

Nutzen einer Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von
MARTINA WESTFELD
aus Köln

Bonn 2006

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Erscheinungsjahr 2006

1. Referent Prof. Dr. U. Jaehde

2. Referent Prof. Dr. K. Mohr

Tag der Promotion: 15.09.2006

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre nicht ohne die Unterstützung einer Reihe von Personen zustande gekommen, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. U. Jaehde danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und das in mich gesetzte Vertrauen. Er verstand es stets, mich zu motivieren und neue Herausforderungen für mich zu schaffen, durch die ich mich weiterentwickeln konnte. Seine fachliche Kompetenz und sein unermüdlicher Einsatz für die Klinische Pharmazie sind ein großes Vorbild für mich.

Mein Dank gilt Prof. Dr. K. Mohr für seine Bereitschaft, das Koreferat dieser Arbeit zu übernehmen.

Prof. Dr. H. Schweim danke ich für die Beteiligung an der Promotionskommission.

Prof. Dr. W. Kuhn danke ich für seine Beteiligung an der Promotionskommission und besonders für die stets konstruktive Zusammenarbeit, die es mir ermöglicht hat, tiefere Einblicke in die gynäkologische Onkologie zu erhalten.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Andrea Liekweg. Ohne die von ihr geleistete Vorarbeit und ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihr Enthusiasmus, ihr Engagement und ihre Überzeugungskunst waren beispielhaft, und ich habe sowohl fachlich als auch persönlich viel von ihr gelernt.

Sabine Anczikowski danke ich für ihren tatkräftigen Beitrag bei der Rekrutierung der Patienten und ihre große Hilfsbereitschaft, die das letzte Jahr meiner Promotionszeit bereichert haben.

Meike Eckhardt danke ich für ihre Unterstützung während meiner ganzen Promotionszeit und für ihre ruhige und sachliche Art, Probleme zu diskutieren und zu lösen. Sie war immer da, wenn man sie brauchte und die beste Büronachbarin, die man sich wünschen kann.

Dorothee Langenbahn danke ich für die Zusammenarbeit bei der Voruntersuchung der Messinstrumente.

Ich danke allen Patienten, die sich trotz ihrer Erkrankung bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Ich danke den beteiligten Ärzten der Universitätsfrauenklinik Bonn, des Johanniter-Krankenhauses Bonn, des Krankenhauses Maria Hilf in Bad Neuenahr, des Evangelischen Krankenhauses in Mettmann, des Marienhospitals Brühl, des Kaiser-Franz-Josef-Spitals in Wien sowie Dr. C. Kurbacher und Dr. O. Lange für ihre engagierte Mitarbeit an dieser Studie.

Ich danke allen am Projekt beteiligten Apothekern für die Zeit und Arbeit, die sie in die Studie und in die Betreuung der Patienten investiert haben.

Prof. Dr. E. Erdfelder danke ich für die fachliche Beratung bei der Voruntersuchung der Messinstrumente.

Tania Schink und Manuela Bogdanow danke ich für ihre ständige Bereitschaft zur Beantwortung statistischer Fragen und für die Auswertung eines Teils der Daten.

Lars Gubelt, Sven Simons und Dr. Michael Braun danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Kollegen im Arbeitskreis Klinische Pharmazie danke ich für die stets gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit im und außerhalb des Instituts.

Meinen Freunden danke ich für die Unterstützung während der ganzen Promotionszeit und vor allem dafür, dass sie immer da waren, wenn ich sie brauchte.

Mein größter Dank gilt meiner Mutter und meinem Bruder Thomas für ihre Liebe, ihren Rückhalt in schwierigen Zeiten und ihre bedingungslose Unterstützung, ohne die ich nie so weit gekommen wäre.

Meiner Mutter

1	Einleitung	1
1.1	Pharmazeutische Betreuung	1
1.1.1	Hintergrund und Entwicklung des Konzepts	1
1.1.2	Der Prozess der Pharmazeutischen Betreuung	2
1.1.3	Betreuungsbedürftige Patientengruppen.....	4
1.1.4	Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung	5
1.1.5	Integration in neue Versorgungsformen	6
1.2	Outcomes der Pharmazeutischen Betreuung	6
1.2.1	Klinische Outcome-Parameter	7
1.2.2	Subjektive Outcome-Parameter	7
1.2.3	Ökonomische Outcome-Parameter	9
1.3	Outcome-Messung	10
1.3.1	Psychometrische Eigenschaften von Messinstrumenten	10
1.3.2	Instrumente zur Messung der Lebensqualität.....	13
1.3.3	Instrumente zur Messung der Patientenzufriedenheit.....	15
1.4	Mammakarzinom	15
1.4.1	Epidemiologie	15
1.4.2	Risikofaktoren	16
1.4.3	Prognostische und prädiktive Faktoren	17
1.4.4	Therapie.....	19
1.4.4.1	Ansätze und Konzepte der systemischen Therapie.....	20
1.4.4.2	Therapieempfehlungen.....	21
1.4.4.3	Zytostatische Chemotherapie.....	22
1.4.4.4	Endokrine Therapie.....	25

1.4.4.5	Therapie mit Antikörpern	26
1.4.5	Qualitätssichernde Maßnahmen beim Mammakarzinom	27
1.5	Ovarialkarzinom.....	28
1.5.1	Epidemiologie.....	28
1.5.2	Risikofaktoren.....	28
1.5.3	Prognostische Faktoren	29
1.5.4	Therapie.....	30
1.5.4.1	Zytostatische Chemotherapie	31
1.6	Supportive Therapie	32
1.6.1	Mögliche unerwünschte Wirkungen der Chemotherapie	32
1.6.1.1	Nausea und Emesis.....	34
1.7	Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten	36
1.7.1	Bedürfnisse und Wahrnehmungen von Krebspatienten.....	36
1.7.2	Arzneimittelbezogene Probleme in der Onkologie.....	38
1.7.3	Onkologische Pharmazie	40
1.7.4	Betreuungskonzepte in der Onkologie	40
1.7.5	Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung für onkologische Patienten	42
2	Zielsetzung.....	44
2.1	Voruntersuchung der Messinstrumente	44
2.2	Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten	44
3	Patienten und Methoden	46
3.1	Voruntersuchung der Messinstrumente	46
3.1.1	Patientenkollektiv und beteiligte Zentren.....	46

3.1.2	Erarbeitung der umcodierten Version des PS-CaTE-Fragebogens.....	46
3.1.3	Verteilung der Fragebögen.....	48
3.1.4	Rücklaufquote	49
3.1.5	Auswertung der Fragebögen	49
3.1.5.1	PS-CaTE-Fragebogen.....	49
3.1.5.2	EQ-5D-Fragebogen	52
3.1.5.3	EORTC QLQ-C30-Fragebogen.....	53
3.1.6	Statistische Datenanalyse.....	55
3.1.6.1	Untersuchung der Itemgüte des PS-CaTE.....	55
3.1.6.2	Untersuchung der Testgüte des PS-CaTE	55
3.1.6.3	Vergleich der Fragebögen (Korrelationsanalyse)	57
3.1.6.4	α -Adjustierung nach Bonferoni.....	58
3.2	Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten.....	59
3.2.1	Patientenkollektiv	59
3.2.2	Beteiligte Zentren.....	60
3.2.3	Studiendesign.....	61
3.2.4	Rechtlicher Status der Studie	62
3.2.5	Vorbereitung der Studie	63
3.2.5.1	Rekrutierung externer Apotheken	63
3.2.5.2	Ausarbeitung des Betreuungsmaterials.....	64
3.2.5.3	Therapiealgorithmus zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie.....	65
3.2.6	Rekrutierung und Information der Patienten.....	65
3.2.7	Ablauf und Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung	67
3.2.8	Outcome-Messung.....	69
3.2.8.1	Nausea und Emesis	69
3.2.8.2	Lebensqualität	71

3.2.8.3	Patientenzufriedenheit.....	72
3.2.9	Statistische Datenanalyse	73
3.2.9.1	Hypothesen und Entscheidungsalgorithmus.....	73
3.2.9.2	Fallzahlplanung für die Hauptphase.....	74
3.2.9.3	Auswertung des primären Endpunktes.....	74
3.2.9.4	Auswertung der sekundären Endpunkte	75
3.2.9.5	Untersuchung des Einflusses von Aprepitant.....	76
3.2.9.6	Subgruppenanalyse.....	77
4	Ergebnisse	80
4.1	Voruntersuchung der Messinstrumente	80
4.1.1	Rücklaufquote	80
4.1.2	Demographische Daten des Patientenkollektivs	80
4.1.3	Patientenzufriedenheit mit der Information (PS-CaTE).....	83
4.1.3.1	Itemgüte.....	83
4.1.3.2	Testgüte (Reliabilität).....	85
4.1.3.3	Ja-Sage-Tendenz	86
4.1.3.4	Messung der Zufriedenheit mit der Information.....	88
4.1.3.5	Informationsquellen.....	89
4.1.4	Lebensqualitätsmessung mit dem EQ-5D-Fragebogen	90
4.1.4.1	Darstellung der Einzelfragen.....	90
4.1.4.2	Darstellung des Aktuellen Gesundheitszustands.....	91
4.1.4.3	Darstellung der Nutzwerte nach Dolan	91
4.1.5	Lebensqualitätsmessung mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen.....	92
4.1.5.1	Ergebnisse der Subskalen.....	92
4.1.5.2	Globale Gesundheit.....	94
4.1.6	Zusammenhang zwischen Patientenzufriedenheit und Lebensqualität.....	95

4.1.6.1	Zusammenhang zwischen PS-CaTE- und EQ-5D-Fragebogen	95
4.1.6.2	Zusammenhang zwischen PS-CaTE- und EORTC QLQ-C30-Fragebogen.....	97
4.1.7	Validierung des EQ-5D-Fragebogens zur Anwendung bei Krebs-patienten....	100
4.1.7.1	Zusammenhang zwischen EQ-5D- und EORTC QLQ-C30-Fragebogen	100
4.2	Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten.....	104
4.2.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs.....	104
4.2.2	Auswertung des primären Endpunkts	106
4.2.3	Auswertung der sekundären Endpunkte.....	108
4.2.3.1	Nausea und Emesis	108
4.2.3.2	Generische Lebensqualität (EQ-5D).....	111
4.2.3.3	Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	115
4.2.3.4	Patientenzufriedenheit mit der Information.....	122
4.2.4	Untersuchung des Einflusses von Aprepitant.....	125
4.2.5	Subgruppenanalyse	128
4.2.6	Arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen des Apothekers.....	130
4.2.7	Gesprächszeiten	133
5	Diskussion	136
5.1	Voruntersuchung der Messinstrumente	136
5.1.1	Psychometrische Eigenschaften des PS-CaTE-Fragebogens.....	136
5.1.1.1	Itemgüte	136
5.1.1.2	Testgüte.....	137
5.1.1.3	Ja-Sage-Tendenz.....	138
5.1.2	Messung der Patientenzufriedenheit	140
5.1.3	Messung der Lebensqualität	143
5.1.3.1	Messung der Lebensqualität mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens	143

5.1.3.2	Messung der Lebensqualität mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens	145
5.1.4	Korrelation zwischen Patientenzufriedenheit und Lebensqualität	147
5.1.5	Korrelation der beiden Lebensqualitätsfragebögen.....	149
5.2	Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten	152
5.2.1	Demographische Daten.....	153
5.2.2	Nausea und Emesis.....	154
5.2.2.1	Emesis	155
5.2.2.2	Nausea	159
5.2.3	Lebensqualität	161
5.2.4	Patientenzufriedenheit	165
5.2.5	Subgruppenanalyse	169
5.2.6	Arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen des Apothekers.....	170
5.2.7	Einschränkungen und Ausblick.....	172
6	Zusammenfassung	175
7	Literatur	178
	Anhang	192

Abkürzungen

AC	Chemotherapieschema Doxorubicin und Cyclophosphamid
AD	Angst, Niedergeschlagenheit, Skala des EQ-5D
AMG	Arzneimittelgesetz
AP	Appetitmangel, Skala des EORTC QLQ-C30
ASHP	American Society of Health System Pharmacists
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRCA	Breast Cancer Gene
CF	Kognitive Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
ChT	Chemotherapie
CMF	Chemotherapieschema Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil
CO	Obstipation, Skala des EORTC QLQ-C30
COPD	Chronic obstructiv pulmonary disease
CR	Complete Response
CT	Krebsbehandlung, Skala des PS-CaTE
DGOP	Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie
DI	Diarrhö, Skala des EORTC QLQ-C30
DMP	Disease-Management-Programm
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPhG	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft
DY	Atembeschwerden, Skala des EORTC QLQ-C30
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EC	Chemotherapieschema Epirubicin und Cyclophosphamid
EF	Emotionale Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Euroqol-5D, generischer Lebensqualitätsfragebogen
F	Failure
FA	Fatigue, Skala des EORTC QLQ-C30

FDA	Food and Drug Administration
FEC	Chemotherapieschema Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
FI	Finanzielle Schwierigkeiten, Skala des EORTC QLQ-C30
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FIP	Fédération Internationale Pharmaceutique
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MCP	Metoclopramid
MO	Beweglichkeit, Skala des EQ-5D
MR	Major Response
mR	Minor Response
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NV	Nausea und Emesis, Skala des EORTC QLQ-C30
OMA	Ouderen Medicatie Analyze
OV	Gesamtzufriedenheit des PS-CaTE
PA	Schmerz, Skala des EORTC QLQ-C30
PA	Schmerzen, Skala des EQ-5D
PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor
PC	Chemotherapieschema Paclitaxel und Carboplatin
PF	Physische Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
q3w	Alle drei Wochen
q4w	Alle vier Wochen
QL2	Globale Gesundheit, Skala des EORTC QLQ-C30
RF	Rollenfunktion, Skala des EORTC QLQ-C30
RS	Raw-Scores

RS	Informationsquellen, Skala des PS-CaTE
SC	Für sich selbst sorgen, Skala des EQ-5D
SE	Nebenwirkungen, Skala des PS-CaTE
SF	Soziale Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
SF-36	Short-From 36, generischer Lebensqualitätsfragebogen
SL	Schlaflosigkeit, Skala des EORTC QLQ-C30
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TNM	Stadieneinteilung verschiedener maligner Erkrankungen
UA	Allgemeine Tätigkeiten, Skala des EQ-5D
uPA	Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp
VAS	Visuelle Analogskala
VC	Komplementäre Therapie, Skala des PS-CaTE
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization
Z	Zyklus

1 EINLEITUNG

1.1 Pharmazeutische Betreuung

1.1.1 Hintergrund und Entwicklung des Konzepts

Das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung entwickelte sich als Folge eines Paradigmenwechsels in der Pharmazie im 20. Jahrhundert. Hierbei orientiert sich der Pharmazeut weg von der reinen Herstellung und Verteilung der Arzneimittel hin zu einer patientenorientierten Sichtweise unter Anerkennung der vielfältigen Risiken für arzneimittelbezogene Probleme. Der Begriff der Pharmazeutischen Betreuung wurde erstmals im Jahr 1990 von Hepler und Strand wie folgt definiert: „Die Pharmazeutische Betreuung ist die konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, konkrete therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die geeignet sind, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern“ [1]. Zu den therapeutischen Ergebnissen zählen die Heilung der Krankheit, die Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie die Beseitigung, Linderung oder Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme.

Die Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) erweiterte diese Definition im Jahr 1998 und stellt dabei wiederum die Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie in den Mittelpunkt. Zusätzlich weist sie darauf hin, dass eine Kooperation zwischen den Heilberufen sowie ein kontinuierlicher Prozess der Qualitätsverbesserung für den Gebrauch von Arzneimitteln unerlässlich sind [2].

In Deutschland ist die Beratungspflicht bei der Arzneimittelabgabe seit 1987 in § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO) verankert [3]. Eine Beratung unterscheidet sich jedoch grundsätzlich von einer Betreuung durch das Fehlen einer strukturierten Herangehensweise sowie eines Outcome-Monitorings [4]. Es bedarf also mehr als nur einer Beratung, um eine Pharmazeutische Betreuung durchzuführen.

Um diesen geänderten Anforderungen an den Apotheker gerecht zu werden, wurde die Approbationsordnung für Apotheker und damit das Studium der Pharmazie im Jahr 2001 reformiert. Seitdem ist die Klinische Pharmazie als Lehrinhalt und fünftes Prüfungsfach im zweiten Staatsexamen in die Ausbildung integriert [5]. Gemäß der Fachgruppe Klinische Pharmazie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG), die die Lehrinhalte des Faches genauer charakterisiert hat, um eine Vereinheitlichung an den verschiedenen Universitäten zu erreichen, soll die Pharmazeutische Betreuung in der Ausbildung einen großen Stellenwert einnehmen [6].

1.1.2 Der Prozess der Pharmazeutischen Betreuung

Bei der Pharmazeutischen Betreuung handelt es sich, wie bereits oben erwähnt, um einen strukturierten Prozess, dessen Herangehensweise von der FIP näher charakterisiert wurde [2]:

- Pharmazeutische Betreuung erfordert den Aufbau und Erhalt einer professionellen Beziehung zwischen Patient und Apotheker.
- Pharmazeutische Betreuung erfordert, dass eine Medikationsdatei des Patienten angelegt wird und nach Zustimmung des Patienten zusätzliche patientenbezogene Daten gesammelt, überwacht und dokumentiert werden.
- Pharmazeutische Betreuung erfordert, dass patientenspezifische medizinische Information bewertet und dass im Falle verordneter Arzneimittel ein Therapieplan in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt und Patient aufgestellt wird.

Pharmazeutische Betreuung folgt dabei einem an den Bedürfnissen der Patienten orientierten Ansatz: Der Patient präsentiert sich dem betreuenden Apotheker mit subjektiven und objektiven Problemen. Nach Analyse der bestehenden aber auch potenziellen Probleme der Arzneimitteltherapie werden dann die Betreuungsziele definiert. Diese werden in einen Plan übernommen, der dann ggf. nach Zustimmung des behandelnden Arztes umgesetzt wird. Ein kontinuierliches

Outcome-Monitoring überprüft, ob die definierten Ziele erreicht worden sind. Dieser Prozess folgt der sog. SOAP-Methode, die auch in der Medizin Anwendung findet. Er kann einmal durchlaufen werden, sollte aber im Rahmen einer Betreuung als kontinuierlicher Prozess angesehen werden, der in regelmäßigen Abständen wiederholt wird. Eine schematische Darstellung des Betreuungsprozesses zeigt Abb. 1-1.

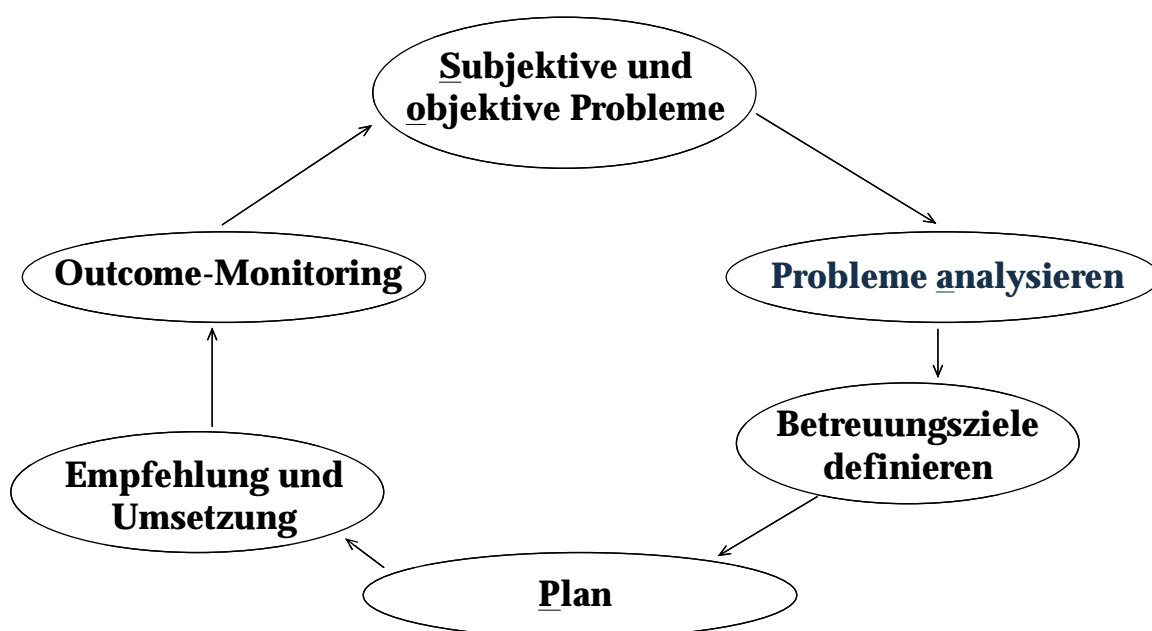


Abb. 1-1 Prozess der Pharmazeutischen Betreuung

Darüber hinaus ist im Rahmen einer Pharmazeutischen Betreuung eine detaillierte Dokumentation der Betreuungsinhalte unerlässlich. Um auch die Dokumentation einfacher und einheitlicher zu gestalten, wurden verschiedene Klassifizierungssysteme für arzneimittelbezogene Probleme und pharmazeutische Interventionen entwickelt. Das in Deutschland am meisten verbreitete System ist das PI-Doc®-System, das auch in vielen Software-Programmen zur Pharmazeutischen Betreuung enthalten ist [7]. Es wird genauer in Kap. 3.2.7 vorgestellt.

Um die Qualität der Pharmazeutischen Betreuung weiter sicherzustellen, veröffentlichte die *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP) 1996 die

ersten Leitlinien zur Durchführung der Pharmazeutischen Betreuung [8]. Auch in Deutschland gibt es Leitlinien zur Pharmazeutischen Betreuung, die von der Bundesapothekerkammer erarbeitet wurden [9, 10].

1.1.3 Betreuungsbedürftige Patientengruppen

Das Angebot der Pharmazeutischen Betreuung ist besonders für Patienten mit einer langfristigen Arzneimitteltherapie geeignet, da hier eine Reihe potenzieller oder tatsächlicher arzneimittelbezogener Probleme auftreten kann. Typische Anwendungsbereiche für die Pharmazeutische Betreuung sind [11]:

- Krankheiten, bei denen eine Prävention oder Früherkennung möglich und sinnvoll ist (z.B. Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen)
- Krankheiten, bei denen eine andauernde Selbst- oder Fremdbeobachtung möglich ist (z.B. Asthma bronchiale, Hypertonie)
- eine symptomatische Dauertherapie (z.B. Therapie chronischer Schmerzen)
- Krankheiten, bei denen ein Wechsel zwischen ambulanter und klinischer Versorgung notwendig ist (z.B. metabolisches Syndrom)
- Krankheiten mit hohem Informations- und Kommunikationsbedarf (z.B. maligne Erkrankungen).

Über diese Erkrankungen hinaus bedürfen vor allem Patienten, die eine Therapie mit problematischen Arzneimitteln oder Darreichungsformen erhalten, einer Pharmazeutischen Betreuung. Dies sind z.B. Arzneimittel, deren Anwendung einen hohen Erklärungsbedarf hat (z.B. Insulinpens oder Asthmasprays) oder die eine hohe Toxizität und eine enge therapeutische Breite besitzen (z.B. Aminoglykoside oder Theophyllin). Multimorbidität und mangelhafte *Adherence* sind ebenfalls Indikationen für die Initiierung einer Pharmazeutischen Betreuung [11].

1.1.4 Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung

Der Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung konnte in Deutschland bereits in verschiedenen Studien und für verschiedene Patientenkollektive dargelegt werden. So zeigte beispielsweise die sog. OMA-Studie, die sich mit der Analyse der Medikation älterer Menschen beschäftigte, dass Pharmazeutische Betreuung in der Lage ist, die arzneimittelbezogene Morbidität zu senken [12]. Des Weiteren konnte in der Hamburger Asthma-Studie gezeigt werden, dass Pharmazeutische Betreuung auch für Asthma-Patienten von Nutzen ist. Es zeigte sich in der betreuten Gruppe eine signifikant verbesserte Inhalationstechnik, eine höhere asthmabezogene Lebensqualität sowie ein verbesserter Peak-flow-Wert am Abend. Außerdem war das Wissen der betreuten Patienten über ihre Erkrankung nach einem Jahr signifikant höher [13].

Eine kürzlich publizierte Umfrage zu den Erwartungen an Pharmazeutische Betreuung seitens der Patienten und Apotheker in Deutschland deckte jedoch einige Diskrepanzen zwischen beiden Gruppen auf. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Einhaltung des Datenschutzes grundsätzlich bereit sind, ihre Daten in der Apotheke speichern zu lassen. Sie befürworteten darüber hinaus regelmäßige Interaktionschecks und die Kommunikation zwischen Arzt und Apotheker. Auch die befragten Apotheker zeigten ein großes Interesse an der Speicherung patientenbezogener Daten. Sie schätzten allerdings das Informationsbedürfnis der Patienten zu gering ein und befürchteten für die Apotheke höhere Kosten durch die Pharmazeutische Betreuung. Mitunter existieren zudem konservative und zurückhaltende Einstellungen zur Pharmazeutischen Betreuung, die einer flächendeckenden Implementierung entgegenstehen. Qualitätszirkel könnten dazu beitragen, die Motivation der Apotheker zu erhöhen und die Qualität der Betreuung zu verbessern [14].

1.1.5 Integration in neue Versorgungsformen

Das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung eignet sich gut zur Integration in neue Versorgungsformen wie die Disease-Management-Programme (DMPs) (s. Kap. 1.4.5). Evidenzbasierte Therapieentscheidungen sowie eine intensive Dokumentation als Beitrag zur Qualitätssicherung sind gemeinsame Ansätze beider Konzepte. Bisher ist ein pharmazeutischer Beitrag jedoch nicht im Versorgungsspektrum verankert, da wissenschaftliche Daten fehlen, die einen Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung für das in Frage kommende Patientenkollektiv belegen.

Eine erste Einführung von Elementen der Pharmazeutischen Betreuung in das öffentlich wahrnehmbare Leistungsprofil von Offizinapotheken wurde durch die Integration in das Hausapothekenkonzept erreicht. Hierbei steht neben der sicheren Arzneimitteltherapie auch ein wirtschaftlicher Einsatz der Arzneimittel im Vordergrund.

1.2 Outcomes der Pharmazeutischen Betreuung

Im Allgemeinen können die Outcomes einer medizinischen oder pharmazeutischen Intervention in drei Kategorien eingeteilt werden: klinische, subjektive und ökonomische Outcomes [15].

Unter **klinischen Outcomes** versteht man die konventionellen Endpunkte klinischer Studien, wie z.B. Mortalität, Morbidität oder das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. **Subjektive (sog. „humanistische“)** **Outcomes** beziehen hingegen stärker die Wahrnehmung des Patienten mit ein. Beispiele für solche Outcomes sind die Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit. Unter den **ökonomischen Outcomes** fasst man die krankheits- und therapieassoziierten Kosten zusammen.

Um eine Pharmazeutische Betreuung bewerten zu können, sollten alle drei Outcome-Kategorien untersucht werden.

1.2.1 Klinische Outcome-Parameter

Klinische Outcome-Parameter, die als Folge einer Intervention gemessen werden können, sind die Erfolgsrate, die Komplikationsrate und die Überlebens- bzw. Sterberate (Mortalität). Der härteste klinische Outcome-Parameter in der Onkologie ist hierbei die Mortalität. Ist es nicht möglich, den klinisch relevanten Endpunkt direkt zu messen, bedient man sich sog. Surrogat-Endpunkte, die diesen vorhersagen sollen.

Studien zur Palliativtherapie fokussieren neben der Überlebenszeit vor allem auf die Symptomlinderung und Lebensqualität (s. Kap. 1.2.2). Bei Studien auf dem Gebiet der Supportivtherapie steht vor allem die Vermeidung der unerwünschten Wirkungen im Vordergrund, sodass hier meist eine Erfolgsrate bestimmt wird. So wird bei der Untersuchung der antiemetischen Prophylaxe und Therapie meist das Ansprechen auf die jeweilige Therapie, durch Dokumentation der Anzahl emetischer Ereignisse, ermittelt.

1.2.2 Subjektive Outcome-Parameter

Beispiele für subjektive Outcome-Parameter sind die Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit.

Lebensqualität ist ein Begriff, der sowohl im philosophischen, politischen, ökonomischen, sozialwissenschaftlichen als auch medizinischen Kontext Anwendung findet [16]. Im Weiteren wird er jedoch ausschließlich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein subjektiver Parameter, der die Beeinträchtigung des Wohlbefindens eines Patienten durch einen medizinischen Zustand oder eine Behandlung beschreibt. So können Patienten trotz objektiv gleichem Gesundheitszustand ihre Lebensqualität unterschiedlich einschätzen.

Anlehnend an die Definition der WHO, nach der Gesundheit aus den Dimensionen des physischen, mentalen und sozialen Wohlbefindens besteht und nicht nur durch die Abwesenheit von Krankheit charakterisiert ist [17], wird auch

die Lebensqualität als mehrdimensionales Konstrukt angesehen. Es herrscht breiter Konsens über die vier Hauptdimensionen der Lebensqualität [18, 19]:

- **Physische Funktionalität**, z.B. funktioneller Status, Mobilität sowie Rollenfunktion z.B. bei der Arbeit oder in der Familie
- **Krankheits- oder therapiebedingte Symptome**, z.B. Schmerz, Nausea
- **Psychologisches Wohlbefinden**, z.B. Depression oder Angst als mögliche Folge einer Krankheit oder deren Behandlung
- **Soziale Funktionalität**, z.B. Störungen in normalen sozialen Aktivitäten mit Familie oder Freunden.

Die Lebensqualitätsmessung im Rahmen von klinischen Studien hat in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen. So fordert beispielsweise die FDA in den USA als Voraussetzung für die Zulassung neuer Krebstherapeutika den Nachweis einer Lebensverlängerung oder eine Verbesserung der Lebensqualität [20]. Dies hat zur Entwicklung vielfältiger Messinstrumente seit den 1980er Jahren geführt, die in Kap. 1.3.2 näher vorgestellt werden.

Ein weiterer subjektiver Outcome-Parameter ist die **Patientenzufriedenheit**. Hierbei handelt es sich zunächst um einen sehr weit gefassten Begriff, der einer genaueren Unterscheidung bedarf. Die meisten Studien, die die Patientenzufriedenheit untersuchen, konzentrieren sich hierbei auf die Zufriedenheit im Allgemeinen oder die Zufriedenheit mit der Pflege [21, 22]. Ein weiterer Unteraspekt der Zufriedenheit ist die Zufriedenheit mit der Information, deren Erhebung dazu beitragen kann, die Informationsbedürfnisse verschiedener Patientengruppen näher zu charakterisieren.

Während es in vielen Kliniken und Instituten selbst entwickelte Messinstrumente zur Patientenzufriedenheit gibt, sind nur wenige der existierenden Fragebögen auch valide und hinsichtlich ihrer psychometrischen Eigenschaften untersucht. Existierende Instrumente werden in Kap. 1.3.3 näher erläutert.

Die Stellung der Patientenzufriedenheit als Outcome-Parameter ist umstritten, da zum einen das theoretische Konstrukt der Zufriedenheit noch nicht ausreichend

untersucht wurde [23] und zum anderen der Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Patientenzufriedenheit noch nicht abschließend beurteilt werden kann [24, 25].

1.2.3 Ökonomische Outcome-Parameter

Unter pharmakoökonomischen Outcomes versteht man alle krankheits- und therapieassoziierten Kosten. Hierbei ist es wichtig, die Perspektive, aus der die Analyse gemacht wird, bei der Erhebung der Kosten zu berücksichtigen. So spielen beispielsweise bei einer Analyse aus Sicht der GKV Kosten für Arztbesuche und der tatsächliche Arzneimittelpreis eine Rolle, während aus der Patientenperspektive in beiden Fällen lediglich die Arztgebühr bzw. Zuzahlung wichtig sind, jedoch Ausgaben in der Selbstmedikation mehr zum Tragen kommen.

Grundsätzlich unterscheidet man drei verschiedene Kostenarten, die in pharmakoökonomischen Studien möglichst vollständig erhoben werden sollten [26]:

- **Direkte Kosten** sind Kosten, die unmittelbar mit der Therapie oder Erkrankung assoziiert sind. Beispiele hierfür sind Kosten für Arztbesuche, Arzneimittel oder Krankenhausaufenthalte.
- **Indirekte Kosten** werden auch als volkswirtschaftliche Kosten bezeichnet. Hierbei handelt es sich z.B. um Kosten, die durch Arbeits- und Produktivitätsausfall entstehen können.
- **Intangible Kosten** bezeichnen schließlich bestimmte psychosoziale Faktoren, die nicht direkt monetär messbar sind, wie z.B. die Lebensqualität.

Für eine pharmakoökonomische Analyse ist es wichtig, neben den Kosten auch den Nutzen einer Intervention zu erheben und beides in Bezug zu setzen. Hierzu gibt es verschiedene Studienformen, die auf die unterschiedlichen Fragestellungen angewendet werden können.

Für die pharmakoökonomische Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung stellt die sog. Kosten-Nutzwert-Analyse eine geeignete Studienform dar, da hier in die Berechnung des Nutzens der Intervention neben der Lebensverlängerung auch die Lebensqualität in Form von Nutzwerten mit eingeht. Weiterhin könnten Kosten-Effektivitätsstudien durchgeführt werden, indem beispielsweise die Kosten pro vermiedene unerwünschte Arzneimittelwirkung bestimmt würden.

1.3 Outcome-Messung

Während klinische und ökonomische Outcomes durch den behandelnden Arzt oder nach Durchsicht der Akten bzw. Krankenkassendaten erhoben werden können, ist die Messung subjektiver Outcomes schwieriger, da sie möglichst vom Patienten selbst erhoben und nicht von einem Arzt oder anderen Heilberufler eingeschätzt werden sollten [18]. Dies hat zur Folge, dass geeignete Fragebögen entwickelt werden müssen, die dem Patienten verständlich sind und von ihm eigenständig ausgefüllt werden können.

1.3.1 Psychometrische Eigenschaften von Messinstrumenten

Bevor ein neu entwickeltes Messinstrument eingesetzt werden kann, müssen bestimmte psychometrische Eigenschaften ermittelt werden, um eine Aussage über die Item- und Testgüte treffen zu können.

Untersuchung der Itemgüte

Die Itemgüte eines Messinstruments kann auf zwei verschiedene Weisen bestimmt werden: durch Ermittlung der Trennschärfe (Item-Total-Korrelation) und der Homogenität (Inter-Item-Korrelation).

Die **Trennschärfe** gibt an, in welchem Maß jedes Einzelitem den Gesamt-Fragebogen-Wert vorhersagen kann. Sie ist definiert als Grad des Zusammenhangs zwischen der Bejahung eines Items und der Summe der

Bejahung aller Items. Je höher die Trennschärfe, desto besser ist die Unterscheidung zwischen Personen mit niedriger und mit hoher Ausprägung des zu prüfenden Merkmals [27]. Die Trennschärfe wird durch Korrelation des Einzel-Item-Werts mit dem Score der Gesamtskala, unter Auslassung des zu testenden Items, berechnet. Items mit Korrelationskoeffizienten $< 0,20$ sollten eliminiert werden.

Die **Homogenität** eines Tests beschreibt, in wie weit die verschiedenen Items untereinander korrelieren. Hat ein Test mehrere Subskalen, so sind innerhalb dieser Subskalen hohe Korrelationen und somit eine hohe Homogenität erwünscht. Im Gegensatz dazu sollten bei Items verschiedener Subskalen niedrige Korrelationen bestehen, da sie zwar ein übergeordnetes Merkmal jedoch unterschiedliche Aspekte beschreiben.

Reliabilität

Die Reliabilität ist ein Maß für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die mit Hilfe des Fragebogens erhalten wurden. Sie kann auf verschiedene Weisen bestimmt werden.

Bei der **Split-Half-Reliabilität** wird der gesamte Test zunächst zufällig in zwei gleich große Teile geteilt. Beide Testteile werden dann miteinander korreliert und liefern so einen Schätzwert für die Gesamtreliabilität des Tests. Eine hohe Korrelation der Testteile bedeutet damit eine gute Reliabilität des gesamten Tests. Mit Hilfe der Spearman-Brown-Gleichung (Gl. 3-6, Kap. 3.1.6.2) wird die Verzerrung, die dadurch zustande kommt, dass die korrelierten Testteile nur halb so lang sind wie der Gesamttest, korrigiert [28]. Die Split-Half-Reliabilität sollte nicht das einzige Maß zur Abschätzung der Reliabilität sein, da sie keine Aussage darüber macht, welche Items möglicherweise für eine schlechte Reliabilität verantwortlich sind.

Eine zweite Methode zur Bestimmung der Reliabilität ist die Berechnung der **inneren Konsistenz (Cronbachs Alpha)**. In diesen Parameter gehen vor allem die Summe der Varianzen der Einzelitems und die Varianz des Gesamttests mit ein.

Die Werte für die Split-Half-Reliabilität und Cronbachs Alpha können zwischen 0 und 1 liegen. Je höher die Werte sind, desto besser ist die Reliabilität. Werte $> 0,7$ weisen auf eine annehmbare Reliabilität hin [29].

Bei der Bestimmung der „**Alpha-if-item-deleted**“-Werte können Einzelitems des Tests identifiziert werden, die die Reliabilität negativ beeinflussen. Hierbei wird schrittweise jeweils ein Item aus dem Test herausgenommen und für die verbliebenen Items Cronbachs Alpha ermittelt. Hohe Werte zeigen an, dass die Herausnahme des Items eine höhere Reliabilität im Gesamttest bewirken würde [28]. Das Item kann dann ggf. aus dem Test ausgeschlossen werden.

Validität

Die Validität eines Tests kann ebenfalls auf verschiedene Arten bestimmt werden, abhängig von der Form der Validität, die ermittelt werden soll. Man unterscheidet inhaltliche, Konstrukt-, kriterienbezogene und psychologische Validität.

Die **psychologische Validität** oder *face-validity* ist hierbei die schwächste Form. Sie ist dann vorhanden, wenn ein Experte nur durch Betrachten des Tests einen Zusammenhang zwischen den Fragen und dem zu untersuchenden Aspekt erkennen kann.

Den größten Stellenwert besitzt die **kriterienbezogene Validität**, bei der Korrelationen zwischen einem validierten Instrument, das das zu untersuchende Konstrukt erfasst, und dem neuen Instrument durchgeführt werden. Man erhält hierbei sowohl qualitative als auch quantitative Informationen zur Validität.

Inhaltliche und Konstruktvalidität liegen in ihrer Aussagekraft zwischen den beiden genannten Formen und sollen hier nicht näher besprochen werden.

Ja-Sage-Tendenz

Zu den Fehlerquellen, die einen Test verzerren können, zählt die Ja-Sage-Tendenz, auch Zustimmungstendenz oder Akquieszenz genannt. Hierbei handelt es sich um eine Tendenz, einer Frage oder einem Sachverhalt zuzustimmen, unabhängig

von deren Inhalt. Die Ursachen für ein solches Verhalten sind sehr unterschiedlich. So kann es beispielsweise auf den persönlichen Antwortstil einer Person zurückzuführen sein, im Zweifel eher solche Antworten zu geben, von denen man glaubt, sie seien erwünscht [27]. Des Weiteren kann auch der Inhalt der Frage oder deren Formulierung ein Grund für Ja-Sage-Tendenz sein. So neigen Befragte bei schwierig formulierten Fragen eher zu einer Zustimmung [27].

Eine häufig verwendete Methode, die Ja-Sage-Tendenz eines Messinstruments zu erfassen, ist die Itemreversion, auf die näher in Kap. 3.1.2 eingegangen wird.

1.3.2 Instrumente zur Messung der Lebensqualität

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Arten von Instrumenten zur Messung der Lebensqualität: generische und krankheitsspezifische.

Generische Fragebögen

Generische Instrumente zur Messung der Lebensqualität sind auf größere Populationen anwendbar. Sie erlauben die Erfassung der Lebensqualität bei Personen mit und ohne Erkrankung bzw. ermöglichen einen Vergleich von Gesundheitszuständen bzw. Lebensqualität bei unterschiedlichen Patientengruppen. Ein bekanntes Beispiel eines generischen Fragebogens ist der *Short Form-36* (SF-36), der in vielen klinischen Studien eingesetzt wird [30]. Ein weiteres Beispiel ist der *Euroqol-5D* (EQ-5D), der zusätzlich die Möglichkeit bietet, die Ergebnisse in Nutzwerte für eine Kosten-Nutzwert-Analyse umzurechnen (s. Kap. 3.1.5.2) [31, 32].

Krankheitsspezifische Fragebögen

Krankheitsspezifische Fragebögen sind so angelegt, dass die Lebensqualität von Patienten mit spezifischen Erkrankungen, spezifischer Therapie oder spezifischen Symptomen gemessen werden kann. Sie verfügen über krankheits- oder

symptombezogene Skalen, die eine größere Sensitivität zur Erfassung krankheits- oder therapiebedingter Veränderungen aufweisen sollen.

Auf dem Gebiet der Krebstherapie gibt es verschiedene krebsspezifische Messinstrumente. Ein weit verbreiteter Fragebogen ist der von der EORTC herausgegebene *Quality of Life Questionnaire Core 30 Items Scale* (QLQ-C30) [33]. Dieses Kerninstrument deckt mit seinen 30 Fragen die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität sowie einzelne Symptome ab (s. Kap. 3.1.5.3). Weiterhin gibt es ergänzende Fragebögen, die für Patienten mit unterschiedlichen Krebsentitäten entwickelt wurden (z.B. für Mammakarzinom- und Kolorektalkarzinompatienten). Ein großer Vorteil des EORTC QLQ-C30 ist die Verfügbarkeit einer validierten Version in vielen Sprachen, was den Einsatz in internationalen Studien ermöglicht [18]. Ein weiteres Beispiel für einen krebsspezifischen Fragebogen ist die *Functional Assessment of Cancer Therapy Scale* (FACT) [34].

Verwendung der Daten aus Lebensqualitätsmessungen

Die bei Lebensqualitätsmessungen erhaltenen Daten können für verschiedene Zwecke genutzt werden. Im Rahmen von **klinischen Studien** wird die Lebensqualität häufig als sekundärer Outcome-Parameter bestimmt. Weiterhin kann eine Lebensqualitätsmessung bei der **Planung für zukünftige Behandlungen** helfen, da auf diese Weise Defizite in der Versorgung aufgedeckt werden können. Mitunter ist es sogar möglich, mit Hilfe einer Lebensqualitätsmessung den **Behandlungserfolg vorauszusagen**. U. a. kann dies ein wichtiger Aspekt für die Stratifikation von Patienten in klinischen Studien sein. Schließlich kann eine Lebensqualitätsmessung auch **Hilfestellung bei der Wahl der geeigneten Therapie** geben. In die Entscheidung für oder gegen eine mehr oder weniger aggressive Therapie sollten auch die individuellen Präferenzen des Patienten, die zu einer angemessenen Lebensqualität beitragen, mit einbezogen werden [19].

1.3.3 Instrumente zur Messung der Patientenzufriedenheit

Ein für die Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung wichtiger Parameter ist auch die **Zufriedenheit der Patienten mit der Information**. In Deutschland gab es zum Zeitpunkt der Initiierung dieser Studie jedoch kein verfügbares Instrument, das die Zufriedenheit mit der Information von Krebspatienten misst. Mittlerweile gibt es zwei Fragebögen zur Anwendung im onkologischen Umfeld, die in deutscher Sprache verfügbar sind und deren psychometrische Eigenschaften untersucht wurden.

Der Patientenzufriedenheitsfragebogen der **PASQOC-Studie** (*Patient Satisfaction and Quality of Life in Oncological Care*) besitzt 120 Fragen in 15 Dimensionen. Er erfasst neben der Zufriedenheit mit Pflegenden und Ärzten auch die Zufriedenheit mit der Information [35].

Ein Messinstrument, das ausschließlich die Zufriedenheit mit der Information untersucht, ist der *Patient Satisfaction with Cancer Treatment Education* Fragebogen (**PS-CaTE**), der von einem Krebszentrum in Kanada entwickelt und an der Universität Bonn für die Anwendung im deutschen Sprachraum übersetzt und getestet wurde [36]. Der Fragebogen ermöglicht die Einschätzung der Gesamtzufriedenheit mit der Information sowie die Darstellung verschiedener Subskalen wie der Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung (s. Kap. 3.1.5.1).

1.4 Mammakarzinom

1.4.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist weltweit und in Deutschland die häufigste maligne Neoplasie der Frau [37, 38]. Im Jahr 2002 hatte das Mammakarzinom in Deutschland einen geschätzten Anteil von 26,8 % an den insgesamt rund 206.000 Krebsneuerkrankungen der weiblichen Bevölkerung. An zweiter und dritter Stelle folgen Darm- bzw. Lungenkrebs mit jedoch deutlich geringeren Inzidenzen [38].

Mit knapp 17.600 Todesfällen hatte das Mammakarzinom im Jahr 2004 den größten Anteil an der tumorbedingten Mortalität unter Frauen in Deutschland [39].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt knapp über 62 Jahren, mit einem zunehmenden Anteil von jüngeren Frauen, die betroffen sind. Im Jahr 2002 lag die geschätzte Inzidenz bei den Unter-60-Jährigen bei 23.200 [38].

1.4.2 Risikofaktoren

Für die hohe Inzidenz des Mammakarzinoms werden verschiedene Risikofaktoren verantwortlich gemacht. Eine Übersicht zeigt Tab. 1-1.

Tab. 1-1 Risikofaktoren für ein Mammakarzinom (nach [40] und [41])

Risikofaktoren	
Alter	Alter \geq 50 Jahre
Lebensstil	Rauchen, Übergewicht, Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität
Hormonelle Gründe	Frühe Menarche, späte erste Gravidität, kurzes Stillen, späte Menopause, Hormonersatztherapie
Genetische Prädisposition	BRCA1- und BRCA2-Genmutation

Den größten Stellenwert unter den Risikofaktoren nehmen das Alter und die genetische Prädisposition ein. In den letzten Jahren wurde nach den Ergebnissen der WHI- und Million-Women-Studie jedoch auch der Stellenwert der Hormonersatztherapie als Risikofaktor für das Mammakarzinom vermehrt diskutiert [42, 43].

Durch die hohe Inzidenz und die Definition von Risikokollektiven kommt der Früherkennung beim Mammakarzinom eine große Bedeutung zu. Den höchsten Stellenwert hat hierbei derzeit die Mammographie, die in der S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland bei Frauen ab einem Lebensalter von

50 Jahren in zweijährigem Abstand empfohlen wird. Ziel dieser regelmäßigen Früherkennung ist die Risikoreduktion einer manifesten Tumorentstehung durch Entdeckung von Vorstufen des Mammakarzinoms, wie z.B. das *Carcinoma in situ*, sowie eine vermehrte Entdeckung von Frühformen des Mammakarzinoms, die mit einer besseren Heilungschance einhergehen [44]. Ein qualitätsgesichertes Mammographie-Screening, bei dem Frauen im Alter von 50-69 Jahren alle zwei Jahre schriftlich aufgefordert werden, zur Mammographie zu gehen, soll auch in Deutschland zu einer konsequenteren Wahrnehmung der Früherkennung beitragen. Die Programme sollen deutschlandweit bis Ende 2007 implementiert werden [45]. In Nordrhein-Westfalen startete ein entsprechendes Früherkennungsprogramm im Oktober 2005 und wird ab Mitte 2006 flächendeckend angeboten.

Bei suspektem Mammographie-Befund können weitere diagnostische Verfahren, wie die Sonographie oder die Magnetresonanztomographie angewendet werden. Eine feingewebliche Untersuchung kann mittels einer Stanzbiopsie durchgeführt werden, um möglichst schon vor der Operation die Diagnose Brustkrebs sichern zu können.

1.4.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische Faktoren haben das Ziel, den Krankheitsverlauf des Mammakarzinoms für die individuelle Patientin prospektiv möglichst genau abzuschätzen. Dagegen machen prädiktive Faktoren eine Aussage über das Ansprechen einer speziellen Therapie. Eine Übersicht über prognostische und prädiktive Faktoren zeigt Tab. 1-2.

Tab. 1-2 Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom (nach [46])

Prognostische Faktoren	Prädiktive Faktoren
TNM-Status	Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus
Grading	Menopausenstatus
Histologischer Typ	HER2/neu-Status
Peritumorale Gefäßinvasion	
Östrogen- und Progesteronrezeptoren	
Tumorassoziierte Proteolysefaktoren:	
uPA und PAI-1	
HER2/neu-Status	

Die wichtigste prognostische Bedeutung kommt dem **TNM-Status** zu. Hierdurch werden Tumorgröße, Nodalstatus und die mögliche Metastasierung charakterisiert. Vor allem der Nodalstatus spielt für die weitere Therapieplanung bzw. für das 5-Jahres-Überleben eine große Rolle [47]. Man unterscheidet die klinische und die pathologische TNM-Klassifikation, wobei letztere die aussagekräftigere ist. Sie ist in Tab. 1-3 dargestellt.

Einen Hinweis auf den Malignitätsgrad des Karzinoms liefert das histologische **Grading**, das eine Aussage über den Differenzierungsgrad der Zellen erlaubt. Dabei gehen gut differenzierte Zellen des G1-Stadiums mit einem geringen Malignitätsgrad und wenig differenzierte Zellen des G3-Stadiums mit einem hohen Malignitätsgrad einher. Beurteilt werden hierbei die Tubulusausbildung, die Kernpolymorphie sowie die Mitoserate [47].

Tab. 1-3 Pathologische TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (nach [47])

Stadium	Beschreibung
pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor > 2 cm und ≤ 5 cm
pT3	Tumor > 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit Infiltration der Haut und/oder Brustwand bzw. jeder entzündliche Tumor
pN	Regionäre Lymphknoten
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten
pN2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen Lymphknoten
pN3	Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen Lymphknoten
pM	Fernmetastasen
pMX	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Unter den prädiktiven Faktoren spielen vor allem der **Hormonrezeptor-** und der **HER2/neu-Status** eine wichtige Rolle. Sie erlauben eine Aussage zum möglichen Ansprechen auf eine endokrine Therapie bzw. eine Therapie mit dem Antikörper Trastuzumab. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass beispielsweise ein negativer Hormonrezeptorstatus mit einem besseren Ansprechen auf die primäre Chemotherapie verbunden ist und Patientinnen mit einer Überexprimierung des HER2/neu-Rezeptors eine Resistenz gegenüber Tamoxifen aufweisen [46].

1.4.4 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms setzt sich im Wesentlichen aus drei Bestandteilen zusammen: operative Therapie, systemische Therapie und

Radiotherapie (s. Abb. 1-2). Im Folgenden soll genauer auf die verschiedenen Ansätze in der systemischen Therapie eingegangen werden.

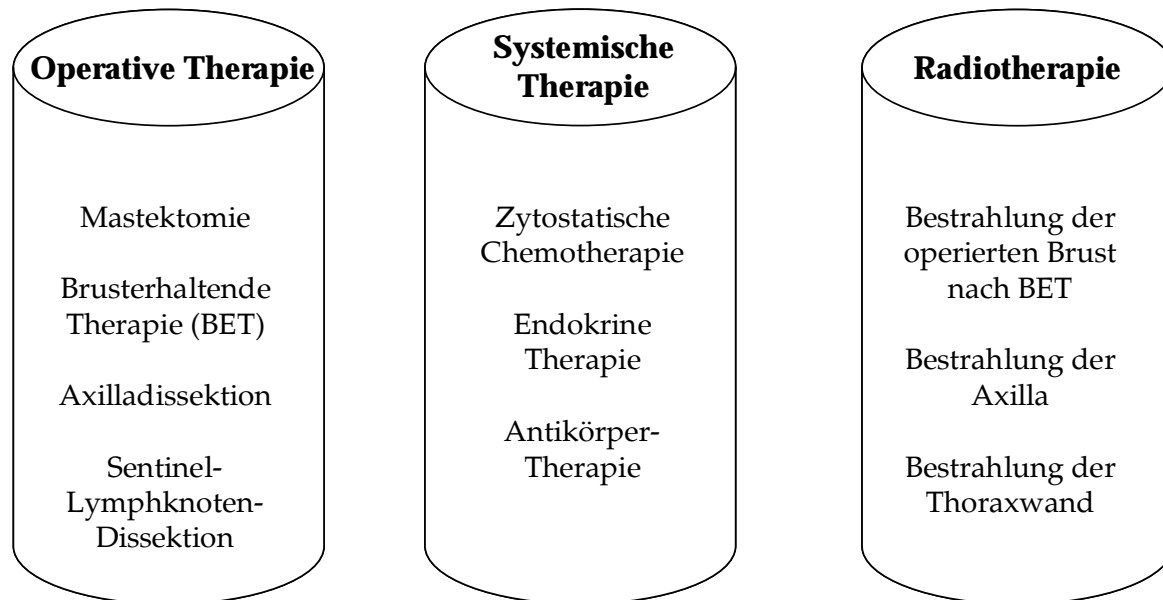


Abb. 1-2 Therapiesäulen des Mammakarzinoms

1.4.4.1 Ansätze und Konzepte der systemischen Therapie

Grundsätzlich unterscheidet man in der Onkologie zwei verschiedene Therapieansätze: den kurativen und den palliativen Ansatz. Während es sich bei der kurativen Therapie um eine Therapie handelt, mit der die Erkrankung geheilt werden soll, stehen bei der palliativen Therapie eher die Linderung von Symptomen bzw. die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Eine Heilungschance besteht hier nicht mehr. Als Konsequenz liegen beiden Ansätzen unterschiedliche Therapieprinzipien zu Grunde. Im Folgenden soll allein der kurative Ansatz näher betrachtet werden.

Die kurative Therapie unterteilt man weiter in adjuvante und neoadjuvante (primär systemische) Therapie. Bei der adjuvanten Therapie folgt die systemische Therapie auf eine vorangegangene Operation, bei der der eigentliche Brusttumor bereits entfernt wurde. Sie hat das Ziel, im Organismus disseminierte Tumorzellen zu eliminieren. Im Gegensatz dazu wird die systemische Therapie bei der

neoadjuvanten Therapie als erste Therapieoption durchgeführt. Dieser relativ neue Ansatz hat das Ziel, den Tumor präoperativ zu verkleinern, um die Chance für eine brusterhaltende Therapie zu erhöhen. Ein weiterer Vorteil, der mit diesem Therapiekonzept einhergeht, ist die Möglichkeit, das Ansprechen des Tumors auf die systemische Therapie besser beurteilen zu können. Als Indikationen für eine präoperative systemische Therapie gelten derzeit das inflammatorische und das primär weit fortgeschrittene Mammakarzinom [48]. Dabei ist die neoadjuvante Therapie ebenso effektiv wie die adjuvante Therapie [49].

1.4.4.2 Therapieempfehlungen

Nach der Konsensuskonferenz in St. Gallen, Schweiz, im Jahr 2005 werden Brustkrebspatientinnen gemäß ihren Prognosefaktoren in drei Risikogruppen eingeteilt [50]:

- **Niedriges Risiko:** nodalnegativ und älter als 35 Jahre mit einem G1-Tumor ≤ 2 cm, HER2/neu negativ und Abwesenheit von Lymph- und Blutgefäßinvasion (L0, V0)
- **Mittleres Risiko:** nodalpositiv (1-3 Lymphknotenmetastasen) und HER2/neu negativ oder nodalnegativ und mindestens eins der folgenden Kriterien: Tumor > 2 cm oder G2-3 oder jünger als 35 Jahre oder HER2/neu positiv oder Lymph- (L1) oder Blutgefäßinvasion (V1);
- **Hohes Risiko:** nodalpositiv (1-3 Lymphknotenmetastasen) und HER2/neu positiv oder nodalpositiv (≥ 4 Lymphknotenmetastasen)

Entsprechend der Risikogruppen erfolgt dann die weitere Behandlung gemäß Tab. 1-4.

Tab. 1-4 Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms gemäß den Empfehlungen des Konsensus-Komitees, St. Gallen 2005

	hormonsensibel (HR+)	unklar hormonsensibel (HR?)	nicht hormonsensibel (HR-)
Niedriges Risiko	ET od. nichts	ET od. nichts	Nicht anwendbar
Mittleres Risiko	ET alleine od. ChT → ET	ChT → ET	ChT
Hohes Risiko	ChT → ET	ChT → ET	ChT

ET = Endokrine Therapie, ChT = Chemotherapie

1.4.4.3 Zytostatische Chemotherapie

Bei adjuvanten zytostatischen Chemotherapien handelt es sich meist um Polychemotherapien, die eine Kombination verschiedener Einzelsubstanzen beinhalten. Dies hat den Vorteil, dass die Resistenzentwicklung der Tumorzellen verzögert und eine synergistische Wirkungssteigerung ohne Erhöhung der Toxizität erreicht werden kann. Tab. 1-5 zeigt ausgewählte Chemotherapieregime der 1. und 2. Wahl beim Mammakarzinom. Der Nutzen der Chemotherapie auf die Überlebensrate nach 15 Jahren konnte zuletzt in einer Meta-Analyse der EBCTCG erneut belegt werden, in die Daten von über 100.000 Patientinnen mit verschiedenen Therapien eingingen [51]. Hieraus ging auch hervor, dass anthrazyklinhaltige Chemotherapien einen Vorteil gegenüber dem klassischen „CMF-Schema“ besitzen. Für die Regelversorgung hat sich in den letzten Jahren das sog. „FEC- oder FAC-Schema“ durchgesetzt (s. Tab. 1-5). Zunehmend werden jedoch auch taxanhaltige Regime wie z.B. das TAC- oder das EC/T-Schema eingesetzt, da sie in verschiedenen Studien einen Nutzen, vor allem bei nodalpositiven Mammakarzinomen, zeigen konnten [52, 53].

Tab. 1-5 Ausgewählte Therapieschemata in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms

Schema	Arzneistoffe	Dosierung [mg/m² KOF]	Zyklen	Indikation
Schemata der 1. Wahl				
FEC bzw. FAC	Fluorouracil Epirubicin (od. Doxorubicin) Cyclophosphamid	500 100 (50-60) 500	6 Zyklen q3w	N0/N+
TAC	Docetaxel Doxorubicin Cyclophosphamid	75 50 500	6 Zyklen q3w	N+
AC/T bzw. EC/T	Doxorubicin od. Epirubicin Cyclophosphamid <i>danach</i> Paclitaxel	60 90 600 175	4 Zyklen q3w 4 Zyklen q3w	N+
Schemata der 2. Wahl				
EC bzw. AC	Epirubicin (od. Doxorubicin) Cyclophosphamid	90 (60) 600	4 od. 6 Zyklen q3w	N0
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat Fluorouracil	500-600 40 600	d1+8 6 Zyklen q4w	N0

Im Rahmen von klinischen Studien werden derzeit darüber hinaus auch das EC/Doc-Schema (4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid, danach 4 Zyklen Docetaxel) und das FEC/Doc-Schema (3 Zyklen Fluorouracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid, danach 3 Zyklen Docetaxel) in der adjuvanten Therapie untersucht.

Bei der neoadjuvanten Therapie werden vor allem taxanhaltige Regime eingesetzt, da sie gegenüber den anderen Regimen in klinischen Studien einen signifikanten Vorteil zeigen konnten [54].

Die miteinander kombinierten Substanzen weisen in der Regel unterschiedliche Wirkmechanismen und Angriffspunkte in den verschiedenen Zellzyklusphasen auf. Sie lassen sich in vier Gruppen einteilen: Antimetaboliten, Alkylanzien, zytotoxische Antibiotika und Mitosehemmstoffe [55, 56].

Zu den **Antimetaboliten** gehören Methotrexat und Fluorouracil. Bei Methotrexat handelt es sich um einen Folsäureantagonisten, der eine höhere Affinität zur Dihydrofolsäurereduktase besitzt als das natürliche Substrat Dihydrofolsäure. Methotrexat lagert sich an die Dihydrofolsäure-Reduktase an und hemmt die Synthese von Thymidin und den Purinen. Fluorouracil hemmt nach Umwandlung in 5-Fluordesoxyuridin-Monophosphat die Thymidilatsynthetase und dadurch die DNA-Synthese. Darüber hinaus wird 5-Fluordesoxyuridin-Monophosphat als falscher Baustein in die RNA eingebaut.

Cyclophosphamid ist ein **Alkylans**. Bei der Substanz handelt es sich um ein Prodrug, das über das CYP2B6-Isoenzym aktiviert wird. Es wirkt phasenunspezifisch und führt zu einer Alkylierung der Nukleinsäuren und in Folge zu einer Beeinträchtigung der Nukleinsäure-Replikation.

Zur Gruppe der **Mitosehemmstoffe** zählen die Taxane Paclitaxel und Docetaxel. Sie beschleunigen zunächst die Bildung von Mikrotubuli, binden dann aber an die β -Tubulinuntereinheit und verhindern so die Desaggregation des Spindelapparats. Sie blockieren den Zellzyklus in der G₂- und M-Phase, wodurch die Zellen schließlich absterben.

Die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin schließlich sind aus Streptomyces-Arten isolierte **zytotoxische Antibiotika**. Ihre Wirkung, die in der S-Phase am größten ist, beruht auf verschiedenen Mechanismen: Interkalation in die DNA, Hemmung der Topoisomerase II, Biotransformation zu freien Radikalen und Bindung an Bestandteile der Zellmembran.

1.4.4.4 Endokrine Therapie

Die adjuvante endokrine Therapie, auch Anti-Hormontherapie genannt, ist grundsätzlich indiziert, wenn der Hormonrezeptor-Status positiv ist. Sie wird in der Regel im Anschluss an die zytostatische Chemotherapie begonnen, kann aber auch alternativ zur zytostatischen Chemotherapie eingesetzt werden (s. Tab. 1-4).

