Therapiebeurteilung aus Patientensicht – PROs (Patient Reported Outcomes)*

Inge Bördlein-Wahl^a Felix Hilpert^b Thomas Kohlmann^c

^a mamazone Südwest, Ladenburg,

^b Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel,

^c Abteilung Methoden der Community Medicine, Institut für Community Medicine, Greifswald, Deutschland

Schlüsselwörter

Patientenbezogene Therapiebeurteilung · Ärztliche Therapiebeurteilung · Gesundheitsbezogene Lebensqualität · Ovarialkarzinom · Bewältigungsstrategie

Zusammenfassung

Die Therapiebeurteilung aus Patientensicht kann die Kommunikation der Betroffenen mit dem Arzt erleichtern, wichtige Zusatzinformationen für die Therapiesteuerung liefern und die Compliance der Patienten mit den empfohlenen therapeutischen Maßnahmen verbessern. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, bei denen Patient-Reported Outcomes (PROs) bereits seit langem in klinischen Studien untersucht werden, haben sie einen wichtigen Beitrag zur Definition eines anerkannten Therapiestandards für die First-Line-Therapie geleistet. Der Beitrag beschreibt die Bedeutung von PROs aus Sicht eines Sozialwissenschaftlers, eines Gynäkologen und einer Betroffenen.

Key Words

Patient-reported outcomes · Clinician-reported outcomes · Health-related quality of life · Ovarian cancer · Coping strategy

Summary

Evaluating Treatment from the Point of View of the Patient – PROs (Patient-Reported Outcomes)

The patient's own evaluation of treatment can simplify communication between the patient and the treating physician; it provides additional important information for therapy control and improves patient compliance. Patient-reported outcomes (PROs) have already been examined in clinical studies among patients suffering from advanced ovarian cancer for a long time now and have made an important contribution with respect to the definition of a recognized standard of treatment for first-line therapy. This article describes the significance of PROs from the point of view of a social scientist, a gynaecologist, and an affected patient.

Patient-Reported Outcomes: Messinstrumente und Bedeutung für die Therapiesteuerung

Patient-Reported Outcomes (PROs) bilden unterschiedliche Krankheitsaspekte, wie bestimmte globale und krankheitsspezifische Symptome sowie die Lebensqualität der Patienten, ohne Einflussnahme Außenstehender mittels strukturierter Fragebögen ab. Bei Tumorpatienten liefern PROs damit wichtige Informationen, die neben den vom Arzt objektiv bestimmbar Parametern, beispielsweise Tumoransprechen, Laborwerte und Nebenwirkungen, für die Therapiesteuerung relevant sind.

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) begründet die Verwendung von PROs vor allem damit, dass einige

Ergebnisparameter, wie zum Beispiel Schmerz, Übelkeit oder Erschöpfung, objektiv bisher gar nicht messbar, sondern nur vom Patienten selbst bestimmbar sind. Die Selbsteinschätzung der Patienten kann zudem wichtige Zusatzinformationen zur Relevanz objektiv erhobener Parameter, beispielsweise der Lungenfunktion, für die Alltagsaktivitäten und die Lebensqualität des Patienten beinhalten. Dabei zeichnet sich die direkte Befragung mittels standardisierter PRO-Instrumente in der Regel durch eine höhere methodische Qualität aus als Patientenangaben, die nur informell im Gespräch zwischen Patient und behandelndem Arzt erfragt werden.

* Alle Autoren haben zu gleichen Teilen zu diesem Artikel beigetragen.

PROs in der Onkologie

Wichtige Anwendungsfelder von PROs in der Onkologie sind

- Screening: PROs können zur Identifizierung von Problembereichen beitragen, die aus klinischer Sicht nicht offensichtlich sind,
- Problembeschreibung: mittels PROs lassen sich Probleme strukturiert erfassen und entsprechende, auch zeitabhängige Problemprofile erstellen,
- Klinische Entscheidungsfindung: PROs können die Entwicklung allgemein gültiger Therapieempfehlungen beeinflussen, aber auch zur Therapiesteuerung im Einzelfall eingesetzt werden,
- Nutzwertmessung: PROs bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab, die zusammen mit der gewonnenen Lebenszeit in Relation zu den damit verbundenen Kosten gebracht wird,
- Interaktion Arzt – Patient: PROs können die Kommunikation zwischen dem behandelnden Arzt und dem Betroffenen unterstützen.

