem Survey zur Ermittlung von Faktoren, die am Lebensende als bedeutsam eingeschätzt werden, mit Hilfe zuvor qualitativ ermittelter Items gefunden, dass sowohl Patienten als auch Angehörige und Ärzte „Die at home“ an die letzte von neun Stellen setzten, z.B. noch 2, 3 resp. 5 Plätze hinter „Feel life was meaningful“. Die Autoren fragen, ob der Diskurs um „daheim sterben“ vor allem eine romantische Vorstellung von Ärzten über qualitativ gute Versorgung darstellt. – In der Debatte um angemessene Methoden in der Forschung zu Palliative Care finden sich heute weniger Bedenken gegen die Durchführbarkeit von RCTs als noch vor 10 Jahren [12] das Know How im Umgang mit Forschung zu komplexen Interventionen [13] scheint aber nach wie vor noch defizitär zu sein. Flemming et al [14] stellen als einen bedeutsamen Mangel den Befund heraus, dass in 146 in der Cochrane Library gelisteten RCTs zu Palliative Care nur in einer Studie explizit qualitative Methoden im Sinne der Entwicklung einer komplexen Intervention eingesetzt wurden. Sie erläutern exemplarisch, wie wertvoll qualitative

¹ Palliative care is the active, total care of the patients whose disease is not responsive to curative treatment. Control of pain, of other symptoms, and of social, psychological and spiritual problems is paramount. – Es handelt sich um den ersten Absatz der umfassenderen Definition der European Association of Palliative Care. (<http://www.eapcnet.eu/Corporate/AbouttheEAPC/Definitionandaims.aspx>).

Verfahren zur Implementierung der Ergebnisse guter RCTs sein können: so konnten die Bedenken von Palliativspezialisten, Krebskranken zur Thrombose-Langzeitbehandlung Injektionen mit Heparin zumuten zu dürfen statt auf orale Antikoagulation zu setzen, durch Interviews mit den Betroffenen weitgehend ausgeräumt werden [15]. Es steht zu vermuten, dass die routinierte Kooperation von qualitativ und quantitativ arbeitenden Forschergruppen auch im Falle der Palliativmedizin noch stark verbesserungsfähig ist. Beispielfhaft kommt die PRISMA-Gruppe (Reflecting the Positive Diversities of European Priorities for Research and Measurement in End-of-life Care) nach Abschluss ihres Projektes zur Förderung methodisch hochwertiger Forschung zur onkologischen Palliativversorgung zu dem Ergebnis: „Despite the great need for further research in end-of-life cancer care, there is currently no clear agreement on the priorities for action“ [16]. Ein zweites Zitat: „There is a lack of a common strategy and coordination in EOL cancer care research and a great need for international collaboration“ [17]. Es spielt eine bedeutende Rolle, dass insbesondere im Bereich der Onkologie die Begriffe palliativ und kurativ unscharf besetzt sind. Patientinnen und Patienten können die Anwendung von Chemotherapie leicht als Hinweis auf eine kurative Intention deuten. Es versteht sich in der Kommunikation zwischen Ärzten und Krebskranken nicht von selbst, ob von „Palliation“ im Sinne von Symptomlinderung gesprochen wird oder ob palliative Therapie von den Onkologen schlicht als Abfolge von immer neuen Therapieversuchen in weit fortgeschrittenen Tumorstadien verstanden wird [18,19].

Kommunikation und Aufklärung

Das Überbringen „schlechter Nachrichten“ (breaking bad news) ist zentraler Bestandteil der Kommunikation mit Schwerstkranken und wird in der Literatur am häufigsten mit dem Thema „metastasierte Krebserkrankung“ in Verbindung gebracht. Schilderungen von Patientinnen und Patienten ließen Friedrichsen et al [20] sechs Gruppen von Experten unter Ärztinnen und Ärzte konstruieren: 1. den unerfahrenen Überbringer der Nachricht, 2. den emotional Belasteten, 3. den Kurzangebundenen, 4. den Wohlwollenden aber Taktlosen, 5. den Distanzierten sowie 6. den Empathischen. Selbstauskünften von Onkologen im Rahmen einer Vignettenstudie ist zu entnehmen, dass sie eine große Varianz bei der Entscheidung für so genannte palliative Chemotherapie versus Watchful Waiting im Falle fortgeschrittener Tumorerkrankungen aufweisen und hierbei vorgefasste Bilder der Behandler von ihren Patienten eine bedeutende Rolle spielen [21]. Eine qualitative Studie wiederum mit Krebskranken in fortgeschrittenen Stadien zeigte, dass diese auf der einen Seite eine Menge Informationen erhielten, dass aber gerade die Frage der Prognose und der Alternative zu aggressiven Therapieschemata wenig erörtert wurde. Onkologen versäumten häufig, sich zu vergewissern, ob alle wichtigen Informationen auch verstanden wurden [22]. Es muss als Problem gesehen werden, dass Patientenpräferenzen häufig nicht auf dem Boden guter Aufklärung ermittelt werden [23]. Die Aufzeichnung von Konsultationsgesprächen bei ähnlich schwer erkrankten Krebspatienten gab Hinweise darauf, dass Onkologen ihr therapeutisches Vorgehen keineswegs immer mit der von ihnen eingeschätzten