Den bislang größten Stellenwert in der endokrinen Therapie besitzt **Tamoxifen**. Hierbei handelt es sich um einen selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), der die peripheren Wirkungen der Estrogene blockiert und die Expression estrogenregulierter Gene hemmt [55]. Als weitere Substanzgruppe werden **Aromataseinhibitoren**, wie Anastrozol, Letrozol oder Exemestan eingesetzt. Diese Substanzen mit nicht-steroidaler (Anastrozol und Letrozol) bzw. steroidaler Struktur (Exemestan) hemmen die Aromatase reversibel (Anastrozol und Letrozol) bzw. irreversibel (Exemestan) und verhindern so die oxidative Entfernung der C-19-Methylgruppe und die Aromatisierung des Ringes A des Steroidgerüsts, was zu einer Senkung der Estradiol- und Estronkonzentration führt [55]. Bei prämenopausalen Patientinnen wird zusätzlich die Ovarfunktion durch **GnRH-Analoga** wie Goserelin blockiert. Durch die Gabe von GnRH-Analoga kommt es zu einer vollständigen Downregulation der entsprechenden Rezeptoren in der Hypophyse und die GnRH-vermittelte Hormonproduktion sinkt auf Kastrationsniveau [55].

Die Auswahl der eingesetzten Substanzen ist abhängig vom Menopausenstatus der Patientin. Während in der Postmenopause eine Monotherapie mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor indiziert ist, wird bei prämenopausalen Patientinnen eine Kombination aus GnRH-Analogen und Tamoxifen bzw. Aromataseinhibitor eingesetzt. Die alleinige Gabe eines Aromataseinhibitors bei prämenopausalen Patientinnen ist kontraindiziert, da es bei noch intakter Ovarialfunktion durch einen positiven Feedback-Mechanismus zu einer Follikelstimulation und damit zu einer überschießenden Östrogenproduktion kommt.

Gerade in der endokrinen Therapie hat es durch die Entwicklung der Aromataseinhibitoren in den letzten Jahren einige Neuerungen gegeben. Während bislang bei postmenopausalen Patientinnen die Aromataseinhibitoren nur bei Tamoxifen-Unverträglichkeit indiziert waren, haben vor allem die Ergebnisse der ATAC- und der BIG 1-98-Studie gezeigt, dass der adjuvante Einsatz von Anastrozol bzw. Letrozol über fünf Jahre einer endokrinen Therapie mit Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens signifikant überlegen ist [57, 58, 59]. Ein weiterer Ansatz ist die sog. erweiterte adjuvante Therapie. Hier erhalten Patientinnen nach fünfjähriger Einnahme von Tamoxifen eine anschließende fünfjährige Therapie mit Letrozol. Die MA.17-Studie konnte zeigen, dass im Vergleich zu Placebo die Letrozol-Gruppe signifikant weniger Rezidive und ein verlängertes krankheitsfreies Überleben aufwies [60]. Die Studie wurde nach der Interimsanalyse wegen der guten Ergebnisse vorzeitig entblindet. Auch der Wechsel nach zwei- bis dreijähriger Therapie mit Tamoxifen auf Exemestan konnte das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu einer fünfjährigen Tamoxifen-Therapie signifikant verbessern [61]. Für Anastrozol, Letrozol und Exemestan wurde infolge dieser Ergebnisse die Zulassung auf die adjuvante Therapie auch ohne vorliegende Tamoxifen-Unverträglichkeit erweitert.

1.4.4.5 Therapie mit Antikörpern

Eine neue Therapieoption in der adjuvanten Situation ist die Behandlung mit dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®), der bisher als First-line-Therapie in Kombination mit zytostatischer Chemotherapie bei HER2/neu-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt wurde [62]. Trastuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der selektiv an die extrazelluläre Domäne des *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) bindet und damit das Wachstum und die Teilung HER2-überexprimierender Tumorzellen blockiert. Außerdem kann der Antikörper-Rezeptor-Komplex auf der Zelloberfläche von körpereigenen zytotoxischen T-Killerzellen erkannt werden, was zu einer Zerstörung der Tumorzelle führt.

Nach der Veröffentlichung von Zwischenergebnissen aus drei internationalen, multizentrischen, randomisierten Studien stellt Trastuzumab nunmehr auch eine Option in der Therapie des frühen Mammakarzinoms dar [63, 64]. Die kombinierte Analyse aus der NSABP B-31- und der NCCTG N9831-Studie zeigte nach drei Jahren Beobachtungszeit einen Anteil von 75,4 % krankheitsfreier Patienten in der Kontrollgruppe und 87,1 % in der Trastuzumab-Gruppe, was einer absoluten Differenz im krankheitsfreien Überleben von rund 12 % entspricht. Beide Gruppen erhielten eine zytostatische Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel. Die Trastuzumab-Gabe erfolgte in beiden Studien simultan zur Paclitaxel-Gabe – in der NCCTG auch sequenziell – und wurde über ein Jahr durchgeführt [63]. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die HERA-Studie, die nach zwei Jahren Beobachtungszeit eine absolute Differenz im krankheitsfreien Überleben von 8,4 % zeigen konnte. Hier wurden die Patientinnen sequenziell nach adjuvanter bzw. neoadjuvanter Therapie ein Jahr lang mit Trastuzumab behandelt [64]. Als Folge dieser Ergebnisse ist Trastuzumab seit Mitte 2006 auch zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms zugelassen.

1.4.5 Qualitätssichernde Maßnahmen beim Mammakarzinom

Mit der Gesundheitsreform im Jahr 2000 wurde erstmals die Definition von Versorgungsinhalten für chronische Erkrankungen gefordert und die Ausrichtung des ärztlichen Handelns an evidenzbasierten Leitlinien propagiert. Dies führte zur Erarbeitung und Implementierung sog. **Disease-Management-Programme** (DMP) für chronische Erkrankungen wie z.B. das Mammakarzinom [65]. DMP sollen die medizinische Versorgung durch strukturierte, sektorübergreifende Kommunikation und Kooperation optimieren [66]. Wesentliche Bestandteile und Anforderungen sind die Behandlung nach evidenzbasierten Leitlinien (z.B. die S3-Leitlinie Mammakarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft [67]), Schulungen der Leistungserbringer und Patienten, Dokumentation und Qualitätsmanagement

sowie Evaluation der Effektivität und Effizienz [65]. Das DMP Mammakarzinom wurde als erstes DMP 2002 implementiert.

Als weitere qualitätssichernde Maßnahme wurde die Etablierung von Kompetenzzentren für die Behandlung der verschiedenen Krebsentitäten empfohlen [68]. Dies führte zur Einrichtung sog. **Brustzentren**, die bestimmte fachliche Anforderungen wie z.B. 100 Primärbehandlungen eines Mammakarzinoms und Erfahrungen von mind. 50 adjuvanten und 50 palliativen Chemotherapien aufweisen müssen [69]. Mit diesen Maßnahmen soll eine qualitätsgesicherte Behandlung des Mammakarzinoms sichergestellt werden.

1.5 Ovarialkarzinom

1.5.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom hatte im Jahr 2002 eine weltweit geschätzte Inzidenz von etwa 204.500 Neuerkrankungen mit 124.860 Todesfällen [37]. In Deutschland hatte das Ovarialkarzinom einen Anteil von 4,8 % an den Krebsneuerkrankungen im Jahr 2002 und lag damit an fünfter Stelle der Krebsneuerkrankungen bei Frauen. Es stellte hinter dem Corpuskarzinom die zweithäufigste maligne Neoplasie der weiblichen Genitalien dar [38]. Im Jahr 2004 verstarben in Deutschland knapp 5.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [70].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 68 Jahren mit einem Anteil von 10 % der Erkrankten, die jünger als 45 Jahre sind [38].

1.5.2 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, steigt mit der zunehmenden Zahl an Ovulationen, somit haben eine frühe Menarche und eine späte Menopause einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Wie bei den meisten anderen Krebsarten, steigt auch beim Ovarialkarzinom die Inzidenz mit höherem Alter an. Zudem können Umweltfaktoren das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Hinsichtlich

der Ernährung scheint die Menge an verzehrtem Obst und Gemüse nach neueren Erkenntnissen keinen Einfluss auf das Entstehen des Ovarialkarzinoms zu haben [71]. Weitere Ernährungsfaktoren, wie der Fleisch- und Fettanteil der Nahrung werden diskutiert [72]. Ähnlich wie beim Mammakarzinom gibt es auch beim Ovarialkarzinom eine genetische Prädisposition. Auch hier sind das BRCA-1- und BRCA-2-Gen beteiligt. Weiterhin steigt das Risiko mit der vorangegangenen Diagnose eines Mamma-, Colon- oder Corpuskarzinoms an [38, 73].

Darüber hinaus sind jedoch auch Faktoren bekannt, die das Risiko eines Ovarialkarzinoms senken. Die Anzahl der Schwangerschaften, Stillen und die Einnahme von Ovulationshemmern haben hier einen protektiven Einfluss [73].

1.5.3 Prognostische Faktoren

Man unterteilt die prognostischen Faktoren beim Ovarialkarzinom in klinische und tumorbiologische Prognosefaktoren, wobei eine routinemäßige Bestimmung tumorbiologischer Parameter derzeit nur in klinischen Studien durchgeführt werden sollte, da eine abschließende Beurteilung der Aussagekraft noch nicht möglich ist [74].

Entscheidend für die Prognose eines Ovarialkarzinoms sind die Tumorausbreitung bei Erstdiagnose (FIGO-Stadium), der postoperativ verbliebene Tumorrest und der histologische Subtyp des Ovarialkarzinoms. Weiterhin sind ein reduzierter präoperativer Allgemeinzustand, ein großes präoperatives Aszitesvolumen sowie ein positiver retroperitonealer Lymphknotenstatus mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert [74]. Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms zeigt Tab. 1-6.

Im fortgeschrittenen Tumorstadium (FIGO III) hat sich der postoperativ verbliebene Tumorrest als stärkste prognostische Größe herausgestellt. Patientinnen, die tumorfrei operiert werden können, leben signifikant länger als Patientinnen, bei denen ein Tumorrest verbleibt. Hinsichtlich der histologischen Unterteilung weisen serös papilläre, muzinöse und endometrioiden Karzinome eine

signifikant günstigere Prognose auf als klarzellige und entdifferenzierte Karzinome [74].

Tab. 1-6 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms (nach [75])

TNM	FIGO	Befund
T		Tumorausdehnung
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T3	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens
N		Regionäre Lymphknoten
NX		Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	III	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M		Fernmetastasen
MX		Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen

1.5.4 Therapie

Auch die Therapie des Ovarialkarzinoms besteht aus verschiedenen Säulen. In der Regel beginnt sie mit der operativen Entfernung bzw. Verkleinerung des Tumors, an die sich ggf. eine systemische Chemotherapie anschließt. Der neoadjuvante Therapieansatz wurde beim Ovarialkarzinom bisher hauptsächlich in retrospektiven Studien analysiert. Hier zeigte sich, dass vor allem die Auswahl der Patientinnen für den Erfolg einer neoadjuvanten Therapie wichtig ist. Die Daten deuten darauf hin, dass vor allem Patientinnen im Tumorstadium IIIc mit ausgedehnter Aszitesbildung von einer primär systemischen Therapie profitieren

können [76]. Es fehlen jedoch randomisierte prospektive Studien, um diese Therapieoption abschließend bewerten zu können [77].

1.5.4.1 Zytostatische Chemotherapie

Zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie werden die Patientinnen in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Hierbei unterscheidet man grundsätzlich zwischen dem Frühstadium (FIGO I und II) und der fortgeschrittenen Erkrankung (FIGO III und IV). Innerhalb des Frühstadiums kann wiederum zwischen einer Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko (FIGO Ia/Ib und gut differenzierte Tumorzellen (G1)) und einer mit hohem Risiko (alle anderen FIGO I- und FIGO II-Stadien) unterschieden werden. In der ersten Gruppe wird in der Regel keine adjuvante Chemotherapie begonnen, in der zweiten Gruppe sowie bei fortgeschrittener Erkrankung ist eine platinhaltige Chemotherapie indiziert [78, 79].

Die höchste Rate klinischer und histologischer Vollremissionen wurde bisher mit Kombinationen aus Paclitaxel und einer Platinverbindung erzielt. Hierbei wurde zunächst Cisplatin eingesetzt. Nachdem jedoch eine gleiche Wirksamkeit von Cisplatin und Carboplatin gezeigt werden konnte, wurde Cisplatin zunehmend aufgrund der besseren Verträglichkeit durch Carboplatin ersetzt [78, 80]. Die Dosierungen für beide Schemata zeigt Tab. 1-7.

Tab. 1-7 Dosierungsschemata der adjuvanten Therapie des Ovarialkarzinoms

Substanzen	Dosierung	Zyklen
Paclitaxel	175 mg/m ²	6 Zyklen
Cisplatin	75 mg/m ²	q3w
Paclitaxel	175 mg/m ²	6 Zyklen
Carboplatin	AUC 5 mg·min/mL	q3w

In der Therapie des Ovarialkarzinoms werden ebenfalls Polychemotherapien eingesetzt. Die **Platinverbindungen** bilden Brücken zwischen oder innerhalb der DNA-Stränge, sog. *inter- oder intrastrand crosslinks*, und beeinträchtigen so die

DNA-Replikation, was zum zytotoxischen Effekt führt [55]. Der Wirkmechanismus von Paclitaxel ist in Kap. 1.4.4.3 beschrieben.

1.6 Supportive Therapie

Unter einer supportiven Therapie versteht man eine unterstützende Therapie, die dazu beitragen soll, bestimmte Symptome einer Erkrankung oder unerwünschte Wirkungen einer Therapie zu minimieren. Im Rahmen der systemischen Therapie von Krebserkrankungen versteht man hierunter vor allem prophylaktische und therapeutische Maßnahmen, die gegen die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie wie Nausea und Emesis, Mucositis und Myelosuppression gerichtet sind. Ziel ist es, die oftmals dosis- und therapielimitierende Toxizität abzuschwächen, um so eine höhere Lebensqualität erreichen zu können.

1.6.1 Mögliche unerwünschte Wirkungen der Chemotherapie

Die in dieser Studie eingesetzten Zytostatika sind nicht in der Lage, zwischen Tumorzellen und gesunden Körperzellen zu differenzieren. Sie orientieren sich meist an der Teilungsrate des Gewebes. Gewebe mit hoher Teilungsrate werden von einer Chemotherapie stärker geschädigt als Gewebe mit einer niedrigen Teilungsrate. Dadurch kommt es zu einer Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die in allgemeine und substanzspezifische eingeteilt werden können.

Eine Übersicht über allgemeine potenzielle unerwünschte Wirkungen der beim Mamma- und Ovarialkarzinom eingesetzten Therapieschemata zeigt Tab. 1-8.

Tab. 1-8 Allgemeine unerwünschte Wirkungen der Therapieregime beim Mamma- bzw. Ovarialkarzinom (nach [81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88])

	CMF	EC/AC	FEC	PC	Paclitaxel	Docetaxel
Leukozytopenie	++	+++	+++	+++	+++	+++
Thrombozytopenie	++	+++	+++	+++	+++	++
Fatigue	++	+++	+++	+++	+++	+++
Nausea und Emesis	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Diarrhö	++	+++	+++	+++	+++	+++
Obstipation	+++	+++	+++	-	-	++
Mucositis	++	+++	+++	+++	+++	+++
Alopezie	++	+++	+++	+++	+++	+++

+++ sehr häufig (> 10 %), ++ häufig (1-10 %), + gelegentlich (0,1-1 %), - selten bis nie, k. A.= keine Angaben

Neben diesen allgemeinen gibt es zudem sehr häufige und häufige substanzspezifische unerwünschte Wirkungen, die einer besonderen Prophylaxe bzw. Therapie bedürfen:

- Carboplatin: periphere Neuropathie, Nierenfunktionsstörungen [81]
- Cyclophosphamid: Hämorrhagische Zystitis, Amenorrhoe [82]
- Docetaxel: Hautreaktionen, Nagelveränderungen, Flüssigkeitsretention, neurosensorische Störungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie, Myalgie [83]
- Doxorubicin/Epirubicin: Kardiotoxizität (Arrhythmien, unspezifische EKG-Veränderungen, Kardiomyopathie), Amenorrhoe [84, 85]
- Fluorouracil: Hand-Fuß-Syndrom, Veränderungen im EKG, Angina-pectoris ähnliche Brustschmerzen (v. a. bei der ersten Anwendung) [86]
- Methotrexat: Exantheme und Erytheme, Nierenfunktionsstörungen [87]

- Paclitaxel: periphere Neuropathie, Arthralgie, Myalgie, Überempfindlichkeitsreaktionen [88]

In Kap. 1.6.1.1 wird auf die Prophylaxe und Therapie von Nausea und Emesis näher eingegangen, da auf diese Symptome in der vorliegenden Arbeit ein besonderes Augenmerk gerichtet wurde.

1.6.1.1 Nausea und Emesis

Nausea und Emesis zählen immer noch zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer Chemotherapie. Man unterteilt die Symptome in eine akute (bis 24 h nach Therapie) und eine verzögerte Phase (1-5 Tage nach Therapie). Je nach Substanz sind beide Phasen mehr oder weniger stark ausgeprägt. Tab. 1-9 zeigt eine Übersicht der Emetogenität der bei Mamma- und Ovarialkarzinom in der adjuvanten Therapie eingesetzten Zytostatika.

Für die Berechnung des emetogenen Potenzials von Kombinationstherapien existiert derzeit kein valider Algorithmus. Allerdings wird eine Kombination aus Cyclophosphamid mit einem Anthrazyklin, wie sie in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms häufig eingesetzt wird, als hoch emetogen eingestuft [89].

Tab. 1-9 Emetogenes Potenzial ausgewählter Zytostatika (nach [89])

Emetogenität	Inzidenz der Emesis [%]	Arzneistoff
Hoch	> 90	Cisplatin
Moderat	30-90	Carboplatin Cyclophosphamid Epirubicin Doxorubicin
Niedrig	10-30	Paclitaxel Docetaxel Methotrexat Fluorouracil

Bei der Auswahl der Antiemetika muss zwischen der akuten und verzögerten Phase unterschieden werden, da beiden unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zu Grunde liegen. So gehören beispielsweise die 5-HT₃-Antagonisten in der akuten Phase zu den Mitteln der Wahl, in der verzögerten Phase basiert die Prophylaxe jedoch vor allem auf dem Glucocorticoid Dexamethason. Die 5-HT₃-Antagonisten werden hier lediglich als Rescuemedikation eingesetzt.

Tab. 1-10 gibt eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen der MASCC zur Prophylaxe der akuten und verzögerten zytostatikainduzierten Nausea und Emesis gemäß ihrer Emetogenität. Diese wurden auch von der *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) in ihrer Leitlinie, die kürzlich publiziert wurde, übernommen [90].

Tab. 1-10 Antiemetische Prophylaxe und Therapie (nach [91, 92, 93, 94])

Emetogenität	Akute Emesis	Verzögerte Emesis
Hoch	5-HT ₃ -Antagonist + Dexamethason + Aprepitant	Dexamethason + Aprepitant
Moderat	5-HT ₃ -Antagonist + Dexamethason	Dexamethason bei Bedarf zusätzlich 5-HT ₃ - Antagonist
Niedrig	Gabe einer Einzelsubstanz z.B. niedrig dosiertes Dexamethason	keine Prophylaxe
Minimal	keine Prophylaxe	keine Prophylaxe

Während die Klasse der 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason schon länger in der Prophylaxe und Therapie von Nausea und Emesis eingesetzt werden, handelt es sich bei Aprepitant um eine vergleichsweise neue Substanz mit innovativem Wirkmechanismus. Aprepitant ist ein Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist und verhindert somit die durch Substanz P vermittelte Emesis. In Phase-III-Studien

konnte eine signifikant bessere Wirksamkeit bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie nach Hinzunahme von Aprepitant gezeigt werden [95, 96].

Hinsichtlich der Dosierung ist bei einer Kombination von Aprepitant und Dexamethason zu beachten, dass wegen einer moderaten Inhibition des CYP3A4-Isoenzym durch Aprepitant die Dexamethasondosis um 50 % reduziert werden sollte.

1.7 Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten

Krebspatienten werden im Rahmen ihrer systemischen Behandlung häufig mit einer komplexen Arzneimitteltherapie konfrontiert. Sie besteht zum einen aus Zytostatika und supportiv eingesetzten Arzneimitteln, zum anderen aber auch aus Präparaten der Selbstmedikation (z.B. komplementär-onkologische Maßnahmen). Hinzu kommen vor allem bei älteren Patienten die Arzneimittel, die sie möglicherweise gegen andere chronische Erkrankungen einnehmen. Das Risiko arzneimittelbezogener Probleme ist somit groß.

Zudem wird die Chemotherapie heute zunehmend ambulant verabreicht. Damit kommt dem Patienten eine hohe Eigenverantwortung bei der korrekten Einnahme der supportiven Arzneimittel und dem Management unerwünschter Wirkungen zu. Des Weiteren steigt durch die ambulante Situation möglicherweise auch die Anzahl der behandelnden Ärzte. So spielen neben den Onkologen Gynäkologen und der Hausarzt in der Therapie eine große Rolle, sodass eine gute Kooperation und Kommunikation aller Beteiligten von großer Bedeutung ist. Die folgenden Kapitel sollen erläutern, warum besonders Krebspatienten von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren könnten.

1.7.1 Bedürfnisse und Wahrnehmungen von Krebspatienten

Die Bedürfnisse von Krebspatienten und ihre Wahrnehmung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Therapieabläufe standen im Fokus zweier großer Studien in Europa und in Deutschland.

Auf europäischer Ebene stellte die **CAWAC-Studie** (Caring about Women and Cancer) die bislang größte Untersuchung bezüglich der Wahrnehmung der Therapie durch Krebspatientinnen dar [97]. An der Untersuchung nahmen mehr als 13.000 Patientinnen aus 15 verschiedenen Ländern teil. Ein Hauptaspekt, der in diesem Projekt untersucht wurde, war das Informationsbedürfnis von Krebspatientinnen. Es zeigte sich, dass Krebspatientinnen vor der Diagnose nur ein geringes Wissen über die Erkrankung hatten. Hinsichtlich der Therapie kritisierten viele der Befragten, dass sie sich nicht angemessen informiert und vorbereitet fühlten. Vor allem bei den Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bestanden die größten Defizite. Es zeigte sich jedoch auch, dass nur etwa die Hälfte der Patientinnen gerne in die Behandlungsentscheidungen involviert gewesen wäre. Die andere Hälfte vertraute in diesem Punkt voll und ganz dem behandelnden Arzt. Für die meisten Befragten war die Familie die wichtigste Unterstützung während der Therapie [97].

In Deutschland wurde ein ähnliches Projekt von der Deutschen Krebshilfe initiiert. In der **FORMaCa-Studie** (Die an Brustkrebs erkrankte Frau im Medizinbetrieb), in der die Abläufe im Medizinbetrieb rund um Diagnose, Therapie und Nachsorge untersucht wurden, konnten verschiedene Defizite aufgedeckt werden:

- Informationsdefizite (z.B. zu verschiedenen Operationstechniken, zur Möglichkeit, die Chemotherapie stationär oder ambulant durchführen zu können)
- Fehlende Qualitätsstandards (z.B. in der Behandlung des Mammakarzinoms)
- Mangelnde psychosoziale Betreuung (z.B. mangelnde Heranführung an den Selbsthilfegedanken durch das Krankenhaus oder den niedergelassenen Arzt)
- Defizite im Behandlungsprozess (z.B. Probleme im Organisationsablauf der Chemotherapie, schlechte Erreichbarkeit der Ärzte, v.a. am Abend oder Wochenende)

Zur Lösung dieser Probleme fordert die Krebshilfe neben der Anwendung von evidenzbasierten Therapieleitlinien auch die Entwicklung von Leitlinien zur

patientenorientierten Information oder psychosozialen Betreuung. Auch die Einrichtung von Krebsregistern soll zur Qualitätssicherung beitragen [98].

Neben dem Informationsbedürfnis sollte auch die Patientenwahrnehmung bei einer bedarfsgerechten Behandlung und Betreuung der Patienten im Vordergrund stehen. So gewichten Patienten beispielsweise den Einfluss von unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden anders als die behandelnden Ärzte. Patienten nehmen vor allem psychosoziale Einschränkungen als besonders belastend wahr. An erster Stelle der unerwünschten Wirkungen nannten die befragten Patienten den Einfluss der Erkrankung oder Therapie auf die Familie oder den Partner. An zweiter und dritter Stelle standen Alopezie bzw. Fatigue, gefolgt von der Auswirkung auf die Arbeit, häusliche Pflichten und soziale Aktivitäten [99]. Hierbei konnte auch eine Änderung der Wahrnehmung im Vergleich zu etwa 20 Jahren früher festgestellt werden. Zu diesem Zeitpunkt wurden von den Patienten eher physische Begleiterscheinung der Therapie als besonders unangenehm empfunden [100].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Krebspatienten ein besonderes Bedürfnis für Informationen zu ihrer Erkrankung und deren Behandlung haben. Eine am Bedarf der Patienten orientierte Beratung und Betreuung sollte daher stark auf den Informationsaspekt sowie auf die Wahrnehmung der das Wohlbefinden einschränkenden Symptome eingehen.

1.7.2 Arzneimittelbezogene Probleme in der Onkologie

Im Verlauf der antineoplastischen Therapie können verschiedene arzneimittelbezogene Probleme auftreten. Im Wesentlichen lassen sie sich in vier Gruppen aufteilen: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Arzneimittelinteraktionen, Medikationsfehler und *Non-Adherence*.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in der systemischen Therapie meist unvermeidbar und treten, wie in Kap 1.6.1, beschrieben sehr häufig auf. Eine Untersuchung in Australien konnte zeigen, dass von den identifizierten

unerwünschten Arzneimittelwirkungen 88 % vorhersehbar waren. Etwa 50 % hätten sogar möglicherweise vermieden werden können, wenn eine adäquate supportive Therapie durchgeführt worden wäre [101]. Somit stellt das Management dieser unerwünschten Wirkungen trotz der Weiterentwicklung in klinischen Studien immer noch eine Herausforderung dar.

Bedingt durch die große Anzahl verordneter Substanzen, sowie die Nutzung der Selbstmedikation und komplementärer Therapieoptionen durch den Patienten, kommt es im Rahmen der antineoplastischen Therapie häufig zu **Arzneimittelinteraktionen**. Diese sind mitunter sehr gravierend, da sie zu Über- oder Unterdosierung und somit einer Erhöhung der Toxizität bzw. Verminderung der Wirksamkeit führen können. In der onkologischen Therapie werden sie von den behandelnden Ärzten jedoch meist unterschätzt [102, 103]. Angebote, wie das Therapeutische Drug Monitoring und regelmäßige Interaktionschecks könnten dazu beitragen, solche Arzneimittelinteraktionen zu kontrollieren.

Hinsichtlich der **Medikationsfehler** stellen antineoplastische Substanzen die Arzneistoffgruppe mit den zweithäufigsten letalen Medikationsfehlern dar [104]. Medikationsfehler können hierbei an den verschiedenen Stellen der zytostatischen Therapie beginnend mit Verordnung und Anforderung der Zytostatika über die Herstellung bis hin zur Applikation auftreten. Computerbasierte Bestellprogramme, eine zentrale Zytostatikazubereitung und das Wissen über die anzuwendenden Zytostatika z.B. hinsichtlich eines möglichen Paravasate-Managements können dazu beitragen, diese Fehler zu vermeiden.

Ein weiteres arzneimittelbezogenes Problem ist eine unzureichende *Compliance* oder **Adherence**, wobei letzterer Begriff mehr als bisher das partnerschaftliche Verhältnis von Arzt und Patient während der Therapie und bei Therapieentscheidungen einschließt und daher heutzutage eher Anwendung finden sollte als der Begriff *Compliance* [105]. Die *Adherence* der Patienten in der onkologischen Therapie wird zunehmend wichtiger, da die Entwicklung von per os applizierten Zytostatika fortschreitet. Studien konnten jedoch zeigen, dass bei chronischen Therapien die *Adherence*-Rate lediglich zwischen 40 und 78 % liegt

[106, 107]. Um eine *Non-Adherence* zu verhindern, gibt es verschiedene Maßnahmen, wie Patientenschulung, einfachere Dosierungsintervalle und eine verbesserte Kommunikation zwischen Heilberufler und Patient [107], die zunehmend auch in der onkologischen Therapie berücksichtigt werden sollten.

1.7.3 Onkologische Pharmazie

In den letzten Jahren hat auch in der Pharmazie durch vielfältige Weiterbildungsmöglichkeiten und durch einen Wechsel vom rein arzneimittelorientierten zu einem eher patientenorientierten Service eine zunehmende Spezialisierung stattgefunden. Eine Disziplin, die sich hierbei entwickelt hat, ist die Onkologische Pharmazie. Im Rahmen einer Weiterbildung können Apotheker hierbei spezielle Kenntnisse in der Onkologie, wie z.B. die Handhabung der Tumortherapeutika oder die Informationsbeschaffung und -weitergabe erwerben.

Darüber hinaus existieren seit dem Jahr 1997 die von der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP) herausgegebenen „Qualitätsstandards für den pharmazeutisch onkologischen Service (QuapoS)“, die nunmehr in der 3. Fassung existieren und Teil eines Qualitätsmanagementsystems in der Onkologischen Pharmazie sind [108]. Sie stellen die Grundlage für die Zertifizierung zytostatikaherstellender Apotheken durch die DGOP dar.

1.7.4 Betreuungskonzepte in der Onkologie

In Kap. 1.7.1-1.7.2 wurden die Bedürfnisse der Patienten und die Probleme in der systemischen onkologischen Therapie dargestellt. Konzepte für eine Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten sollten sich an diesen Punkten orientieren.

Im Fokus der Pharmazeutischen Betreuung steht per definitionem die Erkennung und Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme (s. Kap. 1.1.1). Im Rahmen der systemischen Chemotherapie steht dabei vor allem eine **Optimierung der**

Supportivtherapie im Vordergrund. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass durch die Entwicklung evidenzbasierter Therapiestandards sowohl klinische als auch ökonomische Outcomes beispielsweise der antiemetischen Supportivtherapie verbessert werden konnten [109, 110, 111, 112]. Der Apotheker kann die Erarbeitung und Implementierung dieser Therapiestandards im Rahmen einer Pharmazeutischen Betreuung unterstützen [113, 114].

Weitere arzneimittelbezogene Probleme, wie Interaktionen, Medikationsfehler oder *Non-Adherence* sollten ebenfalls durch eine Pharmazeutische Betreuung vermieden werden. So können regelmäßige Interaktionschecks, die zentrale Zubereitung der Zytostatika, die Einbindung des Apothekers in das therapeutische Team sowie eine intensive Information des Patienten hinsichtlich der Arzneimitteldosierung und -einnahme zu einer Vermeidung oder Reduktion der arzneimittelbezogenen Probleme beitragen [106, 115, 116].

Ein weiterer Aspekt, den eine Pharmazeutische Betreuung abdecken sollte, ist die **bedarfsgerechte Information** der Patienten. Besonders auf dem Gebiet der Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und komplementär-onkologischen Therapiemaßnahmen besteht ein noch nicht ausreichend gedeckter Informationsbedarf [36]. Die Mehrheit der Patienten wünscht sich so viel Information wie möglich [117]. Sie scheint für die Krankheitsbewältigung ein wichtiger Aspekt zu sein [118]. Der Apotheker wird dabei von den Patienten bisher noch nicht als wichtige Informationsquelle wahrgenommen [36].

Zwar existieren noch keine standardisierten Betreuungskonzepte in der Onkologie, jedoch gibt es neben der Weiterbildung Onkologische Pharmazie weitere Ansätze zu einer Vereinheitlichung. So soll das „Manual zur Pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit malignen Erkrankungen“, das kürzlich erschienen ist, eine Hilfestellung zur Umsetzung der Betreuung in der pharmazeutischen Praxis geben, indem es Patienteninformationen vereinheitlicht und Material zur Dokumentation bzw. Monitoring zur Verfügung stellt [119].

Eine Leitlinie zur Pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten wurde von der *London Oncology Pharmacy Group* veröffentlicht, die nicht nur auf die Pharmazeutische Betreuung im engeren Sinne, sondern auch auf andere onkologisch-pharmazeutische Dienstleistungen, wie z.B. die Verteilung und Herstellung der Zytostatika, eingeht [120].

1.7.5 Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung für onkologische Patienten

In Deutschland gibt es derzeit einige Projekte, die den Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung für onkologische Patienten wissenschaftlich untersuchen. Eine Übersicht über diese Projekte gibt Tab. 1-11.

Tab. 1-11 Wissenschaftliche Projekte zur Betreuung von Krebspatienten (nach [121])

Standort	Krebsentität	Schwerpunkt
Bonn	Mamma- und Ovarialkarzinom	Nausea und Emesis Patientenzufriedenheit
Bonn	Kolorektal- und Mammakarzinom	Compliance unter peroraler Chemotherapie
Glasgow/ Bonn	Verschiedene	Qualitätssicherung durch Dokumentation arzneimittel- bezogener Probleme
Hamburg	Bronchialkarzinom	Fatigue
Augsburg	Mammakarzinom	Case-Management

An der Universität Bonn wurde bereits die Pilotphase dieser Studie erfolgreich abgeschlossen. Hierin wurden an 40 Patienten erste Hinweise auf Durchführbarkeit und Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung gewonnen. Mit der Pharmazeutischen Betreuung konnte die Zufriedenheit der Patienten mit der Information zu unerwünschten Wirkungen sowie zur Art und Weise der Informationsvermittlung signifikant verbessert werden. Auch für die

Gesamtzufriedenheit zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung. Hinsichtlich der Lebensqualität und des Managements von Nausea und Emesis konnten tendenzielle Vorteile in der betreuten Gruppe festgestellt werden, die allerdings nicht statistisch signifikant waren, was möglicherweise auf die geringe Fallzahl von 40 Patienten zurückgeführt werden kann. Die Ergebnisse der Pilotphase dienten zur Fallzahlschätzung und wurden bei der Bewertung der in dieser Arbeit berichteten Ergebnisse mitberücksichtigt (s. Kap. 3.2.9.1 und 3.2.9.2) [114].

Auch international gibt es bislang kaum Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen zu Durchführbarkeit und Nutzen von Pharmazeutischer Betreuung. In Kanada wurden im Rahmen eines Projektes verschiedene Outcome-Parameter untersucht, die den Nutzen einer pharmazeutischen Intervention dokumentieren können. Im Vordergrund standen Outcomes, die die Toxizität einer Therapie feststellten. Welche Toxizität erfasst werden sollte, wurde durch das applizierte Chemotherapie-Regime bestimmt [122]. In Schottland konzentriert sich die Forschung auf die Dokumentation der Betreuungsinhalte, die zu einer Standardisierung und Qualitätssicherung beitragen soll [123]. In einer Diplomarbeit in Kooperation mit der Universität Bonn konnte hierbei herausgefunden werden, dass es sich bei den meisten dokumentierten Interventionen um Aspekte der Arzneimittelsicherheit handelte [124].

Abschließend lässt sich sagen, dass die wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten noch nicht ausreichend fortgeschritten ist. Es bedarf vor allem einheitlicher Standards für die Durchführung von Studien, um den Nutzen der Betreuung in der Onkologie untersuchen zu können [125]. Weiterhin ist es zwingend notwendig, die Outcomes der durchgeführten Interventionen zu beobachten, da nur so Betreuungskonzepte in der Onkologie optimiert werden können [126].

2 ZIELSETZUNG

Die Studie zur Untersuchung von Durchführbarkeit und Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten wurde als zweiphasige Studie (Pilot- und Hauptphase) geplant. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Ergebnisse der Hauptphase. Das in der Pilotphase [114] erarbeitete Modell zur Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten sollte in dieser Arbeit an einem größeren Patientenkollektiv untersucht und weiterentwickelt werden. Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil werden die später eingesetzten Instrumente zur Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung weiter hinsichtlich ihrer psychometrischen Eigenschaften sowie ihrer Anwendbarkeit bei onkologischen Patienten überprüft. Im zweiten Teil wird anhand einer größeren, statistisch geplanten Fallzahl der Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung näher untersucht.

2.1 Voruntersuchung der Messinstrumente

Ziel dieser Arbeit war es, den zuvor für den deutschen Sprachgebrauch adaptierten und getesteten Fragebogen zur Messung der Patientenzufriedenheit mit der Information (PS-CaTE) weiter zu untersuchen. Dabei sollten vor allem Aussagen über eine möglicherweise vorhandene Ja-Sage-Tendenz und die Validität getroffen werden. Darüber hinaus sollte der zur Messung der Lebensqualität verwendete generische EQ-5D-Fragebogen durch Vergleich mit dem krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30 auf seine Anwendbarkeit bei Krebspatienten hin untersucht werden.

2.2 Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte der Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten auf klinische und subjektive Outcome-Parameter untersucht werden. Während in der Pilotphase der Studie die

Lebensqualität primärer Endpunkt war, wurde in der vorliegenden Arbeit das Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe als solcher gewählt. Zusätzlich sollte eine Aussage darüber getroffen werden, ob es Patientengruppen gibt, die von einer Pharmazeutischen Betreuung besonders profitieren. Durch Beteiligung externer Offizin- und Krankenhausapotheken sollte die Praxistauglichkeit des Modells untersucht werden, um es später besser flächendeckend umsetzen zu können.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Voruntersuchung der Messinstrumente

Der im Rahmen einer Diplomarbeit an der Universität Bonn übersetzte und auf Reliabilität getestete Fragebogen zur Messung der Patientenzufriedenheit [36] wurde in dieser Arbeit näher untersucht. Zum einen sollte an einem zweiten Patientenkollektiv erneut die Itemgüte und die Reliabilität getestet werden, zum anderen sollte die Ja-Sage-Tendenz als weiteres Testgütekriterium untersucht werden. Um den Einfluss der Patientenzufriedenheit auf die Lebensqualität feststellen zu können, wurden die Ergebnisse der parallel ausgeteilten Fragebögen zu Patientenzufriedenheit und Lebensqualität miteinander verglichen.

3.1.1 Patientenkollektiv und beteiligte Zentren

In diese Untersuchung wurden Patienten mit einer hämatologisch/onkologischen Erkrankung und einem Mindestalter von 18 Jahren aufgenommen. Dabei waren die Krebsentität sowie das Stadium der Erkrankung nicht von Bedeutung. Ausgeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer Begleiterkrankung nicht in der Lage waren, die Fragebögen eigenhändig auszufüllen oder nur unzureichend Deutsch sprachen. Die Teilnahme an der Befragung war freiwillig und anonym.

An der Untersuchung nahmen insgesamt 14 Zentren in ganz Deutschland teil. Es waren sowohl Offizin- und Krankenhausapotheker als auch Ärzte aus dem niedergelassenen und stationären Bereich an der Verteilung und Rücksendung der Fragebögen beteiligt.

3.1.2 Erarbeitung der umcodierten Version des PS-CaTE-Fragebogens

Wie in Kap. 1.3.1 beschrieben, ist die Itemreversion eine häufig verwendete Methode, die Ja-Sage-Tendenz eines Messinstruments zu erfassen. Bei ihr wird ein Teil der Items gespiegelt. Hierdurch soll das persönliche Antwortverhalten – also

die grundsätzliche Tendenz, Fragen eher zu bejahen oder zu verneinen – von der faktischen Antwort auf den Inhalt der Frage getrennt werden.

Zu diesem Zweck wird in der Regel die Hälfte der Fragen ins Negative formuliert, die andere Hälfte bleibt positiv. Die umcodierten Fragen sollten dabei im Fragebogen zufällig verteilt sein, möglichst zur Hälfte in jede Subskala eingehen und schon zu Beginn auftreten, damit sich bei den Befragten keine Erwartungshaltung aufbaut.

Für den teilweise umcodierten PS-CaTE-Fragebogen (im Folgenden lediglich „umcodierter Fragebogen“ genannt) wurden insgesamt sieben Items zufällig ausgewählt und umgepolt. Tab. 3-1 zeigt, welche Fragen in jeder Subskala normal- bzw. umcodiert waren.

Tab. 3-1 Normal und umcodierte Fragen in den verschiedenen Subskalen des PS-CaTE-Fragebogens

Skala	Normal codierte Fragen	Uncodierte Fragen
Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung	1, 5	6, 7, 12
Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen	2, 8	3, 13
Zufriedenheit mit der Information zu Vitaminen, pflanzlichen Arzneimitteln und Komplementärmedizin	4, 14	9
Zufriedenheit mit den Informationsquellen	11	10

Beispiele für ein normal codiertes und das dazu gehörige umcodierte Item zeigen Abb. 3-1 und Abb. 3-2.

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
7) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu meiner Krebsbehandlung stellen zu können.	1	2	3	4	5

Abb. 3-1 Normal codiertes Item im PS-CaTE-Fragebogen

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
7) Ich habe unzureichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu meiner Krebsbehandlung stellen zu können.	1	2	3	4	5

Abb. 3-2 Umcodiertes Item im PS-CaTE-Fragebogen

Die vollständigen normal codierten und umcodierten Fragebögen sind in Anhang A abgebildet.

3.1.3 Verteilung der Fragebögen

Die Fragebögen wurden von den jeweiligen Ärzten und Apothekern oder vom Pflegepersonal an die Patienten ausgehändigt. Ein den Fragebögen vorangestelltes Patientenanschreiben informierte die Patienten bezüglich Ablauf und Hintergrund der Untersuchung.

Jeder Patient erhielt ein Fragebogen-Set, bestehend aus einer Version des Patientenzufriedenheits-Fragebogens PS-CaTE – entweder normal codiert oder umcodiert –, dem EORTC QLQ-C30- und dem EQ-5D-Fragebogen. Die Bögen wurden in unterschiedlicher Reihenfolge zusammengeheftet, um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Fragebogenreihenfolge ausschließen zu können. Die ausgefüllten Fragebogen-Sets wurden in einem verschlossenen Briefumschlag an den Arzt, den Apotheker oder das Pflegepersonal

zurückgegeben und dann gesammelt an die Universität Bonn zurück gesandt. Dort erfolgte die Auswertung.

3.1.4 Rücklaufquote

Zur Bestimmung der Rücklaufquote wurde der Quotient aus der Anzahl der ausgeteilten und zurück erhaltenen Fragebogen-Sets gemäß Gl. 3-1 gebildet.

$$\text{Rücklaufquote} = \frac{\text{Anzahl zurückerhaltener Fragebögen}}{\text{Anzahl ausgeteilter Fragebögen}} \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 3-1}$$

3.1.5 Auswertung der Fragebögen

Zur Auswertung der Fragebögen wurden die Itemwerte in ein SPSS®-Datenblatt eingegeben. Für die weiteren Analysen wurden hieraus die Skalenwerte, wie im Folgenden beschrieben, berechnet.

3.1.5.1 PS-CaTE-Fragebogen

Beim PS-CaTE-Fragebogen lassen sich sowohl die Einzelitems darstellen, als auch Scores für die verschiedenen Subskalen sowie die Globalzufriedenheit berechnen. Die Zugehörigkeit der einzelnen Fragen zu den Subskalen und zur Globalzufriedenheit zeigt Tab. 3-2. Die Berechnung der Globalzufriedenheit erfolgte aus dem arithmetischen Mittel der Subskalen-Werte. Bei fehlenden Werten wurde der entsprechende Subscore bzw. die Globalzufriedenheit nicht berechnet.

Tab. 3-2 Skaleneinteilung des PS-CaTE-Fragebogens

Skala	Fragen
Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung (CT)	1, 5, 6, 7, 12
Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SE)	2, 3, 8, 13
Zufriedenheit mit der Information zu Vitaminen, pflanzlichen Arzneimitteln und komplementären Therapieoptionen (VC)	4, 9, 14
Zufriedenheit mit den Informationsquellen (RS)	10, 11

Man muss bei der Berechnung jedoch zunächst zwischen normaler und umcodierter Fragebogenversion (s. Anhang A) unterscheiden.

Normal codierte Version

Aus den Itemwerten des normal codierten PS-CaTE-Fragebogens wurden zur Berechnung der Subskalen bzw. der Globalzufriedenheit die arithmetischen Mittel gemäß Gl. 3-2 berechnet. Zwar handelt es sich bei den vorliegenden Daten um ordinale Daten (vgl. unten), sodass die Mittelwertbildung nicht zulässig wäre, jedoch ist bei der Beantwortung der Fragen von ein und derselben Person davon auszugehen, dass die Abstände zwischen den einzelnen Skalenwerten für die jeweilige Person genau definiert sind. Daher kann zur Berechnung der individuellen Skalenwerte der Mittelwert gebildet werden [127].

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad \text{Gl. 3-2}$$

\bar{x} = Subskalen (bzw. Globalzufriedenheit)

x_i = Itemwert (bzw. Subskalenwert)

n = Zahl der Items pro Subskala (bzw. Anzahl der Subskalen)

Umcodierte Version

Zur Auswertung der umcodierten Fragebögen wurden den sieben gespiegelten Items zunächst ihre korrespondierenden Itemwerte der normal codierten Version zugeordnet (s. Tab. 3-3). Dann wurden die Fragebögen analog den normal codierten Bögen ausgewertet.

Tab. 3-3 Korrespondierende Itemwerte der normal bzw. umcodierten Version des PS-CaTE-Fragebogens

Itemwert normal codierte Version	Itemwert umcodierte Version
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

Da die Daten, die der Zufriedenheitsfragebogen liefert, ordinal sind, wurden für die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Einzelitems relative Häufigkeiten, Median und Quartile angegeben. Die Charakterisierung der Subskalen und der Globalzufriedenheit erfolgte ebenfalls mittels Median und Quartilen sowie durch Minimum und Maximum.

Auswertung der Informationsquellen

Im zweiten Teil des Fragebogens wurden die Patienten zu den von ihnen genutzten Informationsquellen befragt. Sie sollten dabei zunächst alle genutzten Quellen angeben und schließlich daraus eine Quelle aussuchen, die die wichtigste für sie war. Die Darstellung erfolgte in beiden Fällen mittels relativer Häufigkeiten der Nennung.

3.1.5.2 EQ-5D-Fragebogen

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität (s. Kap. 1.2.2 und Anhang A), der von der EuroQol-Gruppe erarbeitet wurde [128]. Er wurde in dieser Untersuchung parallel zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt, um u.a. seine Anwendbarkeit bei Krebspatienten zu untersuchen.

Im ersten Teil des Fragebogens werden fünf Dimensionen der Lebensqualität abgefragt. Da jede Dimension nur drei Ausprägungen besitzt, ist die Darstellung mittels Median und Quartilen nicht sinnvoll. Daher wurden die relativen Häufigkeiten der einzelnen Antworten dargestellt.

Der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala, bei der die Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 ihren aktuellen Gesundheitszustand angeben können. Hier lassen sich somit auch individuelle Bewertungen von Gesundheit, die nicht durch die fünf Fragen abgebildet werden, erheben. Zur Beschreibung der Werte dienten Minimum, Maximum, Median und Quartile, zur graphischen Darstellung der Boxplot.

Berechnung der Nutzwerte

Der EQ-5D-Fragebogen bietet darüber hinaus die Möglichkeit, aus den fünf Fragen sog. Nutzwerte zu berechnen. Bei drei Antwortmöglichkeiten pro Frage können insgesamt $3^5 = 243$ Zustände beschrieben werden. Hinzu kommen die Zustände „bewusstlos“ und „tot“. Unter Verwendung der Time-Trade-Off-Methode wurden durch Befragung von 3235 Probanden für insgesamt 41 dieser 245 möglichen Ergebnisse des Fragebogens Nutzwerte ermittelt, die dann durch ein Regressionsmodell auf alle 245 Ergebnisse erweitert wurden [32]. Das Time-Trade-Off ist eine Methode zur Bestimmung der Nutzwerte, bei der den Patienten bzw. gesunden Probanden ein Handel zwischen einer bestimmten Zeit in ihrem derzeitigen und einer kürzeren Zeit in einem perfekten Gesundheitszustand vorgeschlagen wird. Der Punkt, an dem sich die Patienten nicht mehr zwischen ihrem jetzigen und dem perfekten Gesundheitszustand entscheiden können,

bestimmt dann den Nutzwert. Aufgrund des Regressionsmodells wurden die exakten Nutzwerte berechnet, indem je nach Beantwortung der fünf Fragen des EQ-5D bestimmte Werte von 1 (entspricht der perfekten Gesundheit) subtrahiert wurden. Eine Übersicht gibt Tab. 3-4.

Tab. 3-4 Übersicht über die Berechnung der Nutzwerte

Antwort	Wert, der von 1 subtrahiert wurde
Beweglichkeit/Mobilität = 2	0,069
Beweglichkeit/Mobilität = 3	0,314
Für sich selbst sorgen = 2	0,104
Für sich selbst sorgen = 3	0,214
Allgemeine Tätigkeiten = 2	0,036
Allgemeine Tätigkeiten = 3	0,094
Schmerzen = 2	0,123
Schmerzen = 3	0,386
Angst/Niedergeschlagenheit = 2	0,071
Angst/Niedergeschlagenheit = 3	0,236

Falls keine Frage des EQ-5D mit dem Wert 1 (keine Probleme) beantwortet wurde, wurde zusätzlich der Wert 0,081 vom Ergebnis subtrahiert. Falls die Patienten in einer Dimension den Wert 3 (starke Probleme) angaben, wurde zusätzlich der Wert 0,269 subtrahiert. Die so berechneten Nutzwerte wurden mittels Minimum, Maximum, Median und Quartilen sowie graphisch als Boxplot dargestellt.

3.1.5.3 EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Als krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Krebspatienten diente der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) (s. Kap. 1.2.2 und Anhang A) [33]. Der Fragebogen besteht aus fünf Funktions-, neun Symptomskalen und dem Globalen Gesundheitszustand als übergeordnetes Merkmal (s. Tab. 3-5).

Tab. 3-5 Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

Skala	Abkürzung	Anzahl der Fragen	Nr. der Frage (v. 3.0)
<i>Funktionsskalen</i>			
Physische Funktionalität	PF	5	1, 2, 3, 4, 5
Rollenfunktion	RF	2	6, 7
Emotionale Funktionalität	EF	4	21, 22, 23, 24
Kognitive Funktionalität	CF	2	20, 25
Soziale Funktionalität	SF	2	26, 27
<i>Symptomskalen</i>			
Fatigue	FA	3	10, 12, 18
Nausea und Emesis	NV	2	14, 15
Schmerz	PA	2	9, 19
Atembeschwerden	DY	1	8
Schlaflosigkeit	SL	1	11
Appetitmangel	AP	1	13
Obstipation	CO	1	16
Diarrhö	DI	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	28
Globaler Gesundheitszustand	QL2	2	29, 30

Berechnung und Darstellung der Subskalen

Für alle Subskalen wurden zunächst sog. „Raw-Scores“ (RS) durch Bildung des arithmetischen Mittels der entsprechenden Itemwerte berechnet (Gl. 3-3).

$$RS = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_n}{n} \quad \text{Gl. 3-3}$$

I_1 = Wert von Item 1

I_2 = Wert von Item 2

I_n = Wert von Item n

n = Zahl der Items pro Subskala

Ausgehend von diesen Raw-Scores wurden dann gemäß Gl. 3-4 die Werte für die **Funktionsskalen** berechnet.

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{Range} \right\} \cdot 100 \quad \text{Gl. 3-4}$$

Range = Spannweite der Antwortmöglichkeiten

Die **Symptomskalen** sowie der **Globale Gesundheitszustand** berechnen sich nach Gl. 3-5.

$$Score = \left\{ \frac{(RS - 1)}{Range} \right\} \cdot 100 \quad \text{Gl. 3-5}$$

Fehlten ein oder mehrere Itemwerte, so wurden die Scores aus Gründen der Genauigkeit nicht berechnet, auch wenn das Manual der EORTC zur Auswertung des Fragebogens eine Berechnung beim Vorhandensein von mindestens 50 % der Werte erlaubt [129].

Die Ergebnisse der Skalen wurden als Minimum, Maximum, Median und Quartile dargestellt. Als Graphik wurde der Boxplot zur Darstellung der Globalen Gesundheit gewählt.

3.1.6 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS® für Windows, Version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Die erhobenen Daten waren ordinal skaliert.

3.1.6.1 Untersuchung der Itemgüte des PS-CaTE

Die Itemgüte wurde in dieser Untersuchung auf zwei Arten bestimmt: durch Untersuchung der Trennschärfe (Item-Total-Korrelation) und der Homogenität (Inter-Item-Korrelation) (s. Kap. 1.3.1).

3.1.6.2 Untersuchung der Testgüte des PS-CaTE

Reliabilität

In dieser Untersuchung wurden drei Parameter, die die Reliabilität beschreiben, ermittelt: die Split-Half-Reliabilität nach Spearman-Brown, die innere Konsistenz

(Cronbachs Alpha) und die „Alpha-if-item-deleted“-Werte. Eine genaue Beschreibung der ermittelten Parameter findet sich in Kap. 1.3.1.

Die Split-Half-Reliabilität nach Spearman-Brown berechnet sich nach Gl. 3-6.

$$r_{tt} = \frac{2 \cdot r_{12}}{1 + r_{12}} \quad \text{Gl. 3-6}$$

r_{tt} = Reliabilität des Gesamttests

r_{12} = Korrelation der 1. zur 2. Testhälfte

Für die innere Konsistenz wird Cronbachs Alpha nach Gl. 3-7 berechnet. Zur Bestimmung der „Alpha-if-item-deleted“-Werte wird schrittweise ein Item aus dem Test ausgeschlossen und dann erneut Cronbachs Alpha berechnet.

$$\alpha = r_{tt} = \frac{c}{c-1} \left[1 - \frac{\sum_j s_j^2}{s_x^2} \right] \quad \text{Gl. 3-7}$$

α = Cronbachs Alpha

r_{tt} = Reliabilität des Gesamttests

c = Anzahl der gleichgroßen Teile, in die der Test gegliedert wird

s_j^2 = Varianz des j-ten Testteils

s_x^2 = Varianz des Tests.

Ja-Sage-Tendenz

Für die Untersuchung der Ja-Sage-Tendenz wurden die Ergebnisse der in Kap. 3.1.5.1 beschriebenen normal codierten Fragebögen mit denen der umcodierten verglichen. Da es sich um ordinal skalierte Daten handelt, wurde der U-Test nach Mann und Whitney als nichtparametrischer Test angewendet. So konnte für jedes Item ermittelt werden, ob sich das Antwortverhalten in der normal codierten Version von dem der umcodierten Version signifikant ($p < 0,05$) unterschied. In diesem Fall lag eine Ja-Sage-Tendenz vor, wenn die mittleren Ränge der normal

codierten Fragebogenversion größer waren, als die der umcodierten. Im umgekehrten Fall müsste man von einer Nein-Sage-Tendenz sprechen.

3.1.6.3 Vergleich der Fragebögen (Korrelationsanalyse)

In dieser Untersuchung sollte zum einen der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit mit der Information untersucht werden, um einen Hinweis auf das theoretische Konstrukt der Patientenzufriedenheit zu erhalten. Des Weiteren sollten der generische EQ-5D- und der krankheitsspezifische EORTC QLQ-C30-Bogen miteinander auf Korrelationen geprüft werden, um die Anwendbarkeit des EQ-5D bei Krebspatienten zu untersuchen.

Sämtliche Zusammenhänge wurden durch die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht, da die vorliegende Datenmenge ordinal skaliert war. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet sich nach Gl. 3-8.

$$r_s = 1 - \frac{6 \cdot \sum_{i=1}^n d_i^2}{n \cdot (n^2 - 1)} \quad \text{Gl. 3-8}$$

r_s = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

n = Zahl der Rangpaare

d_i = Differenz der Rangplätze, die eine Untersuchungseinheit i bezüglich der Werte x und y erhalten hat

Die Analyse lieferte neben dem Korrelationskoeffizienten, der eine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs macht (s. Tab. 3-6), einen p -Wert, der angibt, ob der berechnete Korrelationskoeffizient r von null verschieden ist.

Tab. 3-6 Interpretation der Korrelationskoeffizienten

Wert des Korrelationskoeffizienten r	Stärke der Korrelation
$0 < r \leq 0,2$	Sehr gering
$0,2 < r \leq 0,5$	Gering
$0,5 < r \leq 0,7$	Mittel
$0,7 < r \leq 0,9$	Hoch
$0,9 < r \leq 1,0$	Sehr hoch

3.1.6.4 α -Adjustierung nach Bonferoni

Bei der Durchführung multipler Tests zu einer Fragestellung sollte das Signifikanzniveau in der Regel korrigiert werden, da mit steigender Testanzahl auch die Wahrscheinlichkeit steigt, ein zufällig signifikantes Ergebnis zu erhalten. Unterlässt man bei multiplen Tests die α -Adjustierung, steigt das Risiko, einen signifikanten Effekt festzustellen, der rein zufällig bedingt ist, über das festgelegte Niveau α hinaus an. Um diesen Einfluss zu minimieren, wird zur Beurteilung der Korrelationsanalysen eine Bonferoni-Adjustierung durchgeführt, wobei sich das adjustierte α' gemäß Gl. 3-9 berechnet.

$$\alpha' = \frac{\alpha}{m} \quad \text{Gl. 3-9}$$

α' = korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit

α = Irrtumswahrscheinlichkeit

m = Anzahl durchgeführter Tests

3.2 Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten

Die vorliegende Studie stellt die Hauptphase der vorangegangenen Pilotstudie zur Pharmazeutischen Betreuung von Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren dar [114]. Das Design dieser Pilotstudie wurde auch in der Hauptphase im Wesentlichen beibehalten.

3.2.1 Patientenkollektiv

Bei der Auswahl des Patientenkollektivs für die Studie wurde berücksichtigt, dass eine ausreichende Anzahl von Patienten im Studienzeitraum zu erwarten ist und Ansatzmöglichkeiten für eine Supportivtherapie bestehen. Es wurden verschiedene **Ein- und Ausschlusskriterien** festgelegt, um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten. In die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Ärztliche Diagnose eines Mamma- oder Ovarialkarzinoms
- Erstmalige Behandlung mit Zytostatika
- Mindestalter von 18 Jahren
- Schriftliche Einwilligung der Patienten
- Kenntnis der deutschen Sprache

Ausgeschlossen waren Patienten mit Erkrankungen, die verhindern,

- dass sie die Aufklärung zu Art und Inhalt der Studie verstehen und
- dass sie die Fragebögen verstehen bzw. eigenständig ausfüllen können (z.B. Morbus Alzheimer).

Darüber hinaus wurden nur Patienten mit definierten **Therapieschemata** in die Studie eingeschlossen. Da im Vergleich zur Pilotphase in der Hauptphase eine größere Patientenzahl eingeschlossen werden sollte, wurden hier alle gängigen adjuvanten Therapieschemata zugelassen, wobei jedoch darauf geachtet wurde, dass die unerwünschten Wirkungen der verschiedenen Behandlungen vor allem

im Hinblick auf Nausea und Emesis vergleichbar waren. Die Entscheidung über die verabreichte Therapie wurde alleine von den behandelnden Ärzten getroffen und von dieser Untersuchung nicht beeinflusst. Eine Übersicht über die zugelassenen Therapieschemata zeigt Tab. 3-7.

Tab. 3-7 Zugelassene Therapieschemata

Schema	Arzneistoffe	Dosierung	Dauer
Mammakarzinom			
EC	Epirubicin Cyclophosphamid	90 mg/m ² 600 mg/m ²	4 oder 6 Zyklen q3w
EC-T oder EC-Doc	Epirubicin Cyclophosphamid danach Paclitaxel oder Docetaxel	90 mg/m ² 600 mg/m ² 175 mg/m ² 100 mg/m ²	4 Zyklen q3w 4 Zyklen q3w
AC	Doxorubicin Cyclophosphamid	60 mg/m ² 600 mg/m ²	4 oder 6 Zyklen q3w
FEC	Fluorouracil Epirubicin Cyclophosphamid	(500) 600 mg/m ² (90) 100 mg/m ² (500) 600 mg/m ²	6 Zyklen q3w
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat Fluorouracil	600 mg/m ² 40 mg/m ² 600 mg/m ²	6 Zyklen, Tag 1+8 q4w
Ovarialkarzinom			
PC	Paclitaxel Carboplatin	175 mg/m ² AUC 5-7,5 mg·min/mL	6 Zyklen q3w

3.2.2 Beteiligte Zentren

An der Studie waren sieben onkologische Klinikambulanzen und zwei niedergelassene Onkologen beteiligt (s. Tab. 3-8). In zwei Kliniken wurden die Patienten für einen Tag stationär aufgenommen.

Tab. 3-8 Übersicht der beteiligten Studienzentren

	Name	Ort
Onkologische Klinikambulanzen	Universitätsfrauenklinik	Bonn
	Johanniter-Krankenhaus	Bonn
	Krankenhaus Maria Hilf	Bad Neuenahr
	Evangelisches Krankenhaus	Mettmann
	Marienhospital	Brühl
	Asklepios Klinik	Hamburg
	Kaiser-Franz-Josef-Spital	Wien
Niedergelassene Onkologen	Dr. med. O. F. Lange	Bonn
	Dr. med. C. Kurbacher	Bonn

Die Rekrutierung und Betreuung wurde hauptsächlich von der Autorin dieser Arbeit (im Folgenden „Studienapothekerin“ genannt) durchgeführt. Einige wenige Patienten wurden jedoch auch von speziell ausgebildeten Apothekern (im Folgenden „externe Apotheker“ genannt) aus zwei öffentlichen und einer Krankenhausapotheke eingeschlossen und betreut (s. Kap. 3.2.5.1).

