

# Vroegtijdige versus laattijdige start van palliatieve zorg bij kankerpatiënten?

## Referentie

Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1438-45.

## Duiding

Peter Pype, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg Universiteit Gent; Equipearts Netwerk Palliatieve Zorg Midden West-Vlaanderen

## Klinische vraag

Heeft het vroegtijdig inschakelen van palliatieve zorg tijdens de oncologische behandeling bij patiënten in een gevorderd ziektestadium een meerwaarde op vlak van patiënt-gerapporteerde uitkomsten, éénjaarsoverleving en het gebruik van ziekenhuisdiensten in vergelijking met een laattijdige inschakeling van palliatieve zorg?

## Achtergrond

Bij kankerpatiënten met gemetastaseerde ziekte of hoge symptoomlast zou palliatieve zorg vroegtijdig geïntegreerd moeten worden in de standaard oncologische zorg (1). RCT's bij patiënten met vaste tumoren en gemetastaseerde longkanker hebben aangetoond dat daardoor patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten en overleving verbeterden (2-4). Ondanks aanbevelingen hieromtrent gebeurt deze integratie in de praktijk niet of veel te laat waardoor veel van de voordelen van palliatieve zorgvoorzieningen onderbenut blijven. ENABLE (Educate, Nurture, Advise, Before Life Ends) is een model om vroegtijdige palliatieve zorg via telefonische begeleiding te bieden aan patiënten met gevorderde kanker en hun familieleden in ruraal gebied (2). Dit model heeft reeds een bewezen effect op levenskwaliteit, depressie, symptoomintensiteit en overleving in vergelijking met standaard kankerzorg aangetoond. Het is echter niet geweten wat het optimale moment is om met dit model te starten.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 207 kankerpatiënten, ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 64 (SD 10) jaar), met gevorderde vaste of hematologische kanker en een geschatte levensverwachting van 6 tot 24 maanden, gerekruteerd in 4 ziekenhuizen
- exclusiecriteria: cognitieve stoornis, psychiatrische stoornis (schizofrenie, bipolaire stoornis), middelenmisbruik, niet-gecorrigeerde gehoorstoornissen, onvoldoende telefonisch bereikbaar.

### Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, gecontroleerde multicenterstudie met twee groepen

- vroegtijdige groep (n=104): kreeg binnen 30 tot 60 dagen na de diagnose van gevorderde kanker, herhal van kanker of kankerprogressie en de door de oncoloog vooropgestelde prognose van 6 tot 24 maanden, een extramurale consultatie in verband met gestandaardiseerde palliatieve zorg bij een arts gespecialiseerd in palliatieve zorg, gevolgd door 6 gestructureerde wekelijkse telefonische ondersteuningssessies door een gespecialiseerd verpleegkundige die hiervoor een gestandaardiseerde handleiding gebruikte, met daarna een maandelijkse telefonische opvolging om de inhoud van de sessies kracht bij te zetten en om nieuwe uitdagingen en problemen met de zorgcoördinatie te detecteren
- laattijdige groep (n=103): kreeg dezelfde interventie 3 maanden later

- beide groepen kregen de gebruikelijke standaard oncologische zorg die bestond uit zowel kanker- als symptoombehandelingen toegediend door oncologen, consultaties bij oncologen en ondersteunende zorgverleners, waaronder ook een palliatief zorgteam dat indien nodig (onafhankelijk van de toegewezen groep) ingeschakeld werd
- follow-up via telefonisch afgenomen vragenlijsten bij de start, na 6,12,18 en 24 weken, vervolgens om de 12 weken tot overlijden of beëindiging van de studie.

### **Uitkomstmeting**

- patiënt-gerapporteerde levenskwaliteit (gemeten met Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Palliative Care (FACIT-Pal) en Treatment Outcome Index (TOI)), symptoomlast (gemeten met Quality of Life at End of Life (QUAL-E)) en stemming (gemeten met Center for Epidemiologic Studies - Depression scale (CES-D))
- éénjaarsoverleving en mediane overlevingstijd
- gebruik van ziekenhuisdiensten (opnamedagen in ziekenhuis en dienst intensieve zorgen, aantal bezoeken aan spoeddiensten), toediening van chemotherapie in de laatste 14 dagen, plaats van overlijden
- intention-to-treat-analyse.

### **Resultaten**

- tussen beide groepen waren er globaal genomen geen statistisch significante verschillen in levenskwaliteit, symptoomlast en stemming
- na één jaar was 63% in de vroegtijdige groep versus 48% in de laattijdige groep nog in leven (verschil van 15%;  $p=0,038$ ); de mediane overlevingstijd tussen beide groepen was niet verschillend
- er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in opnamedagen in het ziekenhuis en de dienst intensieve zorgen, aantal bezoeken aan spoeddiensten, toediening van chemotherapie en plaats van overlijden.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat bij een vroegtijdige start van palliatieve zorg geïntegreerd in de oncologische zorg patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten en het gebruik van hulpmiddelen niet statistisch significant verschilden met een laattijdige integratie. De éénjaarsoverleving was wel significant verbeterd. De complexe mechanismen begrijpen die bij palliatieve zorg de overleving verbeteren blijft een belangrijke onderzoeksprioriteit.