Lebensqualität ihrer Patienten in Beziehung setzten und eine Chemotherapie häufig trotz schlechter Lebensqualität fortführen. In der Interpretation der Autorengruppe wird reflektiert, wie sehr dies damit zusammenhängt, dass Ärzte die Beendigung der vermeintlich aktiven Phase der Therapie als Niederlage begreifen und sie deshalb Patienten trügerische Hoffnung vermitteln. Dies sei ein Handlungsmuster, das zu einer „conspiracy of silence“ führen könne, wobei die einen nicht sagen, was sie denken und die anderen nicht danach fragen, wie es um sie bestellt ist [24]. The et al [25] sprechen in ähnlicher Weise von einer „Collusion in doctor-patient communication“, einem betrügerischen Einverständnis, und sie stellen die Frage, ob die Lösung für dieses bedeutende Problem auch außerhalb der Arzt-Patient-Beziehung gesucht werden muss; sie ergänzen die Debatte um „breaking bad news“ um den Begriff „treatment broker“, gemeint sind damit Personen, die das Vertrauen von Ärzten wie Patienten besitzen und helfen könnten, die Kommunikationsbarrieren zwischen Kranken und ihren Behandlern zu überwinden. Interviews mit Krebskranken und herzinsuffizienten Patienten verdeutlichen, dass letztere im Vergleich zu Krebskranken noch weniger über ihre Situation und über Angebote von Palliative Care Teams informiert werden [26].

Cassel et al [27] sprechen auf dem Boden von Experteninterviews davon, dass die der amerikanischen Kultur zuzurechnende Weigerung der Auseinandersetzung mit dem Tod ein bedeutendes nicht-ökonomisches Hindernis für die Entwicklung angemessener palliativer Versorgungskonzepte sei, auch wenn ökonomische Aspekte nicht zu vernachlässigen seien, da mit aggressiver Therapie mehr Geld zu verdienen sei als mit Palliation. - Ein Statement der American Society of Clinical Oncology (ASCO) aus dem Jahr 2011 [28] geht davon aus, dass weniger als 40 Prozent von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krebsleiden die ihnen zustehende Aufklärung und Beratung erhalten. Gaertner et al [29] haben jüngst gezeigt, wie eine gelingende Gesprächsführung aussieht, die nicht von der Illusion ausgeht, mit einem Gespräch alle Fragen klären zu können. Bereits 1984 fragte Buckman: „Breaking bad news: why is it still so difficult?“ und der endete u.a. mit den Sätzen: „It is a skill (not a divine gift) and it can be taught like any other aspect of medical care“. [30, S. 1599]. Für CER ist mithin das Forschungsfeld „Kommunikation in der Onkologie“ von äußerster Bedeutung. Offenbar ist es so, dass evidenzbasiertes Handeln an den Schnittstellen von Kuration zu Palliation von der Qualität der Kommunikation in der konkreten Betreuung abhängig ist; und deren Steigerung bedarf wiederum theoriegestützter Interventionen: gewissermaßen ein Klassiker für den Ansatz von „complex interventions“ [31].

Verengungen des Versorgungskonzeptes zu Palliative Care

Forschung und Diskurse zu Palliativmedizin ranken sich überwiegend um das Thema Krebs. Vermutlich ist keine andere Erkrankung so angstbesetzt. Der Begriff Krebs ist eine Metapher: Krebs wird in Zusammenhang mit Zerstörung und Niederlage gebracht und ist spätestens seit der Präsidentschaft von Nixon zum Gegenstand von militäri-