3.2.3 Studiendesign

Das in der Pilotphase verwendete multizentrische, offene, prospektive, sequenzielle Kontrollgruppendesign wurde auch in der Hauptphase beibehalten. Danach wurde zunächst nur die Kontrollgruppe rekrutiert und erst nach deren Abschluss die Interventionsgruppe gestartet. Ein paralleles Design erschien hier nicht geeignet, da es zum einen durch die Betreuung möglicherweise zu Lerneffekten bei den Ärzten kommt, die die Ergebnisse der Kontrollgruppe verzerren könnten. Zum anderen würden bei diesem Ansatz Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe während der Therapie aufeinander treffen, was zu Unzufriedenheit bei den Kontrollgruppenpatienten führen könnte. An Zentren, die bereits an der Pilotphase der Studie teilgenommen hatten, wurde nur

für die Interventionsgruppe rekrutiert, ebenfalls, um die Verzerrung durch Lerneffekte zu vermeiden. Eine Übersicht über den Ablauf gibt Abb. 3-3.

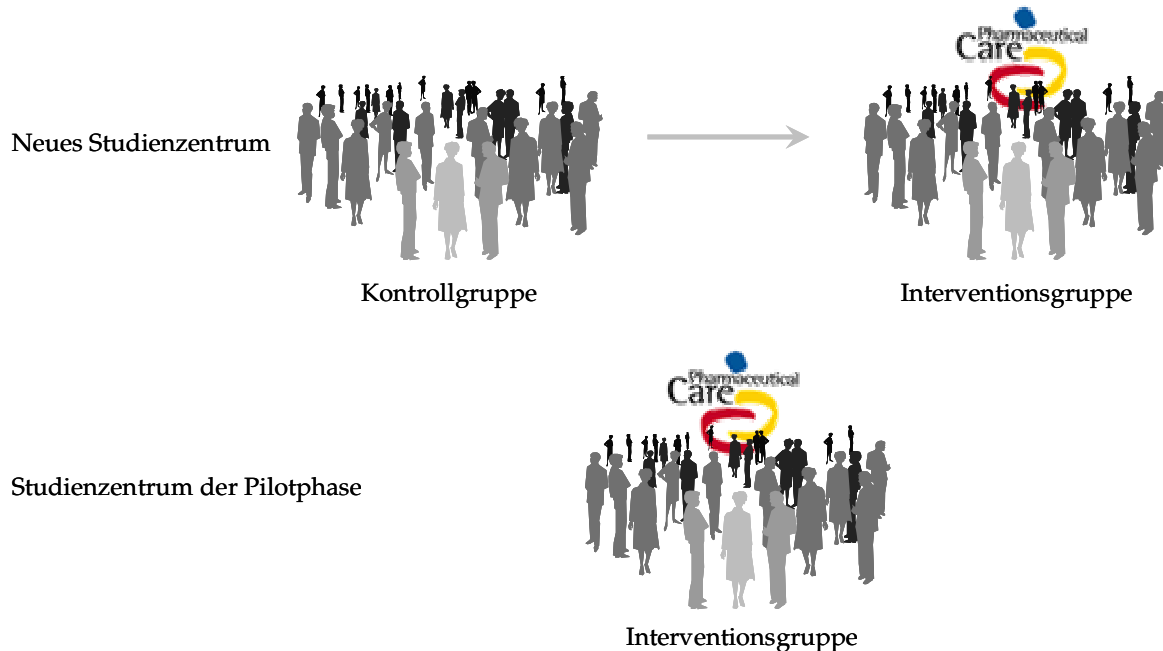


Abb. 3-3 Design der Hauptphase der Studie

3.2.4 Rechtlicher Status der Studie

Während die Pilotphase der Studie von der zuständigen Bezirksregierung Köln als Klinische Studie gemäß §§ 40 ff. AMG eingestuft wurde, handelt es sich bei der Hauptphase um eine Anwendungsbeobachtung. Die erneute rechtliche Einstufung wurde nötig, da im Gegensatz zur Pilotphase ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) in der Hauptphase nicht durchgeführt wurde. Somit entfiel die zusätzliche Blutentnahme, die mit einem Risiko für die Patienten verbunden gewesen wäre. Die rechtliche Einstufung der Studie, die auch durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigt wurde, wurde durch mehrere Punkte begründet:

- Ziel der Studie ist **nicht** eine systematische Untersuchung von Arzneimitteln am Menschen, um die Wirkung oder unerwünschte Wirkungen eines Prüfpräparates festzustellen oder zu bestätigen sowie Resorption, Verteilung,

Stoffwechsel und Exkretion eines Wirkstoffes zu untersuchen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu sichern, wie das für eine klinische Prüfung nach §§ 40 ff. charakteristisch wäre. Vielmehr steht die Überprüfung eines möglichen Nutzens durch intensivierete Pharmazeutische Betreuung im Fokus der Studie.

- Die Entscheidung zur Chemotherapie und der medikamentösen Supportivtherapie wird von den behandelnden Ärzten unabhängig von der Entscheidung zum Einschluss der Patientinnen in die Studie getroffen und entspricht bezüglich Arzneimittelauswahl und eingesetzter Dosis den routinemäßig eingesetzten Behandlungsschemata. Die Arzneimittel werden gemäß ihrer Zulassung eingesetzt.
- Bei den Patientinnen finden keine zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen wie beispielsweise ein TDM oder sonstige Überwachungsmaßnahmen Anwendung.

Durch die Einstufung als Anwendungsbeobachtung entfielen für die Hauptphase der Studie der Abschluss einer verschuldensunabhängigen Patientenversicherung sowie die Beratung durch die zuständige Ethikkommission. Für die Pilotphase, die sich nur geringfügig von der Hauptphase unterschied, lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein vor.

3.2.5 Vorbereitung der Studie

Da im Vergleich zur Pilotphase in der Hauptphase eine größere Zahl an Patienten untersucht werden sollte und auch die eingeschlossenen Therapieschemata erweitert wurden, waren einige Punkte in der Vorbereitung der Studie zu berücksichtigen.

3.2.5.1 Rekrutierung externer Apotheken

Um das in der Pilotphase erarbeitete Konzept zur Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinompatienten auf seine Umsetzbarkeit in der Apothekenpraxis hin zu untersuchen und um eine größere Patientenzahl zu erreichen, wurde im Bereich der Apothekerkammer Nordrhein ein Aufruf zur

Beteiligung an der Hauptphase der Studie gestartet. Nach Veröffentlichung in den Kammermitteilungen meldeten sich 35 Apotheker, die zu einem Informationsabend im Pharmazeutischen Institut eingeladen wurden.

Von den 35 Interessenten konnten neun für eine Mitarbeit an der Studie gewonnen werden. Um die Betreuung zu standardisieren, wurden die Apotheker an insgesamt drei Nachmittagen geschult. Die Themen der Veranstaltungen waren Grundlagen der Pharmazeutischen Betreuung, Grundlagen des Mamma- und Ovarialkarzinoms sowie Einführung in die supportive und komplementär-onkologische Therapie. Die Schulung wurde von der Studienapothekerin im Pharmazeutischen Institut durchgeführt. Den Apothekern wurde zusätzlich ein Leitfaden für das Aufklärungs- und die Folgegespräche mit an die Hand gegeben (s. Anhang B).

Die Apotheker wurden dann gebeten, mit den umliegenden Gynäkologen oder Onkologen in Kontakt zu treten und eigenständig die Studie dort vorzustellen. Im Falle einer Zustimmung des behandelnden Arztes konnte dann mit der Rekrutierung der Kontrollgruppe begonnen werden.

3.2.5.2 Ausarbeitung des Betreuungsmaterials

Durch die Ausweitung der eingeschlossenen Therapieschemata wurde es nötig, weiteres Patienteninformationsmaterial für die Betreuung zu erarbeiten. Vor allem die **Informationen zur Chemotherapie** und ihren unerwünschten Wirkungen mussten für die neuen Therapieschemata angepasst werden. So standen für die Betreuung Informationsblätter für folgende Therapieregime zur Verfügung: EC, AC, FEC, CMF, Docetaxel, Paclitaxel sowie die Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin. Beispielhaft ist das Informationsblatt für das FEC-Regime in Anhang C abgebildet.

Des Weiteren wurde die Übersicht der wichtigen Informationsquellen aktualisiert und das Patientenstammblatt geringfügig geändert (s. Anhang C bzw. D).

3.2.5.3 Therapiealgorithmus zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie

Der Therapiealgorithmus zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie, der in der Pilotphase gemeinsam mit allen beteiligten Studienärzten erarbeitet und angewendet wurde, wurde für die Hauptphase auf Basis der im Jahr 2003 geltenden Leitlinien aktualisiert. Vor allem wurde der Einsatz von Dexamethason in der verzögerten Phase der Nausea und Emesis auch bei moderat emetogener Chemotherapie empfohlen. Den Therapiealgorithmus zeigt Abb. 3-4.

Der Therapiealgorithmus hatte in der Hauptphase lediglich den Charakter einer Empfehlung. Durch die rechtliche Einstufung als Anwendungsbeobachtung durften die Ärzte nicht in ihrer Therapiefreiheit eingeschränkt werden, sodass Abweichungen vom Algorithmus möglich waren. Vor allem nach Publikation der Leitlinien zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie der MASCC im Jahr 2004 (s. Kap. 1.6.1.1), in denen erstmals Aprepitant als neue Therapieoption aufgenommen wurde, kam es zu einer individuellen Anpassung des Algorithmus. Die Interventionspatienten, die nach dem Erscheinen dieser Leitlinien therapiert wurden, erhielten fast alle Aprepitant in Kombination mit Dexamethason, einem 5-HT₃-Antagonisten und Metoclopramid.

3.2.6 Rekrutierung und Information der Patienten

Die Patienten wurden vor Beginn ihrer Chemotherapie von den behandelnden Ärzten auf die Möglichkeit, an der Studie teilzunehmen, hingewiesen. Stimmten sie einem aufklärenden Gespräch zu, wurde der Kontakt der Studienapothekerin bzw. dem zuständigen externen Apotheker mitgeteilt. Im Aufklärungsgespräch erläuterte dieser dann den Patienten Hintergrund, Ziele und Ablauf der Studie und händigte ihnen ein Exemplar der Patienteninformation (s. Anhang B) zur Studie aus. Des Weiteren erklärte er ihnen das Ausfüllen der Fragebögen. Die Patienten hatten dann mindestens 24 Stunden Zeit, sich für oder gegen die Teilnahme zu entscheiden und wurden im Falle einer positiven Entscheidung gebeten, Einverständnis- und Datenschutzerklärung auszufüllen und zu unterschreiben. Ein Exemplar beider Dokumente findet sich in Anhang B.

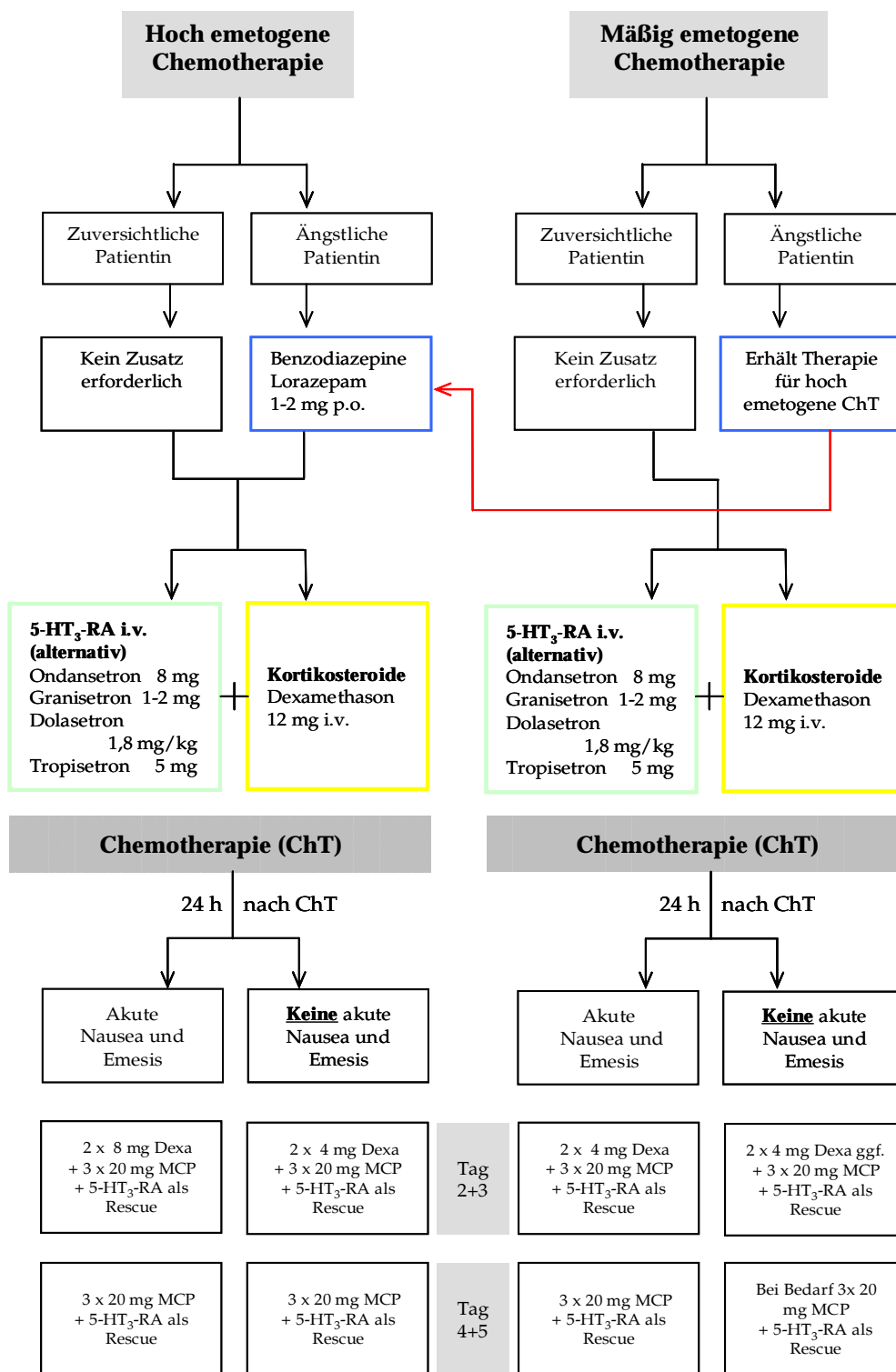


Abb. 3-4 Therapiealgorithmus zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie (5-HT₃-RA=5-HT₃-Antagonist, MCP=Metoclopramid, Dexa=Dexamethason, Dosierungen p.o., wenn nicht anders gekennzeichnet)

Nachdem die Patienten der Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, wurde ihnen ein Ordner ausgehändigt, in dem – neben dem Ablaufplan der Studie und den Adressen der behandelnden Ärzte und betreuenden Apotheker – die Fragebögen zur Outcome-Messung zyklusweise sortiert enthalten waren. Die Kontrollgruppe erhielt zusätzlich frankierte und adressierte Rückumschläge, mit denen sie die ausgefüllten Fragebögen nach jedem Zyklus an die Studienzentrale an der Universität Bonn oder an die beteiligte externe Apotheke zurückschicken sollten. In der Interventionsgruppe wurden die Fragebögen während der Betreuungsgespräche eingesammelt. Eine Übersicht über den Ablauf der Studie und den Zeitpunkt der Outcome-Messungen zeigt Abb. 3-5 am Beispiel einer Chemotherapie mit sechs Zyklen.

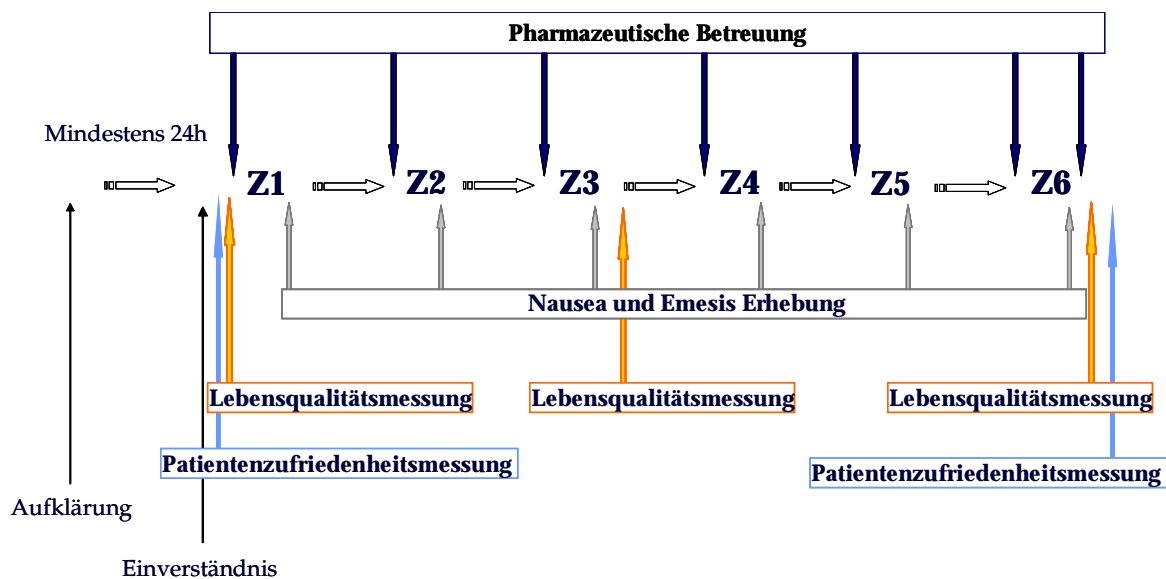


Abb. 3-5 Ablauf der Studie am Beispiel einer Chemotherapie mit sechs Zyklen

3.2.7 Ablauf und Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung

Im Verlauf der Studie hatten Patienten der Kontrollgruppe keinen weiteren Kontakt zum Apotheker, während Patienten der Interventionsgruppe pharmazeutisch betreut wurden.

Die Pharmazeutische Betreuung wurde im Wesentlichen von der Studienapothekerin durchgeführt. Nur ein kleiner Teil der Patienten wurde von den geschulten externen Apothekern betreut (< 5 %). Die Betreuung beinhaltete regelmäßige Treffen mit dem Apotheker, die je nach Wunsch des Patienten in der Klinikambulanz, onkologischen Praxis oder auch beim Patienten zu Hause durchgeführt wurden.

Das erste Gespräch fand vor bzw. während des ersten Zyklus der Chemotherapie statt. In diesem Gespräch wurden die Patienten hauptsächlich über mögliche unerwünschte Wirkungen der Therapie aufgeklärt. Ihnen wurde Informationsmaterial ausgehändigt, das zu einem besseren Selbstmanagement beitragen sollte:

- Ratgeber der Deutschen Krebshilfe zu den Themen Mamma- bzw. Ovarialkarzinom sowie Ernährung und Teamwork, welcher eine gute Zusammenarbeit zwischen Patient und Arzt und ein partnerschaftliches Verhältnis während der Therapie beschreibt,
- eine Übersicht über hilfreiche Informationsquellen,
- Informationen über unerwünschte Wirkungen der verabreichten Chemotherapie (s. Anhang C) und
- ein individueller Einnahmeplan für die supportiv eingesetzten Arzneimittel.

Im ersten Betreuungsgespräch der Interventionspatienten wurden die patientenspezifischen Daten in einem Patientenstammblatt erhoben (s. Anhang D). Neben Adressen des Hausarztes und der Stammapotheke wurden auch soziodemographische Variablen wie Familienstand und Beruf sowie Lebensgewohnheiten erhoben. Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifischen Daten dokumentiert sowie eine Arzneimittelanamnese durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden diese Daten in der Regel in einem Telefonat nach der ersten Chemotherapie erhoben.

Die weiteren Gespräche fanden in regelmäßigen Abständen nach jedem Chemotherapiezyklus statt. Gemäß dem Betreuungsprozess und der SOAP-

Methode wurden hierin subjektive und objektive Probleme analysiert und – ggf. nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt – ein Plan zur Lösung bzw. Verbesserung der Probleme aufgestellt. Auch bestand die Möglichkeit, weitergehende Fragen beispielsweise zu komplementärmedizinischen Therapiestrategien nach den Bedürfnissen der Patienten zu diskutieren. Zwischen den Gesprächsterminen konnten die Patienten jederzeit den betreuenden Apotheker telefonisch kontaktieren. Wenn erforderlich, wurde ein zusätzlicher Betreuungstermin vereinbart. Behandelnder Arzt und betreuender Apotheker standen während der Betreuung in regelmäßigem Kontakt, um einen guten Informationsaustausch aufrecht zu erhalten.

Die Gesprächsinhalte und Interventionen wurden mit Hilfe eines Gesprächsprotokolls dokumentiert. Hierin wurden auch die Länge der Gespräche sowie die Dauer der Nachbereitung festgehalten. Eine Klassifizierung der arzneimittelbezogenen Probleme und daraus resultierenden Interventionen erfolgte mit Hilfe des PI-Doc[®]-Systems [7], das um einige für die Krebstherapie spezifische Aspekte erweitert wurde. Das vollständige Klassifizierungssystem ist in Anhang D zu finden.

3.2.8 Outcome-Messung

3.2.8.1 Nausea und Emesis

Der primäre Endpunkt der Hauptphase der Studie war das komplette Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe. Da es sich bei der Emesis um einen objektiven klinischen Parameter handelt, wurde hierauf das größte Augenmerk gerichtet. Nausea als eher subjektives Outcome wurde als sekundärer Endpunkt mitbetrachtet.

Aufbau des Fragebogens zu Nausea und Emesis

Der Fragebogen zu Nausea und Emesis wurde von Freidank entwickelt [130] und erschien auch für diese Studie in modifizierter Form anwendbar. Es handelte sich

hierbei um ein Tagebuch, in dem die Patienten Ereignisse von Nausea und Emesis über fünf Tage – beginnend am Tag der Chemotherapie – dokumentieren sollten. Auf diese Weise konnte sowohl die akute als auch die verzögerte Phase von Nausea und Emesis erfasst werden. Ähnliche Messinstrumente finden sich auch in Studien zur Wirksamkeit von Antiemetika. Der Fragebogen ist in Anhang A dargestellt.

Die Patienten wurden gebeten, die Emesis gemäß der Anzahl emetischer Ereignisse (auch Würgen war hier nach der WHO-Definition mit eingeschlossen) bei der jeweiligen Tageszeit zu dokumentieren. Nausea wurde hinsichtlich ihrer Schweregrade unterschieden. Ein Wert von 1 kennzeichnete eine leichte Nausea, während der Wert 4 eine starke Nausea, die einen normalen Tagesablauf unmöglich macht, bedeutete. Zusätzlich konnten die Patienten Nausea und Emesis in eigenen Worten beschreiben und die eingenommene Medikation im Fragebogen dokumentieren.

Zur Auswertung der Emesis wurde die Anzahl emetischer Ereignisse im jeweiligen Zyklus addiert. Die Nausea wurde über die Summen der einzelnen Schweregrade bestimmt. Erfolgte kein Eintrag, wurde dieser Zeitraum als ereignisfrei gewertet.

Ergebnisdarstellung von Nausea und Emesis

Betrachtet man die Literatur zu Phase III-Studien von antiemetisch wirksamen Arzneimitteln, so wird hier meistens lediglich der erste Zyklus einer Chemotherapie von zuvor therapienaiven Patienten beobachtet. In der Regel erfolgt erst nach Zulassung die Betrachtung über multiple Zyklen einer Chemotherapie, da dies höhere Anforderungen an das Arzneimittel stellt.

Die mit Hilfe des Fragebogens erhobenen Daten wurden daher zyklenweise und longitudinal über die gesamte Studiendauer analysiert. Folgende Outcome-Parameter wurden ermittelt:

- *Complete Response* (CR) Emesis
- Klassifizierung der Emesis nach Sigsgaard et al. [131]

- Schweregrad der akuten und verzögerten Nausea und Emesis pro Zyklus

Als primärer Outcome-Parameter dieser Studie wurde die **Complete Response (CR) Emesis** gewählt, die als kein Ereignis von Erbrechen oder Würgen über die gesamten fünf Tage Beobachtungszeit definiert wurde.

Als sekundärer Outcome-Parameter wurde das Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe mittels eines **Klassifizierungssystems** nach Sigsgaard et al. in vier Stufen unterteilt [131]. Eine Übersicht gibt Tab. 3-9.

Tab. 3-9 Klassifizierung des Ansprechens auf die antiemetische Prophylaxe nach Sigsgaard et al. [131]

Endpunktbezeichnung	Anzahl emetischer Ereignisse pro Zyklus
Complete Response (CR)	0
Major Response (MR)	1
Minor Response (mR)	2-4
Failure (F)	5 und mehr

Der **Schweregrad der Emesis** pro Behandlungszyklus war ein weiteres sekundäres Outcome, um den Erfolg der Betreuung zu überprüfen. Hierbei wurden die Summenscores der emetischen Ereignisse über den gesamten Therapiezeitraum bestimmt, durch die Anzahl dokumentierter Zyklen dividiert und nach akuter (24 h nach Therapie) und verzögerter Phase (Tag 2-5) getrennt betrachtet. Auf ähnliche Weise wurde auch der **Schweregrad der Nausea** pro Zyklus berechnet. Hierbei wurde die Summe der dokumentierten Schweregrade der Nausea in der akuten und der verzögerten Phase über den gesamten Therapiezeitraum berechnet und durch die Anzahl dokumentierter Zyklen dividiert.

3.2.8.2 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in dieser Studie mit zwei Messinstrumenten erhoben: dem generischen EQ-5D- [31] und dem krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30-

Fragebogen [33]. Die Messung erfolgte vor Beginn (t_0), in der Mitte (t_1) und am Ende der Chemotherapie (t_2). Die genauen Messzeitpunkte für t_1 und t_2 zeigt Tab. 3-10.

Tab. 3-10 Zeitpunkte der Lebensqualitätsmessung

Anzahl der Zyklen	t_1	t_2
4	1 Woche nach Z2	1 Woche nach Z4
6	1 Woche nach Z3	1 Woche nach Z6
4+4	1 Woche nach Z2	1 Woche nach Z4

Die Berechnung der Global- und Subskalen des EORTC QLQ-C30 wurde bereits in Kap. 3.1.5.3 erläutert. Für den EQ-5D ist eine solche Berechnung nicht erforderlich, da die Skalenwerte hier direkt abgelesen werden können (s. Kap. 3.1.5.2).

Veränderungen in der Lebensqualität im Laufe der Therapie wurden durch die Differenz aus Mess- (t_1 bzw. t_2) und Ausgangswert (t_0) der Globalskala und der Subskalen des EORTC QLQ-C30 ermittelt. Ebenso wurden die Differenzen für den Aktuellen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und die nach Dolan [32] berechneten Nutzwerte gebildet.

3.2.8.3 Patientenzufriedenheit

Die Patientenzufriedenheit wurde an zwei Messpunkten bestimmt: vor Beginn der Chemotherapie (t_0) und eine Woche nach dem letzten Zyklus (t_1). Bei einer Kombinationstherapie aus 4+4 Zyklen erfolgte die letzte Messung bereits nach dem vierten Zyklus.

Die genaue Auswertung des PS-CaTE-Fragebogens und seiner Subskalen wurde bereits in Kap. 3.1.5.1 beschrieben. Es wurde eine absolute Darstellung für die beiden Messzeitpunkte gewählt. Um den Verlauf der Patientenzufriedenheit im Therapiezeitraum zu ermitteln, wurde zusätzlich die Differenz aus den Messwerten an t_1 und t_0 gebildet.

3.2.9 Statistische Datenanalyse

Die Outcome-Parameter wurden zunächst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet. Als konfirmatorische Auswertungsmethoden kamen im vorliegenden Fall nichtparametrische Zwei-Stichproben-Vergleiche in Frage, zusätzlich wurde eine nichtparametrische Varianzanalyse für longitudinale Daten nach Brunner et al. [132] durchgeführt.

3.2.9.1 Hypothesen und Entscheidungsalgorithmus

Im Rahmen der Studie sollte geprüft werden, ob die Pharmazeutische Betreuung das komplette Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe verbessert. Damit waren folgende Hypothesen zu prüfen:

H_0 (Nullhypothese): $CR_{\text{Kontrolle}} = CR_{\text{Intervention}}$, d.h. die *Complete Response* Emesis ist in beiden Gruppen gleich, **gegen**

H_1 (Alternativhypothese – zweiseitig): $CR_{\text{Kontrolle}} \neq CR_{\text{Intervention}}$, d.h. die *Complete Response* Emesis ist in beiden Gruppen unterschiedlich.

Mit einem α von 5% und einem $\alpha_0 = 0,50$ ergibt sich ein kritischer Wert $\alpha_1 = 0,0233$ und ein $c_\alpha = 0,0087$.

Das führt zu folgendem Entscheidungsalgorithmus:

- Ist der p-Wert p_1 der internen Pilotstudie $p_1 \geq \alpha_0 = 0,50$, so wird die Studie mit Annahme von H_0 beendet.
- Ist $p_1 \leq \alpha_1 = 0,0233$, so wird die Studie mit der Ablehnung von H_0 beendet.
- Ist $\alpha_1 < p_1 < \alpha_0$, so wird die zweite Stufe der Studie (Hauptphase) durchgeführt. In dieser wird H_0 abgelehnt, falls $p_1 \cdot p_2 \leq c_\alpha = 0,0087$.

In der Pilotstudie ergab sich für den primären Endpunkt *Complete Response* Emesis ein p_1 -Wert von 0,146 (nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner). Da dieser Wert kleiner $\alpha_0 = 0,50$, aber größer als $\alpha_1 = 0,0233$ ist, wurde die Entscheidung getroffen, die Hauptphase der Studie durchzuführen. In dieser wird H_0 abgelehnt, wenn $p_1 \cdot p_2 \leq c_\alpha = 0,0087$, d.h. wenn $p_2 < 0,06$ ist.

3.2.9.2 Fallzahlplanung für die Hauptphase

Basierend auf den Ergebnissen der Pilotphase dieser Studie, wurde für die Hauptphase wegen der großen Streuung der Lebensqualitätsdaten die *Complete Response* Emesis als primärer Endpunkt gewählt und für diesen eine adaptive Fallzahlplanung durchgeführt.

Da für die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner noch keine Fallzahl-schätzungsalgorithmen bzw. -programme vorliegen, wurde die benötigte Fallzahl durch Powersimulation ermittelt. Dazu wurden für verschiedene Kombinationen der Gruppengröße n , der Häufigkeit in der Kontrollgruppe p und dem erwarteten Unterschied δ jeweils 10 000 Simulationen durchgeführt und die Power bei einem Fehler 1. Art α von 6 % berechnet. Die Simulationen wurden mit S-Plus® 2000 (MathSoft Inc., Cambridge, MA) durchgeführt.

Eine Fallzahl von 50 Patientinnen pro Gruppe und ein Fehler 1. Art α von 6 % ergeben danach eine Power ($1-\beta$) von über 99 %, eine Erhöhung um 10 % (δ) in der Interventionsgruppe bei einer Häufigkeit (p) von 50 bzw. 60 % in der Kontrollgruppe zu entdecken.

Berücksichtigt man die Drop-out-Rate von 10 %, ergibt sich eine Fallzahl von je 55 Patienten in der Kontroll- und Interventionsgruppe.

3.2.9.3 Auswertung des primären Endpunktes

Der primäre Endpunkt *Complete Response* Emesis wurde auf zwei Weisen ausgewertet: longitudinal über die gesamte Behandlungszeit und zyklweise. Da es sich bei dem Merkmal um ein nominales, dichotomes Merkmal handelt, das zwischen zwei Stichproben verglichen werden soll, wurde die longitudinale Auswertung mit Hilfe einer nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner und die zyklweise Auswertung mit Hilfe des Exakt-Tests nach Fisher durchgeführt. Für den Entscheidungsalgorithmus war hierbei das Ergebnis der Varianzanalyse ausschlaggebend (p_2), da auf ihrer Basis auch die Fallzahl berechnet wurde (s. Kap. 3.2.9.2). Die deskriptive Darstellung erfolgte mittels

eines Balkendiagramms, das die relativen Häufigkeiten der CR in den jeweiligen Gruppen zyklweise darstellt.

3.2.9.4 Auswertung der sekundären Endpunkte

Nausea und Emesis

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse mit Hilfe des **Klassifizierungssystems nach Sigsgaard et al.** erfolgte zyklweise durch relative Häufigkeiten der einzelnen Klassen. Da es sich bei den hier erhobenen Daten um ordinale handelt, wurde für die longitudinale Analyse der Gruppenunterschiede ebenfalls die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner verwendet. Die Analyse der Unterschiede in den einzelnen Zyklen erfolgte mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney.

Die Darstellung des **Schweregrads der akuten und verzögerten Emesis bzw. Nausea** erfolgte mit Hilfe von Boxplots der Summen emetischer Ereignisse bzw. der Summenscores der Nausea dividiert durch die Anzahl verabreichter Chemotherapie-Zyklen. Für die longitudinale Auswertung wurde wiederum die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner verwendet.

Generische Lebensqualität (EQ-5D)

Um zu überprüfen, ob sich die Ausgangswerte der Lebensqualität zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe signifikant unterscheiden, wurde mit den Ausgangswerten des Aktuellen Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) und den Nutzwerten ein U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.

Der erste Teil des EQ-5D-Fragebogens wurde deskriptiv mit Hilfe der relativen Häufigkeiten der Antworten zu den Zeitpunkten t_0 , t_1 und t_2 getrennt für Kontroll- und Interventionsgruppe dargestellt. Ein statistischer Test wurde nicht durchgeführt.

Zur Auswertung des zweiten Teils, des Aktuellen Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS), wurde die Veränderung zwischen Ausgangswert und Messpunkt 1 bzw. 2 (t_1 bzw. t_2) als absolute Differenz der Werte in einem Boxplot deskriptiv

dargestellt. Die longitudinale Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner, die getrennte Analyse für die jeweiligen Messpunkte mittels des U-Tests nach Mann und Whitney.

Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Um zu überprüfen, ob sich die Ausgangswerte der Lebensqualität zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe signifikant unterscheiden, wurde mit den Ausgangswerten der Funktionalitäts- und Symptomskalen sowie der Globalen Gesundheit ein U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.

Die absoluten Veränderungen der Skalen wurden deskriptiv mittels Median und Quartilen für die erste Hälfte und den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt. Die longitudinale Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner, die getrennte Analyse für die jeweiligen Messpunkte durch den U-Test nach Mann und Whitney.

Patientenzufriedenheit mit der Information (PS-CaTE)

Um zu überprüfen, ob sich die Ausgangswerte der Lebensqualität zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe signifikant unterscheiden, wurde mit den Ausgangswerten der Subskalen und der Globalzufriedenheit ein U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.

Die Zufriedenheitsdaten zu Beginn und am Ende der Therapie wurden als Boxplots dargestellt. Die Differenzen zwischen Ausgangs- und Endzufriedenheit für alle Skalen wurden deskriptiv durch Median und Quartile beschrieben. Als konfirmatorischer Test wurde der U-Test nach Mann und Whitney verwendet.

3.2.9.5 Untersuchung des Einflusses von Aprepitant

Da im Laufe der Rekrutierungszeit dieser Studie mit dem Wirkstoff Aprepitant eine neue Substanz zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie zugelassen wurde, kam es möglicherweise durch das sequenzielle Studiendesign zu einem Behandlungsbias, da mehr Patienten der Interventionsgruppe mit Aprepitant

behandelt werden konnten als in der Kontrollgruppe. Daher sollte für den primären Endpunkt *Complete Response* Emesis analysiert werden, welcher Effekt durch die Pharmazeutische Betreuung bzw. durch Aprepitant erzielt wurde, um beide Einflussfaktoren voneinander trennen zu können.

Da es sich bei der *Complete Response* Emesis um eine dichotome Variable handelt, wurde zu diesem Zweck eine logistische Regression mit Hilfe des Programms SAS 8.2® für UNIX (SAS Institute Inc., Cary, USA) durchgeführt.

Als abhängige Variable wurde die *Complete Response* über den gesamten Behandlungszeitraum, also kein Ereignis von Erbrechen im gesamten beobachteten Zeitraum, eingesetzt. Eine Therapie mit Aprepitant lag vor, wenn der Patient in mindestens einem Zyklus Aprepitant erhalten hatte. Die Ergebnisse wurden durch die Koeffizienten aus der Regressionsgleichung (α), das Odds Ratio mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall und den p-Wert beschrieben.

3.2.9.6 Subgruppenanalyse

Um eine Aussage darüber treffen zu können, welche Patienten besonders von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren, wurden bestimmte krankheits-, therapie- und personenspezifische Faktoren in einer Subgruppenanalyse untersucht. Eine Übersicht über die Einflussfaktoren zeigt Tab. 3-11.

Tab. 3-11 Mögliche Einflussfaktoren auf Outcome-Parameter der Pharmazeutischen Betreuung

	Einflussfaktor
Krankheitsspezifisch	Tumorentität Tumorstadium
Therapiespezifisch	Therapieschema Reihenfolge der Therapie (adjuvant vs. neoadjuvant) Zahl verabreichter Therapiezyklen
Patientenspezifisch	Alter Familiensituation Bildungsstand Anzahl der Begleiterkrankungen Anzahl chronisch eingenommener Arzneimittel Lebensqualität zu Beginn der Therapie

Die Zielvariablen für die Subgruppenanalyse waren zum einen die *Complete Response* Emesis über alle Zyklen der Chemotherapie und die Veränderung der Globalen Gesundheit (EORTC QLQ-C30) über den gesamten Beobachtungszeitraum (t_2-t_0). Die unabhängigen Variablen wurden, wenn es sich um nominal skalierte Merkmale handelte, in dichotome Dummy-Variablen umgewandelt. So wurden beispielsweise aus der Variablen „Therapieschemata“ eine entsprechende Anzahl dichotomer Variablen mit der Ausprägung ja/nein (z.B. Therapie mit FEC: ja/nein) gebildet.

Um mögliche Einflussfaktoren auf die *Complete Response* Emesis als dichotomes nominales Merkmal zu untersuchen, wurde eine binär logistische multiple Regression durchgeführt. Hierbei wurde zunächst das **Vorwärts-Verfahren** angewendet. Bei diesem Verfahren werden die unabhängigen Variablen schrittweise in das Regressionsmodell aufgenommen, wobei als erstes die Variable mit dem größten Einfluss auf die abhängige Variable eingeschlossen wird. Anschließend wird in jedem weiteren Schritt eine weitere Variable hinzugenommen und geprüft, ob durch Einschluss dieser Variablen die nicht

erklärte Varianz entscheidend reduziert werden kann. Ist dies nicht der Fall, wird die Variable wieder ausgeschlossen. Ist keine der unabhängigen Variablen in der Lage, die abhängige ausreichend vorherzusagen, wird für die Regression lediglich eine Konstante angegeben.

In einem zweiten Verfahren (**Einschluss-Methode**) wurden alle Variablen in das Modell eingeschlossen. Eine Variablenreduktion wie bei der Vorwärts-Methode fand nicht statt. Die p-Werte machten eine Aussage über die Signifikanz des beobachteten Zusammenhangs.

Um den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Veränderung der Globalen Gesundheit zu untersuchen, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Für nominale Merkmale wurden ebenfalls Dummy-Variablen gebildet. Die Regression erfolgte nach dem schrittweisen Verfahren, bei dem sukzessive unabhängige Variablen in das Modell eingeschlossen werden.

Zur Ergebnisdarstellung werden die Koeffizienten der Geradengleichung sowie ihre p-Werte bzw. im Fall, dass keine Variable einen Einfluss zeigt, die Konstante des Modells berichtet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Voruntersuchung der Messinstrumente

4.1.1 Rücklaufquote

Von 540 versandten Fragebogen-Sets wurde 276 an die Universität zurück geschickt. Dies entspricht gemäß Gl. 3-1 einer Rücklaufquote von 51,1 %. Diese Zahl stellt jedoch nur einen Richtwert dar, da nicht alle unausgefüllten Fragebögen von den Zentren zurück gesandt wurden. Die Rücklaufquote wäre somit möglicherweise höher, wenn die hier als „beim Patienten verblieben“ deklarierten Bögen in Wirklichkeit gar nicht vom Zentrum ausgeteilt worden sind.

4.1.2 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Insgesamt waren 266 Fragebogen-Sets auswertbar. 10 Fragebogen-Sets wurden von den Patienten unausgefüllt zurückgesandt und gingen somit in die Berechnung der Rücklaufquote, aber nicht in die Auswertung mit ein. Da für die Bestimmung der Ja-Sage-Tendenz eine möglichst gleiche Anzahl normal- und umcodierter Bögen vorhanden sein sollte und lediglich 114 umcodierte Sets zurück gesandt wurden, wurden aus den 152 ausgefüllten normal codierten Sets 114 zufällig ausgewählt, die dann in der Auswertung berücksichtigt wurden. Den Ergebnissen der Untersuchung liegt demnach eine Fallzahl von 228 Patienten zu Grunde. Die soziodemographischen Eigenschaften zeigt Tab. 4-1.

Tab. 4-1 *Soziodemographische Eigenschaften des Patientenkollektivs (n=228)*

Soziodemographische Variable		n	%
Alter	< 40 Jahre	26	11,4
	40-49 Jahre	38	16,7
	50-59 Jahre	58	25,4
	≥ 60 Jahre	101	44,3
	k. A.	5	2,2
Geschlecht	Weiblich	144	63,2
	Männlich	82	36,0
	k. A.	2	0,9
Familienstand	Verheiratet/Lebenspartner	169	74,1
	Ledig	15	6,6
	Geschieden	10	4,4
	Verwitwet	30	13,2
	k. A.	4	1,8
Aktuelle Wohnsituation	Allein lebend	45	19,7
	Mit Familie/Lebenspartner	180	78,9
	k. A.	3	1,3
Ausbildung	Volksschule	33	14,5
	Hauptschule	31	13,6
	Realschule	52	22,8
	Lehre	32	14,0
	Gymnasium	16	7,0
	Meisterschule	25	11,0
	Fachhochschule	10	4,4
	Hochschule	14	6,1
	Höherer univ. Abschluss	8	3,5
k. A.	7	3,1	

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung Tab. 4-1

Soziodemographische Variable		n	%
Beruf	Hausfrau/-mann	36	15,8
	Schüler oder Student	4	1,8
	Beamter	10	4,4
	Rentner	80	35,1
	Angestellter	65	28,5
	Selbständiger	16	7,0
	Arbeiter	12	5,3
	Handwerker	2	0,9
	k. A.	3	1,3

k. A. = keine Angabe

Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten war älter als 50 Jahre, wobei das mittlere Alter bei 56 Jahren (Minimum 17, Maximum 83 Jahre) lag. Es wurden mehr Frauen als Männer befragt. Die meisten waren verheiratet bzw. hatten einen Partner und lebten auch mit diesem zusammen. Der Altersklasse entsprechend waren mehr als die Hälfte der Patienten Rentner oder Angestellte.

Krankheitsspezifische Angaben sind in Tab. 4-2 zusammengefasst. 26,8 % der Patienten hatten ein Mammakarzinom gefolgt von 12,3 % mit einem gastrointestinalen Tumor und 11,8 % mit einem Lymphom. Bei der Mehrheit der Patienten lag die Diagnose weniger als zwei Jahre zurück. Etwa 75 % der Patienten wurde ambulant behandelt, nur 14,9 % stationär. Knapp 90 % waren nicht in einer Selbsthilfegruppe aktiv.

Tab. 4-2 Krankheitsspezifische Angaben zum Patientenkollektiv (n = 228)

		n	%
Krebsentität	Mammakarzinom	61	26,8
	Gynäkologische Tumoren	12	5,3
	Gastrointestinale Tumoren	28	12,3
	Lymphome	27	11,8
	Hämoblastosen	12	5,3
	Kopf-Hals-Tumoren	3	1,3
	Melanom	2	0,9
	Bronchialkarzinom	4	1,8
	Andere	19	8,3
	k. A.	58	25,4
Zeitraum seit Diagnose	≤ 6 Monate	92	40,4
	> 6 Monate und ≤ 2 Jahre	76	33,3
	> 2 Jahre und ≤ 5 Jahre	22	9,6
	≥ 5 Jahre	27	11,8
	k. A.	11	4,8
Therapieort	Niedergelassener Onkologe	72	31,6
	Krankenhaus – ambulant	98	43,0
	Krankenhaus – stationär	34	14,9
	Hospiz	0	0,0
	k. A.	24	10,5
Selbsthilfegruppe	Ja	4	1,8
	Nein	204	89,5
	k. A.	20	8,8

k. A. = keine Angabe

4.1.3 Patientenzufriedenheit mit der Information (PS-CaTE)

4.1.3.1 Itemgüte

Die Itemgüte wird charakterisiert durch die Trennschärfe (Item-Total-Korrelation) und die Homogenität (Inter-Item-Korrelation) (s. Kap. 1.3.1). Beide Größen

wurden für den normal- und umcodierten Bogen getrennt betrachtet. Für die **Trennschärfe** werden Werte $> 0,5$ als akzeptabel angesehen. Bei Werten $< 0,2$ sollte das Item aus dem Test entfernt werden. Eine Übersicht über die Trennschärfekoeffizienten beider Versionen zeigt Tab. 4-3. In die Auswertung konnten jeweils 93 Bögen eingeschlossen werden.

Tab. 4-3 Trennschärfekoeffizienten für die Items der normal und umcodierten Fragebogenversion

Item-Nr.	Normal codierte Version	Uncodierte Version
1	0,7211	0,6770
2	0,7250	0,6246
3	0,7484	0,3128
4	0,6870	0,5361
5	0,6768	0,5618
6	0,7556	0,5923
7	0,7561	0,4205
8	0,8071	0,6353
9	0,7447	0,5507
10	0,6769	0,3266
11	0,7132	0,5554
12	0,4912	0,6079
13	0,6281	0,6880
14	0,5942	0,2745

In der normal codierten Fragebogenversion liegt nur Item 12 knapp unter dem geforderten Wert von 0,5. In der umcodierten Version hingegen weisen vier Items (Nr. 3, 7, 10 und 14) Trennschärfekoeffizienten $< 0,5$ auf, jedoch kein Item einen Wert $< 0,2$, sodass der Fragebogen in der bestehenden Form belassen wurde.

Die **Homogenität** ist für beide Fragebogen-Versionen sehr unterschiedlich. Während der normal codierte Fragebogen für 50 der insgesamt 91 Korrelationen zufrieden stellende Korrelationskoeffizienten $> 0,5$ zeigt und nur eine Korrelation einen Wert $< 0,2$ hat, sind diese Ergebnisse für den umcodierten Bogen deutlich schlechter. Hier zeigen nur 12 der 91 Korrelationen einen Korrelationskoeffizienten $> 0,5$. Die umcodierten Fragen wurden dabei vorher ins Positive transformiert. Insgesamt zeigen sogar 22 Korrelationskoeffizienten Werte $< 0,2$ und messen somit den übergeordneten Aspekt der Zufriedenheit mit der Information eher unzuverlässig. Auffallend ist, dass 19 der 22 niedrigen Korrelationskoeffizienten bei den umcodierten Items auftreten und nur drei bei normal codierten. Die vollständigen Ergebnisse für die Inter-Item-Korrelation sind in Anhang E dargestellt.

4.1.3.2 Testgüte (Reliabilität)

Für die Bestimmung der Reliabilität wurden die Split-Half-Reliabilität nach Spearman-Brown, die innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) und die „Alpha-if-item-deleted“-Werte jeweils für die normal und umcodierte Fragebogenversion bestimmt. Tab. 4-4 zeigt die Split-Half-Reliabilität und Cronbachs Alpha der beiden Versionen.

Tab. 4-4 Split-Half-Reliabilität und Cronbachs Alpha

		Split-Half-Reliabilität	Cronbachs Alpha
Normal codierte Version	n = 90	0,8925	0,9350
Umcodierte Version	n = 93	0,8907	0,8594

Reliabilitätskoeffizienten $> 0,7$ sind akzeptabel, Werte $> 0,9$ beschreiben eine sehr gute Reliabilität. Beide Fragebogenversionen zeichnen sich also in beiden Tests durch eine gute Reliabilität aus.

Die „Alpha-if-item-deleted“-Werte beider Fragebogenversionen zeigt Tab. 4-5. In die Auswertung gingen jeweils 114 Fragebögen mit ein.

Tab. 4-5 „Alpha-if-item-deleted“-Werte der normal und umcodierten Version

Item-Nr.	Normal codierte Version	Umcodierte Version
1	0,9295	0,8435
2	0,9292	0,8461
3	0,9285	0,8626
4	0,9317	0,8486
5	0,9307	0,8471
6	0,9286	0,8453
7	0,9286	0,8551
8	0,9267	0,8428
9	0,9292	0,8479
10	0,9307	0,8634
11	0,9305	0,8485
12	0,9354	0,8452
13	0,9321	0,8410
14	0,9334	0,8631

Die Werte zeigen, dass in beiden Fragebogenversionen kein Item die Reliabilität deutlich verschlechtert und daher besser aus dem Test eliminiert würde. Insgesamt liegen die Werte der normal codierten Version etwas höher als die der umcodierten, beide sind jedoch deutlich größer als 0,7 und somit ausreichend.

4.1.3.3 Ja-Sage-Tendenz

Zur Bestimmung der Ja-Sage-Tendenz wurden die Ergebnisse der normal codierten Fragebögen mit denen der umcodierten, wie in Kap. 3.1.6.2 beschrieben, verglichen. Die Ergebnisse zeigt Tab. 4-6.

Tab. 4-6 *Ja-Sage-Tendenz (JST) der einzelnen Items des PS-CaTE-Fragebogens*

Item-Nr.	n (normal codiert)	n (umcodiert)	p-Wert
1	114	108	0,638
2	113	103	0,357
<u>3</u>	112	108	0,002
4	105	101	0,260
5	108	103	0,047
<u>6</u>	114	109	0,043
<u>7</u>	109	110	0,686
8	110	110	0,095
<u>9</u>	107	107	0,207
<u>10</u>	108	110	0,003
11	109	111	0,133
<u>12</u>	108	107	0,026
<u>13</u>	106	104	0,675
14	103	109	0,617

Unterstrichene Items waren in der umcodierten Version gespiegelt.

Mit p-Werten $< 0,05$ (U-Test nach Mann und Whitney) unterschieden sich fünf Items (Item-Nr. 3, 5, 6, 10 und 12) in beiden Versionen signifikant. Bei den Items 3, 6, 10 und 12 handelte es sich um Items, die in der umcodierten Version des Fragebogens gespiegelt waren. Es lag hier also eine Ja-Sage-Tendenz vor. Item 5 war in beiden Versionen gleich formuliert.

Während p-Werte $< 0,05$ zunächst lediglich einen Unterschied in beiden Versionen ausdrücken, kann anhand der mittleren Ränge der Einzelitems in den jeweiligen Fragebogenversionen festgestellt werden, ob die Befragten eher zu einer Zustimmung oder Ablehnung der Feststellung neigten. Die mittleren Ränge sind in Anhang E dargestellt (für die umcodierten Items wurden die ins Positive

transformierten Werte zur Berechnung der mittleren Ränge verwendet). Sie zeigen, dass die Werte für die normal codierte Fragebogenversion in der Regel höher lagen als in der umcodierten. Lediglich bei Item 9 nahmen die mittleren Ränge der umcodierten Version höhere Werte an als die der normal codierten. Dies lässt den Schluss zu, dass die Befragten mit Ausnahme von Item 9 einer Aussage eher zustimmen, als sie abzulehnen, somit kann man von einer vorhandenen Ja-Sage-Tendenz sprechen.

4.1.3.4 Messung der Zufriedenheit mit der Information

Tab. 4-7 zeigt die Ergebnisse für die vier Subskalen sowie für die Gesamtzufriedenheit des PS-CaTE-Fragebogens. Die itemgenaue Auswertung mit den relativen Antworthäufigkeiten, Medianen und Quartilen ist in Anhang E aufgeführt.

Tab. 4-7 Ergebnisse des PS-CaTE-Fragebogens

	CT	SE	VC	RS	OV
n	197	202	200	217	181
Median	4,00	3,75	3,33	4,00	3,61
Quartile					
25	3,40	3,00	2,67	3,50	3,26
75	4,40	4,25	4,00	5,00	4,21
Minimum	1,40	1,50	1,00	1,00	1,39
Maximum	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00

CT = Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung, SE = Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Wirkungen, VC = Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapieoptionen, RS = Zufriedenheit mit den Informationsquellen, OV = Gesamtzufriedenheit

Die in Tab. 4-7 dargestellten Ergebnisse machen deutlich, dass die befragten Patienten mit der Information zur Krebstherapie insgesamt zufrieden waren. Die höchsten Zufriedenheitswerte konnten in der Subskala Informationsquellen und Information zur Krebsbehandlung erreicht werden. Geringfügig niedrigere Werte

zeigte die Zufriedenheit mit Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Am schlechtesten war die Zufriedenheit mit Informationen zu Vitaminen, pflanzlichen Arzneimitteln und Komplementärmedizin.

4.1.3.5 Informationsquellen

Im zweiten Teil des Zufriedenheitsfragebogens wurde nach den Informationsquellen der Patienten gefragt. Hierbei sollte zwischen allen genutzten (Mehrfachnennung möglich) und der wichtigsten Quelle (Einfachnennung) unterschieden werden. Da die meisten Befragten auch bei der zweiten Frage Mehrfachnennungen vornahmen, werden hier nur die Ergebnisse der genutzten Informationsquellen dargestellt (s. Abb. 4-1).

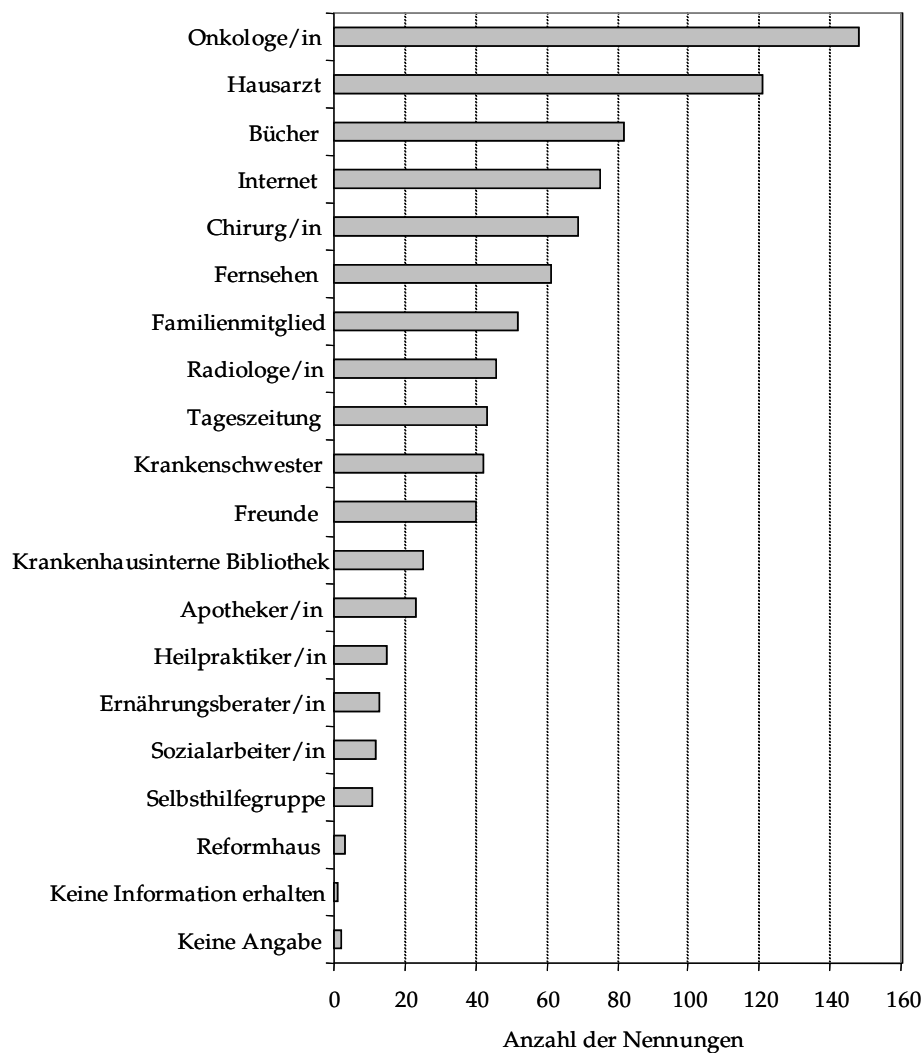


Abb. 4-1 Genutzte Informationsquellen der befragten Patienten (n = 228)

Mit 148 Nennungen ist der Onkologe die von Patienten am meisten genutzte Informationsquelle gefolgt vom Hausarzt. Andere Fachärzte wie Chirurgen und Radiologen werden an Platz 5 bzw. 8 genannt. Der zweithäufigste Bereich der Informationsquellen sind die Medien. Bücher, Internet und Fernsehen sind auf den Plätzen 3, 4 und 6 zu finden. Tageszeitungen und eine krankenhausinterne Patientenbibliothek werden auf dem 9. bzw. 12. Platz geführt. Apotheker spielen mit dem 13. Platz bisher nur eine untergeordnete Rolle als Informationsquelle. Die Ergebnisse der wichtigsten Informationsquellen unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von den hier gezeigten. Sie sind in Anhang E zu finden.

4.1.4 Lebensqualitätsmessung mit dem EQ-5D-Fragebogen

4.1.4.1 Darstellung der Einzelfragen

Da der EQ-5D-Fragebogen nur aus 5 Fragen mit jeweils drei Ausprägungen besteht, ist eine Darstellung mittels Median und Quartilen nicht sinnvoll. Tab. 4-8 zeigt daher die relativen Häufigkeiten der Antworten zu jedem Item.

Tab. 4-8 Ergebnisse des EQ-5D-Fragebogens

Item	n	Keine Probleme	Einige Probleme	Starke Probleme	k. A.
Mobilität	213	68,4 %	25,0 %	0 %	6,6 %
Für sich selbst sorgen	211	82,9 %	8,8 %	0,9 %	7,4 %
Allgemeine Tätigkeiten	212	39,0 %	46,9 %	7,0 %	7,0 %
Schmerz	212	28,1 %	61,8 %	3,1 %	7,0 %
Angst/Depression	213	39,0 %	49,6 %	4,8 %	6,6 %

Die meisten befragten Patienten gaben an, keine Probleme zu haben, für sich selbst zu sorgen. Auch hinsichtlich der Mobilität sagten immerhin 68,4 % der Befragten, dass sie keine Probleme haben, sich zu bewegen. Knapp die Hälfte gab an, dass sie einige Probleme hat, den allgemeinen Tätigkeiten nachzugehen und

mäßig ängstlich bzw. deprimiert ist. Die größten Beeinträchtigungen der Patienten wurden in der Schmerzskala dokumentiert. Hier gaben 61,8 % der Patienten an, mäßige Schmerzen oder körperliche Beschwerden zu haben.

4.1.4.2 Darstellung des Aktuellen Gesundheitszustands

Im zweiten Teil des Fragebogens wurde der Aktuelle Gesundheitszustand mittels einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 erfasst. Im Median lag der Wert in dieser Untersuchung bei 60 mit einer relativ geringen Streuung von 50 (25 %-Quantil) bis 79,5 (75 %-Quantil). Die Ergebnisse sind in Abb. 4-2 dargestellt.

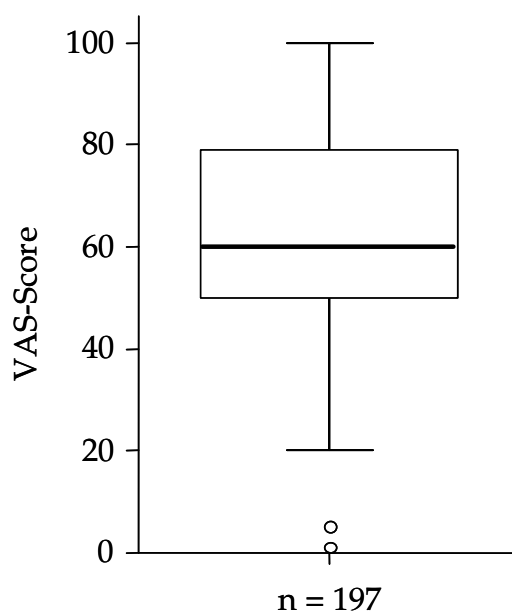


Abb. 4-2 Aktueller Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

4.1.4.3 Darstellung der Nutzwerte nach Dolan

Die fünf Fragen des EQ-5D-Fragebogens können, wie in Kap. 3.1.5.2 beschrieben, außerdem in Nutzwerte umgerechnet werden. Nutzwerte nehmen in der Regel Werte von 0 bis 1 an. In einigen Modellen, so auch in diesem, können jedoch auch negative Nutzwerte erreicht werden. Im Median weist das hier untersuchte Patientenkollektiv einen Nutzwert von 0,725 auf. Die Streuung ist relativ gering mit einem Interquartilsabstand von 0,192. Abb. 4-3 zeigt die Ergebnisse der Nutzwertberechnung als Boxplot.