Bei Tumorpatienten kommen heute überwiegend der 30 Items umfassende Fragebogen (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in der Version 3 und das in den USA entwickelte Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G) in der Version 4 zum Einsatz [1, 2]. Beide Instrumente sind modular aufgebaut und bestehen aus einem Kerninstrument, das anhand einer Rating-Skala («Likert-Skala») allgemeine Aspekte, wie den funktionalen Status, die Arbeitsfähigkeit/Rollenfunktion, emotionale Belastung, kognitive und soziale Beeinträchtigung (EORTC QLQ-C30) bzw. das körperliche, soziale/familiäre, emotionale und funktionale Wohlbefinden (FACT-G), misst.

Für beide Instrumente wurden inzwischen zahlreiche krankheits-spezifische Module entwickelt, mit denen tumorspezifische Symptome und Probleme ohne großen Zeitaufwand gezielt abgefragt werden können. Für den in zahlreiche Sprachen übersetzten Lebensqualitäts-Fragebogen der EORTC stehen derzeit 10 validierte Module zur Verfügung (Tab. 1), weitere 15 tumorspezifische Messinstrumente befinden sich in der finalen Überarbeitung. In empirischen Studien wurden für diese PROs neben den Referenz- und

Vergleichswerten oftmals auch die «minimal important difference» (MID) und «minimal clinically important difference» (MCID) ermittelt.

PROs am Beispiel der gynäkologischen Onkologie

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom werden PROs bereits seit vielen Jahren in klinischen Studien untersucht und sind heute auch bei der Definition von Therapiestandards von substanzieller Bedeutung.

PROs als Basis für die Definition eines neuen Therapiestandards

In der von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) durchgeführten Phase-III-Studie OVAR-3 hat die Analyse der PROs dazu beigetragen, dass in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms der frühere Therapiestandard Cisplatin/Paclitaxel durch den heute international anerkannten Standard Carboplatin/Paclitaxel abgelöst wurde.

Primärer Studienendpunkt der für den Nachweis der Nichtunterlegenheit konzipierten Studie war der Anteil der Patientinnen, die mindestens 2 Jahre ohne Progress überlebten [3]. Als sekundäre Endpunkte wurden neben weiteren Effektivitätsparametern die Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und Toxizität (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; NCI-CTC) ausgewertet.

Bei einer dem Cisplatin-haltigen Schema vergleichbaren Effektivität war die Taxan-Kombination mit Carboplatin aus Sicht der Patientinnen ab dem dritten Therapiezyklus mit einer statistisch signifikant besseren Lebensqualität assoziiert. Auch hinsichtlich der subjektiv sehr belastenden peripheren Neuropathie, die während des 2-jährigen Follow-ups alle 3 Monate erfasst wurde, war das Carboplatin-haltige Schema dem bisherigen Therapiestandard deutlich überlegen.

PROs als Basis für die Ablehnung eines supportiven Therapieansatzes

In der ebenfalls bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durchgeführten AGO-OVAR-Studie Neurotox waren die PROs dagegen ursächlich dafür, dass der Einsatz von Amifostin zur Neuroprotektion abgelehnt wurde. In der Phase-II-Studie wurden bei 71 Patienten, die bei einer First-Line-Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel ± Epirubicin eine Prämedikation mit Amifostin oder Placebo erhielten, die neurologischen Nebenwirkungen nach den Kriterien des NCI sowie mittels objektiver Messverfahren (Vibrationswahrnehmung, Sehnenreflexstatus, 2-Punkte-Diskriminierung) gemessen; zusätzlich schätzten die Patientinnen ihre sensorischen und motorischen Fähigkeiten anhand strukturierter Fragebögen ein und bewerteten ihre Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) [4].

In beiden Studienarmen kam es unter der Platin-haltigen Chemotherapie zu einer deutlichen Verschlechterung neurologischer Funktionen. Amifostin zeigte einen signifikanten neuroprotektiven Effekt bei den Clinician-Reported Outcomes (CROs), d.h. der sensorischen Neuropathie nach den Kriterien des NCI und der

Tab. 1. Validierte tumorspezifische Module zum EORTC QLQ-C30 (Stand 4/2009)

Tumorentität	Tumorspezifisches Modul
Lungenkarzinom	LC13
Mammakarzinom	BR23
Kopf-Hals-Tumoren	H und N35
Ösophaguskarzinom	OES18
Ovarialkarzinom	OV28
Magenkarzinom	STO22
Multiples Myelom	MY20
Zervixkarzinom	CX24
Karzinom des ösophagogastralen Übergangs	OG25
Prostatakarzinom	PR25

Beurteilung mittels objektiver Messverfahren; in der Selbsteinschätzung der Patientinnen (PROs) war der Nutzen von Amifostin aber weder bei den motorischen Fähigkeiten noch bei der Mehrzahl der sensorischen Symptome statistisch signifikant. Auch auf die Lebensqualität über den gesamten Beobachtungszeitraum hatte Amifostin keinen positiven Einfluss.