schen Feldzügen erhoben: the war on cancer [32]. Diese Heraushebung von Krebs aus einer Vielzahl von gravierenden Erkrankungen hat im Anschluss an die obigen Erörterungen zur Kommunikationskultur weitreichende Bedeutung: Patienten werden zu Objekten der Feldzüge, in denen sie in eine passive Rolle gedrängt werden, während Ärzte die Heldenrolle spielen, die alles aufbringen, den Feind zu besiegen [33,34]. Im letzten Jahrzehnt wird verstärkt darauf hingewiesen, dass häufige Erkrankungen aus den Versorgungskonzepten von Palliative Care leicht herausfallen, obwohl sie eine zum Teil schlechtere Prognose als viele Krebserkrankungen aufweisen. Dies gilt für die chronische Herzinsuffizienz, bei der die im Durchschnitt ungünstige Prognose dethematisiert wird [35,36]. Für die ebenfalls die Lebenserwartung dramatisch einschränkende Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) haben Curtis et al [37] patienten- wie arztseitige Barrieren für Gespräche zu „end-of life issues“ ermittelt. Inzwischen hat die American Thoracic Society ein umfassendes Positionspapier zur palliativen Versorgung von COPD-Patienten in fortgeschrittenen Stadien vorgelegt. Auch hier wird angesprochen, dass es erforderlich ist, die Barrieren zur Wahrnehmung des Palliative Care-Bedarfs konsequenter als bisher zu erkennen [38]. Interessanterweise taucht in beiden zuletzt zitierten Arbeiten das Argument auf, die Unsicherheit der individuellen Prognosestellung sei ein wichtiger Hinderungsgrund für das Anbieten von palliativen Diensten: als sei dies prinzipiell bei Krebserkrankungen anders, die aber vermutlich arzt- wie patientenseitig eher mit dem Gedanken des vorzeitigen Todes assoziiert werden. Eine Sonderrolle nimmt in der Debatte um Palliation die Demenz ein: hier findet ein öffentlicher Diskurs statt, vor allem mit dem Ziel der Entlastung pflegender Angehöriger und des längeren Verbleibens in der häuslichen Umgebung; Aufmerksamkeit findet hier auch die Frage der Qualität der pflegerischen Betreuung im heimstationären Bereich. Dennoch lassen sich auch im Bereich der Demenzerkrankungen deutliche Forschungsdefizite nachweisen. RCTs finden sich auch hier fast nur zur Pharmakotherapie, so begrenzt auch deren Nutzen für klinisch relevante Endpunkte hier ist [39]. Mitchell et al [40] benennen in ihrer Prioritätenliste für wichtige RCTs demgegenüber als relevante Endpunkte die Reduzierung von Krankenhauseinweisungen aus Pflegeheimen oder die Vermeidung nicht indizierter künstlicher Ernährung mittels Sondennahrung (PEG). Gärtner et al [41] sprechen in einem Überblicksartikel zu nicht-onkologischen Patienten in der Palliativmedizin von „fortgeschrittenen, nicht heilbaren Erkrankungen“, zu denen beispielsweise auch die terminale Niereninsuffizienz zählt, und verdeutlichen damit besonders prägnant die Notwendigkeit der Integration palliativmedizinischer Konzepte in die Regelversorgung. Dieselbe Arbeitsgruppe hat das Thema der Integration am Beispiel häufiger Krebserkrankungen systematisch diagnosespezifisch dargestellt, indem sie die Frage des angemessenen Zeitpunktes für die Integration palliativer Angebote in die Behandlungskonzepte im Sinne eines Expertenstandards beantworten [42]. „Early integration“ ist danach bei einigen Erkrankungen wie dem Pankreaskarzinom für alle Patienten bereits bei Diagnosestellung wünschenswert, für viele Krebserkrankungen in jedem Fall in metastasierten Stadien, soweit nicht Kuration durch Studien belegt ist. Wichtig erscheint für Anschlussstudien zur Implementierung der

Empfehlungen sicher auch die Einbeziehung von Kranken und ihren Angehörigen. Sicher erscheint freilich, dass nur auf diesem Weg längerfristig verhindert werden kann, dass frustrane „Therapieversuche“ bis zu einem kritischen Zeitpunkt durchgeführt werden, der häufig mit dem unseligen Satz beschrieben wird: „Wir können nichts mehr für Sie tun“.

Lebensqualität als Studien-Outcome

Es ist zunächst selbst erklärend, dass in palliativen Behandlungssituationen der Ermittlung von Lebensqualität eine herausgehobene Bedeutung beikommt. Kohlmann [43] hat darauf hingewiesen, dass Messung der Lebensqualität generell in onkologischen Studien einen wichtigen Beitrag zur Nutzen-Schaden-Abwägung leisten kann. Am Beispiel von RCTs zum fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom lässt sich zeigen, dass diese Studien zwar z.T. Patient Reported Outcomes (PRO) als primären oder sekundären Endpunkt ausweisen, dass ihre Berichtqualität gemessen am CONSORT-Statement aber außerordentlich heterogen ist [44]. Eine Umfrage bei 12 internationalen Krebsforschungsgruppen zeigte 2007, dass ausweislich der Selbstauskünfte eine Integration von PRO-Outcomes bei 5 bis 50% aller klinischen Studien angegeben wurde und eine große Heterogenität der gewählten Skalen vorlag [45]. PRO verlieren damit gerade in den Situationen, in den allenfalls geringe Überlebensvorteile gemessen werden bzw. zu erwarten sind, ihr Potential für die Entwicklung relevanter Studiendesigns. Noch weitergehend ist die Kritik von Joly et al [46], welche herausarbeiteten, dass in in der Regel weder nachvollziehbar argumentiert wird, wann PRO als primärer und wann als sekundäre Endpunkt gewählt wurden, und dass nur selten hypothesengeleitete A Priori Festlegung für „palliative response“ zu finden ist. Dringend zu klärend ist nach einer Analyse von Studien zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Dickdarmkrebs [47] wie von Studienleitungen mit einer widersprüchlichen Datenlage zu Lebensqualität (QOL) versus Toxizität umgegangen wird: nicht beeinträchtigte QOL-Scores dienen danach zur Akzeptanz ermittelter Toxizitäts-Indices durch die Onkologen. Osaba [48] hat dazu ergänzend dargelegt, dass es beachtliche Unterschiede in der Gewichtung von basalen Qualitätsparametern zwischen Onkologen und Patienten gibt: dies betrifft die Einschätzung von Schmerz, Verstopfung, Luftnot, Übelkeit und Erbrechen. Längst nicht alle Studien berücksichtigen dies aber bei der Endpunktfestlegung.