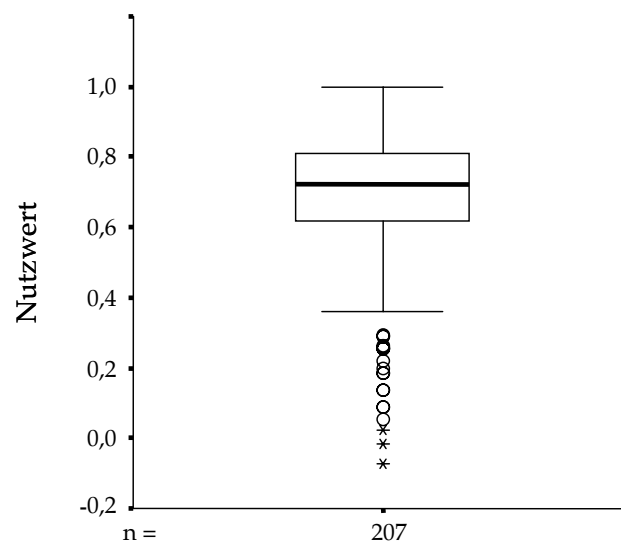


Abb. 4-3 Darstellung der Nutzwerte nach Dolan

4.1.5 Lebensqualitätsmessung mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen

4.1.5.1 Ergebnisse der Subskalen

Tab. 4-9 zeigt die Ergebnisse der **Funktionsskalen** des EORTC QLQ-C30-Fragebogens.

Funktionsskalen können Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei 0 eine schlechte Funktionalität und 100 eine gute darstellt. Im Median war die kognitive Funktionalität bei den Patienten am besten, gefolgt von der physischen Funktionalität. Emotionale Funktionalität, soziale Funktionalität und Rollenfunktion waren in dem hier beobachteten Patientenkollektiv im Median deutlich geringer.

Tab. 4-9 Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

Skala	n	Median	Quartile	Minimum	Maximum
Physische Funktionalität	215	73,33	53,33 86,67	6,67	100,00
Rollenfunktion	214	50,00	33,33 66,67	0	100,00
Emotionale Funktionalität	215	58,33	33,33 75,00	0	100,00
Kognitive Funktionalität	216	83,33	50,00 100,00	0	100,00
Soziale Funktionalität	218	50,00	33,33 83,33	0	100,00

Neben Funktionsskalen können im EORTC QLQ-C30-Fragebogen auch **Symptomskalen** ausgewertet werden. Hier repräsentieren – anders als bei den Funktionsskalen – hohe Werte einen schlechteren Zustand, da sie mit stärkeren Symptomen assoziiert sind. Tab. 4-10 zeigt die Ergebnisse der Symptomskalen.

Die Minima und Maxima aller Skalen sind 0 bzw. 100. Von den im Fragebogen erfassten Symptomen war die Fatigue beim befragten Patientenkollektiv am schwerwiegendsten. Dyspnoe, Schlaflosigkeit, finanzielle Probleme und Schmerz folgten dahinter mit einem Median von 33,33. Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö sowie Nausea und Emesis wurden kaum von den Patienten dokumentiert. Betrachtet man neben dem Median auch die Quartilswerte, so sind Nausea und Emesis die Symptome, die am wenigsten auftraten.

Tab. 4-10 Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

Skala	n	Median	Quartile
Fatigue	213	55,56	33,33 66,67
Nausea und Emesis	221	0	0 16,67
Schmerz	216	33,33	0 62,56
Dyspnoe	219	33,33	0 66,67
Schlaflosigkeit	219	33,33	0 66,67
Appetitverlust	223	0	0 66,67
Obstipation	223	0	0 33,33
Diarrhö	222	0	0 33,33
Finanzielle Probleme	224	33,33	0 66,67

4.1.5.2 Globale Gesundheit

Die Globale Gesundheit, die im EORTC QLQ-C30-Fragebogen durch die Fragen 29 und 30 ermittelt wird, kann analog zu den o.g. Subskalen ebenfalls Werte von 0 bis 100 annehmen. Hierbei repräsentieren hohe Werte einen besseren globalen Gesundheitszustand. Die Globale Gesundheit zeigt Abb. 4-4.

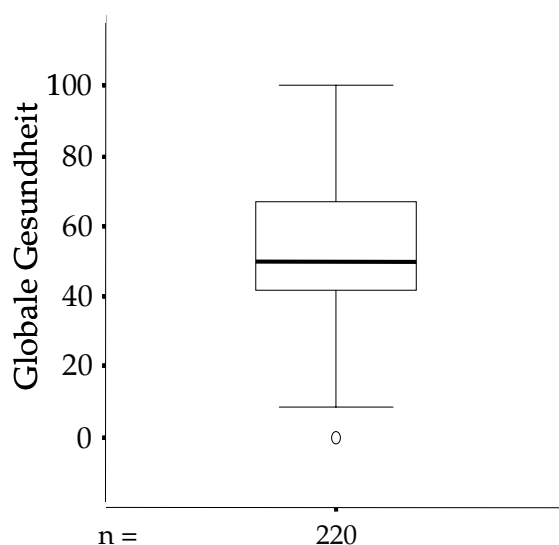


Abb. 4-4 Globale Gesundheit (EORTC QLQ-C30)

Im hier beobachteten Patientenkollektiv lag die mediane Globale Gesundheit bei 50,00, mit einer Streuung von 41,67 (25 %-Quantil) bis 66,67 (75 %-Quantil).

4.1.6 Zusammenhang zwischen Patientenzufriedenheit und Lebensqualität

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Patientenzufriedenheit mit der Information und der Lebensqualität zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen des PS-CaTE- mit den verschiedenen Lebensqualitätsfragebögen durchgeführt. Sämtliche Korrelationskoeffizienten wurden nach Spearman berechnet.

4.1.6.1 Zusammenhang zwischen PS-CaTE- und EQ-5D-Fragebogen

Die Korrelationskoeffizienten der Zusammenhänge zwischen PS-CaTE und EQ-5D als generischem Instrument zur Messung der Lebensqualität zeigt Tab. 4-11. Die grau unterlegten Werte zeigten statistisch signifikante Korrelationen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Tab. 4-11 Korrelationskoeffizienten zwischen dem PS-CaTE- und dem EQ-5D-Fragebogen

	OV	CT	SE	VC	RS
Aktueller Gesundheitszustand	0,097	0,174	0,148	0,131	0,036
Beweglichkeit/Mobilität	-0,031	-0,063	-0,136	0,027	-0,009
Für sich selbst sorgen	0,062	0,038	0,032	0,040	0,064
Allgemeine Tätigkeiten	-0,080	-0,106	-0,106	-0,115	-0,020
Schmerzen	-0,046	-0,092	-0,086	-0,092	0,002
Angst/Niedergeschlagenheit	-0,086	-0,112	-0,089	-0,074	-0,076

CT = Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung, SE = Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Wirkungen, VC = Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapieoptionen, RS = Zufriedenheit mit den Informationsquellen, OV = Gesamtzufriedenheit

Wie Tab. 4-11 zeigt, gab es nur zwei sehr geringe, jedoch signifikante Korrelationen zwischen dem PS-CaTE und dem EQ-5D. Es korrelierten lediglich die Zufriedenheit mit der Information zur Behandlung und zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit dem Aktuellen Gesundheitszustand, wenn man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ansetzt. Wegen multiplen Testens müsste man jedoch eine α -Adjustierung nach Bonferoni vornehmen. Die korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit bei insgesamt 30 Einzeltests beträgt dann 0,17 %. Da kein p -Wert $< 0,0017$ ist, sind die beobachteten Korrelationen insgesamt nicht signifikant. Die genauen Darstellungen der Korrelationskoeffizienten, der zugehörigen p -Werte und der Fallzahl sind in Anhang E zu finden.

Den Zusammenhang der beiden übergeordneten Skalen zeigt Abb. 4-5 exemplarisch als Streudiagramm.

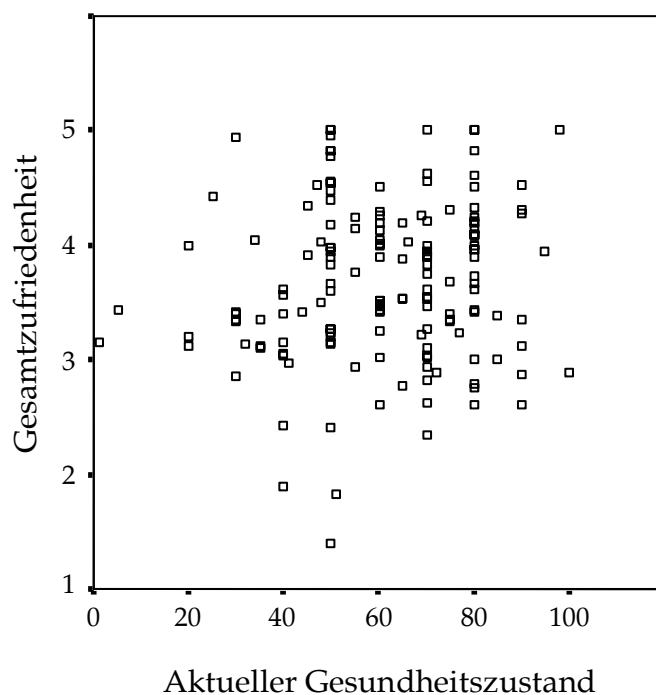


Abb. 4-5 Zusammenhang von Aktuellem Gesundheitszustand (EQ-VAS) und Gesamtzufriedenheit

Analog Abb. 4-5 zeigten auch die Nutzwerte nach Dolan keinerlei Korrelation mit der Gesamtzufriedenheit. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,092 und war mit einem p-Wert von 0,239 ebenfalls nicht statistisch signifikant.

4.1.6.2 Zusammenhang zwischen PS-CaTE- und EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Als zweites Instrument zur Messung der Lebensqualität wurde in dieser Untersuchung der EORTC QLQ-C30 als krebsspezifischer Fragebogen verwendet. Auch hier sind Korrelationen mit der Patientenzufriedenheit vorstellbar. Die Einteilung beider Fragebögen in Global- und Subskalen bietet verschiedene Korrelationsmöglichkeiten. Alle möglichen Korrelationskoeffizienten zwischen den Subskalen des Patientenzufriedenheitsfragebogens und den Subskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt Tab. 4-12. Die grau unterlegten Werte zeigen wiederum statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Die genaue Darstellung inkl. zu Grunde liegender Fallzahl und exaktem p-Wert sind in Anhang E zu finden.

Tab. 4-12 Korrelationskoeffizienten zwischen PS-CaTE- und EORTC QLQ-C30-Fragebogen

	OV	CT	SE	VC	RS
Globale Gesundheit	0,228	0,306	0,208	0,162	0,159
Physische Funktionalität	0,056	0,109	0,157	0,078	-0,011
Rollenfunktion	0,059	0,112	0,087	0,116	-0,006
Emotionale Funktionalität	0,048	0,137	0,054	0,096	0,013
Kognitive Funktionalität	0,149	0,213	0,175	0,078	0,066
Soziale Funktionalität	0,248	0,287	0,223	0,251	0,131
Fatigue	-0,031	-0,087	-0,103	-0,029	0,060
Nausea und Emesis	0,030	0,070	0,030	-0,056	0,051
Schmerzen	-0,092	-0,174	-0,108	-0,025	-0,050
Dyspnoe	-0,131	-0,202	-0,147	-0,134	-0,014
Schlaflosigkeit	-0,040	-0,091	-0,127	-0,034	-0,037
Appetitverlust	-0,071	-0,120	-0,102	-0,089	0,017
Obstipation	-0,051	0,007	0,033	-0,121	-0,012
Diarrhö	-0,001	-0,026	0,009	0,078	0,064
Finanzielle Schwierigkeiten	-0,022	-0,091	-0,083	-0,039	-0,023

Unter den **Funktionsskalen** wies lediglich die Skala Soziale Funktionalität geringe, aber signifikante Korrelation mit den Subskalen und der Gesamtzufriedenheit des PS-CaTE auf. Vereinzelt schwache Korrelationen wie z.B. zwischen der Physischen Funktionalität und der Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren ebenfalls zu beobachten. Im Wesentlichen korrelierten die Funktionsskalen jedoch nicht mit der Patientenzufriedenheit. Unter den **Symptomskalen** waren lediglich schwache Korrelationen zwischen den Symptomen Schmerzen bzw. Dyspnoe und der Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung sowie zwischen Dyspnoe und der Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Wirkungen

festzustellen. Alle anderen Symptomskalen korrelierten nicht mit der Patientenzufriedenheit.

Auch bei diesen Korrelationsanalysen war eine α -Adjustierung nach Bonferoni erforderlich, da wiederum multiple Tests durchgeführt werden. Insgesamt wurden 75 Korrelationen berechnet, sodass das korrigierte α 0,067 % beträgt. Legt man diese Irrtumswahrscheinlichkeit zu Grunde, so erreichten lediglich drei Korrelationen dieses Signifikanzniveau: Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung und Globale Gesundheit, Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung und Soziale Funktionalität sowie Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapien und Soziale Funktionalität.

Abb. 4-6 zeigt exemplarisch den Zusammenhang zwischen Globaler Gesundheit und Gesamtzufriedenheit als Streudiagramm.

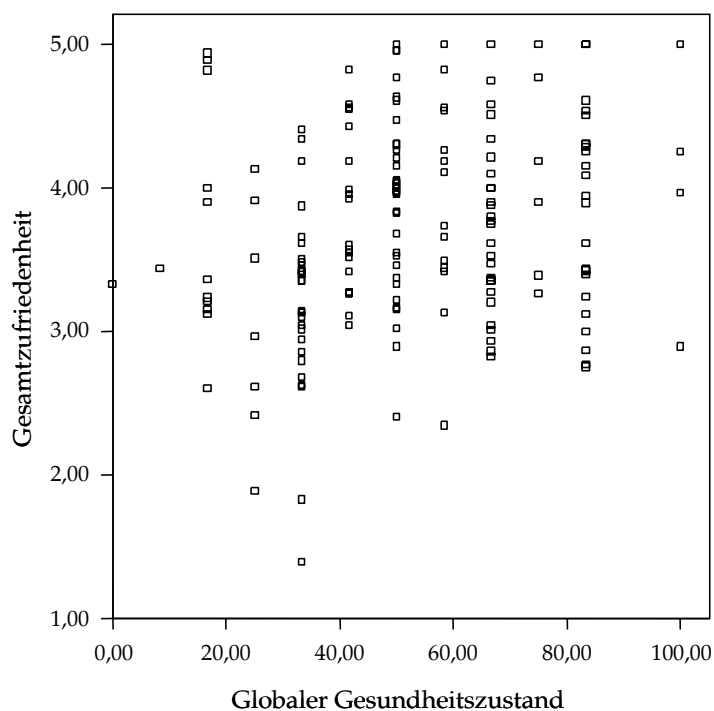


Abb. 4-6 Korrelation von Globaler Gesundheit und Gesamtzufriedenheit

Das Streudiagramm lässt allenfalls eine schwache Korrelation zwischen Globaler Gesundheit und der Gesamtzufriedenheit erkennen, die auch durch den Korrelationskoeffizienten bestätigt wird.

4.1.7 Validierung des EQ-5D-Fragebogens zur Anwendung bei Krebspatienten

Da der EQ-5D-Fragebogen in der Hauptphase der Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen als Messinstrument zur Bestimmung der Lebensqualität eingesetzt wurde, wurde in der vorliegenden Untersuchung analysiert, in wie weit der EQ-5D bei Krebspatienten anwendbar ist. Zu diesem Zweck wurde er parallel zum EORTC QLQ-C30, einem krebsspezifischen Messinstrument, ausgegeben und auf Zusammenhänge geprüft. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

4.1.7.1 Zusammenhang zwischen EQ-5D- und EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Wie bei den Korrelationsanalysen zwischen der Patientenzufriedenheit und der Lebensqualität können auch hier Subskalen und Globalskalen verglichen werden. Tab. 4-13 zeigt die Korrelationskoeffizienten sämtlicher Skalen der beiden Instrumente. Grau unterlegte Korrelationskoeffizienten wiesen einen p-Wert $< \alpha' = 0,00056$ auf (s. Kap.3.1.6.4). Die genaue Darstellung inkl. zu Grunde liegender Fallzahl und exaktem p-Wert sind in Anhang E zu finden.

Tab. 4-13 Korrelationskoeffizienten des EQ-5D mit dem EORTC QLQ-C30

	EQ-5D- VAS	MO	SC	UA	PA	AD
Globale Gesundheit	0,675	-0,316	-0,143	-0,501	-0,401	-0,330
Physische Funktionalität	0,600	-0,565	-0,379	-0,573	-0,433	-0,152
Rollenfunktion	0,558	-0,388	-0,313	-0,578	-0,416	-0,208
Emotionale Funktionalität	0,466	-0,236	-0,243	-0,295	-0,399	-0,657
Kognitive Funktionalität	0,394	-0,328	-0,142	-0,247	-0,319	-0,422
Soziale Funktionalität	0,442	-0,304	-0,149	-0,476	-0,339	-0,324
Fatigue	-0,581	0,438	0,330	0,445	0,404	0,274
Nausea und Emesis	-0,288	0,162	0,149	0,188	0,218	0,230
Schmerzen	-0,459	0,414	0,289	0,378	0,624	0,325
Dyspnoe	-0,367	0,265	0,129	0,338	0,267	0,232
Schlaflosigkeit	-0,232	0,119	0,047	0,237	0,304	0,403
Appetitverlust	-0,424	0,266	0,161	0,285	0,180	0,208
Obstipation	-0,121	0,042	0,105	-0,011	0,070	0,134
Diarrhö	-0,098	-0,015	-0,003	0,066	0,132	0,179
Finanzielle Schwierigkeiten	-0,225	0,212	0,219	0,254	0,136	0,257

In Abb. 4-7 sind die Ergebnisse der Korrelation zwischen Globaler Gesundheit (EORTC QLQ-C30) und dem aktuellen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) beispielhaft graphisch dargestellt. Es lässt sich ein linearer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,675 mit einem p-Wert < 0,001 erkennen.

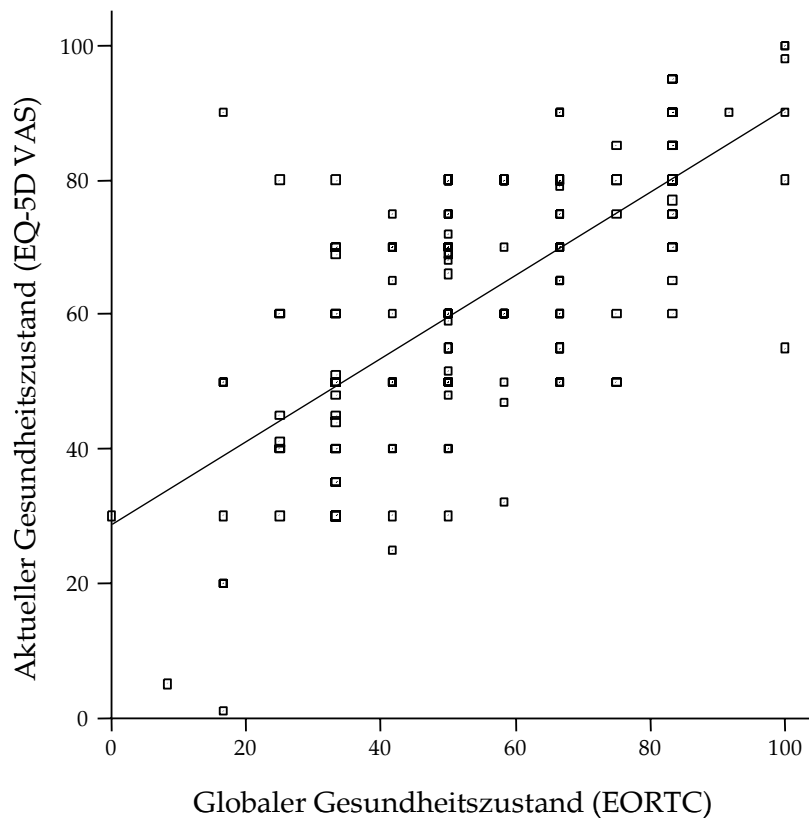


Abb. 4-7 Korrelation der Globalen Gesundheit (EORTC QLQ-C30) mit dem aktuellen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Einen ähnlichen linearen Zusammenhang erhält man auch bei der Korrelation der Globalen Gesundheit mit den Nutzwerten nach Dolan. Hier betrug der Korrelationskoeffizient 0,546 bei einem p-Wert $< 0,001$ und drückt somit ebenfalls eine mittlere Korrelation aus.

Wie Tab. 4-13 deutlich macht, zeigten die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und der Aktuelle Gesundheitszustand des EQ-5D allesamt signifikante Korrelationen von mittlerer Stärke. Am stärksten korrelierte die Physische Funktionalität mit dem Aktuellen Gesundheitszustand. Von den Symptomskalen korrelierten nur die Symptome Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö nicht mit dem Aktuellen Gesundheitszustand. Den höchsten Korrelationskoeffizienten wies der Zusammenhang zwischen Fatigue und Aktuellem Gesundheitszustand auf.

Vergleicht man die Subskalen des EORTC QLQ-C30 mit den Einzelitems des EQ-5D, so findet man den stärksten Zusammenhang zwischen der Emotionalen Funktionalität und dem Item „Angst/Niedergeschlagenheit“, gefolgt von der Korrelation beider Schmerzskalen bzw. -items. Nausea und Emesis, Obstipation und Diarrhö scheinen am wenigsten durch den EQ-5D-Bogen erfasst zu werden.

Insgesamt ist der p-Wert bei vielen Tests niedriger als das nach Bonferoni adjustierte α' , sodass man davon ausgehen kann, dass beide Bögen in dem, was sie messen, vergleichbar sind.

4.2 Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten

4.2.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Da die Rekrutierung der Patienten der Kontrollgruppe langsamer verlief, als die der Interventionsgruppe, liegen dieser Auswertung 26 Kontroll- und 50 Interventionspatienten zu Grunde. Tab. 4-14 zeigt die ausführlichen soziodemographischen Eigenschaften des Patientenkollektivs der Hauptphase. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe betrug 57,6 Jahre (SD = 9,96; Minimum = 33, Maximum = 70 Jahre), das mittlere Alter der Interventionsgruppe 49,6 Jahre (SD = 11,2; Minimum = 24, Maximum = 70 Jahre). Somit waren die Patienten der Interventionsgruppe im Mittel 8 Jahre jünger als die der Kontrollgruppe.

Tab. 4-14 Charakteristika des Patientenkollektivs

Charakteristikum		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
		n	%	n	%
Geschlecht	Weiblich	25	96,2	50	100
	Männlich	1	3,8	0	0
Tumor-entität	Mammakarzinom	24	92,3	47	94,0
	Ovarialkarzinom	2	7,7	3	6,0
Therapie	EC	5	19,2	10	20,0
	FEC	5	19,2	15	30,0
	EC-T	0	0	8	16,0
	EC-Doc	2	7,7	7	14,0
	EC-T (neoadj.)	0	0	1	2,0
	EC-Doc (neoadj.)	0	0	1	2,0
	AC	3	11,5	0	0
	FEC-Doc	0	0	2	4,0
	PC	2	7,7	3	6,0
	k. A.	9	34,6	3	6,0

Fortsetzung Tab. 4-14

Charakteristikum		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
		n	%	n	%
Therapieort	Ambulant bei niedergelassenem Onkologen	11	42,3	2	4,0
	Ambulant im Krankenhaus	15	57,7	48	96,0
Familien- stand	Verheiratet/Partner	20	76,9	43	86,0
	Alleinstehend	1	3,8	3	6,0
	Geschieden	2	7,7	4	8,0
	Verwitwet	2	7,7	0	0
	k. A.	1	3,8	0	0
Wohn- situation	Alleine	4	15,4	5	10,0
	Mit Familie/Partner	21	80,8	45	90,0
	k. A.	1	3,8	0	0
Ausbildung	Volksschule	5	19,2	3	6,0
	Hauptschule	3	11,5	6	12,0
	Realschule	3	11,5	17	34,0
	Gymnasium	1	3,8	7	14,0
	Lehre	6	23,1	7	14,0
	Meisterschule	2	7,7	0	0
	Fachhochschule	2	7,7	1	2,0
	Hochschule	1	3,8	6	12,0
	Höherer univ. Abschluss	1	3,8	3	6,0
	k. A.	2	7,7	0	0

Fortsetzung Tab. 4-14

Charakteristikum		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
		n	%	n	%
Beruf	Hausfrau/-mann	6	23,1	10	20,0
	Beamter	2	7,7	2	4,0
	Rentner	9	34,6	8	16,0
	Angestellter	4	15,4	25	50,0
	Selbständiger	1	3,8	4	8,0
	Arbeiter	2	7,7	0	0
	Handwerker	0	0	0	0
	k. A.	2	7,7	1	2,0
Selbsthilfe- gruppe	Ja	1	3,8	1	2,0
	Nein	24	92,3	49	98,0
	k. A.	1	3,8	0	0

k. A. = keine Angabe

4.2.2 Auswertung des primären Endpunkts

Als primärer Endpunkt wurde die *Complete Response* Emesis in Kontroll- und Interventionsgruppe berechnet (s. Kap. 3.2.8.1). Abb. 4-8 zeigt zyklenweise den Anteil Patienten jeder Gruppe, die eine *Complete Response* Emesis hatten.

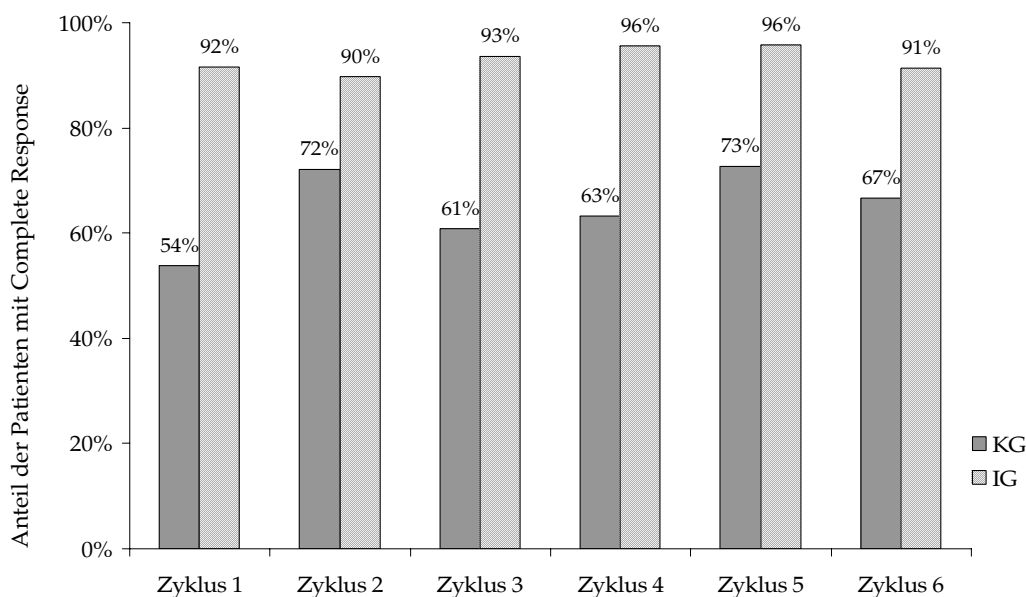


Abb. 4-8 Anteil der Patienten mit einer Complete Response Emesis

Die Abbildung zeigt, dass in der Interventionsgruppe deutlich mehr Patienten eine *Complete Response* hatten als in der Kontrollgruppe. Der Anteil betrug in jedem Zyklus $\geq 90\%$. Die longitudinale Auswertung mittels der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner zeigte eine hoch signifikante Erhöhung der *Complete Response* in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p_2 = 0,003$).

Gemäß dem in Kap. 3.2.9.1 erläuterten Entscheidungsalgorithmus muss die Nullhypothese der Studie somit abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen werden, da $p_2 < 0,06$ ist.

Betrachtet man die *Complete Response* Emesis zyklweise, so zeigt sich, dass der Betreuungseffekt mit Ausnahme des zweiten Zyklus vor allem zu Beginn der Therapie deutlich wird. Beim fünften und sechsten Zyklus unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht mehr signifikant voneinander, was jedoch vor allem auf die geringere Zahl an Patienten, die einen fünften und sechsten Zyklus Chemotherapie erhielten, zurückgeführt werden kann ($p_{\text{Zyklus 1}} < 0,001$, $p_{\text{Zyklus 2}} = 0,092$, $p_{\text{Zyklus 3}} = 0,002$, $p_{\text{Zyklus 4}} = 0,002$, $p_{\text{Zyklus 5}} = 0,082$, $p_{\text{Zyklus 6}} = 0,121$,

Exakt-Test nach Fisher). Eine Tabelle mit den Einzeldaten ist in Anhang F zu finden.

4.2.3 Auswertung der sekundären Endpunkte

4.2.3.1 Nausea und Emesis

Neben der CR Emesis als primärer Endpunkt wurden als sekundäre Endpunkte auch andere Ergebnisdarstellungen der Emesis sowie der Schweregrad der Nausea untersucht.

Klassifizierung nach Sigsgaard et al.

Die Ergebnisse dargestellt mit Hilfe des **Klassifizierungssystems nach Sigsgaard** (s. Kap. 3.2.8.1) zeigt Tab. 4-15. Angegeben sind die relativen Häufigkeiten der einzelnen Schweregrade im jeweiligen Zyklus

Tab. 4-15 Klassifizierung der Emesis nach Sigsgaard et al.

		Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6
KG	n	26	25	23	19	11	9
	CR	53,8 %	72,0 %	60,9 %	63,2 %	72,7 %	66,7 %
	MR	11,5 %	4,0 %	13,0 %	21,1 %	18,2 %	22,2 %
	mR	23,1 %	8,0 %	17,4 %	10,5 %	9,1 %	0 %
	F	11,5 %	16,0 %	8,7 %	5,3 %	0 %	11,1 %
IG	n	48	49	46	45	24	23
	CR	91,7 %	89,8 %	93,5 %	95,6 %	95,8 %	91,3 %
	MR	4,2 %	6,1 %	4,3 %	2,2 %	0 %	0 %
	mR	0 %	4,1 %	2,2 %	2,2 %	0 %	4,3 %
	F	4,2 %	0 %	0 %	0 %	4,2 %	4,3 %

Auch bei dieser Endpunktbeurteilung der Emesis zeigt sich die Überlegenheit der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner lieferte ebenfalls ein hoch signifikantes Ergebnis

($p=0,003$). Auch der zyklusweise Vergleich der beiden Gruppen zeigt ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung des primären Endpunktes, wobei hier jedoch auch der zweite Zyklus signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigt ($p_{\text{Zyklus 1}} < 0,001$, $p_{\text{Zyklus 2}} = 0,031$, $p_{\text{Zyklus 3}} = 0,001$, $p_{\text{Zyklus 4}} = 0,001$, $p_{\text{Zyklus 5}} = 0,062$, $p_{\text{Zyklus 6}} = 0,111$, U-Test nach Mann und Whitney). Die Lage- und Streumaße für die jeweiligen Zyklen der Chemotherapie sind in Anhang F dargestellt.

Schweregrad der akuten und verzögerten Emesis

Zur Beurteilung des Schweregrad der akuten und verzögerten Emesis wurde der mittlere Summenscore der emetischen Ereignisse in einem Zyklus berechnet (Abb. 4-9). Patienten der Kontrollgruppe hatten im Median keine akute Emesis, jedoch 0,3 verzögerte emetische Ereignisse pro Behandlungszyklus (25 %-Quantil = 0; 75 %-Quantil = 0,63 bzw. 0,85). In der Interventionsgruppe betrug beide Mediane sowie sämtliche Quartile 0.

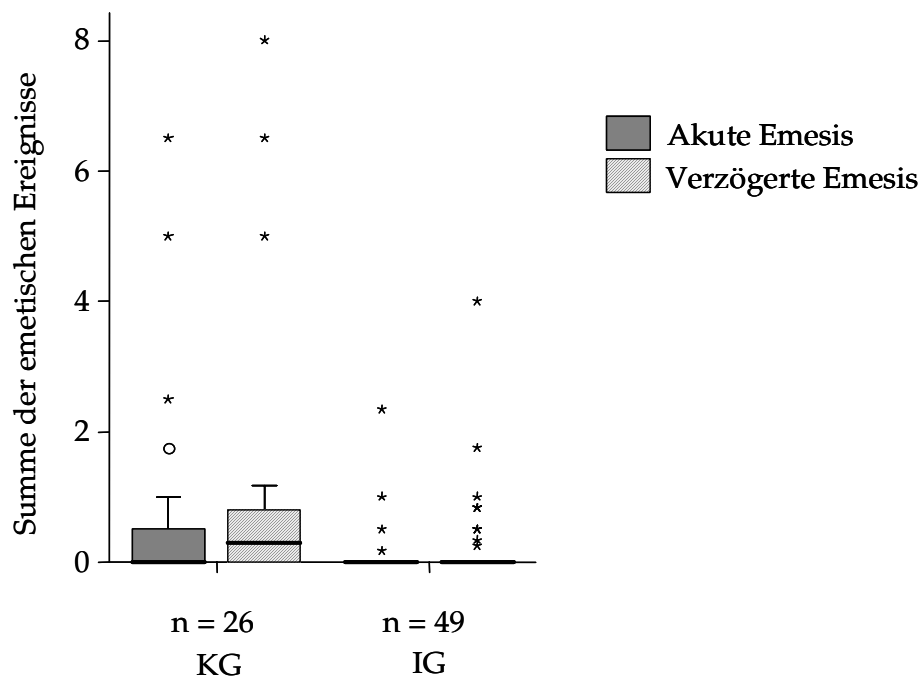


Abb. 4-9 Schweregrad der akuten und verzögerten Emesis pro Zyklus

Der U-Test nach Mann und Whitney zeigte für beide Phasen signifikante Vorteile der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ($p_{\text{akut}} < 0,001$; $p_{\text{verz.}} = 0,001$). Die zyklensweise Darstellung des Schweregrads der akuten und verzögerten Emesis ist in Anhang F zu finden.

Schweregrad der akuten und verzögerten Nausea

Zur Beurteilung des Schweregrads der akuten und verzögerten Nausea wurden die Summen der einzelnen Schweregrade der Nausea pro beobachteten Zyklus berechnet (Abb. 4-10).

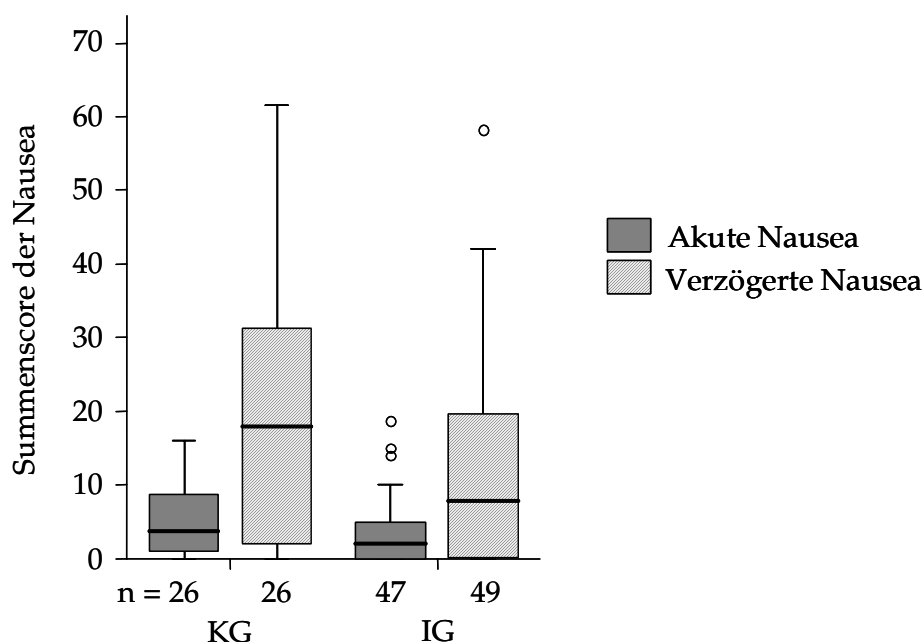


Abb. 4-10 Schweregrad der akuten und verzögerten Nausea pro Zyklus

Die Ergebnisse zeigen eine Tendenz zur Verbesserung der akuten und verzögerten Nausea für die Patienten der Interventionsgruppe. Die Mediane und die oberen Quartile lagen sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase unterhalb der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe war in beiden Phasen jedoch nicht statistisch signifikant.

($p_{\text{akut}} = 0,087$; $p_{\text{verz.}} = 0,108$). Die zyklische Darstellung des Schweregrads der akuten und verzögerten Nausea ist in Anhang F zu finden.

4.2.3.2 Generische Lebensqualität (EQ-5D)

Tab. 4-16 zeigt die relativen Häufigkeiten der im ersten Fragebogenteil gegebenen Antworten in Kontroll- und Interventionsgruppe für die Zeitpunkte t_0 , t_1 und t_2 .

Tab. 4-16 Relative Häufigkeiten der Antworten in den fünf Dimensionen des EQ-5D

		Kontrollgruppe			Interventionsgruppe		
		t_0	t_1	t_2	t_0	t_1	t_2
	n	24	23	16	48	47	42
Mobilität	0	91,7 %	82,6 %	81,3 %	87,5 %	87,2 %	95,2 %
	1	8,3 %	17,4 %	18,8 %	12,5 %	12,8 %	4,8 %
	2	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Für sich selbst sorgen	0	100,0 %	95,7 %	100,0 %	85,4 %	97,9 %	97,6 %
	1	0 %	4,3 %	0 %	14,6 %	2,1 %	2,4 %
	2	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Allgemeine Tätigkeiten	0	54,2 %	43,5 %	37,5 %	60,4 %	53,2 %	57,1 %
	1	45,8 %	56,5 %	62,5 %	35,4 %	42,6 %	42,9 %
	2	0 %	0 %	0 %	4,2 %	4,3 %	0 %
Schmerzen	0	54,2 %	39,1 %	25,0 %	45,8 %	46,8 %	46,3 %
	1	45,8 %	56,5 %	75,0 %	52,1 %	53,2 %	48,8 %
	2	0 %	4,3 %	0 %	2,1 %	0 %	4,9 %
Angst	0	45,8 %	60,9 %	62,5 %	58,3 %	59,6 %	80,5 %
	1	50,0 %	38,1 %	37,5 %	37,5 %	40,4 %	19,5 %
	2	4,2 %	0 %	0 %	4,2 %	0 %	0 %

0 = keine Probleme, 1 = einige Probleme, 2 = starke Probleme

Vor Beginn der Therapie zeigten beide Gruppen ähnliche Ergebnisse. Die größten Probleme wurden bei der Angst-, der Schmerz-, und der Allgemeine Tätigkeiten-Skala dokumentiert. Die beiden anderen Skalen zeigten kaum Einschränkungen. Im Verlauf zeigte die Kontrollgruppe bei der Mobilität, den „Allgemeinen Tätigkeiten“ und den Schmerzen eine stetige Verschlechterung. In der

Interventionsgruppe blieb die Mobilität zunächst stabil und verbesserte sich zum letzten Messpunkt hin. Die Werte der Schmerz-Skala blieben über den gesamten Zeitraum stabil, die „Allgemeinen Aktivitäten“ verschlechterten sich zunächst leicht, zeigten aber zum letzten Messzeitpunkt hin wieder bessere Werte. „Für sich selbst sorgen“ blieb in der Kontrollgruppe bei hohen Werten stabil, während die Interventionsgruppe mit leicht niedrigeren Werten startete, dann jedoch ähnlich hohe Werte wie die Kontrollgruppe erreichte. Die Werte der Angstskala verbesserten sich in der Kontrollgruppe stetig, während sie in der Interventionsgruppe zunächst stabil blieben und erst zum letzten Messzeitpunkt eine deutliche Verbesserung zeigten.

Abb. 4-11 zeigt die Veränderungen im Aktuellen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zwischen t_0 und t_1 für Kontroll- und Interventionsgruppe als Boxplot.

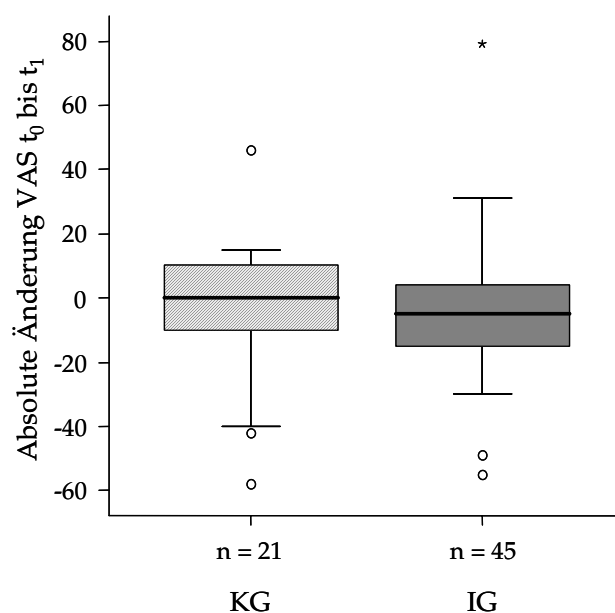


Abb. 4-11 Veränderungen des Aktuellen Gesundheitszustand zwischen t_0 und t_1

Während sich die Kontrollgruppe im Median nicht veränderte, verschlechterte sich der Aktuelle Gesundheitszustand der Patienten der Interventionsgruppe in der ersten Beobachtungsphase um fünf Punkte bei vergleichbarer Streuung. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,599$, Mann-Whitney U).

Abb. 4-12 zeigt Veränderungen im Aktuellen Gesundheitszustand zwischen t_0 und t_2 für Kontroll- und Interventionsgruppe als Boxplot.

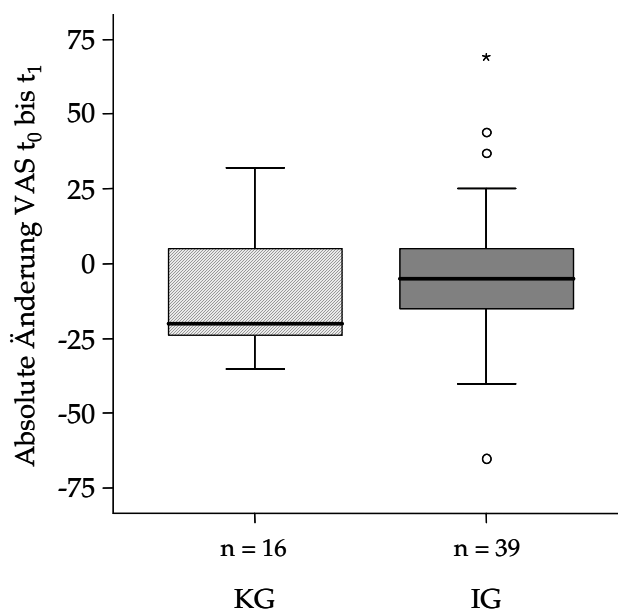


Abb. 4-12 Veränderungen des Aktuellen Gesundheitszustand zwischen t_0 und t_2

Im gesamten Beobachtungszeitraum verschlechterte sich der Aktuelle Gesundheitszustand der Kontrollgruppe im Median um 20, der Median der Interventionsgruppe allerdings nur um fünf Punkte. Aufgrund der größeren Streuung der Daten und der geringeren Zahl an Patienten in der Kontrollgruppe war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,285$, Mann-Whitney U). Die longitudinale Auswertung mit Hilfe der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner zeigte ebenfalls, dass der gemessene Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war ($p = 0,929$). Die absoluten Werte des Aktuellen Gesundheitszustands an t_0 , t_1 und t_2 sind in Anhang F dargestellt.

Nutzwerte nach Dolan

Wie in Kap. 3.1.5.2 beschrieben, lassen sich aus dem ersten Teil des EQ-5D-Fragebogens zusätzlich Nutzwerte berechnen. Die Veränderung der Nutzwerte im ersten Beobachtungszeitraum zeigt Abb. 4-13.

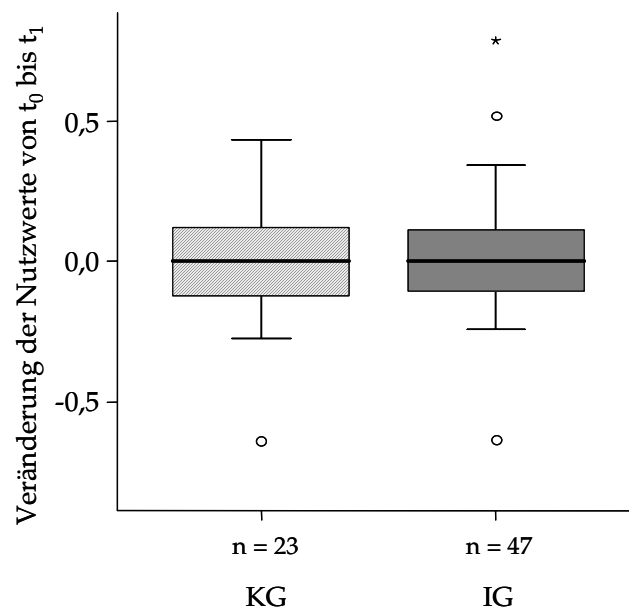


Abb. 4-13 Veränderung der Nutzwerte von t_0 bis t_1

Die Nutzwerte beider Gruppen blieben im Median über den ersten Beobachtungszeitraum stabil und unterschieden sich bei ähnlicher Streuung nicht signifikant voneinander ($p = 0,369$).

Abb. 4-14 zeigt die Veränderung der Nutzwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum.

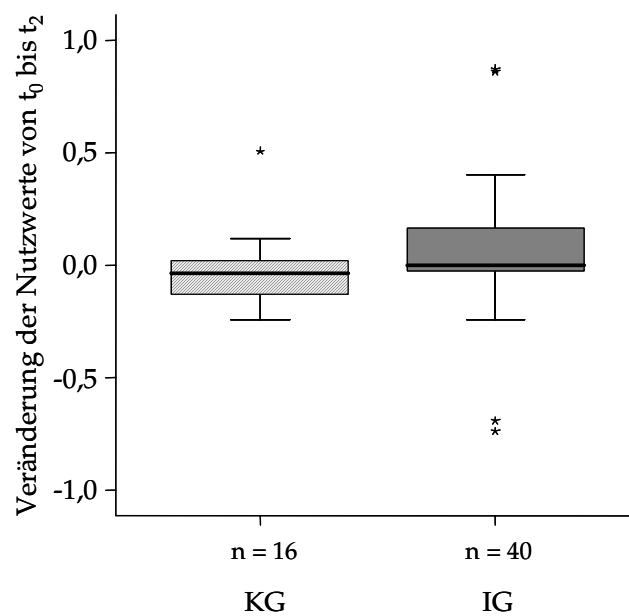


Abb. 4-14 Veränderung der Nutzwerte von t_0 bis t_2

Über den gesamten Beobachtungszeitraum verschlechterte sich der Median der Nutzwerte in der Kontrollgruppe um 0,0345, während er in der Interventionsgruppe konstant blieb. Obwohl die Streuung in beiden Gruppen relativ gering war, war der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,090$, Mann-Whitney U). Die longitudinale Auswertung zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,110$, Brunner). Die absoluten Nutzwerte an t_0 , t_1 und t_2 sind in Anhang F dargestellt.

4.2.3.3 Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Globale Gesundheit und Funktionalitätsskalen

Tab. 4-17 zeigt die Lage- und Streumaße der absoluten Differenzen der Werte der Globalen Gesundheit (GH) und der Funktionalitätsskalen vom ersten bis zum zweiten Messpunkt (t_1-t_0) mit den dazugehörigen p-Werten aus dem U-Test nach Mann und Whitney. Positive Werte entsprechen hierbei einer Verbesserung zum Ausgangsmesspunkt, negative einer Verschlechterung.

Nur im Fall der Globalen Gesundheit war der beobachtete Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant. Während die Globale Gesundheit der Kontrollgruppe im Median abnahm, blieben die Werte der Interventionsgruppe stabil.

Bei der Emotionalen Funktionalität (EF) zeigte sich im Median zwar eine Verbesserung der Interventionsgruppe, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant, da die Werte stark streuen. Bei den übrigen Funktionalitätsskalen blieben die Werte über den ersten Beobachtungszeitraum stabil. Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe ließen sich nicht feststellen.

Tab. 4-17 Veränderungen der Globalen Gesundheit und der Funktionalitätsskalen von t_0 bis t_1

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Globale Gesundheit	25	-8,33	-33,33 0,00	49	0	-16,67 8,33	0,021
Physische Funktionalität	23	0	-20,00 0	47	0	-13,33 6,67	0,427
Rollenfunktion	23	0	-50,00 0	47	0	-33,33 16,67	0,316
Emotionale Funktionalität	23	0	-8,33 41,67	47	8,33	-8,33 25,00	0,860
Kognitive Funktionalität	24	0	-16,67 0	48	0	-29,17 0	0,941
Soziale Funktionalität	24	0	-29,17 0	48	0	-16,67 16,67	0,051

Tab. 4-18 zeigt die Veränderungen der Globalen Gesundheit und der Funktionalitätsskalen vom ersten bis zum dritten Messpunkt (t_2-t_0).

Für die Globale Gesundheit blieben die Werte der Interventionsgruppe im Median stabil, während die Werte der Kontrollgruppe im Median um 16,67 abnehmen. Zwar war dieser Unterschied größer als im ersten Beobachtungszeitraum, jedoch möglicherweise aufgrund der Streuung und der geringeren Patientenzahl nicht signifikant.

Auch bei der Physischen Funktionalität wies die Interventionsgruppe im Median keine Veränderung zum Ausgangswert auf, während sich die Kontrollgruppe leicht verschlechterte. Bei der Rollenfunktion und der Sozialen Funktionalität blieben beide Gruppen im Median stabil. Bei der Emotionalen Funktionalität verschlechterten sich beide Gruppen im Median etwa gleich, während sich bei der Kognitiven Funktionalität im Median bessere Werte in der Kontrollgruppe fanden.

Sämtliche hier beschriebenen Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Tab. 4-18 Veränderungen der Globalen Gesundheit und der Funktionalitätsskalen von t_0 bis t_2

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Globale Gesundheit	18	-16,67	-35,42 10,42	44	0	-16,67 14,58	0,103
Physische Funktionalität	18	-3,33	-33,33 10,00	41	0	-10,00 10,00	0,228
Rollenfunktion	15	0	-50,00 16,67	44	0	-29,17 16,67	0,207
Emotionale Funktionalität	17	-63,67	-80,96 -18,33	44	-64,29	-81,52 -47,25	0,504
Kognitive Funktionalität	18	0	-33,33 16,67	44	-16,67	-16,67 0	0,307
Soziale Funktionalität	18	0	-37,50 20,83	44	0	-16,67 16,67	0,505

Die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner zeigte für keine Skala einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Die p-Werte zeigt Tab. 4-19.

Tab. 4-19 p-Werte der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner für die Globale Gesundheit und die Funktionalitätsskalen des EORTC QLQ-C30

Skala	p-Wert
Globale Gesundheit	0,116
Physische Funktionalität	0,198
Rollenfunktion	0,220
Emotionale Funktionalität	0,143
Kognitive Funktionalität	0,884
Soziale Funktionalität	0,096

Symptomskalen

Tab. 4-20 zeigt die Lage- und Streumaße der absoluten Differenzen der Werte der Symptomskalen vom ersten bis zum zweiten Messpunkt (t_1-t_0) mit den dazugehörigen p-Werten aus dem U-Test nach Mann und Whitney. Positive Werte entsprechen hierbei einer Verschlechterung zum Ausgangsmesspunkt, negative einer Verbesserung.

Zwei der Symptomskalen zeigten signifikante Vorteile für die Interventionsgruppe: die Schmerz- und die Appetitmangel-Skala. Zwar war im Falle der Schmerz-Skala der Median in beiden Gruppen gleich, jedoch unterschied sich die Streuung maßgeblich voneinander. Bei der Appetitmangel-Skala blieb die Interventionsgruppe stabil, während die Kontrollgruppe sich um 33,33 Punkte verschlechterte.

Die anderen Symptomskalen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man nur die Mediane, so zeigte auch die Fatigue-Skala tendenzielle Verbesserungen in der Interventionsgruppe. Nimmt man auch die Quartile hinzu, gilt dies auch für die Nausea und Emesis-, Schlaflosigkeit- und die Finanzielle Schwierigkeiten-Skala. Bei den übrigen Skalen waren die Lage- und Streuungsmaße der Kontroll- bzw. Interventionsgruppe gleich.

Tab. 4-20 Veränderungen der Symptomskalen von t_0 bis t_1

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Fatigue	22	22,22	0 47,22	49	11,11	0 44,44	0,385
Nausea/Emesis	25	16,67	0 58,33	49	16,67	0 16,67	0,111
Schmerz	24	0	0 33,33	49	0	-33,33 0	< 0,001
Dyspnoe	21	0	0 33,33	49	0	0 33,33	0,245
Schlaflosigkeit	24	0	0 25,00	48	0	-33,33 0	0,531
Appetitmangel	25	33,33	0 66,67	49	0	0 33,33	0,012
Obstipation	24	0	0 33,33	48	0	0 33,33	0,308
Diarrhö	25	0	0 0	49	0	0 0	0,924
Finanzielle Schwierigkeiten	25	0	0 33,33	47	0	0 0	0,059

Tab. 4-21 zeigt die Veränderung der Symptomskalen über den gesamten Beobachtungszeitraum (t_2-t_0).

Tab. 4-21 Veränderungen der Symptomskalen von t_0 bis t_2

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Fatigue	18	22,22	-2,78 58,33	44	16,67	0 33,33	0,446
Nausea/Emesis	18	33,33	12,50 50,00	44	16,67	0 33,33	0,012
Schmerz	17	0	-16,67 25,00	42	-8,33	-33,33 16,67	0,150
Dyspnoe	16	33,33	0 66,67	44	16,67	0 33,33	0,352
Schlaflosigkeit	17	0	-16,67 33,33	44	0	-33,33 33,33	0,398
Appetitmangel	18	50,00	0 100,00	44	0	-25,00 33,33	0,013
Obstipation	18	33,33	0 66,67	44	0	0 33,33	0,344
Diarrhö	18	0	0 0	44	0	0 0	0,716
Finanzielle Schwierigkeiten	17	0	0 33,33	42	0	0 0	0,544

Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten die Nausea und Emesis- sowie die Appetitmangel-Skala signifikante Vorteile für die Interventionsgruppe. Alle anderen beobachteten Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, es ließen sich jedoch ebenfalls tendenzielle Veränderungen feststellen. So zeigte die Interventionsgruppe im Median in der Fatigue-, der Schmerz-, der Dyspnoe- und der Obstipation-Skala bessere Werte als die Kontrollgruppe. Betrachtet man auch die Quartile, so beobachtet man hinsichtlich der Schlaflosigkeit- und der Finanzielle Schwierigkeiten-Skala eine Verbesserung zu Gunsten der

Interventionsgruppe. In der Diarrhö-Skala unterschieden sich beide Gruppen weder im Median noch in den Quartilen.

Die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner zeigte für die Schmerz- und die Appetitmangel-Skala einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Die p-Werte zeigt Tab. 4-22.

Tab. 4-22 p-Werte der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Skala	p-Wert
Fatigue	0,426
Nausea/Emesis	0,107
Schmerz	0,023
Dyspnoe	0,725
Schlaflosigkeit	0,487
Appetitmangel	0,009
Obstipation	0,223
Diarrhö	0,989
Finanzielle Schwierigkeiten	0,220

In Anhang F sind zusätzlich die Verläufe der Mediane der Skalen über alle drei Messpunkte sowie die in Tab. 4-17 und 4-18 sowie Tab. 4-20 und 4-21 gezeigten Daten als Boxplots dargestellt. Durch die Darstellung der Mediane der absoluten Werte und der Mediane der Differenzen der absoluten Werte können sich auf den ersten Blick widersprüchlich erscheinende Werte ergeben. Rechnerisch sind diese Unterschiede jedoch möglich.

4.2.3.4 Patientenzufriedenheit mit der Information

Die Patientenzufriedenheit mit der Information wurde zu Beginn und am Ende der Therapie erhoben. Die Ergebnisse der beiden Messpunkte sind als Boxplots in Abb. 4-15 und Abb. 4-16 dargestellt.

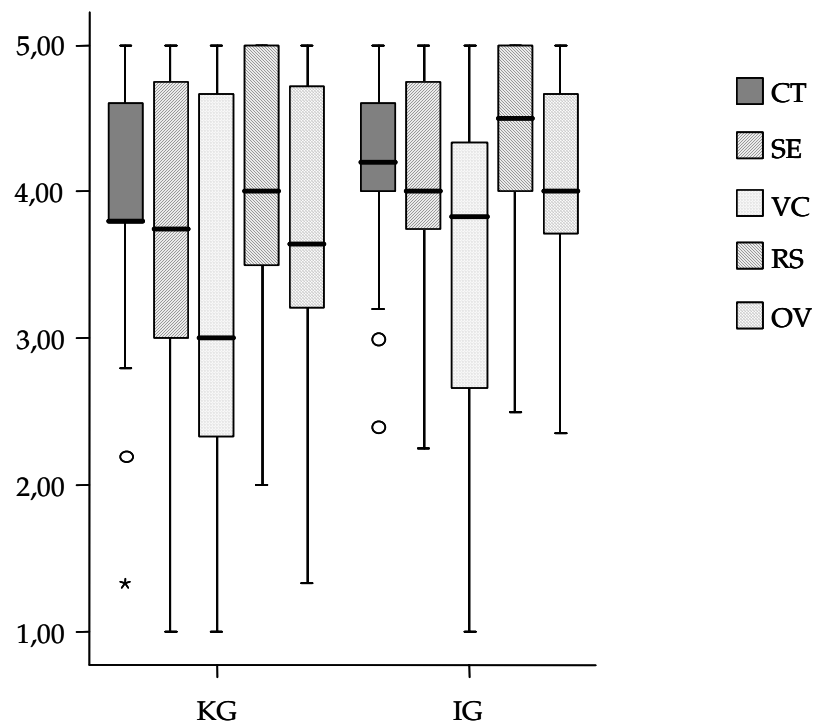


Abb. 4-15 Patientenzufriedenheit mit der Information am Messpunkt t_0

Man erkennt, dass sowohl Kontroll- als auch Interventionsgruppe mit relativ hohen Zufriedenheitswerten die Therapie begannen. Dabei sieht man, dass in der Kontrollgruppe die Zufriedenheit mit der Information zur komplementären Therapie am schlechtesten bewertet wurde. Die Streuung war jedoch bei allen Skalen sehr groß. Die Interventionsgruppe zeigte im Median zu Beginn der Therapie leicht höhere Zufriedenheiten als die Kontrollgruppe, jedoch streuten auch hier die Daten über einen großen Bereich. Die Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapieoptionen zeigte wiederum die schlechtesten Werte, jedoch deutlich bessere als in der Kontrollgruppe. Die

Unterschiede in allen Skalen waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p_{CT} = 0,144$, $p_{SE} = 0,235$, $p_{VC} = 0,593$, $p_{RS} = 0,163$, $p_{OV} = 0,129$).

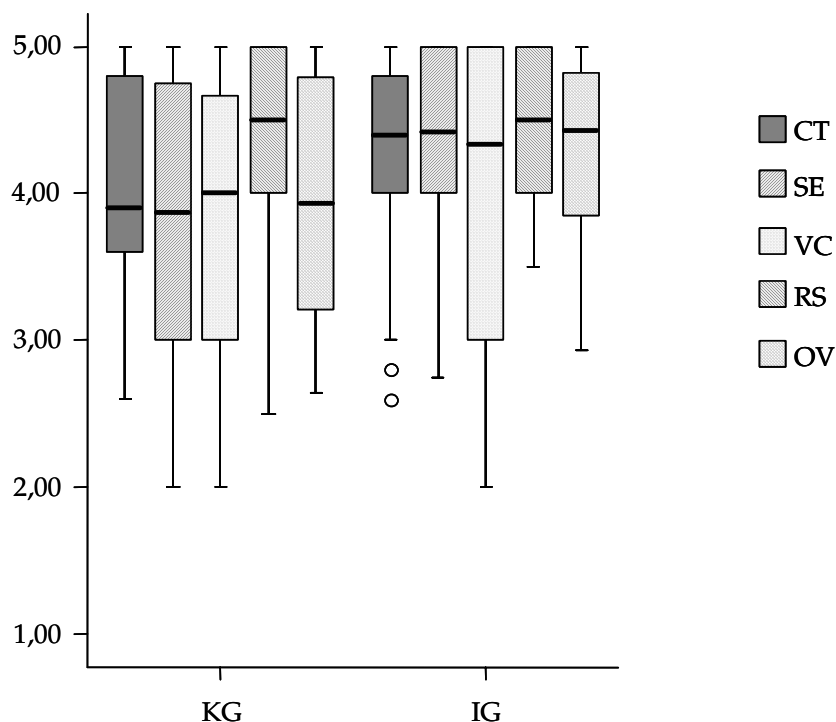


Abb. 4-16 Patientenzufriedenheit mit der Information am Messpunkt t_1

Am Ende der Therapie zeigten sich in der Kontrollgruppe für die Zufriedenheit mit der Information zur Behandlung, zu unerwünschten Wirkungen sowie in der Gesamtzufriedenheit ähnliche Werte wie zu Beginn der Therapie. Die Zufriedenheit mit den Informationsquellen zeigte im Median eine Verbesserung um 0,5 Punkte. Die größte mediane Verbesserung zeigte die Zufriedenheit mit den Informationen zur komplementären Therapie. In der Interventionsgruppe blieb die Zufriedenheit mit den Informationsquellen stabil, während alle anderen Skalen im Median eine Verbesserung zeigten. Die Streuung aller Daten war zwar insgesamt wiederum groß, jedoch in der Kontrollgruppe für die Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung, zur komplementären Therapie und der Zufriedenheit mit den Informationsquellen geringer als bei der ersten Messung. Vergleicht man die Zufriedenheiten in Kontroll- und Interventionsgruppe miteinander, so zeigte die Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Wirkungen signifikant höhere Werte in der Interventionsgruppe ($p = 0,035$). Die

anderen Skalen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p_{CT} = 0,077$, $p_{VC} = 0,279$, $p_{RS} = 0,268$, $p_{OV} = 0,116$).