PROs als Basis für die Interpretation diskordanter CROs

Den potenziellen Nutzen von PROs bei der Interpretation diskordanter CROs zeigten die retrospektiv ausgewerteten Daten des AGO-OVAR-3-Protokolls zur First-Line-Therapie mit Platin/Paclitaxel in der Subgruppe der Patientinnen ≥ 70 Jahre [5]. Verglichen mit den Patientinnen < 70 Jahre erhielten von den älteren signifikant weniger die angestrebten 5 oder 6 Chemotherapie-Zyklen (90 vs. 77 %; $p < 0,001$) und signifikant mehr Frauen brachen die Therapie vorzeitig ab (13 vs. 26 %; $p < 0,001$). Als Gründe hierfür wurde neben dem Patientenwunsch (3 vs. 10 %) die Toxizität angegeben (8 vs. 19 %; $p < 0,001$).

Die relativ hohe toxizitätsbegründete Abbruchrate bei den älteren Patientinnen stand im Gegensatz zu der Beobachtung, dass sich die beiden Altersgruppen weder in der Rate der nichthämatologischen noch der meisten hämatologischen Nebenwirkungen signifikant unterschieden und auch bei den Dosisreduktionen, Zyklusverlängerungen und der Supportivtherapie keine signifikanten Unterschiede bestanden. Da auch die Lebensqualität in den beiden Altersgruppen nicht signifikant unterschiedlich war, könnte die bei älteren Patientinnen weniger intensive Therapie darauf zurückzuführen sein, dass die behandelnden Ärzte in dieser Altersgruppe eine höhere Toxizität der Chemotherapie erwarteten und diese Einstellung möglicherweise auch direkt oder indirekt kommunizierten.

PROs: Beurteilung aus Sicht der Betroffenen

Die betroffenen Patienten profitieren von der strukturierten Selbsteinschätzung ihrer krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität in vielfacher Hinsicht:

- Die Bearbeitung der Fragebögen erfordert eine intensive Auseinandersetzung mit der eigenen Lebensqualität.
- Ohne Einfluss von Ärzten und Therapeuten werden bestehende Probleme ehrlicher bewertet.
- Bei regelmäßiger Erfassung der PROs kann eine eigene Befindlichkeitsbilanz über die Zeit erstellt werden.
- Subjektiv belastende Symptome werden im Arzt-Patienten-Gespräch auf der Basis der Patientenangaben im Fragebogen häufiger konkret angesprochen.

Die regelmäßige Erfassung der PROs kann damit die Arzt-Patienten-Kommunikation verbessern und das Verständnis und die Compliance mit einer vom Arzt empfohlenen Therapie fördern. Da PROs inzwischen auch in klinischen Studien zunehmend erfasst werden, dürfte die Perspektive der Patienten zukünftig auch bei der Etablierung von Therapiestandards stärker berücksichtigt werden.

Limitiert wird der Nutzen der PROs in Einzelfällen allerdings dadurch, dass das körperliche und seelische Befinden besonders bei Krankheitsprogress oder sehr schlechter Prognose innerhalb kurzer Zeit stark schwanken kann und diese Veränderungen nicht immer adäquat erfasst werden. Aus Sicht der Betroffenen wären daher spezifische Fragebögen nicht nur für einzelne Tumorentitäten, sondern auch für verschiedene Krankheitsphasen wünschenswert. Auch die Erfassung von Coping-Strategien, wie Sport, Meditation und Gebet, Erlebnisse in der Natur, Informationsaustausch mit Betroffenen, sowie die Abfrage der individuellen Intentionen wären für die Therapiebeurteilung aus Patientensicht wichtig.

Disclosure Statement

The authors have been speakers and contributors to the meeting and the publication "Dresdner Interdisziplinäres Gespräch", sponsored by Roche Pharma AG.

Literatur

- 1 Aaronson NK, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365–376.
- 2 Cella DF, et al: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993; 11:570–579.
- 3 Du Bois A, et al: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320–1330.
- 4 Hilpert F, et al: Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy – a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. Support Care Cancer 2005;13:797–805.
- 5 Hilpert F, et al: Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged ≥ 70 years with advanced ovarian cancer – a study by the AGO OVAR Germany. Ann Oncol 2007;18:282–287.