Wie wichtig Grundlagenforschung zu QOL-Scores in palliativen Situationen (zur Vielfalt von Scores s. [49]) ist, verdeutlicht die Arbeit von Engelberg et al [50], welche im klassischen Mixed Methods Ansatz gegenwärtig für End-of-Life Care einen spezifischen Score entwickeln, welcher widerspiegelt, wie Patientinnen und Patienten mit massiv eingeschränkter Lebenserwartung die Qualität der sie betreuenden Ärztinnen und Ärzte bewerten. Die Testung dieses neuen Scores in Studien zur Verbesserung der Versorgungsqualität ist der wichtige nächste Schritt. Der Score bereichert die Selbsteinschätzungsskalen zu QOL substantiell, weil unmittelbar die Zufriedenheit mit der Versorgung ermittelt wird. In einer „negativen“ Studie zeigte dieselbe Autorengruppe, dass ein aufwändiger Interventionsansatz

zur Sensibilisierung von Teams auf Intensivstationen für palliationsbezogene Patientenbedürfnisse keinen Effekt zeigte. In der Interpretation führen Curtis et al [51] an, dass vermutlich extern gesteuerte Aufklärungsbemühungen dieser Art an Grenzen stoßen und dass sowohl eine starke Unterstützung durch das Klinikmanagement notwendig sei wie eine unmittelbare patientenbezogene Zusammenarbeit von Palliative Care Teams und Intensivmedizinern. Auch weitere aufwändig erarbeitete Scores wie die Palliative Care Outcome Scale (POS) und das Support Team Assessment Schedule (STAS) stehen für Interventionsstudien zur Optimierung der Versorgungsqualität zur Verfügung [52]. CER steht alles in allem vor der Herausforderung, auf einer expliziten Begründungen für die Verwendung valider wie angemessener PRO als primärem oder sekundärem Outcome zu bestehen.

Ökonomische Auswirkungen von Palliative Care

Sowohl gesonderte wie integrierte Palliativdienste stehen unter Beobachtung ihrer Kosteneffizienz. Sehr ambitioniert ist der Versuch der Ermittlung der Gesamtkosten nach Implementierung von Palliative-Care Diensten. Gomez-Batiste et al [53] haben dies in Spanien in einer Vorher-Nachher-Studie versucht. Vergleichsdaten standen zur Verfügung zur Krankenhausverweildauer, Inanspruchnahme von Palliativbetten, Realisierung des Wunsches, zu Hause zu sterben, zur Inanspruchnahme von Notfallambulanzen und zum Ausmaße umfassenden Case Managements. Die Ergebnisse sind Mut machend, auch wenn die Methodik der Erhebung viele Fragen zur Robustheit der Daten aufwirft: eine stärkere Gewichtung von Palliativversorgung muss jedenfalls nach dieser Studie nicht zur Kostensteigerung führen. Für Schwerstkranke in stationärer Behandlung in zwei US-Bundesstaaten war in einer RCT die Einführung eines interdisziplinären Palliativdienstes mit höherer Patientenzufriedenheit, einer Abnahme notfallmäßiger Wiederaufnahme auf die Intensivstation und geringeren Gesamtkosten nach Entlassung verbunden [54].

Ein ambulant verorteter Ansatz integrierter palliativer Versorgung für Patienten mit deutlich reduzierter Lebenserwartung in einem weiteren US-Bundesstaat zeigte in einer RCT ebenfalls höhere Patientenzufriedenheit und eine parallele Abnahme der kumulierten Leistungsanspruchnahme [55]. Diese sehr begrenzte Darstellung soll lediglich zeigen, dass es möglich und sinnvoll ist, methodisch hochwertige Analysen der ökonomischen Auswirkungen – bei bislang methodisch heterogener Studienlage [56] – unterschiedlicher palliativer Komplexangebote zu untersuchen. Eine besondere Bedeutung kommt der Studie von Temel et al [57] zu, die für das metastasierte nichtkleinzellige Bronchialkarzinom in einem randomisierten Setting gezeigt haben, dass eine frühzeitige Einbindung eines multidisziplinären Palliativdienstes nicht nur die gemessene Lebensqualität erhöhte sondern bei Zurücknahme aggressiver Behandlungsversuche in der letzten Lebenszeit das Gesamtüberleben verlängerte (median 11.6 vs. 8.9 Monate), und zwar in einem Ausmaß, das bei klassischen „Therapie“-Studien ungefragt als Nutzenbeleg für neue, in der Regel aggressivere Therapie-schemata gewertet wird. In einem Sounding Board des NEJM sprechen Smith und Hillner [58] davon, dass auf diesem

Weg die Kostendynamik in der Onkologie gebremst werden könne.