### **Financiering van de studie**

Gefinancierd met subsidies van diverse onderzoeksinstituten.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén van de auteurs ontving vroeger reeds onderzoeksfondsen van Johnson & Johnson.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie is van goede methodologische kwaliteit. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven. We kunnen ons wel de vraag stellen in hoeverre men de levensverwachting van dergelijke heterogene groep kankerpatiënten correct kan inschatten. Er gebeurde een computergestuurde blokrandomisatie met stratificatie volgens ziekte (6 categorieën) en studiecentrum (4 klinieken). De 2 studiegroepen waren goed gebalanceerd voor de meeste prognostische factoren. Toch verschilden ze in opleiding, alcoholgebruik en deelname aan klinische studies. Dit zijn mogelijk relevante factoren in het kader van palliatieve zorg. De interventie is goed beschreven en door getrainde zorgverleners uitgevoerd. Een geblindeerde onderzoeker stond in voor een gestandaardiseerd verloop van de consultaties bij de start van de palliatieve zorg, alsook van de

ondersteuningssessies. De uitkomstmaten werden gemeten met gevalideerde instrumenten. De onderzoekers die de gegevens moesten verzamelen, waren geblindeerd.

### **Interpretatie van de resultaten**

Deze studie kon niet aantonen dat de levenskwaliteit, de symptoomlast en de stemming verbetert wanneer in combinatie met standaard oncologische zorg palliatieve zorg vroegtijdig wordt gestart met een extramurale consultatie en een telefonische opvolging. Dit resultaat staat in contrast met eerdere, goed uitgevoerde RCT's, die wel een statistisch significante verbetering van levenskwaliteit en stemming aantoonden (2,4,5). Eerst en vooral kunnen we ons afvragen of de power van de studie wel groot genoeg was. De noodzakelijke steekproefgrootte om hetzelfde verschil in FACIT-Pal en CES-D als in de voorafgaande studie (2) te kunnen aantonen, werd niet gehaald. Ten tweede is een interval van 3 maanden tussen vroegtijdige en laattijdige integratie misschien te beperkt om een verschil te kunnen aantonen. Deze keuze was gebaseerd op feedback van overlevende patiënten die vonden dat een interventie meer effect had bij hoge symptoomlast (6) en op het feit dat de symptoomlast toenam na drie maanden (2). Ten derde konden alle patiënten indien nodig naar een palliatief team verwezen worden. Dat gebeurde bij ongeveer de helft van de laattijdige groep, waardoor we die eigenlijk niet meer als 'laattijdig' kunnen beschouwen. Het kan het verschil tussen beide groepen verkleind hebben tot een niet-detecteerbaar niveau. Het feit dat men geen verschil vond in symptoomlast, is volgens de auteurs het gevolg van het gebruik van een weinig gevoelige multidimensionele schaal. De éénjaarsoverleving lag hoger in de vroegtijdige groep terwijl de mediane overlevingstijd niet significant verschillend was. De verklaring voor dit resultaat is niet duidelijk. De resultaten zijn niet extrapoleerbaar naar de Belgische context. In tegenstelling tot de Amerikaanse situatie wordt bij ons de patiënt en zijn zorgverleners ter plekke ondersteund door een georganiseerde palliatieve dienstverlening en niet via telegeneeskunde. Het onderzoek vond bovendien plaats in een ruraal gebied.

## **Besluit van Minerva**

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat het vroegtijdig integreren van palliatieve zorg in standaard oncologische zorg geen voordeel biedt ten opzichte van het laattijdig integreren wat betreft symptoomlast en het gebruik van ziekenhuisdiensten.

## **Voor de praktijk**

Vroegtijdige integratie van palliatieve zorg in standaard oncologische zorg wordt aanbevolen (1). Deze RCT kan de resultaten van vroegere studies niet bevestigen. Mogelijks is dit het gevolg van een tekort aan power.

Naast de focus op het vroegtijdig inschakelen van palliatieve zorg lijkt de evaluatie van de symptoomlast minstens even belangrijk te zijn voor de start van palliatieve zorg als het moment in het ziekte-traject (dikwijls vertaald naar levensverwachting) (7,8). Een aandachtspunt is ook dat palliatieve zorg niet alleen door de georganiseerde diensten aangeboden moet worden (palliatieve zorgeenheid, palliatief supportteam in de ziekenhuizen en palliatieve thuiszorg-equipe in de eerste lijn) maar dat elke zorgverstrekker opgeleid moet zijn en zich moet engageren om palliatieve zorg te verstrekken aan alle patiënten die dit nodig hebben (9).

## Referenties

1. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 30:880-7.
2. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:741-9.
3. Gomes B, Calanzani N, Curiale V, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6.
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
5. Pirl WF, Greer JA, Traeger L, et al. Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. *J Clin Oncol* 2012;30:1310-5.
6. Maloney C, Lyons KD, Li Z, et al. Patient perspectives on participation in the ENABLE II randomized controlled trial of a concurrent oncology palliative care intervention: benefits and burdens. *Palliat Med* 2013;27:375-83.
7. Huysmans G, Vanden Berghe P (red.). *Visienota Palliatieve Zorg 2020*. Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen, Vilvoorde, 2014. URL: [http://www.palliatief.be/accounts/143/attachments/Brochures/visienota\\_pz\\_2020\\_17-10-2014.pdf](http://www.palliatief.be/accounts/143/attachments/Brochures/visienota_pz_2020_17-10-2014.pdf)
8. URL: <http://www.palliatief.be/pict>.
9. Huisarts en palliatieve zorg. NHG-standpunt toekomstvisie. Huisartsenzorg 2012. URL: [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/toekomstvisie\\_-\\_nhg-standpunt\\_huisarts\\_en\\_palliatieve\\_zorg\\_december\\_2009.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/toekomstvisie_-_nhg-standpunt_huisarts_en_palliatieve_zorg_december_2009.pdf)