Da sich die Werte zu Beginn zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe nicht signifikant unterschieden, sind in Tab. 4-23 die absoluten Differenzen zwischen Ausgangs- und Endwert dargestellt. Außerdem ist der p-Wert aus dem U-Test nach Mann und Whitney für jede Skala angegeben. Da bei dieser Darstellung die Mediane aus den Differenzen gebildet wurden, können die Werte von der Darstellung in Abb. 4-15 und Abb. 4-16 abweichen.

Tab. 4-23 Veränderung der Patientenzufriedenheit zwischen Ausgangs- und Endwert

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Gesamt-zufriedenheit	18	0,071	-0,697 0,503	44	0	-0,143 0,530	0,465
Krebs-behandlung	18	-0,025	-0,800 0,250	44	0	-0,400 0,400	0,365
Unerwünschte Wirkungen	18	0	-1,063 0,500	44	0	-0,250 0,500	0,277
Komplementäre Therapie	18	0,500	-1,000 1,083	39	0,333	0 1,000	0,717
Informationsquellen	18	0	-0,500 0,500	44	0	0 0,500	0,838

Die Veränderungen in der Zufriedenheit über den gesamten Behandlungszeitraum unterschieden sich in Kontroll- und Interventionsgruppe nicht signifikant voneinander. Die Kontrollgruppe zeigte eine etwas deutlichere Verbesserung der Zufriedenheit mit der Information zur komplementären Therapie als die Interventionsgruppe.

Informationsquellen

Im zweiten Teil des Fragebogens wurden die Patienten zu den von ihnen genutzten Informationsquellen befragt. Abb. 4-17 zeigt die relative Häufigkeit der Nennungen in Kontroll- und Interventionsgruppe.

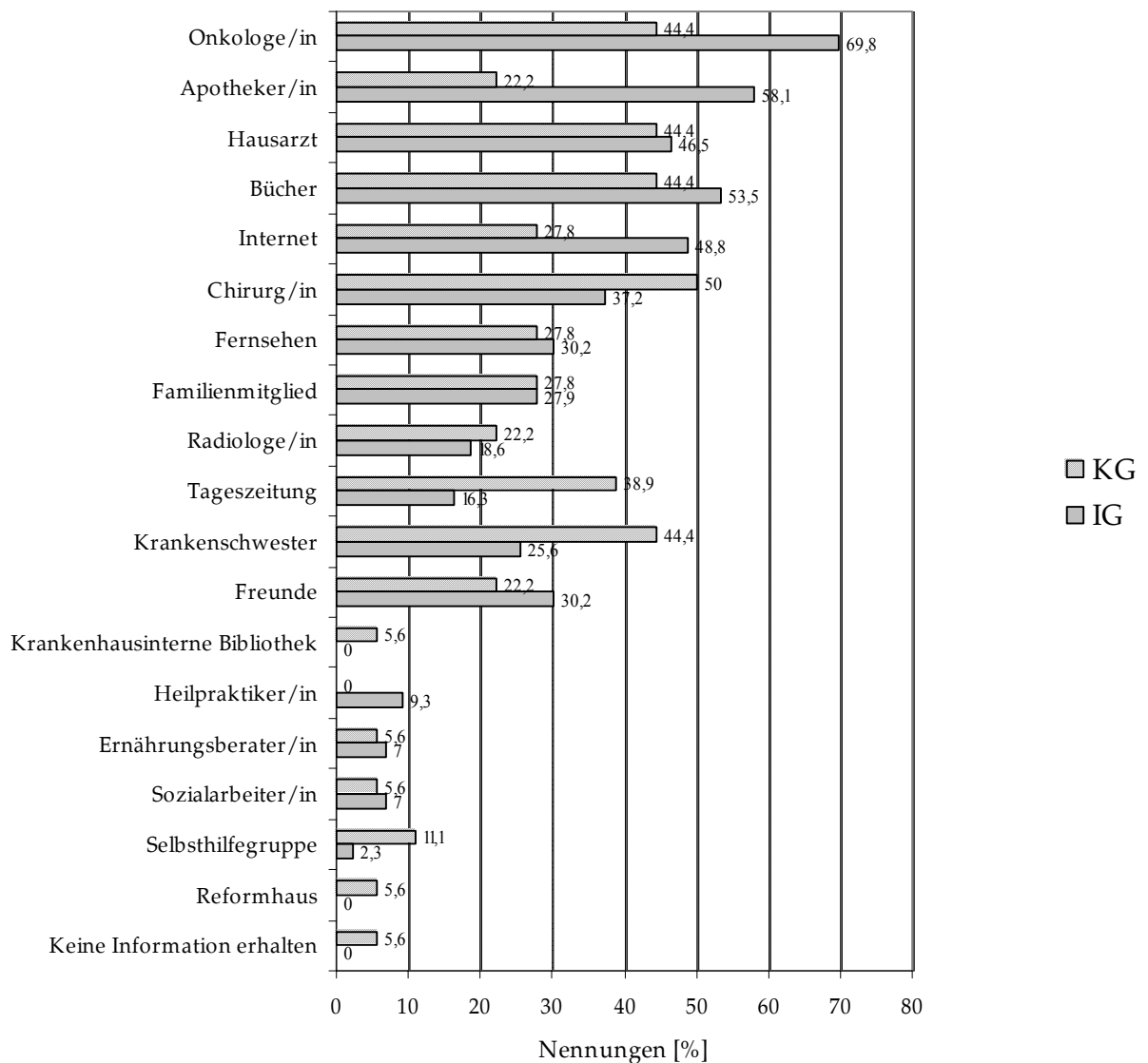


Abb. 4-17 Von Patienten genutzte Informationsquellen

4.2.4 Untersuchung des Einflusses von Aprepitant

Wie in Kap. 3.2.9.5 beschrieben, wurde der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit und der Therapie mit Aprepitant auf die abhängige Größe *Complete Response*

Emesis zunächst getrennt voneinander analysiert. Der X²-Test zeigte einen hoch signifikanten Einfluss der Gruppenzugehörigkeit ($p < 0,001$), während der Einfluss des Aprepitants – die Gruppenzugehörigkeit außer Acht gelassen – nicht signifikant war ($p = 0,234$).

Obwohl in der getrennten Analyse kein Einfluss von Aprepitant gezeigt werden konnte, wurden beide unabhängigen Variablen in einer logistischen Regression miteinander verknüpft. Die Ergebnisse der Regressionsmodelle, dargestellt durch die Koeffizienten der Geradengleichung (α), das Odds Ratio mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall, sowie den p-Wert zeigt Tab. 4-24.

Durch schrittweise Selektion der Einflussvariablen wurde schließlich ein Modell erhalten, das die abhängige Variable am besten beschreibt:

$$CR = 1,964 \cdot \text{Gruppenzugehörigkeit} - 2,570$$

Das zugehörige Odds-Ratio betrug 7,130, sein 95 %-Konfidenzintervall 2,073-24,523 bei einem p-Wert von 0,002. Somit erhöht sich die Chance auf eine *Complete Response* Emesis über alle Zyklen der Chemotherapie um den Faktor 7,130, wenn die Patienten von der Kontroll- in die Interventionsgruppe wechseln. Die Therapie mit Aprepitant beeinflusste die *Complete Response* nicht signifikant. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der beobachtete positive Effekt allein auf die Pharmazeutische Betreuung zurückzuführen ist. Die unterschiedlichen Zahlen im Vergleich zu Tab. 4-24 kommen dadurch zustande, dass im zweiten Fall alle Variablen gleichzeitig in der Berechnung berücksichtigt wurden, bei dem Modell oben jedoch nur die Variable „Gruppenzugehörigkeit“.

Tab. 4-24 Ergebnisse der logistischen Regression

	Gruppen- zugehörigkeit	Therapie mit Aprepitant	Gruppenzugehörigkeit · Therapie mit Aprepitant
α	2,131		
Odds Ratio	8,426		
95 %-KI (OR)	[2,504; 28,352]	-	-
p-Wert	< 0,001		
α		-0,657	
Odds Ratio		0,519	
95 %-KI (OR)	-	[0,175; 1,540]	-
p-Wert		0,237	
α			0,446
Odds Ratio			n.b.
95 %-KI (OR)	-	-	n.b.
p-Wert			0,185
α	1,932	-0,0932	
Odds Ratio	6,906	0,911	
95 %-KI (OR)	[1,872; 25,476]	[0,258; 3,215]	-
p-Wert	0,004	0,885	
α	2,043		-0,081
Odds Ratio	n.b.		n.b.
95 %-KI (OR)	n.b.	-	n.b.
p-Wert	0,005		0,829
α		-1,998	1,127
Odds Ratio		n.b.	n.b.
95 %-KI (OR)	-	n.b.	n.b.
p-Wert		0,010	0,008
α	2,477	0,490	-0,357
Odds Ratio	n.b.	n.b.	n.b.
95 %-KI (OR)	n.b.	n.b.	n.b.
p-Wert	0,251	0,830	0,789

n. b. = nicht bestimmt

4.2.5 Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse sollte dazu dienen, patienten- oder therapiespezifische Faktoren zu identifizieren, die vorhersagen, welche Patienten möglicherweise mehr von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren und welche weniger. Als abhängige Variable wurde als erstes die *Complete Response* Emesis über alle Zyklen bestimmt, verwendet.

Die schrittweise binär logistische Regression, bei der nach dem Vorwärts-Verfahren die verschiedenen Variablen gemeinsam im Modell getestet wurden, konnte für keine Variable einen signifikanten Zusammenhang mit der CR Emesis zeigen. Die Analyse wurde unter Angabe einer Konstanten abgebrochen. Die Ergebnisse der Einschluss-Methode, bei der alle unabhängigen Variablen gleichzeitig ins Regressionsmodell eingeschlossen wurden, sind in Tab. 4-25 dargestellt. Auch die Analyse nach der Einschluss-Methode ergab keinen Einfluss einer unabhängigen Variablen auf die *Complete Response* Emesis.

Der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Veränderung der Globalen Gesundheit zwischen erstem und letztem Messwert wurde mit Hilfe einer schrittweisen multiplen linearen Regression analysiert. Bei der schrittweisen Regression wurden drei Variablen in das Modell aufgenommen: Globale Gesundheit zu Beginn der Therapie, Therapie mit der Kombination EC und die Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen. Die genauen Ergebnisse lassen sich anhand folgender Geradengleichung darstellen:

Veränderung der Globalen Gesundheit = $37,020 - 0,680 \cdot \text{Globale Gesundheit (t}_0) - 22,83 \cdot \text{Therapie mit EC} - 5,604 \cdot \text{Anzahl der verabreichten Zyklen}$

Tab. 4-25 Koeffizienten und p-Werte der binär logistischen Regression (Einschluss-Methode) für die abhängige Variable CR Emesis

Unabhängige Variable	Koeffizient	p-Wert
Alter	0,73	0,999
Tumorgröße	-42,75	0,998
Nodalstatus	-135,39	0,995
Therapieschema		
EC	-114,83	1,000
FEC	-175,54	0,997
EC-Doc	-184,85	0,998
Anzahl Begleiterkrankungen	-1,18	1,000
Anzahl Arzneimittel	7,28	1,000
Wohnsituation	-58,96	0,999
Ausbildung		
Volksschule	247,91	0,999
Hauptschule	350,94	0,998
Realschule	120,28	0,998
Lehre	141,68	0,999
Abitur	58,74	0,998
Hochschule	336,26	0,998
Lebensqualität zu Beginn		
Aktueller Gesundheitszustand (EQ-VAS)	-3,75	1,000
Globale Gesundheit (EORTC QLQ-C30)	-2,20	1,000
Konstante	700,71	0,997

Es zeigt sich also, dass bei Patienten mit einer höheren Globalen Gesundheit zu Beginn der Therapie die Globale Gesundheit im Verlauf weniger verbessert werden kann. Umgekehrt können bei Patienten mit einer geringeren Lebensqualität zu Beginn größere Verbesserungen erzielt werden. Die Anzahl verabreichter Chemotherapiezyklen korrelierte ebenfalls negativ mit der Veränderung der Lebensqualität. Je mehr Zyklen die Patienten erhalten hatten, desto kleiner wurde die Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert der Globalen

Gesundheit. Auch die Therapie mit der Kombination aus Epirubicin und Cylcophosphamid scheint einen negativen Einfluss zu haben.

4.2.6 Arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen des Apothekers

Nach jedem Betreuungsgespräch sollten die arzneimittelbezogenen Probleme sowie die Interventionen des Apothekers mit Hilfe des PI-Doc®-Systems klassifiziert werden. Tab. 4-26 zeigt die aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme mit ihren absoluten Häufigkeiten für alle durchgeführten Betreuungsgespräche.

Tab. 4-26 Klassifizierte arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogenes Problem	Anzahl
<i>Unzweckmäßige Wahl eines Arzneimittels</i>	
Arzneimittel für die Indikation ungeeignet	1
Kontraindikation durch Begleiterkrankung nicht berücksichtigt	1
<i>Unzweckmäßige Anwendung durch Patienten / Compliance</i>	
Mangelndes Wissen über korrekte Applikation	2
Patient wendet empfohlenes Arzneimittel nicht an	4
Selbständige Veränderung der empfohlenen Dosis	4
Unzweckmäßige Dauer der Anwendung	1
unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt	3
<i>Unzweckmäßige Dosierung</i>	
Patient kennt seine Dosierung nicht	2
Unterdosierung	2
<i>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</i>	
Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen	8
Symptome einer unerwünschten Arzneimittelwirkung	39
<i>Sonstige Probleme</i>	
Begrenztes Wissen über die Art der Erkrankung	2
Unspezifische Angst vor der Anwendung von Arzneimitteln	1
Unzufriedenheit mit der gegenwärtigen Behandlung	3

Die Zahl der dokumentierten Gespräche variierte von Patient zu Patient zwischen 0 und 6. Von 44 Patienten lag mindestens ein Gesprächsprotokoll vor.

Die beiden häufigsten arzneimittelbezogenen Probleme traten in der Klasse „Unerwünschte Arzneimittelwirkung“ auf, wobei das „Symptom einer UAW“ das mit Abstand häufigste Problem war. Dahinter folgten Anwendungsprobleme durch den Patienten bzw. Noncompliance mit insgesamt 14 Nennungen, wobei die Patienten in vier Fällen das Arzneimittel nicht angewendet und in ebenfalls vier Fällen die empfohlene Dosis selbständig verändert hatten. Ein unzureichender Anwendungszeitpunkt wurde in drei Fällen beobachtet. Sechs dokumentierte Ereignisse traten bei „Sonstige Probleme“ auf, wobei in drei Fällen eine Unzufriedenheit mit der Behandlung beobachtet wurde. Die anderen Probleme traten in zwei oder weniger Fällen auf.

Tab. 4-27 zeigt die aus den arzneimittelbezogenen Problemen resultierenden pharmazeutischen Interventionen.

Es ist zu beachten, dass die Interventionen vor Beginn der Therapie nicht eingeschlossen wurden, da sie im Wesentlichen immer gleich waren. Es handelte sich hierbei vor allem um Information des Patienten zur Dosierung, zum Anwendungszeitpunkt sowie zur Behandlungsmöglichkeit von Beschwerden.

An erster Stelle stand die Befragung und Beratung des Patienten, gefolgt von der Erfassung von Symptomen einer UAW. In 28 Fällen wurde ein Arzneimittel empfohlen, in 24 Fällen erfolgte eine Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt. Hinweise zur Ernährung, zu Behandlungsmöglichkeiten von Beschwerden und zu körperlicher Bewegung nehmen die Plätze 5-7 ein. In 18 dokumentierten Gesprächen wurden Informationen zu komplementären Maßnahmen gegeben, in 15 Fällen eine Arzneimittelinformationsrecherche durchgeführt.

Tab. 4-27 Pharmazeutische Interventionen

Pharmazeutische Intervention	Anzahl
<i>Allgemeine Interventionen</i>	
Befragung und Beratung des Patienten	44
Kontaktaufnahme mit dem Arzt	24
Vermittlung des Patienten an andere Heilberufler	3
Gespräch mit Angehörigen des Patienten	2
Empfehlung eines Medikaments	28
Empfehlung einer vorbeugenden Maßnahme	20
Informationen zu komplementären Maßnahmen	18
Arzneimittelinformation Recherche	15
Empfehlung nichtmedikamentöser Maßnahmen	7
<i>Intervention bei unzureichender Wahl eines Arzneimittels</i>	
Auswahl bzw. Klärung der für die Indikation geeigneten Arzneimittel	1
<i>Intervention bei unkorrekter Anwendung durch Patienten / Compliance</i>	
Hinweis zur korrekten Applikation	5
Klärung der Ursachen einer primären Noncompliance	2
Klärung der Ursachen für eine veränderte Dosierung	2
Beratung bezüglich optimaler Anwendungsdauer	5
Beratung bezüglich optimalem Anwendungszeitpunkt	13
<i>Intervention bei unzureichender Dosierung</i>	
Information des Patienten über die Dosierung	10
Klärung bezüglich einer Unterdosierung	2
<i>Intervention bei unerwünschter Arzneimittelwirkung</i>	
Beratung des Patienten bei Angst vor UAW	7
Erfassung von Symptomen einer UAW	33

Fortsetzung auf nächster Seite

Fortsetzung Tab. 4-27

Pharmazeutische Intervention	Anzahl
<i>Intervention bei sonstigen Problemen</i>	
Aufklärung über die Art der Erkrankung	10
Abbau von Angst und Vorurteilen vor Arzneimitteln	5
Klärung von Ursachen einer Unzufriedenheit	1
Hinweise zur Ernährung	23
Hinweise zu körperlicher Bewegung	21
Klärung der Unterschiede zwischen altem und neuem Arzneimittel	3
Beratung zu Behandlungsmöglichkeiten von Beschwerden	22
Erläuterung von Zusammenhängen, Abbau von Fehlteilen	15

4.2.7 Gesprächszeiten

Jedes Gespräch des Apothekers mit den Patienten der Interventionsgruppe wurde auch hinsichtlich der Dauer des Gesprächs und der Nachbearbeitungszeit dokumentiert. Tab. 4-28 zeigt die mittlere, mediane, minimale und maximale Dauer der Gespräche.

Tab. 4-28 Gesprächsdauer [min]

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Vor Zyklus 1	54	45	20	120
Zyklus 1	33	30	5	100
Zyklus 2	18	15	5	50
Zyklus 3	19	15	5	65
Zyklus 4	17	15	5	60
Zyklus 5	15	15	5	30
Zyklus 6	20	15	5	60

Es wird deutlich, dass die Gespräche vor Zyklus 1 die meiste Zeit in Anspruch nahmen. Hierbei wurden die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

der Chemotherapie sowie deren Management ausführlich mit den Patienten besprochen. Des Weiteren wurde den Patienten Informationsmaterial ausgehändigt und die Einnahme der antiemetischen Prophylaxe erläutert.

Die Dauer der Folgegespräche variierte je nach Bedarf der Patienten. Während sie nach dem ersten Zyklus noch ca. 30 Minuten betrug, schwankte die Dauer der restlichen Gespräche zwischen 15 und 20 Minuten. Die Streuung der Daten zeigt Abb. 4-18 als Boxplot.

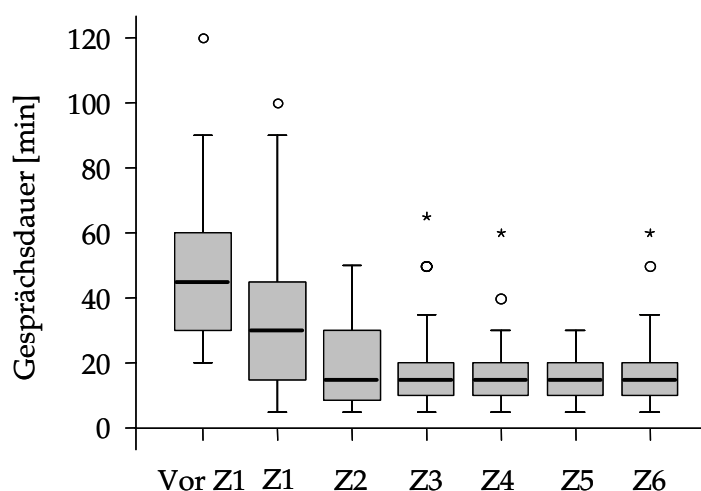


Abb. 4-18 Gesprächszeiten [min]

Die Dauer der Nachbearbeitung ist in Tab. 4-29 deskriptiv dargestellt.

Tab. 4-29 Nachbearbeitungszeit [min]

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Vor Zyklus 1	4	0	0	15
Zyklus 1	7	5	0	30
Zyklus 2	4	5	0	15
Zyklus 3	4	3	0	30
Zyklus 4	3	0	0	20
Zyklus 5	3	0	0	10
Zyklus 6	3	0	0	10

Die Nachbearbeitung der Betreuungsgespräche nahm in der Regel nur wenig Zeit in Anspruch. Die Werte für die jeweiligen Zyklen lagen bei ca. 4 Minuten. In Fällen, wo Arzneimittelinformationsrecherchen o.ä. notwendig waren, konnte die Nachbearbeitungszeit länger ausfallen. Dies spiegelt sich in den Maxima wieder.

5 DISKUSSION

5.1 Voruntersuchung der Messinstrumente

5.1.1 Psychometrische Eigenschaften des PS-CaTE-Fragebogens

5.1.1.1 Itemgüte

Als Parameter zur Bestimmung der Itemgüte wurden in der vorliegenden Arbeit die Trennschärfe und die Homogenität sowohl für die normale als auch für die umcodierte Fragebogenversion ermittelt.

Hierbei zeigte die **normal codierte Version** vergleichbare Werte mit denen der ersten Untersuchung des Messinstruments [127]. Hinsichtlich der **Trennschärfe** und der **Homogenität** lagen die Werte in der vorliegenden Arbeit jedoch geringfügig unter denen der vorausgegangen, können aber dennoch als akzeptabel angesehen werden. Diese Unterschiede sind möglicherweise auf eine etwas andere Zusammensetzung des befragten Patientenkollektivs zurückzuführen.

Die **Trennschärfekoeffizienten** der **umcodierten Version**, die formell wegen der Reversion der Hälfte der Items als neues Messinstrument angesehen werden muss, lagen wiederum unterhalb derer des normal codierten Fragebogens. Den niedrigsten Koeffizienten zeigte Item 14, das jedoch auch in dieser Version normal codiert war. Dahinter folgten die beiden umgepolten Items 3 und 10. Die Trennschärfe gibt an, wie gut ein Item zwischen Patienten mit verschiedenen Eigenschaftsausprägungen unterscheiden kann [133]. Item 3, 10 und 14 sind somit nur unzureichend in der Lage, diese Unterschiede widerzuspiegeln. Da sich bei Items 3 und 10 auch eine Ja-Sage-Tendenz zeigte, könnten beide Effekte miteinander zusammen hängen. Mögliche Gründe hierfür werden in Kap. 5.1.1.3 diskutiert.

Auch in der **Homogenität** macht sich die Umpolung bemerkbar. Hier waren die Werte deutlich schlechter als bei der normal codierten Version, und 22

Korrelationen unterschritten sogar den kritischen Wert von 0,2. Mit Ausnahme von drei Fällen, traten die niedrigen Korrelationskoeffizienten immer bei Einbeziehung von umgepolten Items auf. Bei den übrigen drei Fällen war Item 14 beteiligt, das schon bei der Trennschärfe den schlechtesten Wert lieferte. Es handelt sich hierbei um das letzte Item des Fragebogens, das eine relativ komplizierte Formulierung besitzt. Kompliziert formulierte Items bewirken, dass Befragte unabhängig vom Inhalt der Frage eher dazu neigen, diese zu bejahen. Ein solcher Effekt könnte auch hier vorliegen, allerdings verwenden Items 12 und 13 ähnliche Formulierungen, weisen jedoch keine schlechte Itemgüte auf. Konsequenterweise müsste Item 14 vom Test ausgeschlossen werden. Um jedoch eine mögliche Ja-Sage-Tendenz untersuchen zu können, wurden alle 14 Items des Fragebogens beibehalten. In jedem Fall wird schon bei der Untersuchung der Itemgüte deutlich, dass die Umpolung einiger Items einen Einfluss auf die Aussagekraft des Fragebogens hat.

5.1.1.2 Testgüte

Die Reliabilitätswerte der **normal codierten Fragebogenversion** zeigen ähnlich hohe Werte, wie in der ersten Untersuchung. Dabei liegt der Wert der Split-Half-Reliabilität geringfügig niedriger als Cronbachs Alpha. Auch die „*Alpha-if-item-deleted*“-Werte weisen kein Item aus, dessen Eliminierung aus dem Test die Reliabilität erhöhen würde. Insgesamt zeichnet sich der Fragebogen also durch eine hohe Reliabilität aus.

Auch die **umcodierte Fragebogenversion** wurde auf Reliabilität getestet. Hierbei zeigen sich wiederum etwas geringere Werte als in der normal codierten Version. Insgesamt ist die Reliabilität aber immer noch hoch und würde durch die Eliminierung bestimmter Items nicht entscheidend verbessert. Die Umcodierung scheint also auf die Testgüte einen deutlich geringeren Einfluss zu haben als auf die Itemgüte.

5.1.1.3 Ja-Sage-Tendenz

Eine Ja-Sage- oder Zustimmungstendenz, also die Tendenz, eine Frage mit Ja zu beantworten unabhängig von deren Inhalt, konnte durch Vergleich der normal und umcodierten Fragebogenversion für Items 3, 5, 6, 10 und 12 gezeigt werden. Item 5 war in beiden Versionen gleich gepolt, sodass hier der Unterschied wahrscheinlich zufällig ist. Da sich die Patienten, die den normal codierten Fragebogen ausgefüllt haben, hinsichtlich ihrer demographischen Charakteristika nicht von denen, die den umcodierten Fragebogen ausgefüllt haben, unterscheiden, ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch Patientencharakteristika unwahrscheinlich. Wahrscheinlich hätte sich dies auch in mehr als einem gleich gepolten Item widergespiegelt. Da Item 4 ebenfalls positiv formuliert war, konnte der Befragte auch keine negative Formulierung erwartet haben, was wiederum für eine zufällige Beobachtung spricht.

Besonders große Unterschiede zwischen den beiden Versionen zeigen Item 3 und 10. Item 3 war das erste umgepolte Item im Fragebogen, sodass sich durch zwei vorangegangene positiv gepolte Items bereits eine gewisse Erwartungshaltung des Befragten aufgebaut haben könnte. Zudem erfolgte die Umpolung bei Item 3 und 10 lediglich durch Veränderung des Adverbs von „zufrieden“ in „unzufrieden“. Möglicherweise wurde diese Vorsilbe von den Befragten überlesen. Dies wird durch die größten Trennschärfedifferenzen dieser Items zwischen normaler und umcodierter Version unterstrichen. Um ein zufälliges Überlesen der Umcodierung zu vermeiden, enthielt der Fragebogen jedoch im Patientenanschreiben einen Hinweis darauf, dass sich einige Aussagen auf die Unzufriedenheit beziehen. Eine Formulierung mit „nicht zufrieden“ würde dennoch die negative Polung dieser Items deutlicher machen.

Bei den Items 7, 9 und 13, die in der umcodierten Version verändert waren, konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Versionen festgestellt werden. Item 7 und 9 wiesen dabei die gleiche Art der Umpolung auf. Hier wurde das Wort „ausreichend“ in „unzureichend“ verändert. Außerdem war die Umpolung schon zu Beginn des Satzes ersichtlich und nicht, wie bei anderen Items, erst am

Ende. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass die befragte Person die negative Polung besser wahrgenommen hat. Da Item 12 in der Formulierung Item 13 sehr ähnlich ist, lässt sich der vorhandene Unterschied in Item 12 nicht über die Art der Umpolung erklären. Ob der Inhalt der Frage, nämlich die Zufriedenheit mit der Information zur Behandlung, einen Einfluss hat, bleibt offen.

Um zu entscheiden, wie gravierend die Ja-Sage-Tendenz ist und ob der Fragebogen in der bestehenden Form weiter verwendet werden kann, wurden die mittleren Ränge der Einzelitems näher betrachtet. Hierbei wird deutlich, dass bis auf Item 9 alle Items eine Ja-Sage-Tendenz zeigen, da die mittleren Ränge der normal codierten Version größer als die der umcodierten Version sind. Lediglich Item 9 zeigte höhere Werte für die umcodierte Version, der Unterschied war hier jedoch nicht statistisch signifikant. Die Unterschiede sind allerdings nicht so groß, dass der Fragebogen nicht mehr verwendet werden könnte. Für die weitere Anwendung in der Hauptphase der Studie zur Pharmazeutischen Betreuung wurde der normal codierte Fragebogen daher unverändert eingesetzt. Um den Einfluss der Ja-Sage-Tendenz zu minimieren, wurde der Fragebogen zu zwei Zeitpunkten ausgegeben, um einen Verlauf und nicht absolute Werte darstellen zu können. Die Acquieszenz-Effekte müssten sich hierdurch aufheben, da sie an beiden Messpunkten gleich sind und somit bei der Betrachtung der Differenzen nicht ins Gewicht fallen.

Neben der Ja-Sage-Tendenz können auch andere Verzerrungen im Antwortverhalten der Befragten auftreten, die nicht immer voneinander abgegrenzt werden können. So ist beispielsweise die **Soziale Erwünschtheit** eine Verhaltensweise, die Personen unbewusst das ankreuzen lässt, was sie für erwünscht halten. Im vorliegenden Fall könnten Patienten möglicherweise dazu tendieren, hohe Zufriedenheitswerte anzukreuzen, da sie negative Folgen für ihre Behandlung befürchten. Dies sollte jedoch durch eine Gewährleistung der Anonymität und durch die Fragebogen-Instruktionen vermieden werden. Eine weitere Möglichkeit, diese Verzerrung zu umgehen, ist eine indirekte

Formulierung des Iteminhalts [27], da der wahre Inhalt der Frage hierdurch nur unterbewusst wahrgenommen wird.

Um genau ermitteln zu können, ob ein sozial erwünschtes Antwortverhalten vorliegt, kann man es durch speziell entwickelte Skalen mit erfassen. Anwendung findet hier z.B. die *Social Desirability Scale* von Crowne und Marlowe [134]. Weiterhin ist es möglich, den gleichen Fragebogen in einem definierten zeitlichen Abstand zweimal zu verteilen. Beim ersten Mal sollen die Befragten die für sie tatsächlich zutreffende Antwort geben, beim erneuten Ausfüllen die Antwort ankreuzen, von der sie meinen, dass sie erwünscht sei. Beim Vergleich der Fragen werden dann Items eliminiert, die durchgängig bei beiden Befragungen gleich ausgefüllt werden. Man geht dann entweder davon aus, dass ein sozial erwünschtes Antwortverhalten vorliegt oder dass man einen *Ceiling*-Effekt beobachtet und das untersuchte Item nicht mehr verbessert werden kann [28]. Wollte man für den PS-CaTE-Fragebogen die Ja-Sage-Tendenz von der sozialen Erwünschtheit trennen, müsste man eine von beiden Methoden verwenden. In der vorliegenden Untersuchung wurde jedoch darauf verzichtet, da die Patienten zusätzlich zwei weitere Fragebögen zur Lebensqualität ausfüllen sollten und somit eine weitere Befragung möglicherweise die Bereitschaft zur Teilnahme durch den größer werdenden Arbeitsaufwand reduziert hätte.

Da Befragte bei schwierig formulierten Items eher zu einer Bejahung als zu einer Verneinung tendieren können (Reaktionstendenz) [27], müsste die Formulierung der Items noch einmal sorgfältig geprüft und ggf. verändert werden. Auch wenn dadurch ein gewisser Unterschied zur englischen Originalversion zustande käme, hätte man möglicherweise ein für den deutschen Sprachgebrauch leichter zugängliches Instrument und die Ja-Sage-Tendenz und vor allem die Itemgüte der umcodierten Fragebogenversion könnte verbessert werden.

5.1.2 Messung der Patientenzufriedenheit

Die Messung der Patientenzufriedenheit mit dem PS-CaTE-Fragebogen zeigte, dass die Mehrzahl der Patienten mit der Information zufrieden war. Dabei hatten

die Skalen „Zufriedenheit mit der Information zur Behandlung“ und die „Zufriedenheit mit den verwendeten Informationsquellen“ mit einem Median von 4,0 die höchsten Werte. Dahinter lagen die „Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Wirkungen“ mit einem Median von 3,75 und die „Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapieoptionen“ mit einem Median von 3,33.

Die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch nur mit Einschränkungen möglich. Zum einen ist die Rücklaufquote mit 51,1 % sehr gering. Zwar ist sie unter Vorbehalt zu sehen, da möglicherweise einige der versandten Fragebögen nicht an die Patienten ausgegeben wurden und in den Zentren verblieben sind, jedoch könnten sich auch systematische Verzerrungen ergeben haben, die die Ergebnisse beeinflusst haben. Eine genauere Untersuchung der Rücklaufquote wäre für die Zukunft wünschenswert. Des Weiteren entspricht das Patientenkollektiv nicht in allen demographischen Eigenschaften der normalen Verteilung bei Krebspatienten [38]. So sind Frauen mit einem Anteil von rund 63 % überrepräsentiert. Als Folge finden sich auch ein höherer Anteil von Mammakarzinomen und ein geringerer Anteil gastrointestinaler Tumoren im Patientenkollektiv. Auch der Einsatz des umcodierten Fragebogens hatte einen Einfluss auf die Ergebnisse. Durch das Vorhandensein einer Ja-Sage-Tendenz wären die Ergebnisse möglicherweise noch positiver ausgefallen, wenn nur der normal codierte Fragebogen eingesetzt worden wäre.

Im Wesentlichen spiegelt die vorliegende Untersuchung jedoch die Ergebnisse der ersten Untersuchung wider. Auch hier erreichte die Zufriedenheit mit den verwendeten Informationsquellen die höchsten Zufriedenheitswerte, während die Zufriedenheit mit den Informationen zu komplementären Therapieoptionen die schlechtesten Werte lieferte [127]. Allerdings lagen die Mediane in der vorangegangenen Untersuchung etwas niedriger als in dieser. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass die Verteilung der beteiligten Zentren etwas unterschiedlich war: bei der ersten Erhebung wurden die Fragebögen auch über Selbsthilfegruppen, in denen hauptsächlich Mammakarzinom-Patientinnen

organisiert sind, verteilt. Dies resultierte in einem noch höheren Anteil an Mammakarzinom-Patientinnen (53,9 % im Vergleich zu 26,8 % in dieser Untersuchung) und einem höheren Anteil an Patienten, die in einer Selbsthilfegruppe aktiv sind (16,8 vs. 1,8 %). Da beide Charakteristika in der vorangegangenen Untersuchung als negative Einflussfaktoren auf die Zufriedenheit ermittelt wurden, lassen sich die niedrigeren Zufriedenheiten in der vorangegangenen Untersuchung hierdurch möglicherweise erklären.

Die Ergebnisse bestätigen zudem andere Arbeiten zur Patientenzufriedenheit mit der Information. So zeigten Thomas et al., dass Krebspatienten am meisten mit der Erklärung zur Erkrankung, gefolgt von Informationen zu Behandlungsoptionen, zufrieden waren. Auch mit den Informationen zu unerwünschten Wirkungen waren die Patienten zufrieden, während deutliche Defizite bei den Informationen zu komplementären Behandlungsoptionen bestanden. Der in dieser Untersuchung verwendete Fragebogen wurde jedoch vor der Anwendung nicht auf seine Testgütekriterien untersucht, daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren [135]. Auch in der Untersuchung von Davidson et al. zeigte sich eine hohe Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung und eine geringe Zufriedenheit mit Informationen, die die Zeit nach der Behandlung umfassten [136].

Patienten sind dann zufrieden, wenn sie individuelle, praktische und zeitgerechte Informationen bekommen [137]. Auf die Informationsbedürfnisse von Krebspatienten wird in Kap. 5.2.4 näher eingegangen.

Die Frage nach den genutzten **Informationsquellen** betreffend, konnten auch hier die Ergebnisse der ersten Befragung bestätigt werden. Der Apotheker wird nach wie vor von Krebspatienten kaum als hilfreiche Informationsquelle wahrgenommen. Die überwiegenden Informationsquellen sind der Onkologe, der Hausarzt, Bücher und das Internet. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Rutten et al. berichtet. In ihrem systematischen Review über die Informationsbedürfnisse von Krebspatienten waren die meisten genannten Informationsquellen die Heilberufler (wobei eine nähere Unterteilung fehlte), gedrucktes

Informationsmaterial und die Medien [138]. Eine weitere Studie fand heraus, dass andere Patienten eine wichtige Informationsquelle für Patienten darstellen. Diese Antwortmöglichkeit fehlte jedoch auf dem PS-CaTE-Fragebogen, sodass es empfehlenswert wäre, diese Quelle in Zukunft mit aufzuführen [137].

5.1.3 Messung der Lebensqualität

Die Einschränkungen in der Interpretation der Ergebnisse der Patientenzufriedenheit, die in Kap. 5.1.2 diskutiert wurden, gelten auch für die Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung. Zudem wurde in der Untersuchung nicht erhoben, in welcher Phase der Therapie sich die Patienten befinden, ob sie beispielsweise adjuvant oder palliativ behandelt werden. Beides hat jedoch einen großen Einfluss auf die Lebensqualität, da bei adjuvanten Therapieregimen wegen der Aussicht auf eine Heilung der Erkrankung meist eine höhere Toxizität in Kauf genommen wird. Bei der palliativen Therapie stehen hingegen die Linderung der Symptome sowie die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund, sodass hier meist geringere Dosen eingesetzt werden, die weniger unerwünschte Wirkungen verursachen. Um die Lebensqualität genauer untersuchen zu können, hätte man bei den therapieassoziierten Parametern zusätzlich die Art der Behandlung und die eingesetzten Arzneistoffe erfassen sollen. Das hier betrachtete Kollektiv ist daher sehr heterogen zusammengesetzt, was die Aussagekraft limitiert.

5.1.3.1 Messung der Lebensqualität mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens

Die Ergebnisse des EQ-5D-Fragebogens zeigen, dass die Patienten insgesamt eine eher hohe Lebensqualität haben. Die meisten Patienten gaben an, keine Probleme zu haben, für sich selbst zu sorgen. Auch die Beweglichkeit war bei knapp 70 % der Patienten nicht eingeschränkt. Bei der Frage nach der Einschränkung allgemeiner Tätigkeiten, Schmerzen und Angst bzw. Niedergeschlagenheit wurde die Antwort „Einige Probleme“ am häufigsten angegeben (46,9 %, 61,8 % bzw. 49,6 %). Die **Nutzwerte**, die nach Dolan aus den Antworten der fünf Items des

ersten Teils des Fragebogens bestimmt wurden, zeigten entsprechend einen medianen Wert von 0,725.

Der Aktuelle Gesundheitszustand, gemessen durch den zweiten Teil des Fragebogens, zeigte einen Median von 60,0 auf einer Skala von 0 bis 100. Hierin gehen auch Bewertungen der Lebensqualität mit ein, die nicht durch die ersten fünf Items abgebildet werden [139]. Anhand des Unterschieds zwischen Nutzwert und Aktuellem Gesundheitszustand in dieser Untersuchung, lässt sich dies auch für die Anwendung des EQ-5D bei Krebspatienten bestätigen. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Scores einer VAS nicht die gleichen Ergebnisse liefern, wie ein Time-trade-off (TTO)-Ansatz, der für die Berechnung der Nutzwerte verwendet wurde. Selbsteinschätzungsinstrumente, wie der erste Teil des EQ-5D liegen jedoch näher an den Ergebnissen eines TTO [31].

Eine Studie aus Italien, die die Lebensqualität von Patienten mit Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in allen Therapiephasen erhoben hat, zeigte für dieses Patientenkollektiv einen mittleren VAS-Score von 58 und einen Nutzwert von 0,58 [140]. Hinsichtlich des VAS-Scores ist die vorliegende Patientenpopulation vergleichbar, der Nutzwert weicht jedoch deutlich ab.

Der Vorteil generischer Fragebögen ist die Vergleichbarkeit zum einen mit Patienten anderer Krankheitsbilder, zum anderen mit der gesunden Normalbevölkerung. Betrachtet man z.B. eine Studie, in der die Lebensqualität von Patienten mit Asthma bronchiale ermittelt wurde, so findet man hier für die Gesamtbefragten einen VAS-Score von 74,58 und einen Nutzwert von 0,78. Bei Patienten, die respiratorische Symptome aufwiesen, sank der VAS-Score auf 65,37 und der Nutzwert auf 0,67. Letzterer ist damit niedriger als bei den Krebspatienten in der vorliegenden Untersuchung [141]. Der VAS-Score der Asthma-Patienten ist geringfügig höher als in dieser Untersuchung.

Eine Untersuchung zur Lebensqualität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Großbritannien zeigte abhängig von der Altersklasse der Patienten Nutzwerte von 0,69 bis 0,73. Hierbei handelte es sich um einen Querschnitt durch alle Diabetes-Patienten einer Region [142]. Dies zeigt, dass die Lebensqualität von

Krebspatienten durchaus mit der Lebensqualität anderer Patienten mit chronischen Erkrankungen vergleichbar ist.

Da generische Fragebögen auch bei der gesunden Normalbevölkerung angewendet werden können, analysierte die Euroqol-Gruppe die durchschnittlichen VAS-Scores und das Antwortverhalten auf die fünf Items des ersten Fragebogenteils in 15 verschiedenen Ländern, darunter auch Deutschland. Insgesamt lag der VAS-Score über alle Altersgruppen hinweg und unabhängig vom Geschlecht der Befragten bei 82,22 (n = 828). Dabei zeigte sich eine Abnahme des VAS-Scores mit zunehmendem Alter [143]. Es zeigt sich also, dass erwartungsgemäß die VAS-Scores der befragten Krebspatienten deutlich unterhalb der Werte der Normalbevölkerung lagen, wenngleich der Unterschied geringer ausfiel als möglicherweise erwartet.

5.1.3.2 Messung der Lebensqualität mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

Die Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde für die Funktions- und Symptomskalen getrennt ausgewertet. Unter den Funktionsskalen zeigten die Kognitive und Physische Funktionalität die besten Werte. Dahingegen waren die Emotionale und Soziale Funktionalität sowie die Rollenfunktion stärker eingeschränkt. Es wird deutlich, dass die Skalen, die die Interaktion mit anderen Menschen beinhalten, schlechter bewertet werden, als Skalen, die sich auf den objektiven Gesundheitszustand beziehen. Allerdings streuen die Daten sehr stark, sodass es große Überlappungsbereiche bei den einzelnen Skalen gibt. Dies lässt sich auf die beschriebene Heterogenität des Patientenkollektivs zurückführen und macht die Ergebnisse schwer interpretierbar.

Bei den Symptomskalen zeigten die Patienten die stärksten Einschränkungen in der Fatigue-Skala. An zweiter Stelle folgen Atembeschwerden, Schlaflosigkeit und Appetitmangel. Nur geringe Einschränkungen zeigten sich dahingegen bei den

Skalen Obstipation und Diarrhö, die besten Werte erreichte die Nausea und Emesis Skala.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Untersuchungen zu den sich verändernden Wahrnehmungen der unerwünschten Wirkungen durch die Patienten. Während in den 1980er Jahren noch Nausea, Emesis und Haarverlust von den Patienten als besonders beeinträchtigende Symptome genannt wurden [100], zeigte eine ähnlich angelegte Untersuchung im Jahr 2002, dass durch bessere Möglichkeiten in der Supportivtherapie nun vor allem psychosoziale Aspekte, wie die Beeinträchtigung des Familienlebens, an erster Stelle genannt werden. Auf den Plätzen zwei und drei folgen Haarverlust und Fatigue. Nausea und Emesis werden nur noch auf den hinteren Plätzen genannt [99]. Eine psychoonkologische Betreuung der Patienten und medikamentöse Maßnahmen gegen die Fatigue, wie z.B. der Einsatz von Erythropoetin-Präparaten sind somit für die Zukunft von ähnlich großer Bedeutung wie eine adäquate Prophylaxe und Therapie von Nausea und Emesis.

Das übergeordnete Merkmal des EORTC QLQ-C30, die Globale Gesundheit, zeigte im Median einen Wert von 50,0 und spiegelt somit eine mittlere Lebensqualität wider. Der Wert liegt zudem unterhalb des Wertes der VAS des EQ-5D, wobei beide Merkmale nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Betrachtet man die letzten beiden Items des EORTC QLQ-C30, aus denen die Globale Gesundheit berechnet wird, so findet man mehrere Aspekte, die unter fragebogentheoretischen Gesichtspunkten unzureichend sind. Zum einen sind die letzten beiden Items anders gepolt als die 28 vorangegangenen. Während bis zu diesem Zeitpunkt ein niedriger Wert einen besseren Zustand charakterisierte, sind auf dieser Skala niedrigere Werte gleichbedeutend mit einem schlechteren Zustand. Dies kann zu Verzerrungen im Antwortverhalten geführt haben, da sich bei den Patienten bereits eine gewisse Erwartungshaltung zur Polung der Fragen aufgebaut hat. Zudem wird meist empfohlen, die übergeordneten Merkmale zuerst zu erfassen und dann die Detailfragen anzufügen, damit die Patienten nicht zu sehr durch genauere Überlegungen zu den Teilfragen beeinflusst werden.

Auch dies wurde hier nicht berücksichtigt. Dennoch stellt der EORTC QLQ-C30 ein valides Messinstrument dar, das international angewendet wird.

Die EORTC stellt für die Auswertung des QLQ-C30-Fragebogens Referenzwerte zur Verfügung, die Daten zur Lebensqualität von Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Krebsentitäten aus verschiedenen Regionen wiedergeben [144]. Da die Referenzwerte allerdings nicht mit der Version 3.0 des EORTC QLQ-C30 ermittelt wurden und die Vorgängerversionen z. T. unterschiedliche Skalen hatten, lassen sich die Werte nur schwer miteinander vergleichen. Zudem sind die Referenzwerte getrennt nach Krebsentität erhoben worden. Querschnittsdaten über ein heterogenes Patientenkollektiv wie in dieser Untersuchung werden nicht aufgeführt. Ein Vergleich der Daten erscheint somit nicht sinnvoll.

5.1.4 Korrelation zwischen Patientenzufriedenheit und Lebensqualität

Item- und Testgüte sind nur zwei Qualitätskriterien, die ein Fragebogen erfüllen muss. Das wichtigste Kriterium ist jedoch die Validität, die angibt, ob ein Instrument das misst, was es messen soll. Für den PS-CaTE-Fragebogen konnte in der ersten Untersuchung gezeigt werden, dass er die sog. „**face-validity**“, also die Augenscheingültigkeit besitzt [127]. Hierbei handelt es sich jedoch um die schwächste Form der Validität. Weitere Formen der Validität wurden daher in dieser Untersuchung überprüft.

Die stärkste Form der Validität ist die **kriterienbezogene Validität**. Hierbei vergleicht man die Ergebnisse des neuen Instruments mit denen eines bereits bestehenden validen Instruments, das das gleiche Konstrukt misst. Da es in Deutschland zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch kein weiteres Instrument zur Messung der Patientenzufriedenheit mit der Information gab, konnte diese Form der Validität nicht bestimmt werden. Der PASCOQ-Fragebogen, der ein valides Instrument darstellt, war noch nicht publiziert und auch auf Nachfrage bei den Urhebern nicht erhältlich. Zudem misst er neben der Zufriedenheit mit der Information auch andere Zufriedenheitsbereiche und ist sehr umfangreich [35].

Eine weitere aussagekräftige Form der Validität ist die **Konstruktvalidität**, bei der anhand von Hypothesen, die das zu Grunde liegende Konstrukt beschreiben, überprüft werden soll, ob der Fragebogen diese erfasst. Das Konstrukt der Patientenzufriedenheit ist jedoch nicht ausreichend geklärt und manche Autoren empfehlen sogar, die Patientenzufriedenheit deshalb nicht als Outcome-Parameter zu verwenden [23]. Eine mögliche Hypothese, die zur Ermittlung der Konstruktvalidität aufgestellt werden kann, ist, dass die Patientenzufriedenheit mit der Lebensqualität korreliert, d. h. dass Patienten mit einer höheren Lebensqualität auch zufriedener mit der Information sind und umgekehrt. Würde ein enger Zusammenhang zwischen beiden Parametern bestehen, wäre die Messung der Patientenzufriedenheit als eigenständiger Outcome-Parameter nicht sinnvoll, da sie bereits durch die Lebensqualität mit erfasst würde. Dies sollte in der vorliegenden Arbeit für beide Instrumente zur Messung der Lebensqualität untersucht werden.

Bei den Korrelationen des PS-CaTE mit dem EQ-5D zeigten sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zwei signifikante, jedoch sehr geringe Zusammenhänge: der Aktuelle Gesundheitszustand korrelierte mit der Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung und zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Nach entsprechender Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit aufgrund multiplen Testens fand sich jedoch keine signifikante Korrelation, sodass die Merkmale insgesamt nicht korrelieren.

Der Vergleich des PS-CaTE mit dem EORTC QLQ-C30 zeigte hauptsächlich bei den Funktionsskalen Zusammenhänge. Besonders die Globale Gesundheit und die Soziale Funktionalität korrelierten sehr gering mit allen Skalen des PS-CaTE. Auch nach einer Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit bleiben drei Korrelationskoeffizienten signifikant, sodass insgesamt gesagt werden kann, dass die Merkmale in sehr geringem Ausmaß miteinander korrelieren.

Diese leicht widersprüchlichen Ergebnisse finden sich auch in der Literatur wieder. Auch hier besteht keine Einigkeit darüber, ob die Patientenzufriedenheit mit der Lebensqualität korreliert. So findet man zum einen Studien, die bestätigen,

dass Information bzw. die Zufriedenheit mit der Information nicht mit einer besseren oder schlechteren Lebensqualität oder Symptomatik einhergeht [145, 146, 147, 148]. Andere Untersuchungen weisen jedoch auch darauf hin, dass beide Parameter miteinander korrelieren [24, 25, 35]. Verstärkt werden diese Ergebnisse durch Studien, die die Auswirkungen einer an den Bedürfnissen der Patienten angepassten Information beobachtet haben. Hier zeigte sich, dass besser informierte Patienten weniger schwere Symptome hatten und weniger stark in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt waren [137]. Außerdem halten sich zufriedene Patienten eher an die Empfehlungen des Arztes als unzufriedene [149]. Dies alles sind Punkte, die sich eigentlich in einer verbesserten Lebensqualität widerspiegeln müssten. Durch das nach wie vor ungeklärte Konstrukt der Patientenzufriedenheit und die daraus resultierenden Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Messinstrumenten sind diese Widersprüche jedoch nachvollziehbar. Je nach eingesetztem Fragebogen werden unter Umständen mehr oder weniger Bereiche der Lebensqualität im Rahmen der Zufriedenheitsbestimmung mit erfasst.

Insgesamt lässt sich aber sagen, dass beide Konstrukte in der vorliegenden Untersuchung nicht miteinander korrelierten, da die beobachteten Korrelationskoeffizienten trotz statistischer Signifikanz sehr gering waren. Die Messung sowohl der Lebensqualität als auch der Patientenzufriedenheit mit der zur Behandlung erhaltenen Information durch den PS-CaTE-Fragebogen erscheint also sinnvoll, um den Nutzen einer Pharmazeutischen Betreuung umfassend analysieren zu können und lieferte keine redundanten Informationen.

5.1.5 Korrelation der beiden Lebensqualitätsfragebögen

Da in der Hauptphase der Studie zur Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten der EQ-5D-Fragebogen als zweites Instrument zur Messung der Lebensqualität eingesetzt werden sollte, wurden in der Voruntersuchung der EQ-5D und der EORTC QLQ-C30 miteinander verglichen, um Aussagen über die Zusammenhänge beider Messinstrumente treffen zu können.

In der Analyse zeigte sich, dass die Ergebnisse beider Fragebögen signifikant miteinander korrelieren. Betrachtet man zunächst die Korrelationen der übergeordneten Merkmale, so zeigte sich ein größerer Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen Globaler Gesundheit und Aktuellem Gesundheitszustand (EQ-VAS) als für die Korrelation mit den Nutzwerten. Dies kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass die Nutzwerte die Ergebnisse der fünf Dimensionen des ersten Fragebogenteils widerspiegeln, während in die VAS auch Bewertungen der Lebensqualität eingehen, die nicht durch die ersten Items erfasst werden. Der EORTC QLQ-C30 hingegen besitzt mehr Items, die ein breiteres Spektrum der Lebensqualität von Krebspatienten abfragen. Somit ist die VAS möglicherweise in der Lage, die Gesamtlebensqualität von Krebspatienten besser abbilden zu können.

Auch die Untersuchung der Subskalen der beiden Messinstrumente zeigen signifikante Korrelationen, die auch inhaltlich nachvollziehbar sind. So zeigt beispielsweise die Korrelation des Angst/Depression-Items des EQ-5D mit der Emotionalen Funktionalität des EORTC QLQ-C30 den zweithöchsten Korrelationskoeffizienten von $-0,657$, gefolgt von der Korrelation der beiden Schmerzskaalen ($r = 0,624$). Dass hier keine höheren Werte beobachtet werden, liegt vermutlich an der unterschiedlichen Skalierung der Antworten. So lässt der EQ-5D drei Antwortmöglichkeiten zu, der EORTC QLQ-C30 jedoch vier. In den meisten Skalen des EORTC QLQ-C30 sind zudem mehrere Items zusammengefasst, während der EQ-5D für jeden Aspekt nur ein Item besitzt.

Keine signifikanten Korrelationen lassen sich vor allem bei den Subskalen Obstipation und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 beobachten. Diese Aspekte scheinen durch den EQ-5D nicht erfasst zu werden. Auch die Nausea/Emesis-Skala korreliert lediglich mit der VAS des EQ-5D, jedoch mit keinem der Einzelitems.

Die Ergebnisse könnten theoretisch durch die Reihenfolge der Fragebögen bei der Beantwortung durch den Patienten verzerrt sein. So könnte ein Patient, der zuerst den EORTC QLQ-C30 ausgefüllt hat, bereits ein genaueres Empfinden für seine

Lebensqualität haben und den EQ-5D anders ausfüllen, als wenn er zuerst das generische Instrument bearbeitet hätte. Durch eine unterschiedliche Reihenfolge der Fragebögen sollte dies verhindert werden. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied im Antwortverhalten in Abhängigkeit von der Fragebogenreihenfolge beobachtet [150].

Die hier beschriebenen Ergebnisse finden sich auch in der Literatur wieder. Eine Studie von Norum, in die Patienten mit Morbus Hodgkin und Kolorektalkarzinom eingeschlossen wurden, konnte ebenfalls einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen EQ-5D und EORTC QLQ-C30 zeigen [151]. Jedoch beschränkten sich die Korrelationen hierbei auf die übergeordneten Merkmale der VAS und der Globalen Gesundheit. Korrelationskoeffizienten wurden nicht berichtet.

Eine weitere Studie an Patienten mit Lebermetastasen untersuchte das Antwortverhalten beider Fragebögen, um festzustellen, ob der EQ-5D-Fragebogen Veränderungen im gleichen Maße abbilden kann, wie der EORTC QLQ-C30. Auch hier zeigte sich, dass die Ergebnisse beider Instrumente hoch korrelieren und sich auch in der Abbildung von Veränderungen und somit ihrer Sensitivität nicht unterscheiden [152].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Ergebnisse beider Fragebögen gut miteinander korrelieren und somit der EQ-5D-Fragebogen in der Lage ist, die Lebensqualität von Krebspatienten abzubilden.

5.2 Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten

Gemäß der Definition von Hepler und Strand hat die Pharmazeutische Betreuung eine Verbesserung oder den Erhalt der Lebensqualität durch die Optimierung der Arzneimitteltherapie zum Ziel [1]. Bei onkologischen Patienten bedeutet dies vor allem die Vermeidung chemotherapieassoziiertes unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Während die Chemotherapieprotokolle für die entsprechenden Krebserkrankungen meist etabliert sind und leitliniengerecht umgesetzt werden, wird vor allem im Bereich der Supportivtherapie oftmals nicht gemäß Leitlinien therapiert, bzw. es existieren keine evidenzbasierten Leitlinien. Modelle zur Pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten sollten daher ihren Schwerpunkt auf die Verbesserung der Supportivtherapie legen. Dabei waren neben der Umsetzung einer leitliniengerechten Supportivtherapie vor allem die Information der Patienten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Tipps zum Selbstmanagement dieser Probleme sowie individuelle schriftliche Einnahmehinweise der antiemetischen Prophylaxe Kernelemente der Pharmazeutischen Betreuung im Rahmen dieser Studie.

Nachdem in der Pilotphase bereits die Durchführbarkeit der Pharmazeutischen Betreuung bei Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten, signifikante Verbesserungen der Patientenzufriedenheit mit der Information sowie eine tendenzielle Verbesserung anderer Outcome-Parameter wie Emesis gezeigt werden konnte [114], hatte die Hauptphase das Ziel, den Effekt der Pharmazeutischen Betreuung an einer größeren, statistisch geplanten Patientenzahl weiter zu untersuchen. Wegen der hohen Streuung der Lebensqualitätsdaten in der Pilotphase, wurde in der Hauptphase die *Complete Response* Emesis als primärer Endpunkt festgesetzt. Darüber hinaus sollte durch die Analyse von Subgruppen ein Eindruck gewonnen werden, welche Patienten möglicherweise besonders von Pharmazeutischer Betreuung profitieren, um so die Ressourcen möglichst gezielt einsetzen zu können. Die Ergebnisse werden im Folgenden einzeln diskutiert.

5.2.1 Demographische Daten

Bei der Betrachtung der soziodemographischen Eigenschaften des Patientenkollektivs zeigten sich einige Unterschiede zwischen Kontroll- und der Interventionsgruppe. Die vermutlich bedeutendsten – neben der geringeren Patientenzahl in der Kontrollgruppe – sind das im Mittel höhere Alter in der Kontrollgruppe, der höhere Anteil des FEC-Regimes in der Interventionsgruppe, die ungleiche Verteilung zwischen den verschiedenen Therapieorten sowie der höhere Bildungsstand der Interventionspatienten.

Diese Verzerrungen sind vermutlich durch die fehlende Randomisierung der Patienten zustande gekommen. Durch das sequenzielle Design wurden die Patienten an neuen Zentren chronologisch zunächst in die Kontroll- und dann in die Interventionsgruppe aufgenommen. Bei Zentren, die an der Pilotstudie teilgenommen hatten, wurden nur Patienten für die Interventionsgruppe rekrutiert, um eine Verzerrung der Daten der Kontrollgruppe durch mögliche Lerneffekte bei Ärzten oder Pflegenden zu vermeiden. Dies führte dazu, dass nur ein Zentrum sowohl Patienten für die Kontroll- als auch die Interventionsgruppe rekrutiert hat. Die im Vergleich zur Pilotphase deutlicheren Gruppenunterschiede könnten dadurch verstärkt worden sein.

Die meisten Patienten wurden von der Universitätsfrauenklinik Bonn in die Interventionsgruppe eingebracht. Da hier vergleichsweise mehr Patienten behandelt wurden als in den Zentren, die die Kontrollgruppe rekrutierten, konnten bis zum Ende der Untersuchung fast doppelt so viele Interventions- wie Kontrollpatienten eingeschlossen werden. Es wäre jedoch wünschenswert, gleich große Gruppen zu betrachten, sodass die Kontrollpatienten der Pilotphase ($n = 20$) in die Endauswertung der Daten, die in einem wissenschaftlichen Journal veröffentlicht werden soll, mit einbezogen werden. Dies hätte auch den Vorteil, dass in die Auswertung auch Kontrollpatienten der Universitätsklinik eingehen. Mögliche zentrenbedingte Verzerrungen (s. u.) könnten hierdurch minimiert werden.

Die größere Zahl der Patienten aus der Universitätsklinik macht sich vermutlich auch beim Altersunterschied der Patienten sowie beim Bildungsstand bemerkbar. Jüngere Patienten, die in einer höheren Risikosituation sind als ältere, werden wahrscheinlich eher an eine Universitätsklinik überwiesen als an ein anderes Krankenhaus oder einen niedergelassenen Onkologen. Patienten, die selbst eine universitäre Ausbildung haben, drängen möglicherweise ebenfalls häufiger darauf, in einer Universitätsklinik behandelt zu werden.

Der Unterschied in den Therapieschemata lässt sich zum einen ebenfalls durch die Unterschiede zwischen Universitätsklinik und anderen Therapieorten erklären, zum anderen muss man die hohe Zahl fehlender Angaben in der Kontrollgruppe berücksichtigen, die durch mangelnde Dokumentation der externen Zentren zustande gekommen ist.

Die Einflüsse der hier genannten Unterschiede im Patientenkollektiv auf den jeweiligen Outcome-Parameter werden einzeln diskutiert.