Der Forschungsbedarf für CER wird vollends sichtbar, wenn man den Mainstream in der onkologischen Therapie-forschung zu Patientinnen und Patienten mit metastasierten Stadien von Tumorerkrankungen einbezieht. Es wird nicht reflektiert, dass damit Kuration (*restitutio ad integrum*) im eigentlichen Sinn nur noch selten erreichbar ist. In den Worten einer texanischen Arbeitsgruppe zur Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs: „Once metastatic disease develops, the possibility of cure is very limited or practically nonexistent. In this heterogenous group of patients, the 5-year survival rate is 20%, and the median survival duration varies from 12- to 24 months“ [59]. 2008 wurde Cetuximab für das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom additiv zu Platin von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wegen der in einer RCT gemessenen Verlängerung des Überlebens um 1.2 Monate zum neuen Therapiestandard erhoben [60]. Fojo und Grady [61] stellten danach die Frage, ob die damit errechenbare Steigerung der Therapie-gesamtkosten in den USA um 440 Mrd. Dollar vertretbar seien – eine „Außenseiterposition“ in der Onkologie, kurz vor Publikation der zitierten Studie von Temel et al. – Schaut man sich nun die Zulassungspraxis für Onkologika im letzten Jahrzehnt an, so wird deutlich, wie wichtig CER im Sinne der Ermittlung von Patientennutzen ist. Sridhara et al [62] untersuchten die Zulassungen von Onkologika durch die FDA 2005-2007. Bei 60 Anträgen wurden 53 Substanzen zugelassen. Nur in 10 Fällen lagen dieser FDA-Entscheidung Studien mit dem primären Outcome Gesamtüberleben zugrunde, während im übrigen als Endpunkte Disease Free Survival, Progression Free Survival und Time To Progression akzeptiert wurden. Der Verzicht auf den einzigen eindeutigen Endpunkt gilt bei der FDA ausdrücklich für die beschleunigten Zulassungsverfahren, das heißt für Substanzen, denen a priori eine besonders hohe Bedeutung für die Therapieoptimierung zugesprochen wurde [63,64]. Die hierbei zugrunde liegende Logik ist insbesondere angesichts der hohen Toxizität vieler neuerer Add-On-Therapien aus Patientensicht äußerst fragwürdig. Die Analyse der Zulassungspraxis der europäischen Behörde EMEA kommt zu einem nahezu identischen Ergebnis: Zulassungen von Onkologika erfolgen häufig ohne angemessene Komparatoren an Hand von fragwürdigen Surrogatparametern oder bei minimaler Überlegenheit im Interventionsarm (Range von 0 bis 3,7 Monate). Die Autorengruppe [65,509] plädiert deshalb für striktere Zulassungsaufgaben für Onkologika, es sei denn, ein „Magic Bullet“ stehe zur Diskussion, womit selten zu rechnen sei. Booth und Tannock [66] stellen 6 Forderungen für gute onkologische Studien auf, wobei mit Blick auf CER besonders relevant erscheint: Neue Wirkstoffe bzw. Kombinationen sollen gegen einen aussagekräftigen Comparator getestet werden, Surrogatendpunkte können nur akzeptiert werden, wenn ihre Korrelation mit Gesamtüberleben belegt ist (so auch das IQWiG 2011 [67]), RCTs sollten angemessene und valide Instrumente zur Messung von QOL enthalten, wenn immer möglich sollten Kosten-Nutzen-Analysen integriert werden und last not least: das Publication und Sponsorship Bias sollten weiter reduziert werden. – Alessandro Liberati (1954-2012), Begründer des Italienischen Cochrane Center, schrieb in seinem letzten Lancet Artikel zu seiner Erkrankung, dem Multiplen Myelom: Er habe im Juli

2011 1384 Studien gefunden, darunter 107 Phase II/III Studien. Nur in 58 dieser Studien war Gesamtüberleben ein Outcome, nur in 10 als primärer Endpunkt. Keine dieser Studien war eine Head-To-Head Studie mit Vergleich verschiedener Wirkstoffe oder Behandlungsstrategien [68]. Der Bioethiker Caplan beleuchtete das Studienproblem noch von einer anderen Seite [69]. In der US-amerikanischen Rechtssprechung wurde Klagen stattgegeben, dass im Falle lebensbedrohlicher (Krebs-)Erkrankungen Betroffenen Zugang zu neuen Wirkstoffen schon vor Abschluss von Phase III Studien bekommen müssen, und die Klage führende Abigail Alliance behauptet, dass sie zahlreichen Kranken auf diesem Weg die modernste Therapie ermöglicht habe. Caplan weist darauf hin, dass offenbar dabei aus dem Blickfeld geraten ist, wie stark die Nebenwirkungen solcher „Innovationen“ oft sind und dass gerade aus ethischer Sicht besonders vulnerable Gruppen rechtlich vor riskanten Therapien geschützt werden müssen. Diese Debatte könnte durch eine Initiative des National Comprehensive Cancer Network in Washington (NCCN) [70] einen interessanten Impuls erhalten. Es wird vorgeschlagen, bei der Entwicklung von Leitlinien zur Beschreibung von Nutzen und Risiken Scores zwischen 0 und 10 zu verwenden, die von „no meaningful impact on relevant disease-related endpoints“ bis zu „very often achieves a cure“ bzw. im Falle der Toxizität von „none“ bis zu „unacceptably toxic“ reichen. Dies löst die beschriebenen Studienprobleme nicht, könnte aber deutlicher als bisher die Schwachstellen bei der Erfassung von Nutzen und Schaden in onkologischen Studien verdeutlichen und: dies ist jedenfalls die Intention des NCCN Comparative Therapeutic Index™ [71]. Es geht also um Kultur in Forschung und Berichterstattung, damit Ärzte und Patienten mit belastbaren Daten für die individuelle Therapieplanung versorgt werden können. Wenn ASCO auch 2010 noch 5-Jahres-Überlebensraten verwenden [72], um etwa beim Prostatakarzinom nahezulegen, dass deren „Verbesserung“ von 69 auf 100 Prozent zwischen 1975 und 2005 als Fortschritt zu betrachten ist, dann ist dies mehr als eine Darstellungsschwäche [73].