5.2.2 Nausea und Emesis

Im Rahmen einer zytostatischen Chemotherapie kommt es zu einer Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Zwei der häufigsten Symptome sind Nausea und Emesis. Zwar hat sich die Prophylaxe und Therapie in den letzten 15 Jahren vor allem durch die Zulassung der 5-HT₃-Antagonisten und die Entwicklung evidenzbasierter Therapieleitlinien deutlich verbessert, allerdings werden immer noch recht hohe Raten an nicht adäquat durchgeführter antiemetischer Prophylaxe berichtet. So zeigte eine italienische Studie, dass bei 58 % der Patienten, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhielten, keine leitliniengerechte Therapie verabreicht wurde [153]. Kaiser diskutiert, dass die Implementierung von Leitlinien zur antiemetischen Prophylaxe und somit eine Änderung des ärztlichen Handelns ein schwieriger und langwieriger Prozess ist. Leitlinien sollten präzise, evidenzbasiert und auf akute Probleme ausgerichtet sein, um eine schnelle Umsetzung in die Praxis zu gewährleisten [154]. Durch Interventionen des Apothekers, wie zum Beispiel im Rahmen einer

Pharmazeutischen Betreuung, kann die Implementierung jedoch vorangetrieben werden. So zeigten Dranitsaris et al. eine Verbesserung der Einhaltung antiemetischer Leitlinien auf 88 % durch u. a. den Beitrag des Apothekers [110]. Für diese Studie wurde somit die Hypothese aufgestellt, dass durch Pharmazeutische Betreuung die Inzidenz von Nausea und vor allem Emesis reduziert werden kann.

5.2.2.1 Emesis

Für den primären Endpunkt **Complete Response (CR) Emesis** konnte durch die Pharmazeutische Betreuung eine signifikante Verbesserung erzielt werden. Während in der Kontrollgruppe über alle Zyklen gemittelt rund 65 % der Patienten eine CR aufwiesen, waren es in der Interventionsgruppe 93 %. Es zeigt sich also, dass durch das Bemühen um eine leitliniengerechte Therapie sowie die intensive Information der Patienten in mündlicher und vor allem schriftlicher Form bezüglich der Anwendung der Antiemetika deutlich weniger Emesis auftritt.

Die zyklensweise Betrachtung zeigte, dass die Unterschiede im ersten, dritten und vierten Zyklus signifikant waren, im zweiten, fünften und sechsten jedoch nicht. Bei den letzten beiden lässt sich dies vermutlich durch die geringere Zahl an Patienten, bei denen sechs Zyklen beobachtet werden konnten, erklären (KG: 9, IG: 23). Die nicht signifikanten Unterschiede im zweiten Zyklus sind nicht erklärbar.

Wie bereits in Kap. 5.2.1 beschrieben, gibt es **soziodemographische Unterschiede** zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe, die die Ergebnisse verzerrt haben könnten. Schaut man sich diese im Detail an, so kommt man jedoch zu dem Schluss, dass sie sich eher zu Gunsten der Kontrollgruppe bemerkbar machen müssten. So weiß man beispielsweise, dass jüngere Patienten ein größeres individuelles Risiko für Emesis haben, als ältere [155]. Auch der größere Anteil der Dreierkombination FEC in der Interventionsgruppe im Vergleich zu EC bzw. AC in der Kontrollgruppe führt eher zu einer Erhöhung des emetogenen Potenzials

als zu einer Erniedrigung, da Fluorouracil selbst auch ein geringes emetogenes Potenzial hat [89].

Als weitere Einschränkung ist die z. T. nicht einheitlich durchgeführte **antiemetische Prophylaxe** in der Interventionsgruppe zu sehen. Der Therapiealgorithmus, von dem in der Pilotphase aufgrund der rechtlichen Einstufung als klinische Studie bei den Interventionspatienten nur in begründeten Fällen abgewichen wurde, war in dieser Untersuchung lediglich als Empfehlung zu sehen, da der Status einer Anwendungsbeobachtung es ausschließt, dass die Therapiefreiheit des behandelnden Arztes durch ein Protokoll eingeschränkt wird. So wurde beispielsweise Dexamethason in der verzögerten Phase von Nausea und Emesis während des ersten Zyklus nur sehr zurückhaltend eingesetzt. Erst wenn sich zeigte, dass die Patienten Probleme mit Nausea oder Emesis hatten, wurde für die weiteren Zyklen Dexamethason verordnet. Dahingegen wurden die 5-HT₃-Antagonisten häufiger auch in der verzögerten Phase verabreicht. Betrachtet man die klinischen Endpunkte, so findet man hinsichtlich der Emesis eine sehr gute Kontrolle der Symptome in der Interventionsgruppe. Unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten hätte man jedoch, wie einige Studien bereits zeigen konnten, durch einen geringeren Einsatz der 5-HT₃-Antagonisten und eine vermehrte Gabe von Dexamethason das Kosten-Effektivitätsverhältnis verbessern können [110, 156].

Als weitere Quelle der Verzerrung soll die Zulassung von **Aprepitant** diskutiert werden. Durch das sequenzielle Kontrollgruppendesign, nach dem die Patienten zeitversetzt in Kontroll- bzw. Interventionsgruppe eingeschlossen wurden, stand mehr Patienten der Interventionsgruppe die neue Substanz zur Verfügung. Außerdem wurde sie von den verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich eingesetzt. Während an der Universitätsfrauenklinik seit Aufnahme von Aprepitant in die aktuell gültigen Leitlinien der MASCC alle Patienten das Präparat zur Prophylaxe erhielten, wurde es in anderen Zentren, trotz bestehender Behandlungsalgorithmen für Nausea und Emesis, seltener eingesetzt. Es ist also möglich, dass die Verbesserung, die in der Interventionsgruppe gezeigt werden

konnte, nicht allein auf die Pharmazeutische Betreuung sondern auch auf Aprepitant zurückzuführen ist. Die logistische Regressionsanalyse, die den Einfluss von Aprepitant vom Einfluss der Betreuung trennen sollte, zeigte jedoch, dass allein die Betreuung, nicht aber der Einsatz von Aprepitant für die Verbesserung der CR Emesis in der Interventionsgruppe verantwortlich war (s. Kap. 4.2.4). Das Odds Ratio von 7,130 gibt dabei an, dass die Patienten eine rund siebenfach höhere Chance haben, eine CR zu erreichen, wenn sie von der Kontroll- in die Interventionsgruppe wechseln. Der Einfluss von Aprepitant war hier nicht signifikant.

Eine weitere Einschränkung ist in der insgesamt geringen und vor allem in beiden Gruppen unterschiedlichen **Fallzahl** zu sehen. Nach der Fallzahlplanung hätten, die möglichen Dropouts außer Acht gelassen, 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollen. Während die Interventionsgruppe komplett rekrutiert werden konnte, wurden in der Kontrollgruppe lediglich 26 Patienten beobachtet, die z. T. die Studie vorzeitig abbrachen und keine Fragebögen mehr zurücksendeten. Die zu geringe Fallzahl insgesamt ist hierbei nicht unbedingt als Qualitätsmangel zu sehen. Zwar mindert sie die Power, jedoch kann dies nach Meinung von Schulz und Grimes durch sorgfältiges Berichten der Ergebnisse und Vermeidung von Verzerrungen aufgewogen werden [157]. Dagegen ist die Ungleichheit beider Gruppen kritischer zu betrachten. Zwar könnte man diskutieren, dass es sich bei der Pharmazeutischen Betreuung nicht um eine Alternative zu einer Standardbehandlung handelt, sondern um ein zusätzliches Angebot zur Standardbehandlung. In einem solchen Fall wäre es durchaus legitim, eine größere Interventionsgruppe zu untersuchen.

Vergleicht man die hier gefundenen Ergebnisse mit denen der Pilotstudie, so fällt auf, dass in der Pilotstudie für beide Gruppen im Mittel geringere CR-Raten gefunden wurden (KG: 55 %, IG: 71 %) [114]. Betrachtet man dabei nur die Kontrollgruppe, so lässt dies den Schluss zu, dass sich grundsätzlich die antiemetische Prophylaxe und Therapie seitdem verbessert hat. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Interventionsgruppe bedürfen einer

sorgfältigeren Betrachtung, da sich die Grundelemente der Betreuung, wie die Beratung der Patienten zur Einnahme der Antiemetika, die Aushändigung eines individuellen Einnahmeplans und die an Leitlinien orientierte Therapie im Vergleich zur Pilotstudie grundsätzlich nicht geändert haben. Einige Unterschiede lassen sich dennoch ausmachen: zum einen wurde der Therapiealgorithmus nach der Pilotphase aktualisiert und auch bei moderat emetogenen Therapieschemata Dexamethason zur Prophylaxe der verzögerten Emesis empfohlen, jedoch gelten hier die oben gemachten Einschränkungen zur Anwendung des Algorithmus. Zum anderen hat sich mittlerweile die Einschätzung des emetogenen Potenzials der anthrazyklinhaltigen Therapie des Mammakarzinoms geändert. Nach neuen Einschätzungen wird sie nun als hoch und nicht moderat emetogen angesehen [89]. Danach hätten die Patientinnen der Pilotphase auch bereits Dexamethason zur Prophylaxe der verzögerten Emesis erhalten müssen, was vermutlich zu einer Verbesserung der *Complete Response* geführt hätte. Die Unterschiede zwischen Pilot- und Hauptphase sind also nachvollziehbar.

Schaut man sich andere Studien zur antiemetischen Therapie an, so sind sie im Einklang mit den hier gefundenen Ergebnissen. Grunberg et al. fanden zum Beispiel bei einer moderat emetogenen Chemotherapie (hauptsächlich die Kombination aus Cyclophosphamid und einem Anthrazyklin) heraus, dass trotz antiemetischer Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Antagonisten und einem Glucocorticoid 13 % der Patienten unter akuter und 27 % unter verzögerter Emesis litten [158]. Zwar darf man diese Werte nicht einfach addieren, um die *Complete Response* über das gesamte Therapieintervall zu berechnen, jedoch berichten die Autoren, dass einige Patienten beide Formen der Emesis hatten, andere jedoch entweder akute oder verzögerte. Somit lag die *Complete Response* vermutlich in etwa im Bereich der hier beobachteten Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurde in einer Studie zum Einsatz von Aprepitant bei Brustkrebspatienten unter moderat emetogener Chemotherapie im Aprepitant-Arm eine *Complete Response* Emesis von 51 % beobachtet, die sogar unterhalb der Werte Kontrollgruppe in der vorliegenden Untersuchung lag [96]. Die CR von über 90 % in der Interventionsgruppe kann also, wie auch durch die logistische Regression belegt,

nicht allein durch den Einsatz von Aprepitant begründet werden, sondern muss ein Effekt der Pharmazeutischen Betreuung sein.

Als sekundärer Outcome-Parameter wurde ein **Klassifizierungssystem** zur genaueren Einteilung des Ansprechens auf die antiemetische Prophylaxe angewendet. Hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse wie bei der *Complete Response*, allerdings waren hier auch die Ergebnisse im zweiten Zyklus signifikant. Das Klassifizierungssystem ist also durch die genauere Abstufung der Patienten, die keine CR hatten, möglicherweise besser in der Lage, die Effekte der Pharmazeutischen Betreuung abzubilden. In weiteren Studien zu diesem Thema könnte es daher als Alternative zur CR als primärer Endpunkt eingesetzt werden.

5.2.2.2 Nausea

Die Nausea wurde ebenfalls als sekundärer Outcome-Parameter betrachtet. Auch hier zeigten sich sowohl in der akuten als auch in der verzögerten Phase Verbesserungen für die Interventionsgruppe, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. In beiden Gruppen zeigten die Werte eine große Streuung, die wahrscheinlich durch die Subjektivität der Nausea zu erklären ist. Während die Anzahl emetischer Ereignisse einen vergleichsweise harten klinischen Endpunkt darstellt, kann der Schweregrad der Nausea von den Patienten unterschiedlich wahrgenommen und nur durch die Patienten selbst dokumentiert werden [159]. So bewerten möglicherweise Patienten, die zuvor stark unter Emesis gelitten haben, Nausea als weniger gravierend, als Patienten, die nur Nausea haben. Auch vorangegangene Erfahrungen mit Nausea in der Schwangerschaft oder Reiseübelkeit können die subjektive Wahrnehmung der Patienten beeinträchtigen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Pharmazeutische Betreuung zwar in der Lage war, Nausea tendenziell zu verbessern, ein signifikanter Vorteil jedoch nicht erreicht werden konnte. Dies lässt sich möglicherweise auf den zurückhaltenden Einsatz von Dexamethason durch die behandelnden Ärzte zurückführen. Während die Leitlinien der MASCC und als Folge der Therapiealgorithmus dieser Studie den Einsatz von Dexamethason als Mittel der Wahl in der verzögerten Phase von

Nausea und Emesis empfehlen, wurde bei den hier beobachteten Interventionspatienten meist ein 5-HT₃-Antagonist in Kombination mit Metoclopramid und kein Dexamethason eingesetzt. Die behandelnden Ärzte fürchteten typische unerwünschte Wirkungen der Glucocorticoide, wie das iatrogene Cushing-Syndrom. Eine Veränderung dieses Verhaltens konnte auch durch Übermittlung von Originalliteratur und weiteren Informationen durch den Studienapotheker nicht erreicht werden. Nur wenn die Patienten massive Probleme mit Nausea hatten, wurde Dexamethason zusätzlich verabreicht.

Hierin liegt wahrscheinlich das größte Potenzial für zukünftige Projekte auf diesem Gebiet. Der Fokus der antiemetischen Therapie und auch der Pharmazeutischen Betreuung sollte mehr auch auf der Kontrolle der Nausea liegen, wenngleich dieser Ansatz einige Schwierigkeiten birgt. Foubert et al. diskutieren in einem Review, dass die Behandlung der Nausea im klinischen Alltag zu stark vernachlässigt wird, obwohl sie zu den gleichen, wenn nicht stärkeren Einschränkungen des täglichen Lebens führt wie die Emesis [160]. Vor allem müssen schon akute Symptome vermieden werden, da dann die Prophylaxe der verzögerten Nausea am effektivsten ist [161, 162]. Durch den in weiten Teilen ungeklärten Pathomechanismus der Nausea und den stärkeren Fokus der Therapieleitlinien auf die Emesis, ist eine evidenzbasierte Therapie der Nausea jedoch schwierig. Der Einsatz von Dexamethason als Mittel der Wahl zur Prophylaxe von verzögerter Nausea und Emesis kann einen Beitrag zur Verbesserung der Nausea leisten und sollte daher konsequenter umgesetzt werden, da gravierende unerwünschte Wirkungen, wie das Cushing-Syndrom oder ein Glucocorticoid induzierter Diabetes mellitus erst nach längerer Gabe auftreten. Somit ist die kurzzeitige Anwendung des Glucocorticoids über 2-3 Tage eine relativ sichere Therapieoption [55]. Eine Studie, die Effekte von Dexamethason zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie untersuchte, fand in der ersten Woche nach Chemotherapie vor allem Schlaflosigkeit, Verdauungsprobleme und einen gesteigerten Appetit als unerwünschte Wirkungen [163]. Eine retrospektive Studie an Ovarialkarzinompatienten konnte zudem einen gewissen protektiven Effekt von Dexamethason auf das

Knochenmark feststellen. Patienten hatten höhere Leukozytenzahlen am Nadir und am Tag der nächsten Chemotherapie [164]. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns mit Vorsicht zu interpretieren. Prospektive Daten zu dieser Fragestellung existieren derzeit noch nicht.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu Nausea und Emesis, dass die Emesis durch die Betreuung signifikant verbessert werden konnte und eine weitere Verbesserung durch die relative hohe Rate an CR hier schwierig ist. Daher sollte im Rahmen einer Pharmazeutischen Betreuung in Zukunft ein größerer Schwerpunkt auf die Vermeidung von Nausea gelegt werden, um auch hier deutlichere Verbesserungen erreichen zu können.

5.2.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Hauptphase der Studie auf zwei verschiedene Weisen bestimmt: mit dem generischen EQ-5D- und dem krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30-Fragebogen. Wie die Voruntersuchung gezeigt hat, ist auch der EQ-5D bei Krebspatienten anwendbar.

Da sich bereits in der Pilotphase andeutete, dass die Daten aus der Lebensqualitätsmessung weit streuen und ein Effekt der Pharmazeutischen Betreuung daher schwer abzubilden ist, wurde die Lebensqualität in der Hauptphase als sekundärer Endpunkt betrachtet. Es wurde hierbei eine Verbesserung bzw. ein Erhalt der Lebensqualität durch Pharmazeutische Betreuung erwartet.

Die Messung der Lebensqualität mit dem **EQ-5D-Fragebogen** zeigte tendenzielle, jedoch statistisch nicht signifikante Verbesserungen sowohl des Aktuellen Gesundheitszustands als auch der Nutzwerte für die Interventionsgruppe. Dabei zeigten sich vor allem bei der Betrachtung des Aktuellen Gesundheitszustands über den gesamten Beobachtungszeitraum im Median die größten Vorteile für die Interventionsgruppe. Allerdings streuen die Werte auch hier sehr stark, sodass es große Überlappungsbereiche beider Gruppen gibt. Bei den Nutzwerten streuen

die Daten zwar weniger, jedoch liegen die Mediane beider Gruppen sehr dicht beieinander.

Es gibt zwei Möglichkeiten, dieses Ergebnis zu interpretieren. Zum einen könnte man sagen, dass die Pharmazeutische Betreuung nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt hat. Zum anderen könnte es sein, dass der EQ-5D möglicherweise nicht in der Lage ist, die durch die Pharmazeutische Betreuung erreichten Veränderungen abzubilden, da seine Sensitivität nicht ausreichend ist.

Dass die Pharmazeutische Betreuung nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt hat, scheint durch den Einfluss vor allem auf die Emesis zunächst unwahrscheinlich, da andere Studien einen Zusammenhang zwischen Nausea und Emesis und der Lebensqualität zeigen konnten [165, 166]. Es scheint also eher so zu sein, dass der EQ-5D nicht in der Lage war, die Unterschiede zwischen beiden Gruppen abzubilden. Aufgrund der Tatsache, dass die VAS im zweiten Teil des Fragebogens auch die subjektiven Wahrnehmungen von Gesundheit ausdrückt, die vom ersten Teil des Fragebogens nicht erfasst werden, ist es wahrscheinlicher, hier einen Unterschied zu sehen. Zwar gibt es eine deutliche Differenz zwischen den Medianen beider Gruppen, jedoch streuen die Daten aufgrund der Subjektivität mehr.

Der **EORTC QLQ-C30** hingegen ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Lebensqualitätsmessung und besteht aus 30 Items, die bestimmte Zustände und Symptome während einer Krebstherapie abfragen. Dadurch ist dieser Fragebogen möglicherweise eher in der Lage, durch Pharmazeutische Betreuung erreichte Änderungen zu detektieren.

Betrachtet man die Ergebnisse, so zeigt die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner für den Verlauf der Einzelwerte über die gesamte Zeit für keine Funktionalitätsskala signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Bei den Symptomskalen unterscheiden sich die Schmerz- und die Appetitmangel-Skala signifikant. Etwas anders stellen sich die Ergebnisse dar, wenn man die Differenzen zwischen Ausgangswert und Wert am zweiten

bzw. dritten Messpunkt einzeln betrachtet. Hier wurde für eine höhere Anzahl an Skalen signifikante Verbesserungen für die Interventionsgruppe gezeigt.

Im ersten Beobachtungszeitraum zeigten sich in der Interventionsgruppe signifikant weniger Schmerzen als in der Kontrollgruppe, wobei zu Beginn der Untersuchung kein Unterschied bestand. Dies lässt sich möglicherweise durch die Beratung und Information der Patienten zum Gebrauch von Analgetika erklären. Die Patienten äußerten sich im ersten Betreuungsgespräch sehr zurückhaltend, was den Gebrauch von weiteren Arzneimitteln in der Zeit der Chemotherapie betraf. Ohne weitere Informationen hätten sie bei Schmerzen wahrscheinlich kein Arzneimittel eingenommen. Im Betreuungsgespräch wurde den Patienten jedoch erläutert, welches Analgetikum gut und welches weniger gut geeignet war, was möglicherweise zu einem sichereren Umgang und häufigeren Gebrauch dieser Arzneimittel und somit zu geringeren Symptomen geführt hat.

Weiterhin sieht man über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Verbesserung der Symptome Nausea und Emesis. Diese Ergebnisse bestätigen die durch den Nausea und Emesis-Fragebogen gefundenen Daten. Gründe für die Verbesserung wurden bereits in Kap. 5.2.2 diskutiert.

In beiden Beobachtungszeiträumen zeigten sich signifikante Verbesserungen für die Skala Appetitmangel. Dies ist als direkte Folge der besseren Kontrolle von Nausea und vor allem Emesis zu sehen und lässt sich daher leicht erklären.

Eine signifikante Verbesserung der Globalen Gesundheit konnte für die Interventionsgruppe lediglich im ersten Beobachtungszeitraum belegt werden. Über die gesamte Zeit war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 scheint es also besser möglich zu sein, Effekte der Pharmazeutischen Betreuung auf die Lebensqualität abzubilden als mit dem EQ-5D. Zwar ergab eine Untersuchung zur Empfindlichkeit des EQ-5D im Vergleich zum EORTC QLQ-C30 vergleichbare Werte für beide Fragebögen, jedoch zeigte sich auch hier, dass die Nutzwerte weniger empfindlich waren, als der Aktuelle Gesundheitszustand [152]. Es sollte also zur Lebensqualitätsmessung weiterhin der EORTC QLQ-C30 verwendet werden.

Im Vergleich zur Pilotphase, in der bei den meisten Skalen aufgrund der kleineren Fallzahl und der großen Streuung der Daten lediglich Trends eines positiven Effekts der Betreuung gezeigt werden konnten [114], macht sich bei der vorliegenden Untersuchung die größere Fallzahl deutlich bemerkbar. Die Betreuungsinhalte waren in beiden Phasen vergleichbar. Lediglich hinsichtlich der Obstipation, für die in der Pilotphase ein deutlich positiver Trend der Pharmazeutischen Betreuung dargestellt werden konnte, fallen die Ergebnisse der Hauptphase anders aus. Der positive Trend konnte hier nicht bestätigt werden. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Obstipation stärker auch von den behandelnden Ärzten wahrgenommen wurde. So erhielten die meisten Patienten – egal ob Kontroll- oder Interventionsgruppe – bereits während des ersten Zyklus der Chemotherapie ein Laxans wie z.B. Lactulose-Sirup, das sie bei Bedarf einnehmen sollten.

Bei Instrumenten zur Messung der Lebensqualität wird häufig zwischen sog. „kausalen Variablen“ und „Indikatorvariablen“ unterschieden. Erstere beziehen sich auf Ereignisse oder Symptome, die eine Veränderung der Lebensqualität hervorrufen, während letztere das Niveau der Lebensqualität anzeigen. So kann beispielsweise durch das Vorhandensein von Nausea und Emesis die Lebensqualität beeinflusst sein, allerdings kann von einer beeinflussten Lebensqualität nicht auf das Vorhandensein von Nausea und Emesis geschlossen werden. Hierbei handelt es sich um eine kausale Variable. Dahingegen stellt die Emotionale Funktionalität eine Indikatorvariable dar: eine schlechtere Emotionale Funktionalität bedeutet eine schlechtere Lebensqualität, umgekehrt kann man jedoch auch von einer schlechteren Lebensqualität auf eine schlechtere Emotionale Funktionalität schließen. Für den EORTC QLQ-C30 konnten die Funktionsskalen als Indikatorvariablen und die Symptomskalen als kausale Variablen ausgemacht werden [167]. Somit müsste eine Verbesserung der Symptomatik im Rahmen einer Pharmazeutischen Betreuung einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität haben.

Die Lebensqualität wird zusätzlich durch verschiedene patientenspezifische Faktoren und Einstellungen beeinflusst. So ist zum Beispiel die Grundeinstellung des Patienten, ob er eher optimistisch oder pessimistisch ist, entscheidend für die Lebensqualität [168, 169, 170]. Auch die verschiedenen Coping-Strategien, also die Art und Weise wie Patienten die Krankheit bewältigen, wirken sich unterschiedlich auf die Lebensqualität aus. So haben beispielsweise Patienten, die der Diagnose mit Kampfgeist begegnen eine bessere Lebensqualität, als Patienten, die mit Hoffnungslosigkeit reagieren [171]. Das Feld der Lebensqualitätsbestimmung ist also sehr komplex und von vielen Faktoren abhängig, die nicht direkt mit Pharmazeutischer Betreuung assoziiert werden können.

5.2.4 Patientenzufriedenheit

Die Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung wurde in der vorliegenden Untersuchung als sekundärer Endpunkt mit dem PS-CaTE-Fragebogen gemessen. Die Hypothese hierbei war, dass mit Hilfe der Pharmazeutischen Betreuung durch eine an den Bedürfnissen der Patienten orientierte, maßgeschneiderte Information, die Zufriedenheit der Patienten mit der Information verbessert werden kann.

Die Informationsbedürfnisse von Krebspatienten sind vielfältig und verändern sich im Laufe der Behandlung bzw. mit der Zeit. Zunächst müssen Patienten die Diagnose bewältigen, dann möglicherweise Behandlungsentscheidungen treffen. Anschließend werden sie behandelt und müssen sich schließlich auf die Zeit nach der Behandlung einstellen [172, 173]. Daher ist es nötig, die Informationen zeitgerecht anzupassen. Die meisten Patienten, deren Diagnosestellung erst kurze Zeit vor der Befragung erfolgte und die ambulant therapiert werden, wünschen sich vor allem Informationen über die Wirkung der Therapie, mögliche unerwünschte Wirkungen, vorbeugende Maßnahmen und Konsequenzen der Behandlung für das Familienleben [174].

Betrachtet man in dieser Studie allein die Differenzen zwischen Ausgangs- und Endzufriedenheit, konnte die Pharmazeutische Betreuung die Patientenzufriedenheit mit der Information nicht verbessern. Für keine Skala des PS-CaTE-Fragebogens zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Die Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapien verbesserte sich in der Kontrollgruppe sogar tendenziell stärker als in der Interventionsgruppe, was aber wohl vor allem auf die im Vergleich zu den anderen Skalen niedrigen Ausgangswerte in der Kontrollgruppe zurückgeführt werden kann. Absolut gesehen sind die Patienten der Interventionsgruppe sowohl zu Beginn als auch am Ende der Therapie jedoch zufriedener mit den Informationen zu komplementären Therapien als Patienten der Kontrollgruppe.

Betrachtet man die beiden Messpunkte der Zufriedenheit einzeln, so zeigen sich vor Beginn der Therapie für beide Gruppen bereits sehr hohen Zufriedenheitswerte, wenngleich die Daten sehr weit streuen. Eine Verbesserung solch hoher Werte ist nur schwer zu erreichen und würde vermutlich eine größere Fallzahl benötigen.

Die Patientenzufriedenheit mit der Information nach Beendigung der Therapie zeigte im Median bessere Werte in der Interventions- als in der Kontrollgruppe. Bei der Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Wirkungen war der Unterschied statistisch signifikant. Da die Pharmazeutische Betreuung vor allem auf die Minimierung unerwünschter Wirkungen abzielt und eine diesbezügliche Information des Patienten im Vordergrund stand, ist eine Verbesserung in dieser Skala nachvollziehbar. Komplementäre Therapiemöglichkeiten wurden hingegen nicht aktiv in den Betreuungsgesprächen angesprochen. Lediglich Hinweise zu einem gesundheitsfördernden Lebensstil (v. a. zu Ernährung und Bewegung) wurden den Patienten aktiv vermittelt. Weitere komplementäre Optionen, wie Natriumselenit oder die Misteltherapie, wurden nur auf Nachfrage der Patienten erläutert.

Bei den von den Patienten genutzten Informationsquellen wurde der Apotheker in der Interventionsgruppe zwar häufiger genannt als in der Kontrollgruppe und der Voruntersuchung der Messinstrumente, jedoch auch hier nur von 58 % der betreuten Patienten. Dies macht deutlich, dass die betreuenden Apotheker von den Patienten möglicherweise nicht als Apotheker wahrgenommen wurden. Die Tatsache, dass die Betreuung außerhalb der öffentlichen Apotheke – meist in der Klinikambulanz oder bei den Patienten zu Hause – stattfand und die Apotheker dabei keine berufstypische Kleidung, wie z.B. einen Kittel trugen, könnten hierzu beigetragen haben. Für die Zukunft sollte daher auf dem PS-CaTE-Fragebogen bei den Antwortmöglichkeiten auch die Quelle „Studienapotheker“ bzw. „Betreuender Apotheker“ mit aufgenommen werden, um eine genauere Unterscheidung zu ermöglichen.

Ein Vergleich der hier gefundenen Ergebnisse mit denen der Pilotphase ist nur eingeschränkt möglich, da die Patientenzufriedenheit in der Pilotphase lediglich am Ende der Therapie gemessen wurde. Ein Verlauf wurde nicht dargestellt. Bei alleiniger Betrachtung des zweiten Messpunkts zeigt sich jedoch, dass die Ergebnisse der Interventionsgruppe in beiden Phasen durchaus vergleichbar sind. Lediglich die Zufriedenheit mit den genutzten Informationsquellen wies in der Pilotphase einen deutlich höheren Median auf. Die Kontrollgruppe zeigte hingegen in der vorliegenden Hauptphase vor allem bei der Zufriedenheit mit den Informationen zu komplementären Therapiemöglichkeiten und bei den genutzten Informationsquellen leicht höhere Werte. Die Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung und zu unerwünschten Wirkungen in der Kontrollgruppe erreichte demgegenüber leicht niedrigere Werte als in der Pilotphase. Es muss also vermutlich an der Streuung der Daten gelegen haben, dass kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden konnte. Die teilweise besseren Ergebnisse der Kontrollgruppe verglichen mit der Pilotphase können durch Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienzentren zustande gekommen sein. So war das Johanniter-Krankenhaus Bonn, indem ein großer Teil der Kontrollpatienten behandelt wurde, an der Pilotphase der Studie nicht beteiligt. Möglicherweise werden die Patienten von ärztlicher oder pflegerischer Seite dort anders informiert

als in den Studienzentren der Pilotphase. Die Betreuungsinhalte und die Art und Weise der Informationsübermittlung in der Interventionsgruppe waren in beiden Phasen vergleichbar. Lediglich die Gesprächsumgebung war eine andere, da in der Pilotphase die Betreuungsgespräche meist bei den Patienten zu Hause stattfanden, während sie in der Hauptphase hauptsächlich in der onkologischen Ambulanz durchgeführt wurden. Ob dies jedoch einen Effekt auf die Zufriedenheit hatte, kann anhand der Daten nicht belegt werden.

Die Patientenzufriedenheit ist ein Outcome-Parameter, der von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst werden kann. Zwar konnte in der Voruntersuchung kein Einfluss der Lebensqualität auf die Zufriedenheit gezeigt werden, jedoch gibt es Faktoren, wie zum Beispiel das Informationsbedürfnis, die die Zufriedenheit entscheidend beeinflussen können. So wird in der Literatur beispielsweise zwischen sog. „*Monitors*“ und „*Blunters*“ unterschieden. Während erstere aktiv nach Informationen suchen, um Ängste zu reduzieren und die Kontrolle über ihr Leben zurückzugewinnen, nehmen letztere eine passive Rolle ein und vermeiden jegliche Information zur Erkrankung [175]. Darüber hinaus können auch *Coping*-Strategien das Informationsbedürfnis beeinflussen. Patienten, die sich als „an Krebs Sterbende“ sehen, möchten keine Informationen und vermeiden diese sogar, während Patienten, die die Einstellung haben, dass sie „mit Krebs leben“, aktiv nach Informationen suchen [176]. Um in Zukunft das Informationsbedürfnis der betreuten Patienten besser einschätzen zu können, sollte daher herausgefunden werden, zu welchem Patiententyp sie jeweils gehören. So liefert zum Beispiel die einfache Frage, ob Patienten aktiv an den ihre Therapie betreffenden Entscheidungen beteiligt sein möchten, einen guten Eindruck des Informationsbedürfnisses. Antwortet der Befragte mit „ja“, so möchte er in der Regel viele Informationen. Verneint er die Frage, so hat er ein nur geringes Informationsbedürfnis und empfindet zusätzliche Information möglicherweise als belastend [176].

5.2.5 Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse sollte dazu dienen, patienten- oder therapiespezifische Faktoren aufzudecken, die mitbestimmen, wie stark die Patienten von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren. Zu diesem Zweck wurde die Interventionsgruppe weiter analysiert.

Die binär logistische Regression zeigte, dass sowohl nach der Vorwärts- als auch nach der Einschluss-Methode für keine unabhängige Variable ein signifikanter Einfluss auf die *Complete Response* Emesis der Interventionsgruppe gezeigt werden konnte. Eine Differenzierung von Patienten, die mehr oder weniger von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren, ist hier also nicht möglich. Parameter wie das Alter, die in anderen Untersuchungen einen Einfluss auf das Auftreten von Nausea und Emesis gezeigt haben [155], scheinen durch die Betreuung nicht mehr relevant zu sein. Auch scheint es für die CR Emesis keine Rolle zu spielen, ob die Patienten eine Zweierkombination aus Epirubicin und Cyclophosphamid oder eine Dreierkombination aus Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, die ein geringfügig höheres emetogenes Potenzial besitzt, erhalten. Diese Effekte werden durch die bedarfsgerechte Pharmazeutische Betreuung möglicherweise reduziert.

Der Einfluss auf die Veränderung der Globalen Gesundheit zwischen erstem und letztem Messpunkt wurde mit Hilfe einer multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht. Hierbei konnte je nach Vorzeichen der Differenz der Globalen Gesundheit beider Werte ein positiver Einfluss eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine geringere Verschlechterung ausdrücken. Die Parameter Globale Gesundheit zu Beginn der Therapie, Therapie mit der Kombination EC sowie die Anzahl der verabreichten Zyklen zeigten einen negativen Einfluss auf die Veränderung der Globalen Gesundheit. Das bedeutet z.B., dass Patienten mit einer schlechten Lebensqualität zu Beginn der Therapie möglicherweise mehr von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren als Patienten mit einer initial hohen Lebensqualität. Darüber hinaus scheint bei Patienten, die eine Therapie nach dem EC-Schema erhalten, die Veränderung der Lebensqualität geringer auszufallen als

bei den anderen Therapieregimen. Bei Patienten, die eine größere Anzahl an Chemotherapiezyklen erhalten, wurde ebenfalls eine geringere Veränderung der Lebensqualität festgestellt. Würde man zur Auswertung der Daten Subgruppen entsprechend der identifizierten Einflussfaktoren bilden, ließe sich dadurch möglicherweise die Streuung der Lebensqualitätsdaten verringern, sodass Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe deutlicher werden könnten.

Die Regressionsanalysen sind jedoch durch die z. T. geringe Patientenzahl in den einzelnen Subgruppen limitiert. Eine Untersuchung einer deutlich größeren Patientenzahl wäre hier nötig, um die Ergebnisse zu untermauern. Die Hinzunahme der Interventionspatienten der Pilotphase schien hier nicht sinnvoll, da vor allem die *Complete Response* Emesis in der Pilotphase deutlich geringer war und es so zu Verzerrungen gekommen wäre.

Eine Vorhersage über das Ansprechen eines Patienten auf Pharmazeutische Betreuung wäre wünschenswert, da das Angebot der Betreuung dann gezielt denjenigen angeboten werden könnte, die den größten Bedarf haben. In Zeiten der Ressourcenknappheit wäre dies ein sinnvolles Vorgehen.

5.2.6 Arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen des Apothekers

Wie in der Pilotphase zählten auch in der Hauptphase die meisten arzneimittelbezogenen Probleme zu der Gruppe der unerwünschten Wirkungen der Arzneimitteltherapie. Die häufigsten Interventionen waren ebenfalls ähnlich, wobei der Schwerpunkt auf der Befragung und Beratung der Patienten lag, gefolgt von der Erfassung von Symptomen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Anhand der hohen Anzahl an Kontaktaufnahmen mit den behandelnden Ärzten wird deutlich, dass der interdisziplinäre Ansatz in dieser Studie erfolgreich umgesetzt werden konnte und die Kommunikation zwischen Arzt und Apotheker möglich war.

Sowohl die dokumentierten Probleme als auch die Interventionen sind im Kontext einer zytostatischen Chemotherapie und einer Pharmazeutischen Betreuung nachvollziehbar. Das zur Dokumentation verwendete PI-Doc[®]-System [7] eignete sich gut zur Klassifizierung der Probleme und Interventionen, war jedoch für eine alleinige Dokumentation der Betreuung nicht ausreichend. Genauere schriftliche Informationen waren nötig, um die Betreuungsinhalte ausreichend darzustellen. Bei der zukünftigen Umsetzung in die Apothekenpraxis sollten unbedingt weitere Schritte unternommen werden, den Dokumentationsaufwand zu minimieren, da sonst leicht Defizite in der Dokumentation auftreten können. Ein Beispiel für ein vereinfachtes System stellen die in Schottland verwendeten *Care Plans* dar [124]. Die möglichen Betreuungsinhalte bei Krebspatienten sind auf dem Bogen bereits festgehalten, sodass der Apotheker diese der Reihe nach abarbeiten kann und durch kurze Notizen eventuell auftretende Probleme einfach dokumentieren kann. Zudem gewährleistet ein solches Vorgehen, dass die Betreuung strukturiert durchgeführt wird und auch zwischen verschiedenen betreuenden Apothekern annähernd gleich ist. Eine deutsche Fassung eines *Care Plans* wird derzeit in einem anderen Projekt im Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn entwickelt, sodass ein solches Hilfsmittel in zukünftigen Untersuchungen zur Dokumentation eingesetzt werden kann.

Hinsichtlich der Dauer der Betreuungsgespräche findet man in der Hauptphase im Median geringere Zeiten als in der Pilotphase. Dies ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass die meisten Betreuungsgespräche in der Hauptphase der Studie in der Klinikambulanz und nicht beim Patienten zu Hause durchgeführt wurden. Möglicherweise waren die Gespräche dadurch fokussierter, da die Patienten möglicherweise weniger zu ausschweifenden Erzählungen als im heimischen Umfeld neigten. Hierdurch wurde ein praxisnäheres Setting erreicht als in der Pilotphase. Für die Zukunft wäre es wünschenswert, die Betreuung in einem separaten Raum in der Nähe der Therapieräume durchführen zu können, um die Privatsphäre der Patienten besser wahren zu können. Zwar waren die meisten Patienten diesbezüglich sehr offen und drückten keine Vorbehalte dagegen aus, dass andere Patienten im Raum anwesend waren, dennoch könnte

eine vertraulichere Atmosphäre dazu beitragen, die Betreuungsgespräche effizienter zu gestalten.

5.2.7 Einschränkungen und Ausblick

Die von Liekweg in der Diskussion der Ergebnisse der Pilotphase angeführten Einschränkungen der Forschung auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Betreuung, wie z.B. das Fehlen von Forschungsstandards, die Verfälschung der Ergebnisse durch den sog. „Hawthorne-Effekt“ und die Problematik der „Placebo-Betreuung“ [114] gelten auch für die Hauptphase der Studie und sollen hier nicht weiter diskutiert werden. Einige Aspekte der Hauptphase bieten jedoch die Möglichkeit einer weitergehenden Betrachtung.

Durch die Einbeziehung von öffentlichen und Krankenhausapotheken in die Hauptphase dieser Studie wurde ein erster Versuch unternommen, das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten regional und überregional zu implementieren. Die grundsätzliche Akzeptanz für das Konzept war hierbei vorhanden, wie aus den zahlreichen Anrufen von interessierten Apothekern nach dem Aufruf zur Beteiligung an der Studie deutlich wurde. Dennoch gelang es nur in zwei Apotheken, Patienten für die Studie zu rekrutieren. Dies kann hauptsächlich auf die Einschränkungen und Anforderungen des Studienprotokolls zurückgeführt werden. So war das größte Hindernis, dass bereits vor dem ersten Zyklus der Chemotherapie die Patienten in die Studie eingeschlossen und die ersten Fragebögen ausgefüllt werden mussten. Hierzu war ein guter Kontakt des Apothekers zum behandelnden Onkologen nötig, der in den meisten Fällen nur bei zytostatikaherstellenden Apotheken gegeben war. Für die anderen Apotheken war es schwer, den Kontakt zum Onkologen aufzubauen.

Die Implementierung der Pharmazeutischen Betreuung außerhalb einer wissenschaftlichen Studie könnte durch die weniger standardisierten Bedingungen jedoch einfacher durchzuführen sein. Patienten könnten in jeder Phase der Therapie in ein Betreuungsprogramm aufgenommen werden. Hat der

betreffende Patient in die Betreuung durch den Apotheker eingewilligt, ist darüber hinaus der Informationsaustausch mit dem behandelnden Arzt vermutlich einfacher. Eine erfolgreiche Umsetzung der Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten konnte in einigen Apotheken in Deutschland bereits erreicht werden [177].

Außerhalb des Indikationsgebietes Onkologie hat vor allem das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Asthma bronchiale gezeigt, dass eine Implementierung in der öffentlichen Apotheke in Deutschland über wissenschaftliche Projekte hinaus möglich ist. Die ABDA schlägt hierbei ein dreistufiges Vorgehen vor [178]: in der ersten Stufe sollten kontrollierte Interventionsstudien durchgeführt werden, mit denen eine Aussage über den Nutzen für die Patienten im Sinne der „Wirksamkeit“ möglich ist. In der zweiten Stufe sollte in nicht kontrollierten Interventionsstudien die Effektivität untersucht werden. Hierbei sollten auch pharmakoökonomische Parameter erhoben werden. Als dritte Stufe werden eine nationale Implementierung und eine Entlohnung der Dienstleistung über vertraglich geregelte Vereinbarungen vorgeschlagen. Am Beispiel der Pharmazeutischen Betreuung von Asthma-Patienten wurden alle drei Schritte erfolgreich absolviert [13, 179, 180]. Im Rahmen des Hausarzt- und Hausapothekenkonzepts unterzeichneten die Barmer Ersatzkasse, der Deutsche Hausärzterverband und der Deutsche Apothekerverband einen Integrationsvertrag, durch den Apotheker erstmals für die Dienstleistung der Pharmazeutischen Betreuung entlohnt werden können. Im ersten Schritt wurden vor allem Asthma- und COPD-Patienten in den sog. „Barmer Serviceapotheken“ intensiv betreut. Weitere landesweite Konzepte anderer gesetzlicher Krankenkassen fokussieren dagegen z.B. auf Patienten mit Diabetes mellitus. Langfristig soll über solche Konzepte ein Beitrag des Apothekers zur Integrierten Versorgung und eine Einbindung in Disease-Management-Programme ermöglicht werden.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde die erste Studie zum Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten in Deutschland abgeschlossen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Nutzen der betreuten Patienten hinsichtlich der Emesis sowie einigen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gemäß dem dreistufigen Modell der ABDA sollte nun eine Untersuchung der Effektivität im Rahmen einer nicht kontrollierten Interventionsstudie unter Einbeziehung pharmakoökonomischer Outcomes durchgeführt werden. Der Versuch einer pharmakoökonomischen Analyse bereits in der vorliegenden Hauptphase der Studie scheiterte aufgrund der Schwierigkeit der Erhebung der ökonomischen Daten (direkte und indirekte Kosten). Die Dokumentation der Patienten zu verordneten Arzneimitteln erschien zu lückenhaft und ungenau, um hieraus die Kosten für die Arzneimitteltherapie berechnen zu können. Darüber hinaus gelang es nicht, beispielsweise Daten über die Kosten für Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte von den jeweiligen Stellen (Gesetzliche Krankenkasse bzw. Kassenärztliche Bundesvereinigung) zu erhalten. Ein eigenes Projekt, das den Schwerpunkt ausschließlich auf pharmakoökonomische Endpunkte legt, könnte ein nächster sinnvoller Schritt hin zur nationalen Implementierung der Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten sein. Schnittstellen zur Integrierten Versorgung und zu Disease-Management-Programmen sind, ähnlich wie bei Patienten mit Asthma bzw. COPD, klar vorhanden, sodass langfristig eine Integrierung der Pharmazeutischen Betreuung in diese Programme für Krebspatienten sinnvoll und möglich erscheint.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der in dieser Arbeit beschriebenen Hauptphase einer Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten sollte der Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung auf klinische und subjektive Outcomes untersucht werden. Darüber hinaus sollten in der Pilotphase entwickelte Betreuungsmodelle weiter verbessert werden. Im Vordergrund der Betreuung standen die Information der Patienten zu möglichen unerwünschten Wirkungen der zytostatischen Chemotherapie und die Optimierung der supportiven Therapie mit besonderem Schwerpunkt auf der antiemetischen Prophylaxe. Darüber hinaus wurde die Arzneimitteltherapie der Patienten genau dokumentiert und auf potenzielle oder tatsächlich vorhandene arzneimittelbezogene Probleme, wie Interaktionen, hin untersucht.

Die Hauptphase der Studie war multizentrisch und prospektiv angelegt und folgte dem sog. „sequenziellen Kontrollgruppendesign“. Rechtlich wurde sie vom BfArM bzw. der Bezirksregierung Köln als Anwendungsbeobachtung eingestuft, da u. a. die Therapiefreiheit des Arztes nicht durch ein Studienprotokoll eingeschränkt war. Eingeschlossen wurden Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten, die ihre erste adjuvante Chemotherapie in einem ambulanten Setting erhielten. Um die Praxistauglichkeit des in der Pilotphase entwickelten Betreuungsmodells zu untersuchen, wurden in der Hauptphase weitere Offizin- bzw. Krankenhausapotheker an der Studie beteiligt, die die Betreuung nach Schulung am Pharmazeutischen Institut eigenständig in der Apothekenpraxis umsetzen sollten.

Die *Complete Response* Emesis, also kein Ereignis von Erbrechen bis 120 h nach Therapie, wurde für die Hauptphase als primärer Endpunkt gewählt. Nausea, Lebensqualität, gemessen mit einem generischen und einem krankheitsspezifischen Fragebogen, sowie Patientenzufriedenheit mit der Information wurden als sekundäre Endpunkte analysiert. Durch eine Regressionsanalyse sollte herausgefunden werden, welche Patienten

möglicherweise besonders von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren. Basierend auf den Ergebnissen der Pilotphase wurde für die Hauptphase eine statistische Fallzahlschätzung durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts *Complete Response* (CR) Emesis in der Interventionsgruppe. Während in der Kontrollgruppe im Mittel lediglich etwa 65 % der Patienten eine CR zeigten, waren es in der Interventionsgruppe rund 93 % ($p = 0,003$, nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner). Mit Hilfe einer logistischen Regression, die den Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung vom Einfluss des neu zugelassenen und in der Interventionsgruppe häufiger eingesetzten Wirkstoffs Aprepitant auf die CR differenzieren sollte, wurde deutlich, dass vor allem die Pharmazeutische Betreuung, jedoch weniger die Einnahme von Aprepitant einen Einfluss hatte. Die Messung der Lebensqualität mit dem generischen EQ-5D-Fragebogen zeigte lediglich tendenziell bessere Ergebnisse in der Interventionsgruppe, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Mit Hilfe des krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30-Fragebogens konnten für einige Skalen signifikante Verbesserungen in der Interventionsgruppe erreicht werden. Hier zeigten vor allem die Symptomskalen Schmerz und Appetitmangel Vorteile für die Interventionsgruppe ($p = 0,023$ bzw. $p = 0,009$, U-Test nach Mann und Whitney). Der Verlauf der Patientenzufriedenheit mit der Information von Beginn bis Ende der Therapie zeigte keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Bei alleiniger Betrachtung der zweiten Messpunkte am Ende der Therapie waren die Patienten der Interventionsgruppe signifikant zufriedener mit der Information zu unerwünschten Wirkungen der Therapie ($p = 0,035$, U-Test nach Mann und Whitney).

Die Subgruppenanalyse zeigte für die Zielvariable *Complete Response* Emesis keinen Einfluss der unabhängigen Variablen (z.B. Tumorgröße, Therapieschema, Bildungsstand). Auf die Veränderung der Globalen Gesundheit zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt zeigten drei Variablen einen negativen Einfluss:

Globale Gesundheit zu Beginn der Therapie, Therapie mit dem EC-Schema und Anzahl der verabreichten Zyklen.

Die Hauptphase der Studie zeigte, dass Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten von Pharmazeutischer Betreuung hinsichtlich einer besseren antiemetischen Prophylaxe sowie einer teilweise verbesserten Lebensqualität und Patientenzufriedenheit profitieren. Um die erarbeiteten Betreuungsmodelle weiter zu verbreiten, müssten nun unkontrollierte Interventionsstudien initiiert werden, die neben den klinischen und subjektiven Outcomes auch ökonomische und damit die Kosten-Effektivität der Pharmazeutischen Betreuung bewerten. Dies könnte ein weiterer Schritt in Richtung einer Integration in bestehende Versorgungskonzepte wie die Disease-Management-Programme sein.

7 LITERATUR

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-543
2. Fédération internationale pharmaceutique. FIP statement of professional standards - pharmaceutical care. <http://www.fip.org/pdf/pharmcare.pdf>, 1998
3. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über den Betrieb von Apotheken - Apothekenbetriebsordnung. http://bundesrecht.juris.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html, 2006
4. Hepler CD. Pharmaceutical care. *Pharm World Sci* 1996;18:233-235
5. Gaudich C. Approbationsordnung für Apotheker. Verordnungstext mit Begründung und Materialien. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2002
6. Jaehde U. Lehre im Fach Klinische Pharmazie - Standards zur Gestaltung der Pflichtveranstaltungen und Prüfungen. *Dt Apoth Ztg* 2004;144:1743-1746
7. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm World Sci* 2002;24:120-127
8. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1713-1716
9. Bundesapothekerkammer. Leitlinie zur Qualitätssicherung - Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln - Erstverordnung im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung. http://www.abda-online.org/fileadmin/pdf/Leitlinien/LL_Info_und_Beratung_ErstVO_Pharm_Betr.pdf, 2003
10. Bundesapothekerkammer. Leitlinie zur Qualitätssicherung - Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln - Wiederholungsverordnung im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung. http://www.abda-online.org/fileadmin/pdf/Leitlinien/LL_Info_und_Beratung_WdhVO_Pharm_Betr.pdf, 2003
11. Lennecke K. Grundlagen der Pharmazeutischen Betreuung. In: Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Pharmazie*. Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003
12. Winterstein A, Jopp R, Schaefer M. Patienten profitieren von der Pharmazeutischen Betreuung. *Pharm Ztg* 2001;146:1024-1033

13. Schulz M, Verheyen F, Muhlig S et al. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *J Clin Pharmacol* 2001;41:668-676
14. Anwand T, Scheidereiter U, Schaefer M. Pharmazeutische Betreuung - was erwarten Patienten und Pharmazeuten? *Dt Apoth Ztg* 2005;145:3516-3521
15. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther* 1993;15:1121-1132
16. Küchler T, Behrend M. Der onkologische Patient - Lebensqualität und supportive Therapie. *Im Focus Onkologie* 2001;4:49-52
17. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. http://policy.who.int/cgi-bin/om_isapi.dll?hitsperheading=on&infobase=basicdoc&jump=Constitution&softpage=Document42#JUMPDEST_Constitution, 1994
18. Ganz PA. Quality of life measures in cancer chemotherapy: methodology and implications. *Pharmacoeconomics* 1994;5:376-388
19. Deuschinoff G, Friedrich C, Thiem U, Voigtmann R, Pientka L. Lebensqualität in der Onkologie - Status Quo und Ausblick. *Onkologie* 2005;11:164-172
20. Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1155-1159
21. Bredart A, Razavi D, Delvaux N et al. A comprehensive assessment of satisfaction with care for cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6:518-523
22. Skarstein J, Dahl AA, Laading J, Fossa SD. 'Patient satisfaction' in hospitalized cancer patients. *Acta Oncol* 2002;41:639-645
23. Leimkühler AM, Müller M. Patientenzufriedenheit - Artefakt oder soziale Tatsache? *Nervenarzt* 1996;67:765-773
24. Bosnjak S, Radulovic S, Neskovic-Konstantinovic Z, Mitrovic L. Patient statement of satisfaction with antiemetic treatment is related to quality of life. *Am J Clin Oncol* 2000;23:575-578
25. Annunziata MA, Foladore S, Magri MD et al. Does the information level of cancer patients correlate with quality of life? A prospective study. *Tumori* 1998;84:619-623
26. Dietrich ES. Grundlagen der Pharmakoepidemiologie und Pharmakoökonomie. Govi-Verlag, Eschborn, 2002

27. Mummendey HD. Die Fragebogen-Methode. Hogrefe-Verlag, Göttingen, 1995
28. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales - a practical guide to their development and use. Oxford University Press, New York, 1995
29. De Vellis R. Scale development theory and applications. Sage Publications, Newbury Park, 1991
30. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483
31. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72
32. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-1108
33. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B 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
34. Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570-579
35. Kleeberg UR, Tews JT, Ruprecht T et al. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study. *Support Care Cancer* 2005;13:303-310
36. Liekweg A, Eckhardt M, Taylor SC, Erdfelder E, Jaehde U. Psychometric assessment and application of a questionnaire measuring patient: satisfaction with information on cancer treatment. *Pharm World Sci* 2005;27:96-103
37. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin D. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004
38. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. mit dem Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. http://www.rki.de/cln_006/nn_226978/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/kid2006,templateId=raw,property=publicationFile/pdf/kid2006,2006
39. Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen. <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php#an>, 2005
40. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:564-571

41. Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 25: Brustkrebs. Robert-Koch-Institut, Berlin, 2005
42. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333
43. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427
44. Schulz K-D, Kreienberg R, Fischer R, Albert U-S. Stufe-3-Leitlinie - Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. *Onkologe* 2003;9:394-403
45. Sittek H, de Waal JC, Engel J et al. Mammographie-Screening, bildgebende und minimal-invasive Diagnostik. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2005
46. Funke I, Eiermann W, Engel J et al. Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2005
47. Lebeau A, Högel B, Nährig J, Permanetter W. Pathomorphologie des Mammakarzinoms. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Mammakarzinome - Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2005
48. Bauerfeind I, von Bismarck F, Eiermann W et al. Primär systemische Therapie. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2005
49. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493
50. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-1583
51. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717

-
52. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:886-898
 53. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313
 54. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2005;31:283-302
 55. Mutschler E, Geisslinger G, Krömer HK, Schäfer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen*. Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001
 56. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2003
 57. Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139
 58. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62
 59. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757
 60. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802
 61. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092
 62. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792
 63. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684

64. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672
65. Nitz U, Frick M, Tuschen G. Disease-Management-Programm Mammakarzinom. *Onkologe* 2004;10:404-408
66. Bundesministerium für Gesundheit. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Brustkrebs. http://www.bmg.bund.de/nn_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/33-Anlage-3-Anforderungen-an-str-,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/33-Anlage-3-Anforderungen-an-str-.pdf, 2002
67. Deutsche Krebsgesellschaft. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/032-045.pdf>, 2004
68. Lauterbach KW, Stock S, Redaelli M. Strukturen und Prozess der Interdisziplinarität in der Onkologie - Disease-Management. *Onkologe* 2003;9:362-367
69. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie. Fachliche Anforderungen an ein Brustzentrum. <http://www.onkozert.de/fab.htm>, 2005
70. Statistisches Bundesamt Deutschland. Gesundheitswesen - Todesursachen in Deutschland 2004. Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden, 2005
71. Schulz M, Lahmann PH, Boeing H et al. Fruit and vegetable consumption and risk of epithelial ovarian cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2531-2535
72. Kiani F, Knutsen S, Singh P, Ursin G, Fraser G. Dietary risk factors for ovarian cancer: the Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:137-146
73. Engel J, Hölscher G, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). *Manual Malignen Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004
74. Schmalfeldt B, Burges A, Diebold J et al. Prognosefaktoren. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). *Manual Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004

-
75. Dettmar P, Diebold J, Nährig J, Nathrath W. Histologische Klassifikation und Stadieneinteilung. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004
 76. Kuhn W, Rutke S, Spathe K et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92:2585-2591
 77. Park TW, Kuhn WC. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:639-647
 78. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519-2529
 79. Burges A, Janni W, Kümper C et al. Systemische Primärtherapie. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Manual Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2004
 80. du Bois A, Luck HJ, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-1329
 81. Ribosepharm. Ribocarbo® Lösung. SPC 2004
 82. Baxter. Endoxan® Lösung. SPC 2005
 83. Sanofi Aventis. Taxotere® Lösung. SPC 2005
 84. Ribosepharm. Ribodoxo® Lösung. SPC 2005
 85. Pfizer. Farmorubicin® Lösung. SPC 2004
 86. Ribosepharm. Ribofluor® Lösung. SPC 2005
 87. GRY-Pharma. Methotrexat-GRY® Lösung. SPC 2005
 88. Bristol-Myers Squibb. Taxol® Lösung. SPC 2005
 89. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer* 2005;13:80-84
 90. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932-2947

91. Kris MG, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:85-96
92. Herrstedt J, Koeller JM, Roila F et al. Acute emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:97-103
93. Roila F, Warr D, Clark-Snow RA et al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:104-108
94. Tonato M, Clark-Snow RA, Osoba D et al. Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:109-111
95. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-4119
96. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-2830
97. Veronesi U, von KS, Redmond K et al. Caring About Women and Cancer (CAWAC): a European survey of the perspectives and experiences of women with female cancers. *Eur J Cancer* 1999;35:1667-1675
98. Deutsche Krebshilfe. Die an Brustkrebs erkrankte Frau im Medizinbetrieb. http://www.krebshilfe.de/neu/infoangebot/broschuere_bk-studie_210703.pdf, 2003
99. Carelle N, Piotto E, Bellanger A et al. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 2002;95:155-163
100. Coates A, Abraham S, Kaye SB et al. On the receiving end--patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:203-208
101. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer* 2004;12:626-633
102. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004;5:489-496
103. Larn MSH, Ignoffo RJ. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. *J Oncol Pharm Pract* 2003;9:45-85

-
104. Phillips J, Beam S, Brinker A et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1835-1841
 105. Tilson HH. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother* 2004;38:161-162
 106. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497
 107. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:652-661
 108. Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie. Qualitätsstandards für den pharmazeutisch-onkologischen Service. *Onkopress*, Oldenburg, 2003
 109. Berard CM, Mahoney CD. Cost-reducing treatment algorithms for antineoplastic drug-induced nausea and vomiting. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:1879-1885
 110. Dranitsaris G, Leung P, Warr D. Implementing evidence based antiemetic guidelines in the oncology setting: results of a 4-month prospective intervention study. *Support Care Cancer* 2001;9:611-618
 111. Engstrom C, Hernandez I, Haywood J, Lilenbaum R. The efficacy and cost effectiveness of new antiemetic guidelines. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:1453-1458
 112. Rough SS, Carro GW. Developing and implementing oral 5-HT₃ receptor antagonist guidelines: a multidisciplinary process. *Pharm Pract Manag Q* 1998;18:48-58
 113. Dranitsaris G, Warr D, Puodziunas A. A randomized trial of the effects of pharmacist intervention on the cost of antiemetic therapy with ondansetron. *Support Care Cancer* 1995;3:183-189
 114. Liekweg A. Pharmaceutical care for patients with gynaecological malignancies in the outpatient setting - A pilot study. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2004
 115. Garabedian-Ruffalo SM, Syrja-Farber M, Lanius PM, Plucinski A. Monitoring of drug-drug and drug-food interactions. *Am J Hosp Pharm* 1988;45:1530-1534
 116. Fabia AS, Rodrigo EC, Mari AA, Cubells DA, Torres NVJ. Pharmaceutical validation as a process of improving the quality of antineoplastic treatment. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11:45-50

-
117. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980;92:832-836
 118. Dodd MJ. Self-care for side effects in cancer chemotherapy: an assessment of nursing interventions--Part II. *Cancer Nurs* 1983;6:63-67
 119. Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. *Manual zur Pharmazeutischen Betreuung. Band 8: Maligne Erkrankungen.* Govi-Verlag, Eschborn, 2006
 120. Hoare D, Beer C. Guidelines for the pharmaceutical care of cancer patients. *Pharm J* 1995;255:841-842
 121. Westfeld M, Jaehde U. Pharmazeutische Betreuung von Krebspatienten - Der Patient im Mittelpunkt. *Pharm Unserer Zeit* 2006;35:144-149
 122. Broadfield L. Pharmaceutical care in oncology pharmacy practice: A method for using outcome indicators. *J Oncol Pharm Pract* 1995;1:9-14
 123. Macintyre J, Dalrymple H, MacLean F, Lannigan N, Hudson SA. Development of a system for reporting pharmaceutical care issues in cancer patients receiving chemotherapy. *Pharm J* 2003;271:266-267
 124. Simons S. Pharmaceutical care delivery in the quality assurance of cancer chemotherapy. Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2004
 125. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer* 2004;12:73-79
 126. Ignoffo RJ, King R. Pharmaceutical care and the cancer patient. *J Oncol Pharm Pract* 1995;1:7-19
 127. Eckhardt M. Adaption eines kanadischen Fragebogens zur Anwendung im deutschsprachigen Raum und Bestimmung der Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung. Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2002
 128. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72
 129. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. *The EORTC QLQ-C30 scoring manual.* European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels, 1999
 130. Freidank A. Schemata zur Prophylaxe von Zytostatika-induzierter Emesis und Nausea. *Krankenhauspharmazie* 1999;20:49-54

131. Sigsgaard T, Herrstedt J, Handberg J, Kjaer M, Dombernowsky P. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron plus metopimazine plus prednisolone as antiemetic prophylaxis in patients receiving multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2091-2097
132. Brunner E, Domhof S, Langer F. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. Wiley, New York, 2001
133. Lienert GA, Ratz U. Testaufbau und Testanalyse. Psychologie Verlags Union, Weinheim, 1998
134. Crowne DP, Marlowe D. A new scale of social desirability independent of psychopathology. *J Consul Psychology* 1960;24:349-354
135. Thomas R, Kaminski E, Stanton E, Williams M. Measuring information strategies in oncology - developing an information satisfaction questionnaire. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13:65-70
136. Davidson R, Mills ME. Cancer patients' satisfaction with communication, information and quality of care in a UK region. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14:83-90
137. Skalla KA, Bakitas M, Furstenberg CT, Ahles T, Henderson JV. Patients' need for information about cancer therapy. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:313-319
138. Rutten LJ, Arora NK, Bakos AD, Aziz N, Rowland J. Information needs and sources of information among cancer patients: a systematic review of research (1980-2003). *Patient Educ Couns* 2005;57:250-261
139. von der Schulenburg JM, Claes C, Greiner W, Uber A. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Z Gesundheitswiss* 1998;6:3-20
140. Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 2001;19:855-863
141. Hazell M, Frank T, Frank P. Health related quality of life in individuals with asthma related symptoms. *Respir Med* 2003;97:1211-1218
142. Holmes J, McGill S, Kind P et al. Health-related Quality of Life in Type 2 Diabetes (TARDIS-2). *Value Health* 2000;3 Suppl 1:47-51
143. Szende A, Williams A. Measuring self-reported population health: an international perspective based on the EQ-5D. Spring Med Publishing, Budapest, 2004
144. Fayers P, Weeden S, Curran D. EORTC QLQ-C30 Reference Values. EORTC Quality of Life Study Group, Brüssel, 1998

145. Elf M, Wikblad K. Satisfaction with information and quality of life in patients undergoing chemotherapy for cancer. The role of individual differences in information preference. *Cancer Nurs* 2001;24:351-356
146. Ong LM, Visser MR, Lammes FB, de Haes JC. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns* 2000;41:145-156
147. Bozcuk H, Erdogan V, Eken C et al. Does awareness of diagnosis make any difference to quality of life? Determinants of emotional functioning in a group of cancer patients in Turkey. *Support Care Cancer* 2002;10:51-57
148. Iconomou G, Viha A, Koutras A, Vagenakis AG, Kalofonos HP. Information needs and awareness of diagnosis in patients with cancer receiving chemotherapy: a report from Greece. *Palliat Med* 2002;16:315-321
149. Mallinger JB, Griggs JJ, Shields CG. Patient-centered care and breast cancer survivors' satisfaction with information. *Patient Educ Couns* 2005;57:342-349
150. Langenbahn D. Instrumente zur Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten. Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2004
151. Norum J. Quality of life (QoL) measurement in economical analysis in cancer: A comparison of the EuroQol questionnaire, a simple QoL-scale and the global QoL measure of the EORTC QLQ-C30. *Oncol Rep* 1996;3:787-791
152. Krabbe PF, Peerenboom L, Langenhoff BS, Ruers TJ. Responsiveness of the generic EQ-5D summary measure compared to the disease-specific EORTC QLQ C-30. *Qual Life Res* 2004;13:1247-1253
153. Transferability to clinical practice of the results of controlled clinical trials: the case of antiemetic prophylactic treatment for cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. Italian Group for Antiemetic Research. *Ann Oncol* 1998;9:759-765
154. Kaiser R. Antiemetic guidelines: are they being used? *Lancet Oncol* 2005;6:622-625
155. Doherty KM. Closing the gap in prophylactic antiemetic therapy: patient factors in calculating the emetogenic potential of chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 1999;3:113-119
156. Kämmerer W. Prophylaxe Zytostatika-induzierten Erbrechens. *Krankenhauspharmazie* 2002;33:411-415
157. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet* 2005;365:1348-1353

158. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100:2261-2268
159. Jenns K. Importance of nausea. *Cancer Nurs* 1994;17:488-493
160. Foubert J, Vaessen G. Nausea: the neglected symptom? *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:21-32
161. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003;8:187-198
162. Eckert RM. Understanding anticipatory nausea. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:1553-1558
163. Vardy J, Chiew KS, Galica J, Pond GR, Tannock IF. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;94:1011-1015
164. Munstedt K, Borces D, Bohlmann MK, Zygmunt M, von GR. Glucocorticoid administration in antiemetic therapy: is it safe? *Cancer* 2004;101:1696-1702
165. Ballatori E, Roila F. Impact of Nausea and Vomiting on Quality of Life in Cancer Patients During Chemotherapy. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:46-56
166. Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL. Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Support Oncol* 2006;4:35-41
167. Boehmer S, Luszczynska A. Two kinds of items in quality of life instruments: 'indicator and causal variables' in the EORTC qlq-c30. *Qual Life Res* 2006;15:131-141
168. Carver CS, Lehman JM, Michael HA. Dispositional pessimism predicts illness-related disruption of social and recreational activities among breast cancer patients. *J Pers Soc Psychol* 2003;84:813-821
169. Allison PJ, Guichard C, Gilain L. A prospective investigation of dispositional optimism as a predictor of health-related quality of life in head and neck cancer patients. *Qual Life Res* 2000;9:951-960
170. Brenes GA, Rapp SR, Rejeski WJ, Miller ME. Do optimism and pessimism predict physical functioning? *J Behav Med* 2002;25:219-231
171. Schou I, Ekeberg O, Ruland CM. The mediating role of appraisal and coping in the relationship between optimism-pessimism and quality of life. *Psychooncology* 2005;14:718-727

-
172. Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J Adv Nurs* 1996;23:487-495
 173. Adams M. Information and education across the phases of cancer care. *Semin Oncol Nurs* 1991;7:105-111
 174. McCaughan E, Thompson A. Information needs of cancer patients receiving chemotherapy at a day-case unit in Northern Ireland. *J Clin Nursing* 2000;9:851-858
 175. Miller SM, Mangan CE. Interacting effects of information and coping style in adapting to gynecologic stress: should the doctor tell all? *J Pers Soc Psychol* 1983;45:223-236
 176. van der Molen B. Relating information needs to the cancer experience. 2. Themes from six cancer narratives. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2000;9:48-54
 177. Bornemann K, Scharfenberg H. Pharmazeutische Betreuung von Krebspatienten. *Dt Apoth Ztg* 2002;142:4286
 178. Eickhoff C, Schulz M. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Germany. *Ann Pharmacother* 2006;40:729-735
 179. Mangiapane S, Schulz M, Muhlig S et al. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother* 2005;39:1817-1822
 180. Himstedt S, Kirchhoff G. Hausapotheke. Pharmazeutische Dienstleistung für den Patienten. *Pharm Ztg* 2004;149:1522-1531

ANHANG

Anhang A	Fragebögen
Anhang B	Material zur Patientenaufklärung
Anhang C	Betreuungsmaterial
Anhang D	Dokumentationsmaterial
Anhang E	Ergebnisse der Voruntersuchung
Anhang F	Ergebnisse der Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten

ANHANG A FRAGEBÖGEN

Normal codierter PS-CaTE-Fragebogen

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung

Information zur Zufriedenheit

Bitte kreuzen Sie bei jeder der folgenden Aussagen eine Zahl an. Sie drückt aus, wie stark Sie mit der jeweiligen Aussage übereinstimmen oder nicht übereinstimmen.