Schlussbetrachtungen

CER zu Palliative Care muss das Gesamtfeld der klinischen Forschung in das Blickfeld nehmen. Es geht um die Integration von Palliation und Kuration in Forschung und Praxis. Wenn etwa Chemotherapie im Endstadium von Krebserkrankungen, zum Teil bis zum letzten Lebensmonat, eingesetzt wird, unabhängig von der prinzipiellen Empfindlichkeit dieser Erkrankungen für die eingesetzten Wirkstoffe [74], dann ist dies ein Alarmzeichen für die medizinische Versorgung. Wenn derartige Therapien zudem als palliativ indiziert bezeichnet werden, wird vollends deutlich, vor welchen gewaltigen Aufgaben Forschung zu Palliative Care steht. Es geht letztlich wohl um die Auseinandersetzung mit dem Tod und den Grenzen der so genannten kurativen Medizin: „Death is reported as loss of patients and usually is experienced as a failure of high-tech medicine“ schrieb Hürry 1994 [75]. Und 2011 formuliert die Lancet-Oncology Commission [76] mit Blick auf die Trends in der onkologischen Therapie: „The cancer profession and industry should take responsibility and not accept a substandard evidence base and an ethos of very small benefit at whatever cost; rather, we need

delivery of fair prices and real value from new technologies“. CER zu Palliative Care startet mit der Frage, ob die Begrifflichkeiten kurativ versus palliativ genügend geklärt sind, stellt weiter die Frage nach dem rechten Zeitpunkt der Integration von palliativen interdisziplinären Angeboten in das Behandlungskonzept und entwickelt Modelle zu deren Integration in den Versorgungsalltag mittels eines Mixed-Methods-Ansatzes. Am Ende geht es bei dem Konzept von CER um eine scheinbar triviale Frage: „Will its results significantly improve the quality and safety of the health care received by the average patient?“ [77]. Palliation im bisherigen Verständnis steht bisher im Schatten der so genannten Kuration [78]. Neben nicht zu übersehenden ökonomischen Partial- und Karriereinteressen geht es immer auch um die Frage, wie Kranke und ihre professionellen Helfer mit den Themen Angst und Hoffnung umgehen. Patientinnen und Patienten wünschen sich ehrliche Informationen zu Prognose, Behandlungschancen und Risiken. Empirie zeigt, dass ihnen damit nicht, wie immer gern behauptet, die Hoffnung genommen wird [79]. Mit der Provisional Clinical Opinion der ASCO vom 6.2.2012 [80] könnte der erforderliche grundlegende Wandel im Verständnis von Kuration und Palliation eingeleitet worden sein. Die Expertengruppe zeigt auf, dass inzwischen in sieben RCT belegt worden ist, dass Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung von integrierter Palliative Care sowohl bezogen auf die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität gegenüber klassischer onkologischer Behandlung profitieren. Palliativmedizin ist insofern in der Tat ein Modell für CER, weil besonders deutlich wird, wie zentral Eindeutigkeit in der Terminologie und Definition von Interventionen und Endpunkten in Forschung und Praxis ist. Die evidenzbasierte Medizin findet hier ihr vielleicht wichtigstes aktuelles Feld.

Interessenkonflikte

keine

Literatur

- [1] Institute of Medicine, editor. Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research. Washington D.C: The National Academies Press; 2009. p. 29.
- [2] Hui D, Arthur J, Dalal S, Bruera E. Quality of the supportive and palliative oncology literature: a focused analysis on randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2011 (a) Sep 21. [Epub ahead of print].
- [3] Hui D, Parsons HA, Damani S, Fulton S, Liu J, Evans A, et al. Quantity, design, and scope of the palliative oncology literature. *Oncologist* 2011;16:694–703.
- [4] Hui D, Mori M, Parsons HA, Kim SH, Li Z, Damani S, et al. The Lack of Standard Definitions in the Supportive and Palliative Oncology Literature. *Journal of Pain and Symptom Management* 2011 Nov 19 [Epub ahead of print].
- [5] Lamas D, Rosenbaum L. Painful Inequities – Palliative Care in Developing Countries. *NEJM* 2012;366:199–201.
- [6] McIlpatrick S. Assessing palliative care needs: views of patients, informal carers and healthcare professionals. *Journal of Advanced Nursing* 2007;57:77–86.
- [7] Nelson JE, Puntillo KA, Pronovost PJ, Walker AS, McAdam JL, Ilaoa D, et al. In their own words: Patients and families define high-quality palliative care in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38:808–18.

- [8] Engelberg RA. Measuring the quality of dying and death: methodological considerations and recent findings. *Current Opinion in Critical Care* 2006;12:381–7.
- [9] Becker G, Hatami I, Xancer C, Dworschak-Flach, Olschewski M, Momm F, et al. Palliative Cancer Care: An Epidemiology Study. *J Clin Oncol* 2011;29:646–50.
- [10] Creswell JW, Klassen AC, Clark VLP, Smith KC. Best Practices for Mixed Methods Research in Health Sciences. Office of Behavioral and Social Sciences Research 2010, http://obssr.od.nih.gov/scientific_areas/methodology/mixed_methods_research/pdf/Best_Practices_for_Mixed_Methods_Research.pdf.
- [11] Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre LM, Tulsky JA. Factors Considered Important at the End of Life by Patients, Family, Physicians, and Other Care Providers. *JAMA* 2000;284:2476–82.
- [12] Grande GE, Todd CJ. Why are trials in palliative care so difficult? *Palliat Med* 2000;14:69–74.
- [13] Mühlhauser I, Lenz M, Meyer G. Entwicklung, Bewertung und Synthese von komplexen Interventionen – eine methodische Herausforderung. *ZEFG* 2011;105:751–61.
- [14] Flemming K, Adamson J, Atkin K. Improving the effectiveness of interventions in palliative care: the potential role of qualitative research in enhancing evidence from randomized controlled trials. *Palliative Medicine* 2008;22:123–31.
- [15] Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliat Med* 2005;19:197–201.
- [16] Harding R, Higginson IJ. PRISMA: share best practice in end-of-life cancer care research and measurement. *European Journal of Palliative Medicine* 2010;17:182–5.
- [17] Sigurdardottir KR, Haugen DF, Bausewein C, Higginson IJ, Harding R, Rosland JH, et al. A pan-European survey of research in end-of-life cancer care. *Support Care Cancer* 2012 Jan;20(1):39–48. Epub 2010 Nov 30.
- [18] Van Kleffens T, Van Baarsen B, Hoekman K, Van Leeuwen E. Clarifying the term 'palliative' in clinical oncology. *European Journal of Cancer Care* 2004;13:263–71.
- [19] Toh HC. Providing Hope in Terminal Cancer: When is it Appropriate and When is it Not? *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:50–5.
- [20] Friedrichsen MJ, Strang PM, Carlsson ME. Breaking bad news in the transition from curative to palliative cancer care – patient's view of the doctor giving the information. *Support Cancer Care* 2000;8:471–8.
- [21] Koedoot CG, de Haes JCJM, Heisterkamp Sh, Bakker PJM, de Graeff A, de Haan RJ. Palliative Chemotherapy or Watchful Waiting? A Vignettes Study Among Oncologists. *J Clin Oncol* 2002;20:3658–64.
- [22] Gattellari M, Voigt K, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are patients informed adequately? *J Clin Oncol* 2002;20:403–513.
- [23] Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMJ* 1998;317:771–5.
- [24] Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LDV, Aaronson NK. Role of Health-Related Quality of Life in Palliative Chemotherapy Treatment Decisions. *J Clin Oncol* 2002;20:1056–62.
- [25] The AM, Hak T, Koeter G, van der Wal G. Collusion in doctor-patient communication about imminent death: an ethnographic study. *BMJ* 2000;321:1376–81.
- [26] Murray SA, Boyd K, Kendall M, Worth A, Benton TF, Clausen H. Dying of lung cancer and cardiac failure: prospective qualitative interview study of patients and their carers in the community. *BMJ* 2002;325:929.
- [27] Cassel CK, Ludden JM, Moon GM. Perceptions Of Barriers To High-Quality Palliative Care In Hospitals. *Health Affairs* 2000;19:166–72.
- [28] Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, DeBono DJ, Berry SR, Wolins DS, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Toward Individualized Care for Patients With Advanced Cancer 2011;29:755–60.
- [29] Gaertner J, Zindel S, Stock S, Voltz R. Talking about Life-Threatening Illness. *Journal of Palliative Medicine* 2010;13:1396–7.
- [30] Buckman R. Breaking bad news: why is it still so difficult? *BMJ* 1984;288:1597–9.
- [31] Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000;32:694–6.
- [32] http://de.wikipedia.org/wiki/War_on_Cancer.
- [33] Penson RT, Schapira L, Daniels KJ, Chabner BA, Lynch TJ. Cancer as Metaphor. *The Oncologist* 2004;9:708–16.
- [34] Hodgkin P. Medicine is war: and other medical metaphors. *BMJ* 1985;291:1820–1.
- [35] Hanratty B, Hibbert D, Mair F, May C, Ward C, Capewell S, et al. Doctors' perceptions of palliative care for heart failure: focus group study. *BMJ* 2002;325:581–6.
- [36] Selecky PA, Eliasson CAH, Hall RI, Schneider RF, Varkey B, McCaffree DR. Palliative and End-of-Life Care for Patients With Cardiopulmonary Diseases. American College of Chest Physicians Position Statement. *Chest* 2005;128:3599–610.
- [37] Curtis JR, Engelberg RA. Communication About Palliative Care for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Palliat Care* 2005;21:157–64.
- [38] Lanken PN, Terry PB, DeLisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: Palliative Care for Patients with Respiratory Diseases and Critical Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:912–27.
- [39] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005593/abstract;jsessionid=D560A094474A4BCD5DFDEF7-2F52AE3E.d03t02>.
- [40] Mitchell SL, Black BS, Ersek M, Hanson LC, Miller SC, Sachs GA, et al. Advanced Dementia: State of the Art and Priorities for the Next Decade. *Annals of Internal Medicine* 2012;156:45–51.
- [41] Gärtner J, Simon St, Voltz R. Palliativmedizin und fortgeschrittene, nicht heilbare Erkrankungen. *Internist* 2011;52:20–7.
- [42] Gaertner J, Wolf J, Hallek M, Glossmann J-P, Voltz R. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy – a disease specific approach. *Support Care Cancer* 2011;19:1037–43.
- [43] Kohlmann T. Messung der Lebensqualität als Methode der Nutzen-Schaden-Abwägung? *ZEFG* 2011;105:157–62.
- [44] Pat K, Doms C, Vansteenkiste J. Systematic review of symptom control and quality of life in studies on chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer? How CONSORTed are the data? *Lung Cancer* 2008;62:126–38.
- [45] Bruner DW, Bryan CJ, Aaronson N, Blackmore CC, Brundage M, Cella D, et al. Issues and Challenges With Integrating Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials Supported by the National Cancer Institute-Sponsored Clinical Trials Networks. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:5051–7.
- [46] Joly F, Vardy J, Pintille M, Tannock IF. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Annals of Oncology* 2007;18:1935–42.
- [47] De Kort SJ, Willemse PHB, Habraken JM, de Haes HCJM, Willems DL, Richel DJ. Quality of life versus prolongation of life in patients treated with chemotherapy in advanced colorectal cancer: A review of randomized controlled clinical trials. *European Journal of Cancer* 2006;42:835–45.
- [48] Osaba D. Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:57–71.