Bitte teilen Sie uns Ihre Meinung über all die Information mit, die Sie bis zum **heutigen Tage** erhalten haben.

Datum:

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
1) Mit der Information, die ich zu meiner Krebsbehandlung erhalten habe, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
2) Mit der Information zu den möglichen Nebenwirkungen meiner Behandlung bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
3) Mit der Information darüber, was ich im Falle eintretender Nebenwirkungen machen soll, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
4) Mit den Antworten auf meine Fragen bezüglich Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien bin ich zufrieden. (Ergänzende Therapien schließen Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5
5) Mit den Erklärungen zu möglichen Wechselwirkungen zwischen meiner verordneten Krebsbehandlung und anderen Medikamenten, die ich bereits einnehme oder gedenke einzunehmen, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
6) Mit der Art und Weise, in welcher mir die Informationen über meine Krebsbehandlung vermittelt werden, bin ich zufrieden. Sie ist klar und einfach zu verstehen.	1	2	3	4	5

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
7) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu meiner Krebsbehandlung stellen zu können.	1	2	3	4	5
8) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen darüber zu stellen, wie ich mich im Falle auftretender Nebenwirkungen verhalten soll.	1	2	3	4	5
9) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu dem Gebrauch von Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien stellen zu können.	1	2	3	4	5
10) Mit den Informationsquellen, die mir zur Verfügung stehen, also Patienteninformationen, Broschüren und Personal, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
11) Alles in allem bin ich mit der Art und Weise in der ich informiert werde zufrieden. Man begegnet mir freundlich, respektvoll und unvoreingenommen.	1	2	3	4	5
12) Ich bin zufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen über meine Krebsbehandlung treffen zu können.	1	2	3	4	5
13) Ich bin zufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen zur Behandlung der eintretenden Nebenwirkungen treffen zu können.	1	2	3	4	5
14) Ich bin zufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen zum Gebrauch von Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien treffen zu können.	1	2	3	4	5

Bitte beantworten Sie hier kurz ein paar Fragen zu den von Ihnen verwendeten Informationsquellen.

1) Woher haben Sie bisher Information zu Krebsbehandlungen erhalten?

(bitte markieren Sie alle Möglichkeiten, die auf Sie zutreffen)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt/ Hausärztin | <input type="checkbox"/> Tageszeitung |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Freund/in | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> Ernährungsberater/in |
| <input type="checkbox"/> Bücher | <input type="checkbox"/> Onkologe/in |
| <input type="checkbox"/> Heilpraktiker/in | <input type="checkbox"/> Apotheker/in |
| <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter/in | <input type="checkbox"/> Radiologe/in |
| <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe | <input type="checkbox"/> Chirurg/in |
| <input type="checkbox"/> krankenhausinterne Patientenbibliothek | <input type="checkbox"/> Reformhaus |
| <input type="checkbox"/> Ich habe keine Information erhalten | |

2) Was oder wer war bisher Ihre wichtigste Quelle für Informationen zu Ihrer Krebsbehandlung? (bitte hier nur **eine** Antwort ankreuzen!)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt/ Hausärztin | <input type="checkbox"/> Tageszeitung |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Freund/in | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> Ernährungsberater/in |
| <input type="checkbox"/> Bücher | <input type="checkbox"/> Onkologe/in |
| <input type="checkbox"/> Heilpraktiker/in | <input type="checkbox"/> Apotheker/in |
| <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter/in | <input type="checkbox"/> Radiologe/in |
| <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe | <input type="checkbox"/> Chirurg/in |
| <input type="checkbox"/> krankenhausinterne Patientenbibliothek | <input type="checkbox"/> Reformhaus |
| <input type="checkbox"/> Ich habe keine Information erhalten | |

Dieser Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit allgemeinen Daten.

1) Lebensalter in Jahren :

2) Geschlecht (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- weiblich männlich

3) Familienstand (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- verheiratet/ Lebensgemeinschaft ledig
 geschieden verwitwet

4) Aktuelle Wohnsituation (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- allein lebend mit Familie/ Lebenspartner lebend
 in Institution lebend (z.B.: Altenheim/ Pflegeheim...)

5) Ausbildungsabschluss: (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- Volksschulabschluss Hauptschulabschluss
 Mittlerer Reife (Fachhochschulreife) Gesellenprüfung
 Abitur (Hochschulreife) Meisterschule
 Fachhochschulabsolvent Hochschulabsolvent
 Höherer Universitärer Abschluss (Doktor, Priv.Doz., Prof...)

6) Beruf: (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- Hausfrau/ mann Schüler/in /Student/in
 Beamte/r Rentner/in
 Angestellte/r Selbständige/r
 Arbeiter/in Handwerker/in

7) Man hat bei mir folgende Krebsart festgestellt: _____

8) Ich weiß seit _____ von meiner Erkrankung.

8) Ich befinde mich wegen meiner Krankheit (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- in stationärer Behandlung
 in ambulanter Behandlung bei einem niedergelassenen Onkologen
 in ambulanter Behandlung eines im Krankenhaus tätigem Onkologen

9) Ich bin in einer Selbsthilfegruppe aktiv (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- ja nein

Wir sind jederzeit dankbar für weitere Kommentare und Vorschläge.

Vielen Dank für die Zeit, die Sie sich hiermit genommen haben. Sie dient Ihnen und anderen Patientinnen und Patienten!

Rheinische-Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut

Klinische Pharmazie

Prof. Dr. U. Jaehde

Umcodierter PS-CaTE-Fragebogen

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung

Information zur Zufriedenheit

Bitte kreuzen Sie bei jeder der folgenden Aussagen eine Zahl an. Sie drückt aus, wie stark Sie mit der jeweiligen Aussage übereinstimmen oder nicht übereinstimmen.

Bitte teilen Sie uns Ihre Meinung über all die Information mit, die Sie bis zum **heutigen Tage** erhalten haben. **Bitte beachten Sie, dass Sie bei der Hälfte der Fragen nach Ihrer Unzufriedenheit und nicht nach der Zufriedenheit gefragt werden und berücksichtigen Sie dies bei Ihren Antworten!**

Datum:

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
1) Mit der Information, die ich zu meiner Krebsbehandlung erhalten habe, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
2) Mit der Information zu den möglichen Nebenwirkungen meiner Behandlung bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
3) Mit der Information darüber, was ich im Falle eintretender Nebenwirkungen machen soll, bin ich unzufrieden.	1	2	3	4	5
4) Mit den Antworten auf meine Fragen bezüglich Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien bin ich zufrieden. (Ergänzende Therapien schließen Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5
5) Mit den Erklärungen zu möglichen Wechselwirkungen zwischen meiner verordneten Krebsbehandlung und anderen Medikamenten, die ich bereits einnehme oder gedenke einzunehmen, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
6) Mit der Art und Weise, in welcher mir die Informationen über meine Krebsbehandlung vermittelt werden, bin ich unzufrieden. Sie ist unklar und schwierig zu verstehen.	1	2	3	4	5

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
7) Ich habe unzureichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu meiner Krebsbehandlung stellen zu können.	1	2	3	4	5
8) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen darüber zu stellen, wie ich mich im Falle auftretender Nebenwirkungen verhalten soll.	1	2	3	4	5
9) Ich habe unzureichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu dem Gebrauch von Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien stellen zu können.	1	2	3	4	5
10) Mit den Informationsquellen, die mir zur Verfügung stehen, also Patienteninformationen, Broschüren und Personal, bin ich unzufrieden.	1	2	3	4	5
11) Alles in allem bin ich mit der Art und Weise in der ich informiert werde zufrieden. Man begegnet mir freundlich, respektvoll und unvoreingenommen.	1	2	3	4	5
12) Ich bin unzufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen über meine Krebsbehandlung treffen zu können.	1	2	3	4	5
13) Ich bin unzufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen zur Behandlung der eintretenden Nebenwirkungen treffen zu können.	1	2	3	4	5
14) Ich bin zufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen zum Gebrauch von Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien treffen zu können.	1	2	3	4	5

EQ-5D-Fragebogen

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

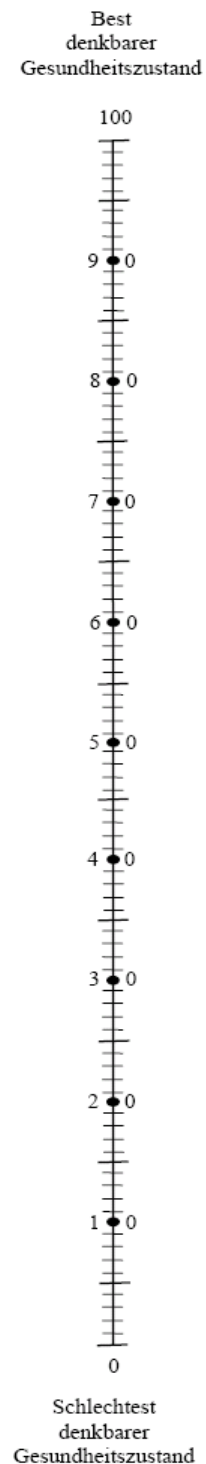
Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**



EORTC QLQ-C30-Fragebogen

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke ausser Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Nausea/Emesis-Tagebuch

Rheinische-Friedrich-Wilhelms

Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut

Klinische Pharmazie

Prof. Dr. U. Jaehde



Sehr geehrte Patientin,

die Chemotherapie, die Sie bekommen wird häufig von Übelkeit und Erbrechen begleitet.

Um diesen sehr unangenehmen Nebenwirkungen vorzubeugen, hat Ihnen Ihr behandelnder Arzt einige Medikamente verordnet, die, wenn sie in der vorgesehenen Art und Weise eingenommen werden, eine optimale Wirkung erzielen, damit Sie auch während Ihrer Therapie ein Leben mit Lebensqualität führen können.

Um einen Eindruck zu bekommen, wie gut die ausgewählte Therapie bei Ihnen Wirkung zeigt und ob es eventuell sinnvoll ist, Veränderungen vorzunehmen, bitten wir Sie, diesen Fragebogen sorgfältig auszufüllen.

1. Tragen Sie bitte in der Zeile „Erbrechen“ in Form einer Strichliste ein, wie oft Sie sich übergeben bzw. würgen mussten.

(Einzelne Ereignisse liegen etwa 1 Minute auseinander. Wenn Sie länger als 5 Minuten kontinuierlich erbrechen und/oder würgen müssen, wird ab 5 Minuten ein neues Ereignis gezählt. Beispiel: 7 Minuten = 2 Ereignisse)

Berücksichtigen Sie bitte die Uhrzeit, zu der das Ereignis eingetreten ist und machen Sie in der entsprechenden Spalte einen Strich.

2. In Folge der Chemotherapie muss es nicht zwingend zum Erbrechen kommen. In den ersten Tagen nach der Behandlung kann es allerdings gelegentlich zu Gefühlen von Übelkeit kommen.

Die Stärke der Übelkeit kann unterschiedlich ausgeprägt sein.

- 1 Die empfundene Übelkeit ist nur **leicht** und beeinträchtigt mich nicht in meinem normalen Tagesablauf
- 2 Die empfundene Übelkeit ist **mäßig** und beeinträchtigt mich in meinem normalen Tagesablauf.
- 3 Die empfundene Übelkeit ist **schwer** und beeinträchtigt mich in meinem normalen Tagesablauf
- 4 Die empfundene Übelkeit ist **schwer** und macht einen normalen Tagesablauf unmöglich.

3. Alle unmarkierten Felder werden als ereignisfrei gewertet.

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut
 Klinische Pharmazie
 Prof. Dr. U. Jaehde



Fragebogen zu Übelkeit und Erbrechen im Rahmen des Projektes „Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten“

Name: _____ Geb.-Datum: _____ Behandelnder Arzt: _____

Therapieschema: _____ Zyklus: _____

Tag 1 _____

Uhrzeit	morgens 7:00 – 10:00 Uhr	vormittags 10:00 – 12:00 Uhr	mittags 12:00 – 15:00 Uhr	nachmittags 15:00 – 18:00 Uhr	abends 18:00 – 22:00 Uhr	nachts 22:00 – 7:00 Uhr
Erbrechen						
1						
2						
3						
4						
Medikation:						
Notfall-Medikation						

Bitte beschreiben Sie Ihre Übelkeit kurz mit eigenen Worten:

Tag 2 _____

Uhrzeit	morgens 7:00 – 10:00 Uhr	vormittags 10:00 – 12:00 Uhr	mittags 12:00 – 15:00 Uhr	nachmittags 15:00 – 18:00 Uhr	abends 18:00 – 22:00 Uhr	nachts 22:00 – 7:00 Uhr
Erbrechen						
1						
2						
3						
4						
Medikation:						
Notfall-Medikation						

Bitte beschreiben Sie Ihre Übelkeit kurz mit eigenen Worten:

Tag 3 _____

Uhrzeit	morgens 7:00 – 10:00 Uhr	vormittags 10:00 – 12:00 Uhr	mittags 12:00 – 15:00 Uhr	nachmittags 15:00 – 18:00 Uhr	abends 18:00 – 22:00 Uhr	nachts 22:00 – 7:00 Uhr
Erbrechen						
1						
2						
3						
4						
Medikation:						
Notfall-Medikation						

Bitte beschreiben Sie Ihre Übelkeit kurz mit eigenen Worten:

Tag 4 _____

Uhrzeit	morgens 7:00 – 10:00 Uhr	vormittags 10:00 – 12:00 Uhr	mittags 12:00 – 15:00 Uhr	nachmittags 15:00 – 18:00 Uhr	abends 18:00 – 22:00 Uhr	nachts 22:00 – 7:00 Uhr
Erbrechen						
1						
2						
3						
4						
Medikation:						
Notfall- Medikation						

Bitte beschreiben Sie Ihre Übelkeit kurz mit eigenen Worten:

Tag 5 _____

Uhrzeit	morgens 7:00 – 10:00 Uhr	vormittags 10:00 – 12:00 Uhr	mittags 12:00 – 15:00 Uhr	nachmittags 15:00 – 18:00 Uhr	abends 18:00 – 22:00 Uhr	nachts 22:00 – 7:00 Uhr
Erbrechen						
1						
2						
3						
4						
Medikation:						
Notfall- Medikation						

Bitte beschreiben Sie Ihre Übelkeit kurz mit eigenen Worten:

ANHANG B MATERIAL ZUR PATIENTENAUFKLÄRUNG

Patienteninformation

Was Sie über diese Studie wissen sollten!

Patientinneninformation

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten vor, während und nach ambulanter Chemotherapie

Prospektive, kontrollierte, multizentrische Studie
zu Durchführbarkeit und Nutzen
Pharmazeutischer Betreuung
von Tumorpatienten.



Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
Prof. Dr. Ulrich Jaehde



Sehr geehrte Patientin,

sie sind dabei, eine Chemotherapie zu beginnen. Sie sind im Moment sicher besorgt über das, was nun auf Sie zukommen mag. In der kommenden Zeit wird sich ein Team aus Ärzten, Pflegenden und anderen besorgten Menschen um Sie kümmern, um Ihre Behandlung möglichst gut und belastungsarm zu gestalten.

Wir möchten in dieser Studie herausfinden, ob es sinnvoll ist, Chemotherapiepatientinnen rund um ihre Therapie zusätzlich durch einen Apotheker zu betreuen und zu informieren; ob diese neue Form der Unterstützung den Patientinnen wirklich nützt oder sie eher belastet.

Um dies herauszufinden, sind wir auf Ihre Hilfe angewiesen.

In dem Ihnen vorliegenden Informationsmaterial wird Ihnen die geplante Studie genau vorgestellt. Es wird beschrieben, welche Überlegungen zur Planung der Studie geführt haben, wie die Studie ablaufen soll und was eine Teilnahme für Sie als Patientin ganz praktisch bedeuten würde.

Nehmen Sie sich für das Lesen ruhig viel Zeit. Legen Sie die Unterlagen zwischendurch beiseite, um darüber nachzudenken. Machen Sie sich überall im Heft Notizen zu den Dingen, die Sie gerne noch mit uns klären würden.

Sollte Ihnen während des Lesens irgendetwas unklar erscheinen oder Fragen aufwerfen, so scheuen Sie sich nicht, Ihren behandelnden Arzt, oder den verantwortlichen Apotheker anzusprechen.

Vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Mühe und viel Erfolg bei Ihrer Behandlung!

Martina Westfeld
(Studienapothekerin)

1. Hintergründe und Ziele des Projektes

Diese Studie ist ein Projekt der Arbeitsgruppe „Klinische Pharmazie“ der Universität Bonn. Pharmazie ist das Fach, welches Apotheker für ihren Beruf ausbildet. Klinische Pharmazie ist ein relativ neues Gebiet innerhalb der Pharmazie. Durch die Entwicklung des Gesundheitssystems haben sich neue Anforderungen an den Apothekerberuf ergeben. Die Rolle des Patienten und auch seine Bedürfnisse haben sich gewandelt. Das Fach Klinische Pharmazie soll daher dazu beitragen, die Ausbildung und Berufsausübung der Apotheker verstärkt im Dienste der Patienten auszurichten. In diesem Zusammenhang werden Untersuchungen durchgeführt, anhand derer der Nutzen und die Durchführbarkeit patientenorientierter Leistungen des Apothekers unter Beweis gestellt werden sollen.

In Deutschland sind heute ca. 45.000 zugelassene Arzneimittel am Markt erhältlich. Mit der wachsenden Zahl an Medikamenten gehen verschiedene Probleme einher. Zum einen wird es immer schwieriger, das Angebot zu überblicken und alle Neuerungen kritisch zu bewerten, zum anderen steigt die Gefahr, Medikamente zu kombinieren, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen, was möglicherweise zu unerwünschten Wirkungen führen kann.

Diese Entwicklung macht es notwendig, dass alle an einer Therapie Beteiligten, also sowohl Sie als Patientin, wie auch die Ärzte und Apotheker, möglichst gut zusammenarbeiten, um eine optimale Therapie zu erreichen.

Die Hauptaufgabe des Apothekers besteht darin, Sie rund um Ihre Arzneimitteltherapie zu informieren und zu beraten. Gerade in einer Dauertherapie ist es wichtig, dass der Patient durch den Apotheker begleitet wird und möglicherweise aufkommende Fragen und Probleme zu den Medikamenten direkt beantwortet und beseitigt werden können.

Die Realität der gegenwärtigen Apothekenpraxis sieht jedoch häufig anders aus. Patienten erwerben die vom Arzt verordneten oder selbst gewählten freiverkäuflichen Arzneimittel in der Apotheke und erhalten zu den Medikamenten Einnahme- oder Anwendungshinweise. Danach besteht jedoch oft wochenlang kein Kontakt mehr zum behandelnden Arzt oder Apotheker.

Hintergründe und Ziele

Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, wurde das Konzept der **Pharmazeutischen Betreuung** entwickelt. Durch eine fortlaufende Betreuung soll der Apotheker eine sinnvolle und sichere Arzneimitteltherapie für Sie als Patientin gewährleisten.

Da die Idee der Pharmazeutischen Betreuung noch recht jung ist, werden derzeit zahlreiche Studien durchgeführt, die Durchführbarkeit und Nutzen dieser erweiterten Apotheker-Dienstleistung für verschiedene Patientengruppen ermitteln sollen.

Für die Gruppe der Krebspatienten – und hier speziell für Brust- und Eierstockkrebs-Patientinnen - hat es in der Bonner Arbeitsgruppe bislang eine Pilotstudie mit einer kleinen Patientenzahl gegeben, die einen Nutzen hinsichtlich eines besseren Schutzes vor Übelkeit und Erbrechen, sowie hinsichtlich der Lebensqualität und der Zufriedenheit mit der Information zur Behandlung gezeigt hat. Diese Ergebnisse sollen im Rahmen dieser Untersuchung an einer größeren Patientenzahl bestätigt werden.

Ziel dieser Untersuchung ist es:

- ◇ die Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu erhöhen
- ◇ die Lebensqualität der Krebspatientinnen zu steigern
- ◇ die Zusammenarbeit von Arzt, Patient und Apotheker zu verbessern
- ◇ die Patientenbetreuung in Apotheken und Krankenhäusern weiter zu entwickeln
- ◇ eine wirtschaftliche Analyse der Dienstleistung durchzuführen

Was bedeutet das konkret für Sie als Krebspatientin?

In Ihrem Fall ist eine Chemotherapie - nach dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse - Teil einer optimalen Behandlung Ihrer Erkrankung. Üblicherweise wird die Chemotherapie mit einer Kombination verschiedener Arzneimittel durchgeführt.

Es ist schwierig, die Wirkung der Krebsbehandlung auf die Krebszellen allein zu beschränken. Das hat zur Folge, dass auch gesunde Zellen geschädigt werden, was zu unangenehmen Nebenwirkungen führen kann. Das Ausmaß der Nebenwirkungen bei der einzelnen Patientin bei



Das bedeutet, dass Apotheker sich mehr als bisher üblich in die Gestaltung und Durchführung der Therapie einbringen und durch ihr Wissen Ihnen als Patientin einen weiteren Nutzen bringen sollen.

Wenn im Zusammenhang mit dieser Studie von „Therapieverbesserung“ gesprochen wird, so ist damit vor allem die sogenannte „Supportivtherapie“ gemeint. „Supportiv“ bedeutet im eigentlichen Sinne „unterstützend“. Auf die Therapie einer Krebserkrankung bezogen sind damit alle Behandlungsmaßnahmen gemeint, die zur Vorbeugung und/oder Therapie von unerwünschten Wirkungen, die mit der eigentlichen Therapie der Krebserkrankung einhergehen können (z. B. Übelkeit und Erbrechen), eingesetzt werden. Auf diese unterstützenden Therapien soll besonderes Augenmerk gerichtet werden.

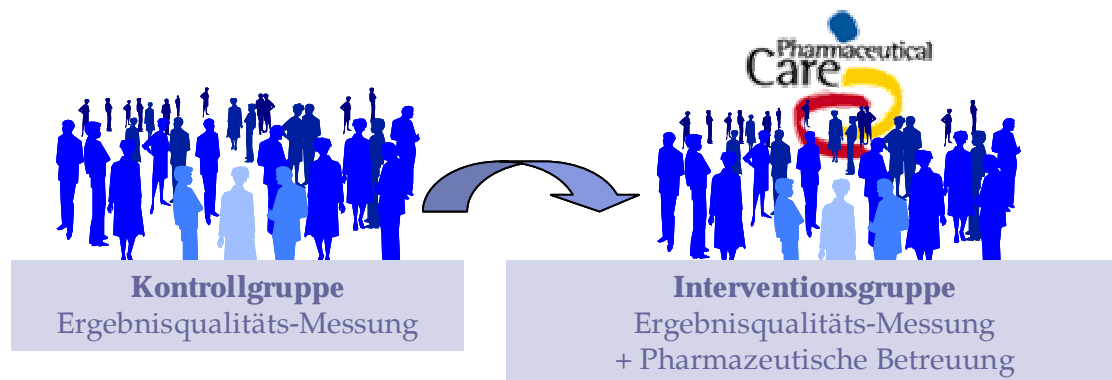
Es soll an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der geplanten Studie nicht um eine klinische Prüfung von Arzneimitteln handelt. Es werden also keine neuen, noch nicht erprobten Arzneimittel zum Einsatz kommen.

2. Konzept der Studie

a. Studiendesign

Der Ausdruck „Studiendesign“ beschreibt, welche Untersuchungsmethode der Studie zugrunde liegt und auf welche Weise die Ergebnisse zustande kommen sollen.

Diese Studie basiert auf dem sogenannten „*sequenzierten Kontrollgruppen-Design*“.



Dieser Ausdruck bedeutet, wie auch aus der oben gezeigten Grafik hervorgeht, dass zunächst nur eine Gruppe Patientinnen in die Studie aufgenommen wird, bei der die Therapie wie bisher üblich durchgeführt wird. Die Patientinnen dieser „*Kontrollgruppe*“ werden gebeten, bestimmte Fragebögen (siehe 3.b.) zu festgelegten Zeitpunkten auszufüllen. Dieses Verfahren ist notwendig, um Vergleichswerte zu erhalten, die es später ermöglichen, Veränderungen, die durch die neu eingesetzte Betreuungsmaßnahme eingetreten sein könnten, zu messen.

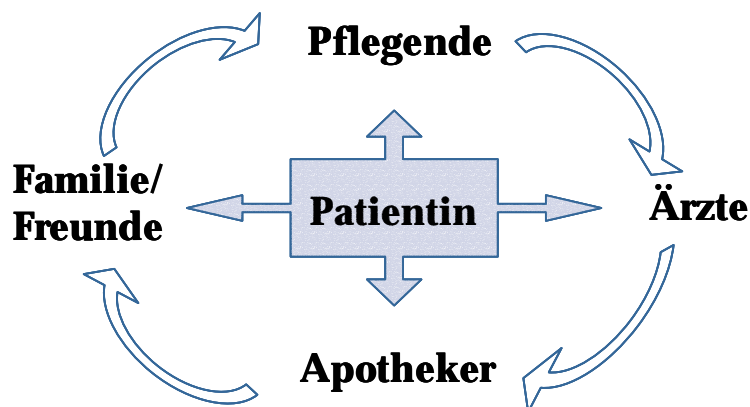
Sobald diese Vergleichswerte vorliegen, wird die nächste Gruppe Patientinnen in die Studie aufgenommen. Diese Patientinnen gehören der „*Interventionsgruppe*“ an. Diese Patientinnen werden zusätzlich durch einen Apotheker betreut. Eine genaue Beschreibung des Betreuungsablaufes finden Sie unter Punkt 3. dieses Heftes. Auch diese Patientinnen werden gebeten, die gleichen Fragebögen zu den gleichen Zeitpunkten im Laufe ihrer Therapie auszufüllen, wie vorher die Patientinnen in der Kontrollgruppe.

Abschließend werden die Ergebnisse der Fragebögen und Aufzeichnungen beider Gruppen verglichen. Dieser Vergleich wird dann zeigen, ob die zusätzliche Betreuung durch einen Apotheker für Krebspatientinnen einen Nutzen hat oder nicht.

b. Kommunikation

Rund um die Therapie Ihrer Erkrankung sind viele Menschen in sehr unterschiedlichen Funktionen darum bemüht, Ihnen die bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen. Im Zusammenhang mit dieser Studie sind es mehr Personen als in der allgemeinen Praxis üblich.

Es ist daher angestrebt, alle an Ihrem Betreuungsprozess Beteiligten in ein Kommunikationsnetzwerk einzubinden (siehe Grafik).



Dadurch soll gewährleistet werden, dass keine wichtigen Informationen verloren gehen, die für Ihre Behandlung von Bedeutung sein könnten.

3. Ablauf der Studie

Die Betreuung findet im Rahmen Ihrer Chemotherapie statt.

Die Studien-Apotheker stehen zur Beantwortung aller aufkommenden arzneimittelbezogenen Fragen zur Verfügung und werden versuchen, die Therapie in Abstimmung mit dem Arzt und Ihnen als Patientin zu verbessern.

Eine fortlaufende Dokumentation der aktuellen Medikation ist erforderlich, um einen Überblick zu bekommen, wie die Arzneimittel vertragen werden.

Die Daten werden ständig verarbeitet und ausgewertet, so dass eine bestmögliche Therapigestaltung erfolgen kann.

Der Nutzen der durchgeführten Betreuung soll durch einen Vergleich mit der bisherigen Betreuungssituation gezeigt werden. Hierzu soll die Qualität der durchgeführten Betreuung mit verschiedenen Fragebögen zu Lebensqualität, Arzneimittelnebenwirkungen und Patienten-Zufriedenheit überprüft werden (siehe 3.b.).

Außerdem soll eine sog. „pharmakoökonomische“ Analyse der Betreuungsleistung durchgeführt werden. Hierbei stehen wirtschaftliche Fragen im Vordergrund wie: „Kann man durch die Pharmazeutische Betreuung die Arzneimittel kosteneffektiver einsetzen?“. Hierbei sollen nicht nur die Kosten für die Krankenkassen betrachtet werden, sondern auch Ihre Arzneimittel-Ausgaben im Rahmen Ihrer Erkrankung.

Der Kontakt zu den betreuenden Apothekern wird über Ihren behandelnden Arzt hergestellt, der Sie auch über die Möglichkeit informiert hat, an dieser Studie teilzunehmen.

a. Studienverlaufsplan

Die Betreuung soll sich dadurch auszeichnen, dass sie Ihren individuellen Bedürfnissen gerecht wird. Einen Eindruck, wie Sie sich den Ablauf dieser Studie in etwa vorstellen können, soll der folgende Studienverlaufsplan vermitteln.

Im **Aufklärungsgespräch** werden Sie von dem betreuenden Apotheker über die Ziele und Hintergründe der geplanten Studie informiert.

- ◇ In diesem Gespräch sollte Ihnen vermittelt werden, was Sie von der Studie erwarten können und was als Patientin auf Sie zukommt.
- ◇ Sie erhalten Informationsmaterial zur Studie, welches Sie zu Hause in Ruhe lesen können, bevor Sie eine Entscheidung über Ihre Teilnahme treffen.

Im Verlauf dieses Gespräches haben Sie die Gelegenheit, Fragen zu stellen und sich Dinge erläutern zu lassen, die Ihnen unklar erscheinen.

Im **folgenden Gespräch** können Sie Ihre Entscheidung mitteilen, ob Sie bereit sind, an der Studie teilzunehmen oder lieber davon absehen möchten. Zuvor besteht die Möglichkeit, weitere Fragen zu klären.

Falls Sie bereit sind, an der Studie teilzunehmen

- ◇ werden Sie gebeten, Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie schriftlich zu bestätigen.
- ◇ werden Sie gebeten, Ihr Einverständnis zur Speicherung Ihrer persönlichen Daten schriftlich zu bestätigen.
- ◇ werden Ihnen die Studienunterlagen (z.B. Fragebögen) ausgehändigt und vollständig erläutert sowie Ihre Fragen diesbezüglich beantwortet.

⇒Die Patientinnen der **Kontrollgruppe** werden von diesem Gespräch an hauptsächlich telefonisch mit dem Studien-Apotheker in Kontakt stehen, wenn es zum Beispiel um das Ausfüllen der Fragebögen geht. Außerdem werden auch von ihnen bestimmte personenbezogene Daten erhoben (z. B. Alter usw.)

⇒Für die Patientinnen **der Interventionsgruppe** verläuft der Betreuungsplan etwa wie folgt:

- ◇ Zunächst wird ein Termin und der Ort für das erste Betreuungsgespräch vereinbart.

Das **erste Betreuungsgespräch** sollte vor dem ersten Therapiezyklus stattfinden. Wenn dies nicht möglich sein sollte, wird ein anderer passender Termin gesucht. Während des Gespräches ist geplant

- ◇ Ihre persönlichen Daten, die für die Betreuung sinnvoll sind (z.B. Alter u.ä.) aufzunehmen.
- ◇ eine Übersicht über die Arzneimittel, die Sie regelmäßig einnehmen, zu erstellen.
- ◇ Fragen zur Arzneimitteltherapie zu klären.
- ◇ Ihre persönlichen Ziele und Hoffnungen verbunden mit der Arzneimitteltherapie zu erörtern und daraus gemeinsam einen Plan zu erstellen.

Für die jeweils verabredeten Termine wird Ihnen ein Terminplan mitgegeben.

Die **folgenden Betreuungsgespräche** sollten möglichst mindestens ein Mal zwischen den Therapiezyklen stattfinden. Während dieser Gespräche werden

- ◇ in der Zwischenzeit aufgekommene Fragen zur Arzneimitteltherapie geklärt.
- ◇ Probleme und Wünsche im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie gemeinsam erörtert.
- ◇ Ziele gesteckt, um Ihren Bedürfnissen bestmöglich gerecht zu werden.
- ◇ Sie über zusätzliche Maßnahmen informiert, die Sie zur Vermeidung von Nebenwirkungen, die möglicherweise eintreten können, ergreifen können (z.B. gegen Übelkeit und Erbrechen).

Die Betreuung im Rahmen der Studie endet nach dem letzten Zyklus der derzeit verordneten Chemotherapie.

b. Ergebnisqualitätsmessungen

Die im Folgenden vorgestellten Fragebögen stellen die „Messinstrumente“ dar, mit denen ermittelt werden soll, ob die Pharmazeutische Betreuung in diesen Punkten eine Verbesserung herbeiführen kann. Die Fragebögen sind so konzipiert, dass Sie von den Patientinnen selbständig ausgefüllt werden können.

i. Fragebogen zur Messung der Lebensqualität

Man stellt immer wieder fest, dass die Lebensqualität der Patientinnen für den Therapieverlauf von entscheidender Bedeutung ist. Um einen Eindruck zu bekommen, inwieweit die Therapie Einfluss auf die Lebensqualität hat, sollen zu dieser Fragestellung zwei Fragebögen ausgefüllt werden. Der eine Fragebogen wurde speziell für Krebspatienten entwickelt, während der andere ein unspezifisches Instrument ist. Während der Studienphase werden die Fragebögen zu drei Zeitpunkten ausgefüllt (siehe Verlaufsplan).

ii. Fragebogen zur Messung von Übelkeit und Erbrechen

Da die Nebenwirkungen bei jeder Patientin unterschiedlich sein können und auch anders empfunden werden, soll mit Hilfe eines Fragebogens zu Übelkeit und Erbrechen ermittelt werden, wie gut in jedem einzelnen Fall die Maßnahmen zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen greifen. Dieser Fragebogen soll nach jedem Zyklus über 5 Tage (wie eine Art Tagebuch) geführt werden. Dadurch soll erfasst werden, ob sowohl das akute Erbrechen (innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn eines Therapiezyklusses), als auch das verzögerte Erbrechen (Tag 2 bis 5 nach Beginn eines Therapiezyklusses) zufriedenstellend behandelt wird. Die Einträge erfolgen strichlistenartig, so dass kein allzu großer Zeitaufwand zu befürchten ist. Außerdem soll erfasst werden, in wie weit Sie auf Ihre Notfallmedikation zurückgreifen mussten.

- iii. Patiententagebuch
Mit Hilfe des Patiententagebuchs sollen weitere Nebenwirkungen erfasst werden, die im Laufe Ihrer Chemotherapie auftreten können. Sie werden gebeten, eventuell auftretende unerwünschte Wirkungen mit Datum und Beschreibung der Symptome zu dokumentieren. Der Bogen wird erst am Ende der Chemotherapie eingesammelt.
- iv. Fragebogen zu den verordneten Arzneimitteln
Um die Kosten Ihrer Arzneimitteltherapie abschätzen zu können, sollen die zu jedem Zyklus verordneten Arzneimittel aufgelistet werden. Um Ihnen die Handhabung des Bogens zu erleichtern, haben wir die Arzneimittel nach Tabletten und Tropfen unterteilt und einige gebräuchliche aufgelistet. Sie sollen das betreffende Mittel ankreuzen, sowie die Stärke, Packungsgröße und Dosierung angeben. Diese Angaben finden Sie auf der Verpackung.
- v. Fragebogen zur Ermittlung der Kosten für Selbstmedikation
Neben den verordneten Arzneimitteln haben Krebspatienten häufig den Wunsch, ergänzende Maßnahmen zu ihrer Therapie zu unternehmen. Hierzu gehören Angebote wie Vitamine, Spurenelemente, Enzyme usw. Da diese Präparate häufig nicht durch die Ärzte verordnet werden, in der Apotheke aber durch die Patienten selbst erworben werden können, sollen auch diese Medikamente im Rahmen der wirtschaftlichen Analyse mit erfasst werden. Der hierfür vorgesehene Fragebogen ist dem Fragebogen zu den verordneten Arzneimitteln ähnlich.
- vi. Fragebogen zur Messung der Patientenzufriedenheit mit der Information zur Behandlung
Nicht zuletzt ist auch Ihre Zufriedenheit ein Ziel der Studie. Es ist das Anliegen der Apotheker, die Betreuung möglichst nach Ihren Bedürfnissen zu gestalten. Um die Qualität der Betreuung festzustellen, soll vor Beginn und nach Beendigung der Studie die Patientenzufriedenheit ermittelt werden. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Information gelegt, die Sie zu Ihrer Behandlung erhalten. Anhand der ermittelten Ergebnisse können Strategien entwickelt werden, wie Patienten gemäß ihrer individuellen Bedürfnisse informiert werden sollten.
- vii. Verlaufsplan – Ergebnisqualitätsmessung
Der Verlaufsplan gibt Ihnen eine Übersicht über die verschiedenen Ergebnisqualitätsmessungen über den gesamten Zeitraum der Studie.

4. Schutz der Patientin

Die Teilnahme an dieser Studie birgt für Sie keine zusätzlichen Risiken. Sie haben selbstverständlich das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Es entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile in Ihrer Behandlung.

a. Patienteneinverständnis

Wenn Sie dieses Informationsmaterial eingehend gelesen haben und die Ihnen aufgekommenen Fragen beantwortet wurden, können Sie frei über die Teilnahme an der Studie entscheiden. Ihre Teilnahme bestätigen Sie schriftlich mit einer sogenannten Patienten-Einverständniserklärung.

b. Datenschutz

Die Information, die Sie bisher über diese Studie erhalten haben, lässt schon vermuten, dass eine Vielzahl von Daten über Ihre Person im Zusammenhang mit dieser Studie erfasst werden sollen. Das geschieht allerdings erst, wenn Ihr schriftliches Einverständnis dazu vorliegt.

- i. Zum einen sollen bestimmte, für die Betreuung notwendige Daten aus Ihrer vom Arzt geführten Patientenakte übertragen werden (z.B. Laborwerte u.ä.).
- ii. Dann sollen hilfreiche Informationen, die gemeinsam mit Ihnen im Gespräch erörtert werden, gespeichert werden (z.B. Schwierigkeiten oder Unsicherheiten mit der Arzneimitteltherapie).
- iii. Außerdem sollen Daten gespeichert werden, die neben Ihrer Betreuung speziell zur Auswertung der Studie benötigt werden. Das sind zum Beispiel die Ergebnisse der Fragebögen.

Alle Informationen, die zu Ihrer Person erfasst werden sollen, werden in einer computergestützten Datenbank gespeichert. Diese Datenbank wurde speziell für diese Studie entwickelt und unterstützt die Apotheker bei ihrer Aufgabe, Sie umfassend zu betreuen. Die Ergebnisse der Studie sollen mit einem Statistikprogramm (SPSS[®]) ausgewertet werden.

Dadurch soll auch in Zahlen dargestellt werden können, ob die Betreuung durch Apotheker einen Nutzen gezeigt hat.

Die im Zusammenhang mit dieser Studie erhobenen Daten unterliegen den Bestimmungen des Datenschutzes und werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie erhoben und ausgewertet. Das bedeutet, dass Sie der Verwendung Ihrer Daten für Studienzwecke zustimmen müssen, bevor mit der Dokumentation begonnen wird. Außerdem ist gewährleistet, dass aus Veröffentlichungen der in der Studie erhobenen Daten Ihr Name nicht hervorgeht. Die Ergebnisse der Studie werden anonymisiert veröffentlicht und stehen Ihnen dann selbstverständlich auf Anfrage zur Verfügung.

Nach dem Landesdatenschutzgesetz ist die Durchführung einer solchen Studie jedoch nur zulässig, wenn Sie sich mit der Aufzeichnung Ihrer Krankheitsdaten und deren Weitergabe an die zentrale Auswertungsstelle einverstanden erklären. Die zentrale Anlaufstelle dieser Studie ist die Abteilung Klinische Pharmazie an der Universität Bonn. Dort werden alle für Ihre Betreuung und für die abschließende Auswertung der Studie notwendigen Daten zusammenlaufen.

Sollten Sie nach der Lektüre dieser Informationen weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an Ihren behandelnden Arzt, oder Ihren betreuenden Apotheker.

Einverständniserklärung

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
Professor Dr. U. Jaehde



Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten vor, während und nach ambulanter Chemotherapie

Patienten-Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich, _____, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Ich bestätige, dass ich von Dr. med. _____ und der/dem Apotheker(in) _____ in Anwesenheit des Zeugen _____ über diese Studie aufgeklärt wurde. Mir wurde ausreichend Zeit für die Entscheidung über die Teilnahme an der Studie eingeräumt.

Ich bin bereit, die an mich ausgegebenen Fragebögen zu "Lebensqualität", "Übelkeit und Erbrechen" und „Patientenzufriedenheit“ ordnungsgemäß auszufüllen und die Beratungstermine mit der Prüfapothekerin wahrzunehmen.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass ich die Teilnahme an dieser Untersuchung ablehnen kann und dass mir aus der Ablehnung keine Nachteile für die weitere Therapie entstehen.

Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsbogens und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Die Aufklärung über die Studie war mir in allen Punkten verständlich.

_____, den _____
Ort Datum

Unterschrift der Patientin

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift des Arztes

Unterschrift des Apothekers

Unterschrift des Zeugen

Name in Druckbuchstaben

Name in Druckbuchstaben

Name in Druckbuchstaben

Datenschutzerklärung

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Pharmazeutisches Institut

Klinische Pharmazie

Professor Dr. U. Jaehde



Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten vor, während und nach ambulanter Chemotherapie

Datenschutz-Erklärung

Ich, _____, erkläre mich damit einverstanden, dass meine im Rahmen des Projektes erhobenen Krankheitsdaten (Studiendaten) aufgezeichnet und zur Überprüfung an die Studienzentrale zur Auswertung weitergegeben werden. Ich bin damit einverstanden, dass vom Projektleiter bevollmächtigte Personen meine originalen Krankenakten sowie die originalen Studiendaten beim Prüfarzt einsehen.

Ich erkläre außerdem, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnungen von Krankheitsdaten/Studiendaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an die zuständige Überwachungsbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte oder der Behörden einverstanden bin. Hierbei wird §4, Abs. 3 des Landesdatenschutzgesetzes berücksichtigt.

_____, den _____

Ort

Datum

Unterschrift der Patientin

Name in Druckbuchstaben

Studienzentrale:

Abteilung Klinische Pharmazie

Universität Bonn

Ansprechpartnerin: Martina Westfeld

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Tel.: 0228 – 735229

Fax: 0228 – 739757

e-mail: m.westfeld@uni-bonn.de

Leitfaden für das Aufklärungsgespräch

Aufklärungsgespräch

Zeitpunkt: vor Beginn der Chemotherapie (mindestens 24 Stunden!)

Dauer: etwa 30 Minuten

Inhalt:

In dem Aufklärungsgespräch sollen der Patientin die Hintergründe der Studie und der Arbeitsaufwand durch die Studie näher erläutert werden. Weiterhin sollen ihr die Fragebögen und der Ablauf erklärt werden. Das Aufklärungsgespräch soll folgende Punkte ansprechen:

- Vorstellung der eigenen Person und der Projektgruppe
- Frage nach bereits vorhandenen Informationen über die Studie
- Erläuterung des Hintergrunds der Studie:
 - ✓ Idee der Pharmazeutischen Betreuung
 - ✓ Ziel der Pharmazeutischen Betreuung (Vermeidung bzw. Identifizierung und Behandlung arzneimittelbezogener Probleme, Verbesserung/Erhaltung der Lebensqualität)
 - ✓ Ziel der Studie (Untersuchung der Durchführbarkeit und des Nutzens bei Patientinnen mit Brust- und Ovarialkrebs)
 - ✓ Bedeutung für die Patientin (Versuch der Verbesserung der Supportivtherapie durch den Beitrag des Apothekers)
- Studiendesign
 - ✓ Erklärung von Kontroll- und Interventionsgruppe
 - ✓ Begründung für die Wahl eines solchen Designs (Feststellung des Ist-Zustandes mit der Kontrollgruppe, um Änderungen durch die Intervention feststellen zu können.)
 - ✓ Erläuterung der Graphik über das Kommunikationsnetzwerk (s. Patienteninformation)
- Erläuterung des Ablaufplans
 - ✓ Aufklärungsgespräch (Information über Ziele und Hintergründe des Projektes)
 - ✓ Folgegespräch (Möglichkeit, Fragen zum Studienablauf zu stellen und Mitteilung der Entscheidung bezügl. der Teilnahme an der Studie, Unterzeichnung von Einverständnis- und Datenschutzerklärung, Aufnahme von persönlichen Daten)
 - ✓ *Kontrollgruppe*: kein weiterer Kontakt zu den Apothekern, ausgenommen methodische Fragen, wie das Ausfüllen der Fragebögen etc.
 - ✓ *Interventionsgruppe*: Betreuungsgespräche vor Beginn der Chemotherapie und dann jeweils zwischen den einzelnen Chemotherapie-Zyklen, nach vorheriger Terminabsprache; Erläuterung des Inhaltes der Betreuungsgespräche

- Erläuterung der Fragebögen
 - ✓ Fragebogen zur Messung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)
 - ✓ Visuelle Analogskala zur Messung der Lebensqualität (Hinweis, dass die erste Skala wieder ausgehändigt wird und alle weiteren Angaben im Vergleich zum Wert vor Beginn der Therapie gemacht werden sollen.)
 - ✓ Fragebogen zur Messung der Patientenzufriedenheit mit der zur Behandlung erhaltenen Information
 - ✓ Fragebogen zur Messung von Übelkeit und Erbrechen (Hinweis, dass Tag 1 der Tag der Chemotherapie ist und Bogen über 5 Tage ausgefüllt werden muss)
 - ✓ Fragebogen zur Erhebung der verordneten Arzneimittel
 - ✓ Fragebogen zur Erhebung der selbst erworbenen Arzneimittel (Selbstmedikation)
 - ✓ Patiententagebuch (Hinweis, dass Tagebuch über alle Zyklen ausgefüllt werden soll und mit den letzten Unterlagen eingesammelt wird)
 - ✓ Erläuterung des Verlaufsplans
- Erläuterung des Patientenschutzes
 - ✓ Erklärung der Einverständniserklärung (Hinweis darauf, dass Patientin die Teilnahme auch zwischendurch jederzeit widerrufen kann, ohne dass ihr therapeutische Nachteile dadurch entstehen)
 - ✓ Erklärung der Datenschutzerklärung (Hinweis auf Schweigepflicht der Apotheker und anonymisierte Datenveröffentlichung)
- Erklärung des Aufbaus der Patientenmappe

Material

- Erklärung anhand der Patienteninformation in der Patientenmappe
- Die Fragebögen sollen der Patientin gezeigt und dann praktisch erläutert werden (s.o.)

Sonstiges:

Zwischen Aufklärungs- und Folgegespräch müssen mindestens 24 Stunden liegen, in denen die Patientin die Teilnahme an der Studie überlegen kann.

Die Patientenmappe verbleibt in diesem Zeitraum bei der Patientin.

Leitfaden für das Folgegespräch

Folgegespräch

Zeitpunkt: frühestens 24 Stunden nach Aufklärungsgespräch; kann bei Interventionsgruppe mit 1. Betreuungsgespräch zusammenfallen.

Dauer: etwa 15 Minuten

Inhalt:

In dem Folgegespräch hat die Patientin die Möglichkeit, Fragen zum Aufklärungsgespräch, zur Durchführung der Studie etc. zu stellen. Des Weiteren teilt sie ihre Entscheidung, ob sie an der Studie teilnehmen möchte, mit. Eckpunkte dieses Gesprächs sind folgende:

- Fragen der Patientin zu Erklärungen während des Aufklärungsgesprächs
- Klärung sonstiger Fragen bezüglich der Durchführung und dem Design der Studie
- Erklärung über die Teilnahme an der Studie. Falls ja:
 - ✓ Unterschrift der Einverständniserklärung
 - ✓ Unterschrift der Datenschutzerklärung
- Rückfluss der Fragebögen, die vor Beginn der Chemotherapie ausgefüllt werden sollen (Lebensqualität, Patientenzufriedenheit)

Material:

- Einverständnis- und Datenschutzerklärung aus der Patientenmappe
- EORTC QLQ-C30-Fragebogen, EQ-5D, Fragebogen zur Patientenzufriedenheit aus der Patientenmappe (1. Zyklus)

Sonstiges:

Das Folgegespräch kann mit dem ersten Betreuungsgespräch zusammenfallen. Für die Kontrollgruppe ist dieses Gespräch der letzte geplante persönliche Kontakt zu den Studienapothekern. Die Patienten sollen die Fragebögen ab diesem Zeitpunkt selbständig ausfüllen.

ANHANG C BETREUUNGSMATERIAL

Hilfreiche Informationsquellen

Hilfreiche Informationsquellen zum Thema Brustkrebs

Literatur

- L. Berg. Brustkrebs-Wissen gegen Angst - Das Handbuch. 2000; Goldmann Verlag München
- W. Eiermann, S. Böttger. Brustkrebs wirksam behandeln. 2001; Midena Verlag München
- H. Delbrück. Brustkrebs. 2002; Verlag W. Kohlhammer Stuttgart
- Blaue Reihe der Deutschen Krebsgesellschaft
- J. Beuth. Krebs ganzheitlich behandeln. 2004; TRIAS Verlag Stuttgart

Interessante Internet Links

Fachgesellschaften

www.krebsinformation.de/	vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg
www.krebsgesellschaft.de/	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
www.tumorbio.uni-freiburg.de/	Klinik für Tumorbiologie Freiburg
www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itztllon.html	Therapieempfehlungen
www.dkfz-heidelberg.de/	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
www.krebsinfo.de/	Tumorzentrum München
www.krebsgesellschaft.de/	Deutsche Krebsgesellschaft
www.krebshilfe.de	Deutsche Krebshilfe
www.mammakarzinom.de	Interessante Informationen zu Brustkrebs
www.onkologie.de	Forum für unterschiedliche Krebsarten
<i>Patienteninitiativen</i>	
www.mamazone.de	Mamazone e.V. – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs
www.frauenselbsthilfe.de	Frauenselbsthilfe nach Krebs
www.inkanet.de	Das Informationsnetz für Krebspatienten und ihre Angehörigen

Patienteninformation zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Beispiel FEC)

Chemotherapie und die Nebenwirkungen

Was Sie darüber wissen sollten, wie Sie Nebenwirkungen vorbeugen können, und was Sie im Falle des Falles tun können!



Mögliche Nebenwirkung	Vorbeugende Maßnahmen	Im Falle des Falles
Haarausfall (Alopezie)	Haarausfall ist leider nicht durch vorbeugende Maßnahmen zu vermeiden oder zu lindern. Sorgen Sie vorsorglich für geeigneten Haarsatz oder Kopfbedeckung, anderer Art, die Ihnen gefällt. Die Haare werden nach Beendigung der Therapie wieder zu wachsen beginnen.	<ul style="list-style-type: none"> o Kopfhaut vor Kälte, Hitze und direkter Sonneneinstrahlung schützen o Bei Verlust der Wimpern, das Auge vor intensivem Licht und Staub bewahren
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> o Ausreichende Ruhephasen o Ungeschältes, rohes Obst bzw. Gemüse vermeiden o Gründliche Körperhygiene o Kontakt meiden zu: <ul style="list-style-type: none"> - Menschen mit ansteckenden Erkrankungen - Frisch geimpften Menschen 	<ul style="list-style-type: none"> o Bei Fieber > 38°C sofort den Arzt verständigen! Erkältungsanzeichen genau beobachten o Bei längerer Heilungsdauer üblicher Erkrankungen den Arzt aufsuchen o Vom Arzt verordnete Antibiotika regelmäßig und gemäß der Verordnung einnehmen
Blasentzündung (Zystitis)	<ul style="list-style-type: none"> o Viel trinken o Den Drang zur Blasenentleerung nicht unterdrücken. Wenn immer möglich, Blase entleeren. o Nikotin, Koffein, Alkohol und scharfe Gewürze vermeiden o Milchprodukte essen 	<ul style="list-style-type: none"> o Bei Schmerzen beim Wasser lassen und häufigem Harndrang den Arzt informieren o Bei Krämpfen eventuell Wärmeanwendung durch Heizkissen o Keine Sitzbäder machen o Sorgfältige Intimhygiene o Slipenlagen verwenden
Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue)	<ul style="list-style-type: none"> o Entspannungsübungen o Ruhephasen einplanen o Angemessene körperliche Bewegung (Spaziergänge im Freien) o Koffein und Alkohol vor dem Einschlafen vermeiden o Alltagspflichten auf andere übertragen (z.B. Familienmitglieder) 	<ul style="list-style-type: none"> o Bei länger anhaltender Erschöpfung und Müdigkeit, die auch durch ausreichende Ruhephasen nicht deutlich verringert wird, den Arzt informieren o Vorbeugende Maßnahmen weiter verfolgen

Mögliche Nebenwirkung	Vorbeugende Maßnahmen	Im Falle des Falles
Übelkeit und Erbrechen (Nausea und Emesis)	<ul style="list-style-type: none"> o Vorbeugende Medikation wie verordnet einnehmen (nicht nur im Bedarfsfall!) o Generell gilt: Essen Sie, worauf Sie Appetit haben!! o Große Mahlzeiten vermeiden; 5-6 kleinere Mahlzeiten pro Tag essen o Kalte Speisen und Getränke werden häufig besser toleriert als warme o Appetit durch säuerliche Bonbons, Speisen oder Getränke anregen o Schlaf, entspannende Musik oder Spaziergänge im Freien o Süße, fette, stark riechende und gebratene Speisen vermeiden 	<ul style="list-style-type: none"> o Viel frische Luft zuführen o Ausruhen o Bedarfsmedikation einnehmen o Ausreichend trinken
Entzündungen im Mundraum (Mukositis)	<ul style="list-style-type: none"> o Zahnsanierung beim Zahnarzt o Gründliche, schonende Mundhygiene o Weiche Zahnbürsten verwenden o Alkoholfreie Mundwässer verwenden o Spülung mit lauwarmem Salbeitee o Zahnreinigende Kaugummis zur Speichelanregung kauen o Ausreichend trinken o Nikotin und Alkohol vermeiden o Scharfe, heiße und sehr saure Speisen vermeiden 	<ul style="list-style-type: none"> o Bei Anzeichen einer Mundschleimhautentzündung rechtzeitig den Arzt informieren und verordnete Medikamente einsetzen o Mundhygiene entsprechend der Vorbeugung fortsetzen o Weiche Speisen bevorzugen o Ananassaft-Eiswürfel lutschen o Zusätzliche Verletzungen vermeiden
Geschmacksveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> o Mundschleimhaut feucht halten durch häufiges Trinken (z.B. Salbeitee) 	<ul style="list-style-type: none"> o Bonbons lutschen o Zur Geschmacksverstärkung trockene Nahrung in Flüssigkeiten einweichen (z. B. Saucen, Brot in Kaffee trinken)
Durchfall (Diarrhoe)	<ul style="list-style-type: none"> o Bei Durchfallneigung Ernährung umstellen (auf z.B. Weißbrot, Kartoffeln, Bananen, Äpfel, Mais usw.) o Vermeiden: Süßstoffe, Vollkornbrot, Kaffee, stark gewürzte Speisen, Fruchtsäfte, Obst (mit Ausnahmen s. o.), rohe Milch o Mineralwässer mit geringem Sulfatgehalt (SO₄²⁻) trinken 	<ul style="list-style-type: none"> o Ausreichend trinken o Ursache mit dem Arzt klären, evtl. Medikamente (Loperamid) einnehmen o Weiches Toilettenpapier und feuchte Tücher verwenden
Verstopfung (Obstipation)	<ul style="list-style-type: none"> o Ausreichend trinken! (Pflaumensaft, Tee, Wasser) o Bewegung (z.B. Spazieren gehen) o Jedem Reiz, zur Toilette zu gehen, nachgeben o Ballaststoffreiche Ernährung (Vollkornbrot, Gemüse, Weizenkleie) 	<ul style="list-style-type: none"> o Ursache mit dem Arzt klären, evtl. Abführmittel einnehmen o Viel trinken!