- [49] International Association of Hospice and Palliative Care. Pain and Palliative Care. Assessment and Research Tools. <http://www.hospicecare.com/resources/pain-research.htm>.
- [50] Engelberg RA, Downey L, Wenrich MD, Carline JD, Silvestri GA, Dotolo D, et al. Measuring the Quality of End-of-Life Care. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:951–71.
- [51] Curtis JR, Nielsen EL, Treece PD, Downey L, Dotolo D, Shannon SE, et al. Effect of quality-improvement intervention on end-of-life care in the intensive care unit: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:348–55.
- [52] Bausewein C, Le Grice C, Simon ST, Higginson IJ. The use of two common palliative outcome measures in clinical care and research: A systematic review of POS and STAS. *Palliative Medicine* 2011;25:304–13.
- [53] Gomez-Batiste X, Tuca A, Corrales E, Porta-Sales J, Amor M, Espinosa J, et al., Grupo de Evaluación-SECPAL. Resource consumption and costs of palliative care services in Spain: a multicenter prospective study. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:522–32.
- [54] Gade G, Venohr I, Conner D, McGrady K, Beane J, Richardson RH, et al. Impact of an inpatient palliative care team: a randomized control trial. *J Palliat Med* 2008;11:180–90.
- [55] Brumley R, Enguidanos S, Jamison P, Seitz R, Morgenstein N, Saito S, et al. Increased Satisfaction with Care and Lower Cost: Results of a Randomized Trial of In-Home Palliative Care. *JAGS* 2007;55:993–1000.
- [56] Smith TJ, Hilner BE. Bending the Cost Curve in Cancer Care. *NEJM* 2011;364:2060–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612477>.
- [57] Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell-lung-cancer. *The New England Journal of Medicine* 2010;363:733–42.
- [58] Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *NEJM* 2011;363:2060–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612477>.
- [59] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of Resistance to Systemic Therapy in Patients with Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2007;608:1–22.
- [60] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *The Lancet* 2009;373:1525–31.
- [61] Fojo T, Grady C. How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$ 440 Billion Question. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1044–8.
- [62] Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of Oncology and Hematology Drug Products Approvals at the US Food and Drug Administration Between July 2005 and December 2007. *JNCI* 2010;102:230–43.
- [63] Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs. *J Clin Oncol* 2003;21:1404–11.
- [64] Johnson JR, Ning YM, Farrell A, Justice R, Keegan P, Pazdur R. Accelerated Approval of Oncology Products: The Food and Drug Administration Experience. *JNCI* 2011;103:636–44.
- [65] Apolone G, Joppi R, Vertelet V, Garattini S. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *British Journal of Oncology* 2005;93:504–9.
- [66] Booth CM, Tannock I. Reflections on Medical Oncology: 25 Years of Clinical Trials — Where Have We Come and Where Are we Going? *J Clin Oncol* 2008;26:6–8.
- [67] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1. vom 21.11.2011. https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
- [68] Liberati A. Need to realign patient-oriented and commercial and academic research. *Lancet* 2011;378:1177–8.
- [69] Caplan A. Is it sound Public Policy to let the Terminally Ill Access Experimental Medical Interventions? *The American Journal of Bioethics* 2007;7:1–3.
- [70] Li EC, DeMartino JM. Preliminary Report: The Development of the NCCN Comparative Therapeutic Index™ as a Clinical Evaluative Process for Existing Data in Oncology. *JNCCN* 2010;8:S1–9.
- [71] Danielson E, DeMartino J, Mullen JA. Managed Care & Medical Oncology: The Focus is on Value. *JNCCN* 2010;8:S28–37.
- [72] Kris MG, Benowitz SI, Adams S, Diller L, Ganz P, Kahlenberg MS, et al. Clinical Cancer Advance 2010: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:5327–47.
- [73] Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are Increasing 5-Year Survival Rates Evidence of Success Against Cancer? *JAMA* 2000;283:2975–8.
- [74] Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O. Chemotherapy Use among Medicare Beneficiaries at the End of Life. *Annals of Internal Medicine* 2003;138:639–43.
- [75] Hürrny C. Palliative Care in high-tech medicine: defining the point of no return. *Support Care Cancer* 1994;2:3–4.
- [76] Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalcberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011;12:933–80.
- [77] Naik AD, Petersen LA. The Neglected Purpose of Comparative-Effectiveness Research. *NEJM* 2009;306:1929–31.
- [78] Schmacke N. Nutzen-Schaden-Abwägung in der Palliativmedizin Über den schwierigen Stand der Palliation im Angesicht der Versprechungen der kurativen Medizin.
- [79] Smith TJ, Dow LA, Virago E, KHatcheressian J, Matsuyama R. Giving Honest Information to Patients With Advanced Cancer Maintains Hope. *Oncology* 2010;24:521–5.
- [80] Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care. *J Clin Oncol* 2012 Mar 10;30(8):880-7. Epub 2012 Feb 6.