Sehr geehrte Patientin,

im Rahmen Ihrer Behandlung bekommen Sie eine Chemotherapie. Anders als die Operation und die Strahlentherapie wirken die in der Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe im ganzen Körper (systemisch), da sie über das Blut verteilt werden. Die Wirkstoffe sind gegen möglicherweise im Körper verteilte Krebszellen gerichtet. Die Wirkstoffe können jedoch nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden, so dass auch gesunde Zellen betroffen sein können. Das führt zu unerwünschten Nebenwirkungen. Hiervon sind hauptsächlich die Zellen in Ihrem Körper betroffen, die sich häufig teilen und dadurch erneuern. Dazu gehören zum Beispiel Haarzellen, Schleimhautzellen des Mundes und des Magen-Darmtraktes, Hautzellen und auch Zellen des Knochenmarks, welches Ihr Blut bildet.

Wichtig für Sie zu wissen ist, dass nicht alle der beschriebenen Nebenwirkungen auch tatsächlich auftreten. Falls es jedoch dazu kommen sollte, ist es gut, wenn Sie bereits davon gehört haben und wissen, was Sie dagegen tun können.

Im Zweifel sprechen Sie Ihren betreuenden Arzt an und unterrichten ihn genau über die Nebenwirkung und die Maßnahmen, die Sie dagegen eingeleitet haben.

Die Wirkstoffe, die Sie in Ihrer Chemotherapie erhalten, heißen:

- Fluorouracil
- Epirubicin
- Cyclophosphamid

Achtung: Durch Epirubicin kann sich an den Tagen nach der Therapie der Ham rot färben. Die Färbung verschwindet nach einigen Tagen und ist kein Grund zur Beunruhigung. Die Wirkstoffe werden eigens für Sie dosiert und die Infusionslösung wird speziell für Sie hergestellt.

ANHANG D DOKUMENTATIONSMATERIAL

Patientenstammblatt

Rheinische Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
Prof. Dr. U. Jaehde



Patientenstammblatt

Name	<input type="text"/>	Geburtsdatum	<input type="text"/>
Straße	<input type="text"/>	Telefon (privat)	<input type="text"/>
PLZ / Ort	<input type="text"/>	Telefon (geschäftl.)	
		Mobil	
		e-mail:	

Kontaktperson

Name	<input type="text"/>	Telefon (privat)	<input type="text"/>
Straße	<input type="text"/>	Telefon (geschäftl.)	
PLZ / Ort	<input type="text"/>	Mobil	
		e-mail:	

Hausarzt

Name	<input type="text"/>	Telefon (geschäftl.)	<input type="text"/>
Straße	<input type="text"/>	Mobil	
PLZ / Ort	<input type="text"/>	e-mail:	

Apotheke

Name	<input type="text"/>	Telefon (geschäftl.)	<input type="text"/>
Straße	<input type="text"/>	Mobil	
PLZ / Ort	<input type="text"/>	e-mail:	

Nationalität	<input type="text"/>	Familienstand	<input type="text"/>
Muttersprache	<input type="text"/>	Beruf	<input type="text"/>
Religionszugehörigkeit	<input type="text"/>	Krankenversicherung	<input type="text"/>

Anamnese

Diagnose

Krebsart		ICD 10		TNM-Klassifikation	
-----------------	--	---------------	--	---------------------------	--

Grunderkrankungen

Familiäre Erkrankungen

Allergien

Anhang D

Basisdaten

Datum	Körpergröße	Körpergewicht	Körperoberfläche
	m	kg	m ²
	m	kg	m ²
	m	kg	m ²
	m	kg	m ²

Lebensgewohnheiten

Körperliche Ertüchtigung		Gesellschaftsdrogen	
Hobbies		Rauchen	
Haustiere		Alkoholkonsum	
		Kaffee-/ Teekonsum	

Art der Ernährung

Wie viele Hauptmahlzeiten isst der Patient pro Tag?	1	2	3
Lebensmittelauswahl	ja	nein	
Milchprodukte (täglich)			
Hülsenfrüchte/Eier (wöchentlich)			
Fleisch, Fisch, Geflügel (täglich)			
Obst, Gemüse (zweimal täglich)			
Flüssigkeitszufuhr	< 3 Gläser/Tag	3 – 5 Gläser/Tag	> 5 Gläser/Tag

Gesprächsprotokoll

Gesprächsprotokoll

Patientin **Patientencode**

Apotheker(in) **Datum** / /200

Arzneimittelbezogene Probleme		Interventionen	
PI Doc®		PI Doc®	

Dauer des Gesprächs **Dauer der Nachbereitung**

PI-Doc[®]-System

A	unzweckmäßige Wahl eines Arzneimittels	D	unzweckmäßige Dosierung
A1	Arzneimittel für die Indikation ungeeignet	D1	Patient kennt seine Dosierung nicht
A2	physiologische Kontraindikation nicht berücksichtigt	D2	keine Stärke angegeben
A3	KI durch Begleiterkrankung nicht berücksichtigt	D3	Überdosierung
A4	unbeabsichtigte Doppelverordnungsform des gleichen Wirkstoffs	D4	Unterdosierung
A5	unbeabsichtigte Doppelverordnung aus der gleichen Wirkstoffgruppe	D5	unzweckmäßige Dosierungsintervalle
A6	fehlende Applikationshilfen	W	Arzneimittelinteraktion
A7	falsche Stärke	W1	Hinweis auf eine Interaktion durch die Literatur
A8	unzweckmäßige Darreichungsform	W2	Symptome einer Interaktion
A9	unzweckmäßige Packungsgröße	W3	Angst des Patienten vor einer Interaktion
A10	falsche Schreibweise des Handelsnamens	U	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
A11	Arzneimittel außer Handel	U1	Angst des Patienten vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen
C	Unzweckmäßige Anwendung durch Patienten/Compliance	U2	Symptome einer unerwünschten Arzneimittelwirkung
C1	mangelndes Wissen über die korrekte Applikation	U3	Medikationsstopp auf Grund einer nicht akzeptablen Unverträglichkeit
C2	Handhabungsprobleme des Patienten <ul style="list-style-type: none"> Probleme mit Applikationshilfen individuelle Handhabungsprobleme 	S	Sonstige Probleme
C3	Patient wendet Arzneimittel ohne vorliegende Indikation an unbewußter Gebrauch eines unnötigen AM bewußter Mißbrauch eines Arzneimittels	SP1	patientenbezogen begrenztes Wissen über die Art der Erkrankung
C4	Patient wendet empfohlenes Arzneimittel nicht an (primäre Non-Compliance) <ul style="list-style-type: none"> das AM hat nach Meinung des Patienten nicht geholfen das AM führte zu nicht akzeptablen UAW Preis bzw. Zuzahlung werden als zu hoch empfunden 	SP2	unspezifische Angst vor der Anwendung von Arzneimitteln
C5	selbständige Veränderung der empfohlenen Dosierung	SP3	allgemein Unzufriedenheit mit der gegenwärtigen Behandlung
C6	unzweckmäßige Dauer der Anwendung <ul style="list-style-type: none"> zu kurze Anwendung zu lange Anwendung 	SP4	unzweckmäßiger Lebensstil des Patienten
C7	unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt	SP5	Patient möchte sein bisheriges Arzneimittel nicht wechseln
C8	kein oder unzureichendes therapeutisches Drug Monitoring, wo erforderlich	SP6	Patient erhält trotz bestehender Indikation kein Arzneimittel kommunikationsbezogen
		SK1	Text der Packungsbeilage ist zu schwierig
		SK2	falsch verarbeitete Information von anderen Gesundheitsanbietern Technische und logistische Probleme
		ST1	Verordnung erfolgte für den falschen Patienten

Iallg1	Befragung und Beratung des Patienten	ID1	Information des Patienten über die Dosierung
Iallg2	Kontaktaufnahme mit dem Arzt	ID2	Ermittlung der Korrekten Stärke
Iallg3	Überweisung eines Patienten an den Arzt	ID3	Klärung bezüglich einer Überdosierung
Iallg4	Vermittlung des Patienten an andere Heilberufler	ID4	Klärung bezüglich einer Unterdosierung
Iallg5	Vermittlung des Patienten an Selbsthilfegruppen	ID5	Klärung bez. unzweckmäßiger Dosierungsintervalle
Iallg6	Gespräch mit Angehörigen des Patienten	IW1	Versuch zur Klärung der klein. Relevanz der AM-I
Iallg7	Bestücken einer Medikamentenbox in der Apo	IW2	Beobachtung I-symptome, Versuch Klärung Arzt
Iallg8	Empfehlung eines Medikaments	IW3	Beratung des Patienten bei Angst vor einer I
Iallg9	Empfehlung einer vorbeugenden Maßnahme	IW4	Erläuterung mögl. I und Gegenmaßnahmen
Iallg10	Information zu komplementären Maßnahmen	IU1	Beratung des Patienten bei Angst vor UAW
Iallg11	Arzneimittelinformation Recherche	IU2	Erfassung von Symptomen einer UAW
Iallg12	Empfehlung nichtmedikamentöser Maßnahmen	IU3	Versuch einer Klärung mit dem Arzt
IA1	Auswahl bzw. Klärung der für Ind. geeigneten AM	IU4	Versuch, Medikationswechsel vorzuschlagen
IA2	Klärung bezüglich physiologischer KI	ISP1	Aufklärung über die Art der Erkrankung
IA3	Klärung bezüglich KI durch Begleiterkrankung	ISP2	Abbau von Angst und Vorurteilen vor AM
IA4	Klärung einer Doppelverordnung des gleichen WS	ISP3	Klärung von Ursachen einer Unzufriedenheit
IA5	Klärung einer Doppelverordnung aus gleicher WSG	ISP4	Gesundheitsfördernden Lebensstil des Patienten
IA6	Klärung bez. fehlender bzw. unzweckm. Appl.hilfen	ISP4a	Hinweise zur Ernährung
IA7	Ermittlung der korrekten Stärke	ISP4b	Hinweise zu körperlicher Bewegung
IA8	Ermittlung der korrekten Darreichungsform	ISP5	Klärung Unterschiede altes und neues Arzneimittel
IA9	Ermittlung der korrekten Packungsgröße	ISP6	Beratung zu Behandlungsmögl. Beschwerden
IA10	Klärung der Schreibweise des Handelsnamens	ISA1	Info an den Arzt über Produktveränderungen etc.
IA11	Klärung bezüglich einer adäquaten Versorgung, wenn Arzneimittel außer Handel	ISK1	Erläuterung der Packungsbeilage
IC1	Hinweise zur korrekten Applikation	ISK2	Erläuterung Zusammenhänge, Abbau Fehurteile
IC2	Demonstration der korrekten Applikation	ISK3	Erläuterung bei sprachl. Verständigungsschwier.
IC3	Aufklärung über Risiken einer n. ind.ger. AM-anw.	IST1	Klärung der Identität von Verordnung und Patient
IC4	Klärung der Ursachen einer prim. Non-Compliance	IST2	Rücksprache mit der Krankenkasse
IC5	Klärung Ursachen veränderte Dosierung	IST3	Klärung bei unvollständig oder unleserlich ausgefülltem Rezept
IC6	Beratung bezüglich optimaler Anwendungsdauer	IST4	Maßnahmen für Sonderbeschaffungen
IC7	Beratung bezügl. opt. Anwendungszeitpunkt	IST5	Ersatz schadhafter Arzneiformen, defekte Geräte.
IC8	Initiieren eines TDM, Information an den Arzt	IST6	Klärung der reibungslosen Therapiefortsetzung

ANHANG E ERGEBNISSE DER VORUNTERSUCHUNG

Inter-Item-Korrelation des normal codierten Fragebogens (n=90)

	1	2	3	4	5	6	7
1	1,000						
2	0,738	1,000					
3	0,586	0,757	1,000				
4	0,439	0,548	0,623	1,000			
5	0,469	0,603	0,578	0,541	1,000		
6	0,691	0,666	0,563	0,448	0,600	1,000	
7	0,687	0,609	0,561	0,409	0,573	0,815	1,000
8	0,646	0,583	0,661	0,510	0,563	0,659	0,787
9	0,446	0,494	0,576	0,835	0,559	0,510	0,552
10	0,540	0,478	0,506	0,439	0,410	0,550	0,535
11	0,647	0,508	0,498	0,393	0,556	0,683	0,687
12	0,409	0,267	0,292	0,179	0,364	0,396	0,427
13	0,467	0,383	0,521	0,408	0,334	0,435	0,423
14	0,321	0,349	0,416	0,659	0,386	0,360	0,328

	8	9	10	11	12	13	14
8	1,000						
9	0,638	1,000					
10	0,578	0,523	1,000				
11	0,688	0,452	0,697	1,000			
12	0,467	0,279	0,461	0,500	1,000		
13	0,577	0,444	0,512	0,424	0,626	1,000	
14	0,447	0,666	0,432	0,305	0,352	0,623	1,000

Inter-Item-Korrelation des umcodierten Fragebogens (n=93)

	1	2	3	4	5	6	7
1	1,000						
2	0,658	1,000					
3	0,149	0,264	1,000				
4	0,350	0,383	0,091	1,000			
5	0,453	0,536	0,207	0,506	1,000		
6	0,464	0,403	0,310	0,245	0,254	1,000	
7	0,385	0,202	0,107	0,160	0,189	0,422	1,000
8	0,516	0,586	0,221	0,393	0,484	0,519	0,350
9	0,412	0,339	0,255	0,376	0,243	0,371	0,496
10	0,253	0,086	0,190	0,262	0,195	0,269	0,280
11	0,459	0,413	0,122	0,345	0,479	0,444	0,230
12	0,511	0,451	0,174	0,354	0,399	0,364	0,230
13	0,498	0,519	0,257	0,483	0,487	0,449	0,274
14	0,244	0,182	0,171	0,320	0,130	0,182	0,004

	8	9	10	11	12	13	14
8	1,000						
9	0,238	1,000					
10	0,065	0,406	1,000				
11	0,489	0,245	0,122	1,000			
12	0,505	0,292	0,224	0,448	1,000		
13	0,584	0,280	0,196	0,543	0,795	1,000	
14	0,208	0,331	0,017	0,166	0,155	0,127	1,000

grau unterlegte Felder zeigen Korrelationen mit mindestens einem umcodierten Item.

Mittlere Ränge der normal bzw. umcodierten Fragebogenversion

Item-Nr.	Codierung	n	Mittlerer Rang
1	normal	114	113,32
	umcodiert	108	109,58
2	normal	113	114,58
	umcodiert	108	107,25
3	normal	112	123,39
	umcodiert	108	97,13
4	normal	105	107,96
	umcodiert	101	98,86
5	normal	108	113,72
	umcodiert	103	97,90
6	normal	114	120,14
	umcodiert	109	103,49
7	normal	109	111,62
	umcodiert	110	108,40
8	normal	110	117,32
	umcodiert	110	103,68
9	normal	107	102,29
	umcodiert	107	112,71
10	normal	108	121,65
	umcodiert	110	97,57
11	normal	109	116,39
	umcodiert	111	104,71
12	normal	108	116,81
	umcodiert	107	99,11
13	normal	106	107,15
	umcodiert	104	103,82
14	normal	103	108,57
	umcodiert	109	104,54

Itemgenaue Auswertung des normalcodierten PS-CaTE-Fragebogens

Item-Nr.	n	1 [%]	2 [%]	3 [%]	4 [%]	5 [%]	Median	Quartile
1	114	2,6	6,1	16,7	49,1	25,4	4,00	3,00 5,00
2	113	3,5	8,8	17,7	45,1	24,8	4,00	3,00 4,50
3	112	4,5	6,3	28,6	37,5	23,2	4,00	3,00 4,00
4	105	16,2	17,1	16,2	34,3	16,2	4,00	2,00 4,00
5	108	2,8	12,0	15,7	49,1	20,4	4,00	3,00 4,00
6	114	0,9	7,0	14,0	45,6	32,5	4,00	4,00 5,00
7	109	1,8	6,4	9,2	46,8	35,8	4,00	4,00 5,00
8	110	2,7	11,8	12,7	43,6	29,1	4,00	3,00 5,00
9	107	11,2	20,6	19,6	29,9	18,7	3,00	2,00 4,00
10	108	2,8	1,9	13,9	50,9	30,6	4,00	4,00 5,00
11	109	0,9	1,8	4,6	43,1	49,5	4,00	4,00 5,00
12	108	0,9	0,9	13,0	53,7	31,5	4,00	4,00 5,00
13	106	0,9	5,7	23,6	49,1	20,8	4,00	3,00 4,00
14	103	3,9	13,6	28,2	36,9	17,5	4,00	3,00 4,00

Anhang E

Itemgenaue Auswertung des umcodierten PS-CaTE-Fragebogens

Item-Nr.	n	1 [%]	2 [%]	3 [%]	4 [%]	5 [%]	Median	Quartile
1	108	0,9	8,3	16,7	52,8	21,3	4,00	3,00 4,00
2	108	0	9,3	21,3	55,6	13,9	4,00	3,00 4,00
3	108	6,5	25,9	27,8	20,4	19,4	3,00	2,00 4,00
4	101	12,9	19,8	29,7	28,7	8,9	3,00	2,00 4,00
5	103	5,8	16,5	23,3	37,9	16,5	4,00	3,00 4,00
6	109	3,7	15,6	19,3	32,1	29,4	4,00	3,00 5,00
7	110	6,4	7,3	9,1	40,0	37,3	4,00	4,00 5,00
8	110	2,7	16,4	20,0	38,2	22,7	4,00	3,00 4,00
9	107	6,5	20,6	22,4	20,6	29,9	4,00	2,00 5,00
10	110	10,0	20,9	11,8	29,1	28,2	4,00	2,00 5,00
11	111	0,9	4,5	8,1	45,0	41,4	4,00	4,00 5,00
12	107	1,9	9,3	24,3	34,6	29,9	4,00	3,00 5,00
13	104	1,0	10,6	27,9	32,7	27,9	4,00	3,00 5,00
14	109	9,2	12,8	22,0	42,2	13,8	4,00	3,00 4,00

Wichtigste Informationsquellen der Patienten

Informationsquelle	Anzahl der Nennung
Onkologe	117
Hausarzt	55
Bücher	26
Internet	20
Chirurg	37
Fernsehen	6
Familienmitglied	19
Radiologe	12
Tageszeitung	6
Krankenschwester	15
Freunde	8
Krankenhausinterne Bibliothek	4
Apotheker	4
Heilpraktiker	4
Ernährungsberater	3
Sozialarbeiter	5
Selbsthilfegruppe	3
Reformhaus	1
keine Information erhalten	3

Korrelation zwischen PS-CaTE und EQ-5D

		OV	CT	SE	VC	RS
EQ-VAS	n	159	172	178	173	188
	r	0,097	0,174	0,148	0,131	0,036
	p-Wert	0,223	0,022	0,048	0,087	0,627
MO	n	170	184	190	186	202
	r	-0,031	-0,063	-0,136	0,027	-0,009
	p-Wert	0,691	0,398	0,062	0,719	0,894
SC	n	169	183	189	185	201
	r	0,062	0,038	0,032	0,040	0,064
	p-Wert	0,420	0,613	0,658	0,591	0,369
UA	n	170	184	190	186	201
	r	-0,080	-0,106	-0,106	-0,115	-0,020
	p-Wert	0,297	0,150	0,146	0,119	0,780
PA	n	169	183	189	185	201
	r	-0,046	-0,092	-0,086	-0,092	0,002
	p-Wert	0,553	0,216	0,237	0,215	0,978
AD	n	171	184	191	186	202
	r	-0,086	-0,112	-0,089	-0,074	-0,076
	p-Wert	0,262	0,131	0,220	0,314	0,280

Korrelation zwischen PS-CaTE und EORTC QLQ-C30

Zusammenhang zwischen den Skalen des PS-CaTE und den Funktionsskalen der EORTC QLQ-C30

		OV	CT	SE	VC	RS
GH	n	176	191	196	194	210
	r	0,228	0,306	0,208	0,162	0,159
	p-Wert	0,002	$1,66 \cdot 10^{-5}$	0,003	0,024	0,021
PF	n	173	188	193	191	205
	r	0,056	0,109	0,157	0,078	-0,011
	p-Wert	0,460	0,135	0,029	0,284	0,876
RF	n	170	185	190	188	204
	r	0,059	0,112	0,087	0,116	-0,006
	p-Wert	0,448	0,129	0,235	0,114	0,933
EF	n	172	186	191	190	205
	r	0,048	0,137	0,054	0,096	0,013
	p-Wert	0,534	0,061	0,458	0,186	0,854
CF	n	172	186	191	189	206
	r	0,149	0,213	0,175	0,078	0,066
	p-Wert	0,051	0,004	0,016	0,285	0,348
SF	n	173	188	193	191	207
	r	0,248	0,287	0,223	0,251	0,131
	p-Wert	0,001	$6,38 \cdot 10^{-5}$	0,002	$4,70 \cdot 10^{-4}$	0,060

Zusammenhang zwischen den Skalen des PS-CaTE und den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

		OV	CT	SE	VC	RS
FA	n	172	186	191	189	203
	r	-0,031	-0,087	-0,103	-0,029	0,060
	p-Wert	0,689	0,235	0,154	0,692	0,391
NV	n	176	191	196	194	210
	r	0,030	0,070	0,030	-0,056	0,051
	p-Wert	0,693	0,337	0,678	0,440	0,458
PA	n	174	188	194	191	206
	r	-0,092	-0,174	-0,108	-0,025	-0,050
	p-Wert	0,229	0,017	0,133	0,734	0,473
DY	n	175	190	195	193	209
	r	-0,131	-0,202	-0,147	-0,134	-0,014
	p-Wert	0,084	0,005	0,040	0,063	0,840
SL	n	175	189	194	193	208
	r	-0,040	-0,091	-0,127	-0,034	-0,037
	p-Wert	0,595	0,214	0,079	0,636	0,596
AP	n	178	193	198	196	212
	r	-0,071	-0,120	-0,102	-0,089	0,017
	p-Wert	0,345	0,098	0,151	0,214	0,803
CO	n	178	193	198	196	212
	r	-0,051	0,007	0,033	-0,121	-0,012
	p-Wert	0,499	0,924	0,643	0,092	0,859
DI	n	177	192	197	195	211
	r	-0,001	-0,026	0,009	0,078	0,064
	p-Wert	0,984	0,719	0,896	0,277	0,351
FI	n	179	194	199	197	213
	r	-0,022	-0,091	-0,083	-0,039	-0,023
	p-Wert	0,770	0,205	0,246	0,584	0,741

Zusammenhang zwischen dem EQ-5D und dem EORTC QLQ-C30

Zusammenhang zwischen den Skalen des EQ-5D und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

		EQ VAS	MO	SC	UA	PA	AD
GH	n	194	209	208	208	208	209
	r	0,675	-0,316	-0,143	-0,501	-0,401	-0,330
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	3·10 ⁻⁶	0,039	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶
PF	n	189	204	203	203	203	204
	r	0,600	-0,565	-0,379	-0,573	-0,433	-0,152
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	0,030
RF	n	189	203	201	201	201	202
	r	0,558	-0,388	-0,313	-0,578	-0,416	-0,208
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	6·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	0,003
EF	n	188	203	202	202	202	203
	r	0,466	-0,236	-0,243	-0,295	-0,399	-0,657
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	0,001	5·10 ⁻⁴	2·10 ⁻⁵	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶
CF	n	188	204	203	203	203	204
	r	0,394	-0,328	-0,142	-0,247	-0,319	-0,422
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	2·10 ⁻⁶	0,043	4·10 ⁻⁴	4·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶
SF	n	190	206	205	205	205	206
	r	0,442	-0,304	-0,149	-0,476	-0,339	-0,324
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	9·10 ⁻⁶	0,033	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	2·10 ⁻⁶

Zusammenhang zwischen den Skalen des EQ-5D mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

		EQ VAS	MO	SC	UA	PA	AD
FA	n	189	204	203	203	203	204
	r	-0,581	0,438	0,330	0,445	0,404	0,274
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	2·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	7·10 ⁻⁵
NV	n	193	209	208	208	208	209
	r	-0,288	0,162	0,149	0,188	0,218	0,230
	p-Wert	5·10 ⁻⁵	0,019	0,032	0,007	0,002	0,001
PA	n	189	204	203	203	203	204
	r	-0,459	0,414	0,289	0,378	0,624	0,325
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	3·10 ⁻⁵	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶	2·10 ⁻⁶
DY	n	192	207	206	206	206	207
	r	-0,367	0,265	0,129	0,338	0,267	0,232
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁴	0,065	1·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁴	0,001
SL	n	191	207	206	206	206	207
	r	-0,232	0,119	0,047	0,237	0,304	0,403
	p-Wert	0,001	0,087	0,498	0,001	9·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁶
AP	n	195	211	210	210	210	211
	r	-0,424	0,226	0,161	0,285	0,180	0,208
	p-Wert	1·10 ⁻⁶	0,001	0,020	3·10 ⁻⁵	0,009	0,002
CO	n	196	211	210	210	210	211
	r	-0,121	0,042	0,105	-0,011	0,070	0,134
	p-Wert	0,090	0,539	0,131	0,877	0,311	0,052
DI	n	194	210	209	209	209	210
	r	-0,098	-0,015	-0,003	0,066	0,132	0,179
	p-Wert	0,175	0,829	0,966	0,343	0,057	0,009
FI	n	196	212	211	211	211	212
	r	-0,225	0,212	0,219	0,254	0,136	0,257
	p-Wert	0,001	0,002	0,001	2·10 ⁻⁴	0,048	2·10 ⁻⁴

ANHANG F ERGEBNISSE DER PHARMAZEUTISCHEN BETREUUNG ONKOLOGISCHER PATIENTEN

Nausea und Emesis

Zyklusweise Darstellung der relativen Häufigkeiten der *Complete Response* (CR) Emesis

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	CR [%]	keine CR [%]	n	CR [%]	keine CR [%]	
Z1	26	53,8	46,2	48	91,7	8,3	< 0,001
Z2	25	72,0	28,0	49	89,8	10,2	0,092
Z3	23	60,9	39,1	46	93,5	6,5	0,002
Z4	19	63,2	36,8	45	95,6	4,4	0,002
Z5	11	72,7	27,3	24	95,8	4,2	0,082
Z6	9	66,7	33,3	23	91,3	8,7	0,121

Zyklenweise Auswertung des Ansprechens auf die antiemetische Prophylaxe mit Hilfe des Klassifizierungssystems nach Sigsgaard et al.

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	p-Wert
Z1	26	1,00	1,00 3,00	48	1,00	1,00 1,00	< 0,001
Z2	25	1,00	1,00 2,50	49	1,00	1,00 1,00	0,031
Z3	23	1,00	1,00 3,00	46	1,00	1,00 1,00	0,001
Z4	19	1,00	1,00 2,00	45	1,00	1,00 1,00	0,001
Z5	11	1,00	1,00 2,00	24	1,00	1,00 1,00	0,062
Z6	9	1,00	1,00 2,00	23	1,00	1,00 1,00	0,111

1,00 = CR, 2,00 = MR, 3,00 = mR, 4,00 = F

Zyklenweise Auswertung des Schweregrads der Emesis

		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe			
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	p-Wert
Akute Emesis							
Z1	26	0	0 0,25	48	0	0 0	0,004
Z2	25	0	0 0	49	0	0 0	0,074
Z3	23	0	0 0	46	0	0 0	0,001
Z4	19	0	0 0	45	0	0 0	0,002
Z5	11	0	0 0	25	0	0 0	0,031
Z6	9	0	0 1,00	23	0	0 0	0,104
Verzögerte Emesis							
Z1	26	0	0 1,00	49	0	0 0	0,012
Z2	25	0	0 0,50	49	0	0 0	0,022
Z3	23	0	0 1,00	46	0	0 0	0,002
Z4	20	0	0 0,75	45	0	0 0	0,014
Z5	11	0	0 0	24	0	0 0	0,596
Z6	9	0	0 0	23	0	0 0	0,484

Zyklenweise Auswertung des Schweregrads der Nausea

		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe			
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	p-Wert
Akute Nausea							
Z1	26	2,00	0 7,75	43	2,00	0 6,00	0,729
Z2	25	2,00	0 9,50	43	1,00	0 5,00	0,200
Z3	22	2,00	0 8,00	41	2,00	0 6,50	0,886
Z4	19	2,00	0 11,00	38	0	0 3,00	0,129
Z5	11	1,00	0 4,00	22	1,50	0 4,00	0,841
Z6	9	2,00	0 9,00	20	0	0 2,75	0,263
Verzögerte Nausea							
Z1	26	7,00	2,00 24,75	44	4,50	0 18,00	0,392
Z2	23	14,00	0 27,00	45	4,00	0 19,50	0,141
Z3	21	8,00	0 32,00	45	8,00	0 26,00	0,541
Z4	19	22,00	0 44,00	44	1,00	0 23,75	0,101
Z5	11	4,00	0 24,00	24	1,00	0 21,00	0,426
Z6	9	3,00	0 24,50	22	0	0 17,75	0,600

Aktueller Gesundheitszustand an den Messpunkten t_0 , t_1 und t_2 (EQ-5D-Fragebogen)

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
t₀	24	74,50	50,75 90,00	47	80,00	60,00 85,00	0,774
t₁	21	60,00	50,00 75,00	45	70,00	50,00 80,00	0,332
t₂	16	65,00	57,00 75,00	39	70,00	50,00 80,00	0,550

Nutzwerte an den Messpunkten t_0 , t_1 und t_2 (EQ-5D-Fragebogen)

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
t₀	24	0,830	0,699 0,874	48	0,796	0,689 0,962	0,721
t₁	23	0,760	0,689 0,883	47	0,796	0,725 1,000	0,415
t₂	16	0,760	0,690 0,835	40	0,796	0,760 1,000	0,064

Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen)

Globale Gesundheit

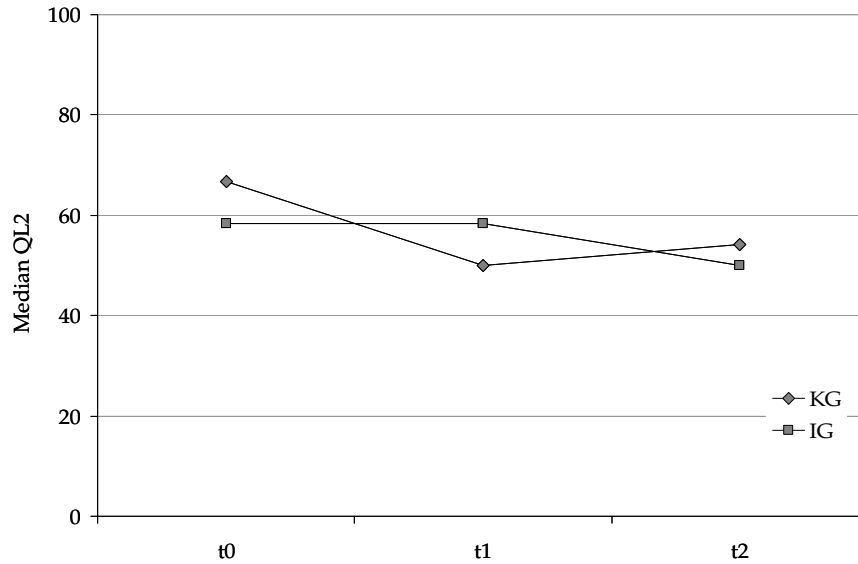


Abb. F-1 Veränderung der Mediane der Globalen Gesundheit (QL2)

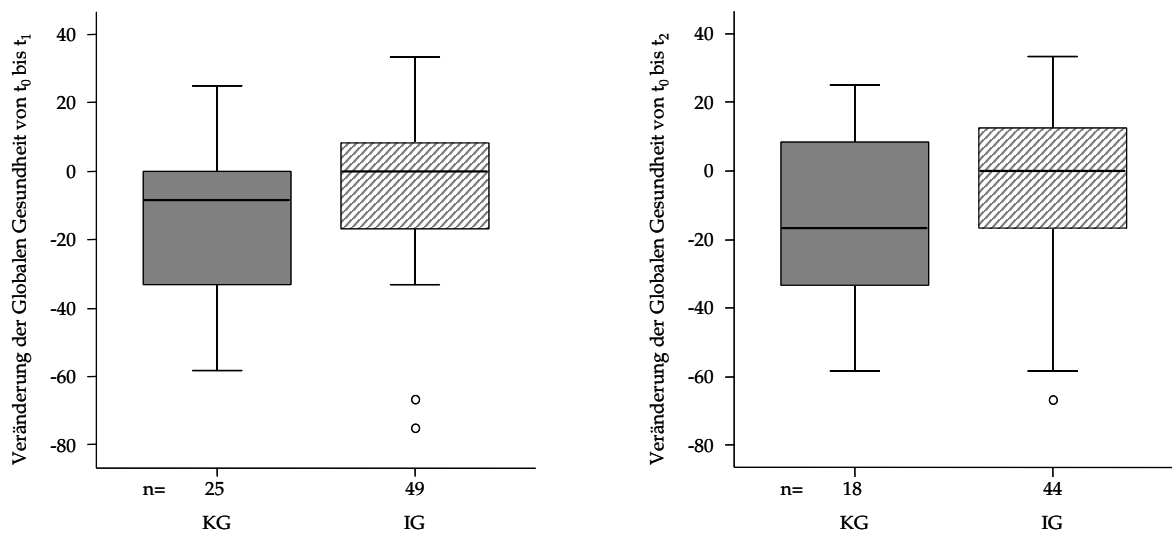


Abb. F-2 Boxplots der Veränderungen der Globalen Gesundheit von t0 bis t1 bzw. t2

Physische Funktionalität

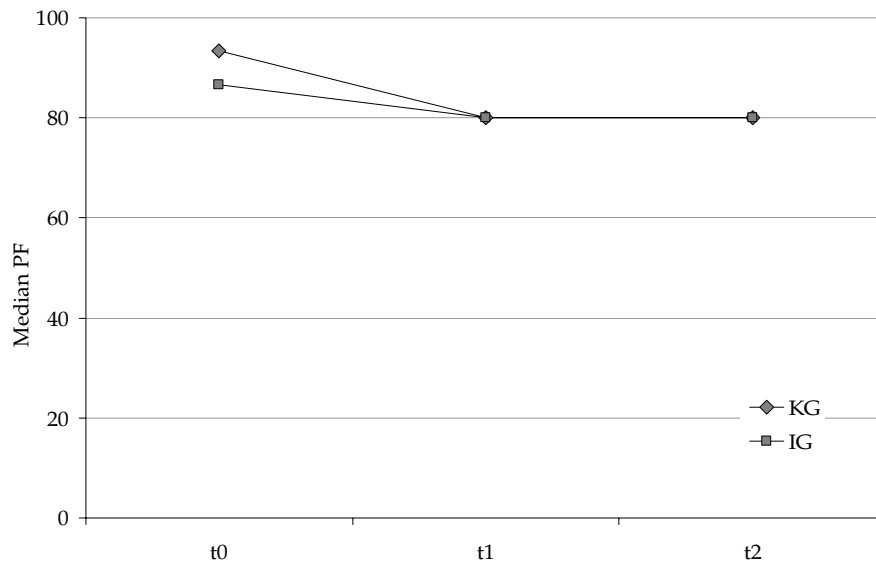


Abb. F-3 Veränderung der Mediane der Physischen Funktionalität (PF)

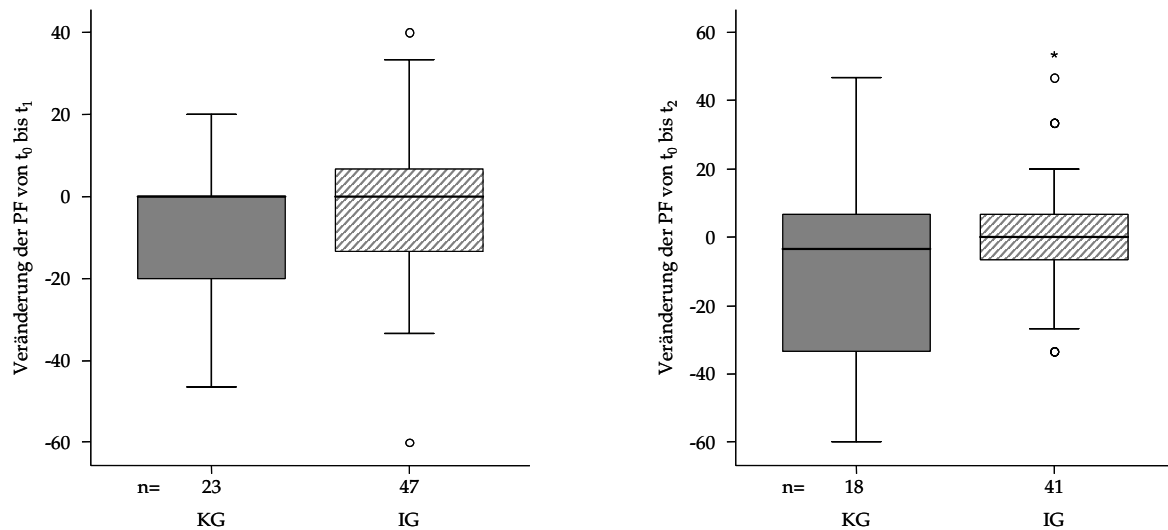


Abb. F-4 Boxplots der Veränderungen der Physischen Funktionalität von t_0 bis t_1 bzw. t_2

Rollenfunktion

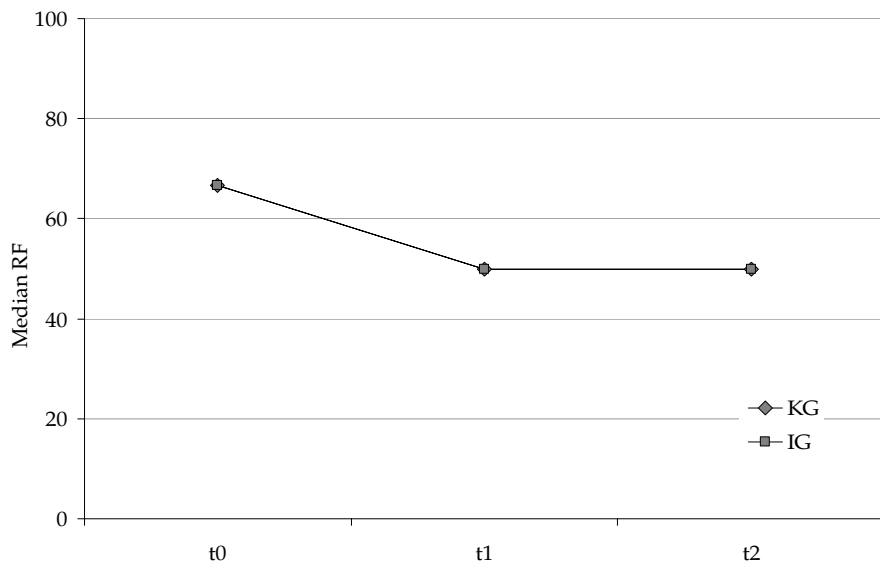


Abb. F-5 Veränderung der Mediane der Rollenfunktion (RF)

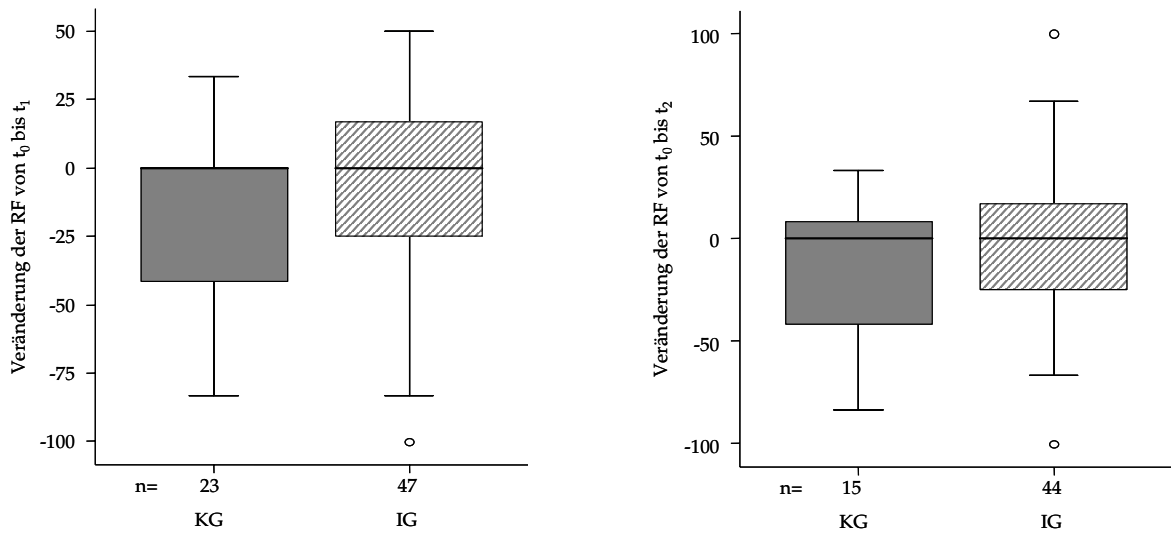


Abb. F-6 Boxplots der Veränderungen der Rollenfunktion von t_0 bis t_1 bzw. t_2

Emotionale Funktionalität

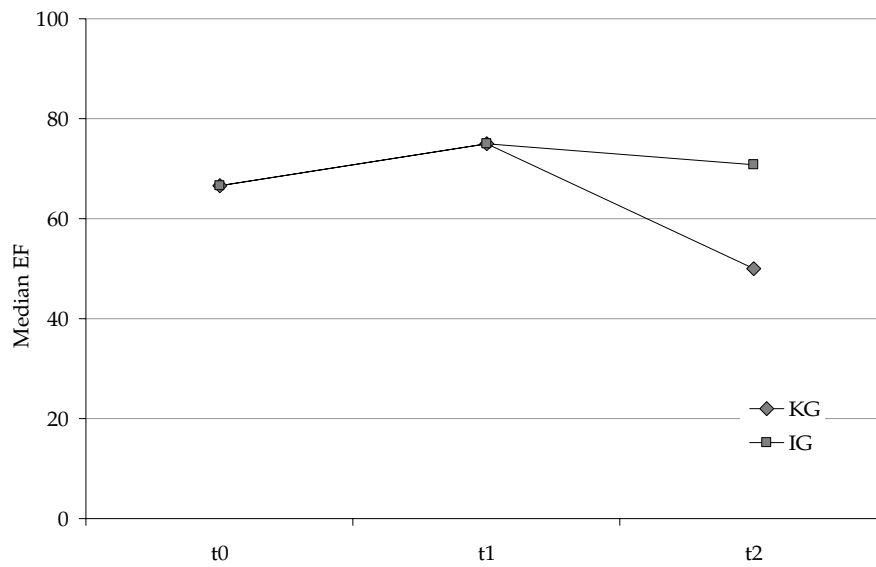


Abb. F-7 Veränderung der Emotionalen Funktionsfähigkeit (EF)

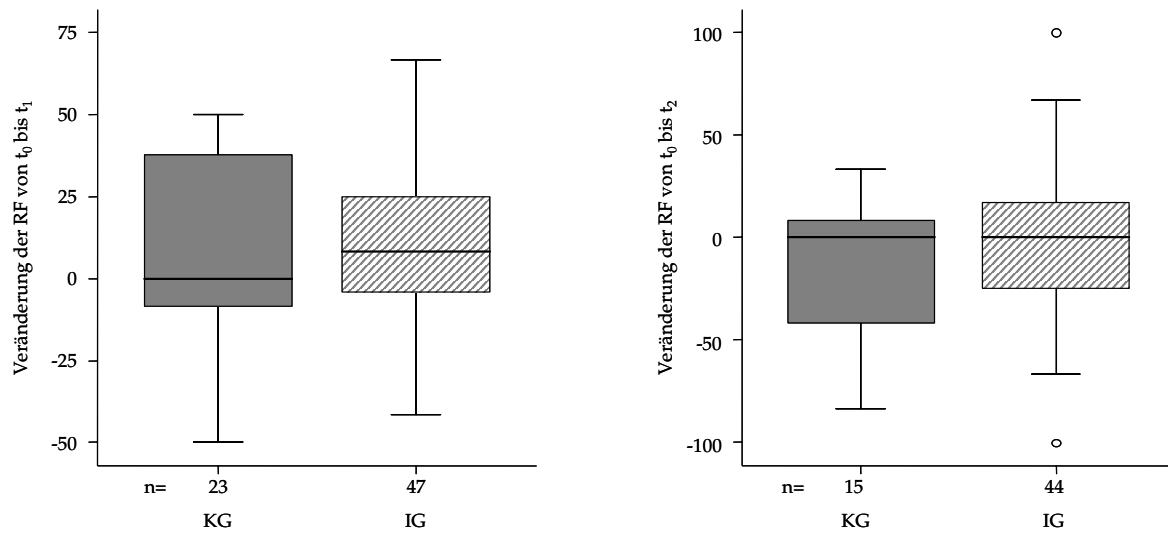


Abb. F-8 Boxplots der Veränderungen der Emotionalen Funktionsfähigkeit von t_0 bis t_1 bzw. t_2

Kognitive Funktionalität

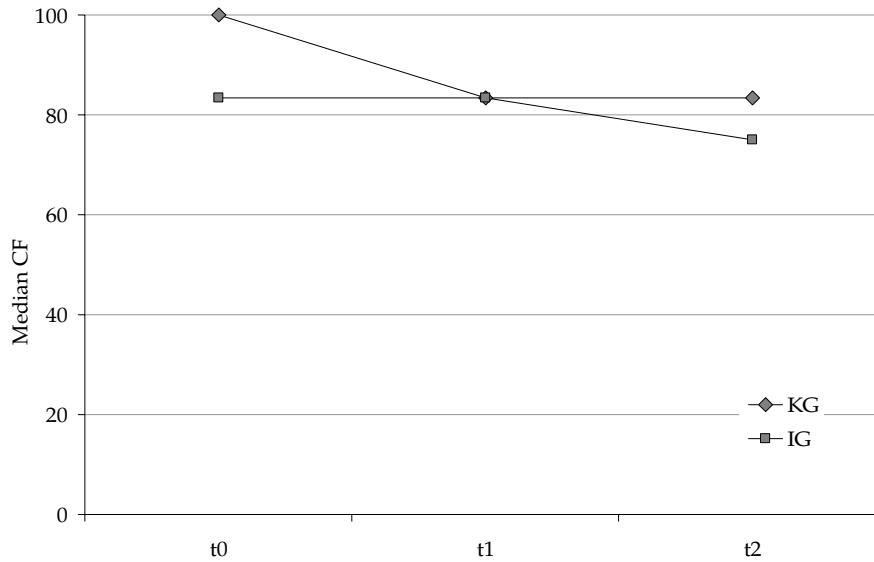


Abb. F-9 Veränderung der Kognitiven Funktionalität (CF)

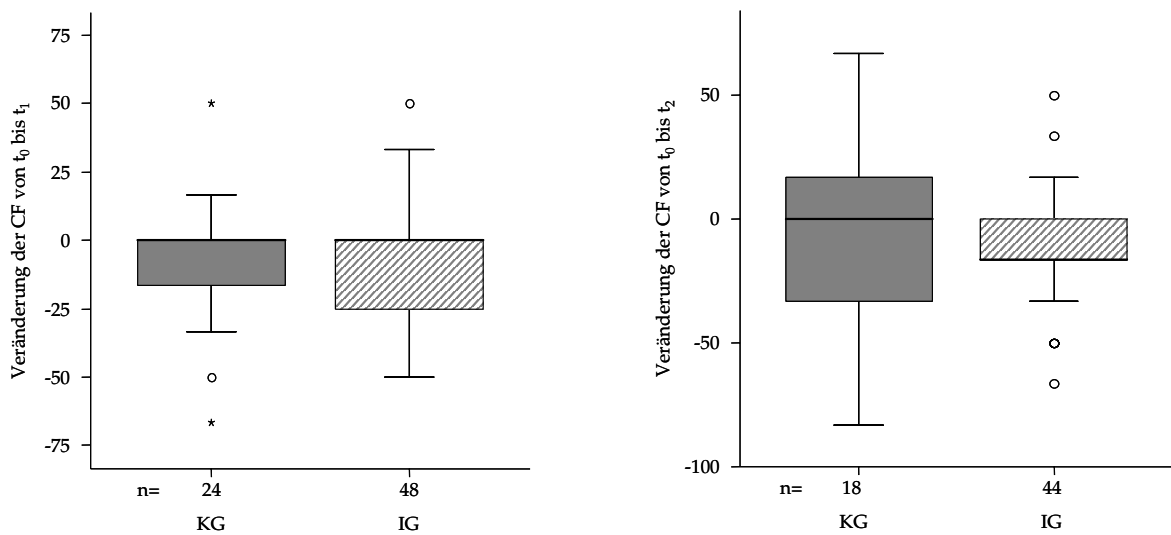


Abb. F-10 Boxplots der Veränderungen der Kognitiven Funktionalität von t_0 bis t_1 bzw. t_2

Soziale Funktionsfähigkeit

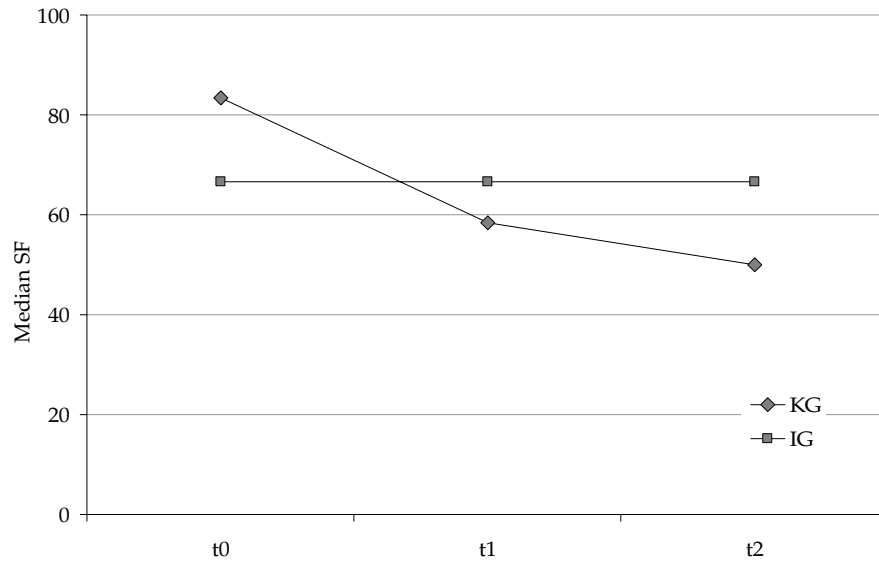


Abb. F-11 Veränderung der Sozialen Funktionsfähigkeit (SF)

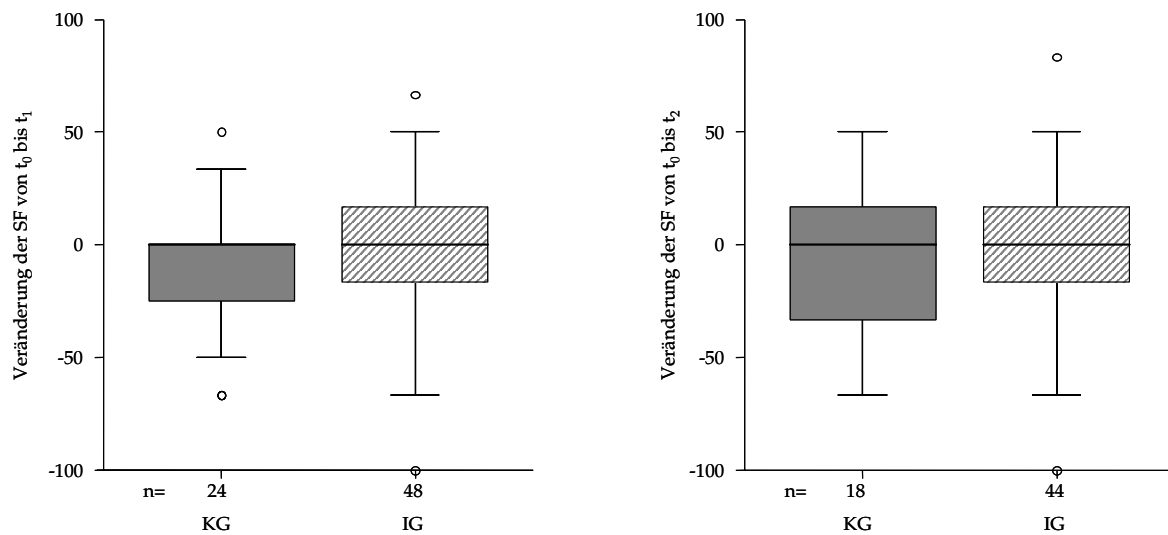


Abb. F-12 Boxplots der Veränderungen der Sozialen Funktionalität von t_0 bis t_1 bzw. t_2

Fatigue

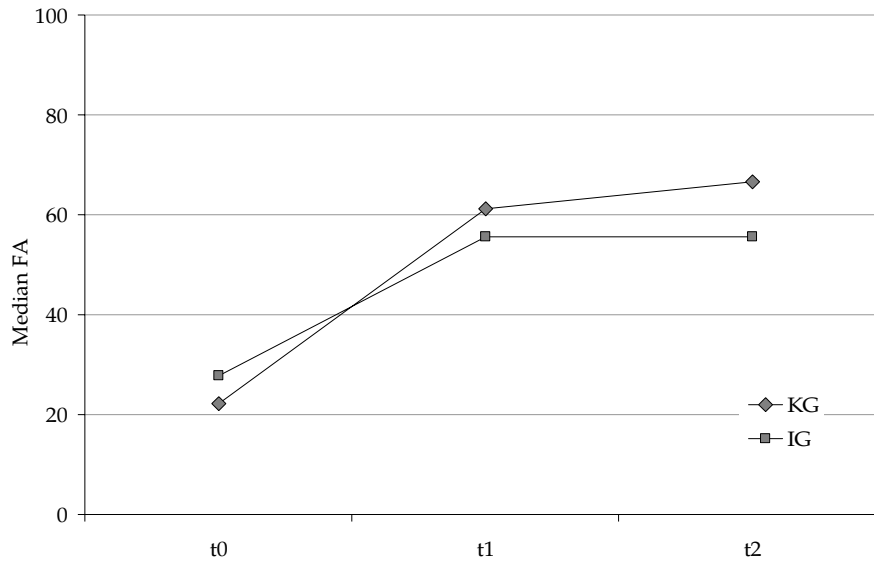


Abb. F-13 Veränderung der Fatigue (FA)

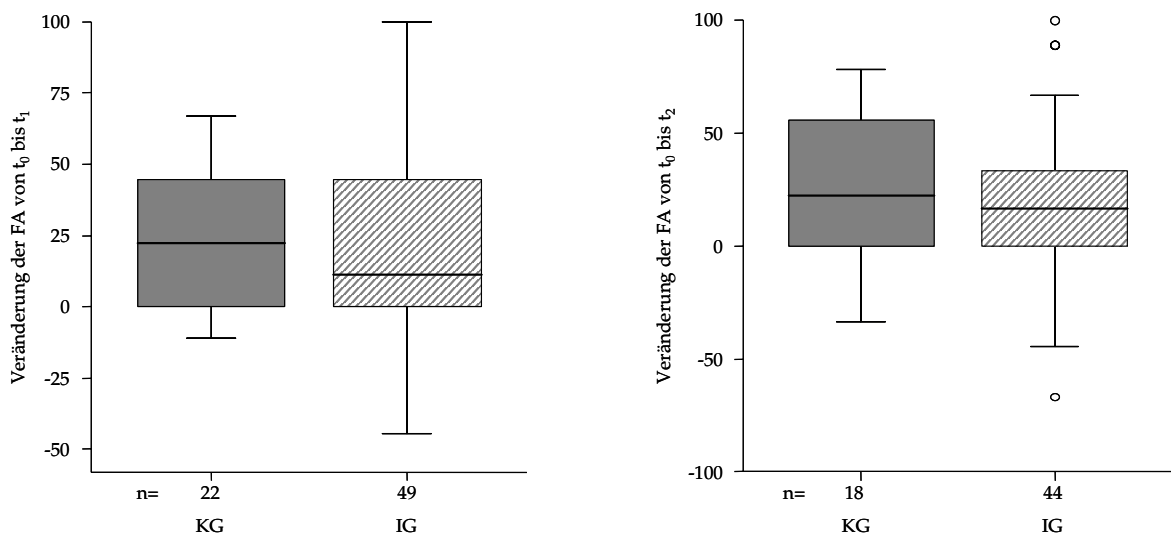


Abb. F-14 Boxplots der Veränderungen der Fatigue von t0 bis t1 bzw. t2

Nausea und Emesis

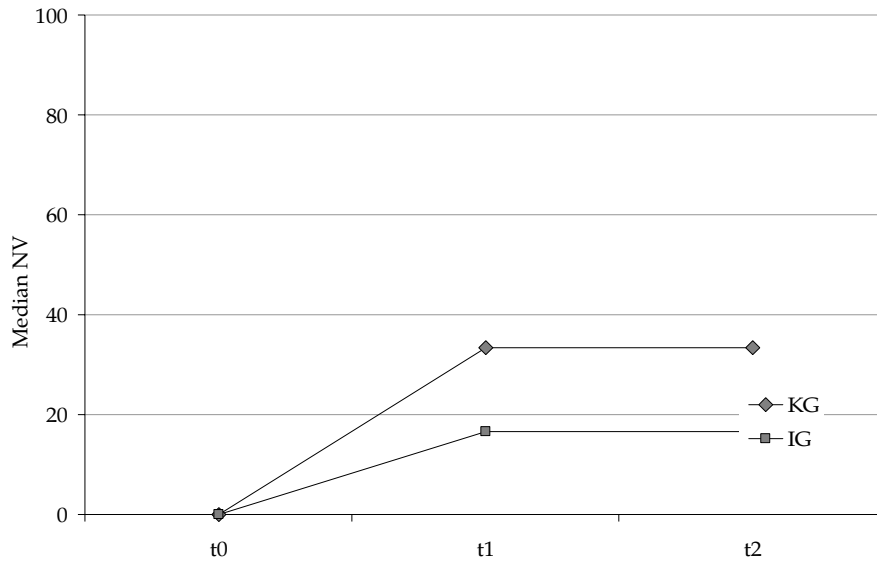


Abb. F-15 Veränderung von Nausea und Emesis (NV)

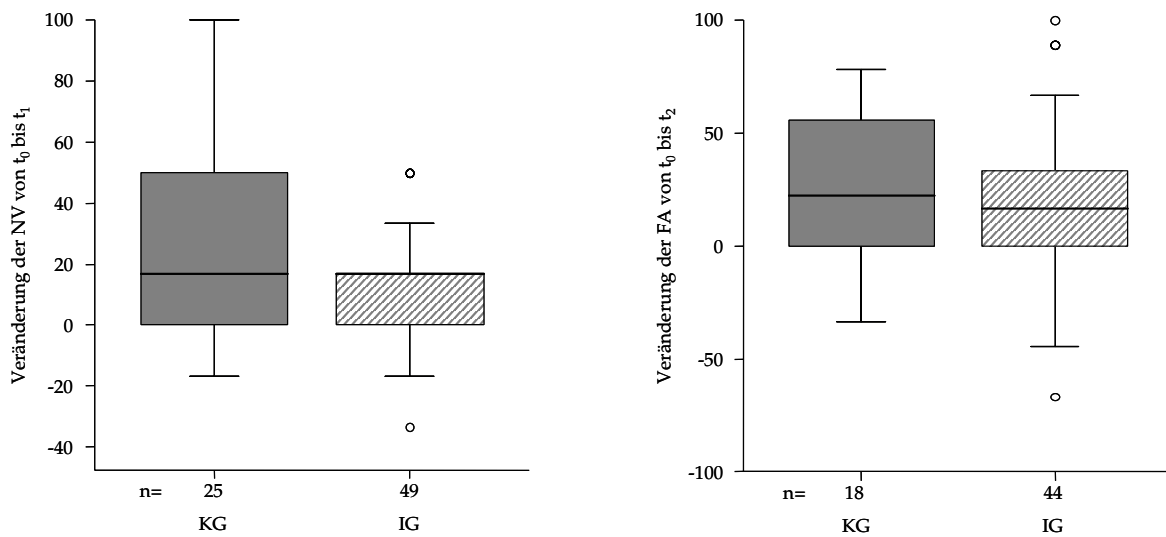


Abb. F-16 Boxplots der Veränderungen der Nausea und Emesis von t₀ bis t₁ bzw. t₂

Schmerz

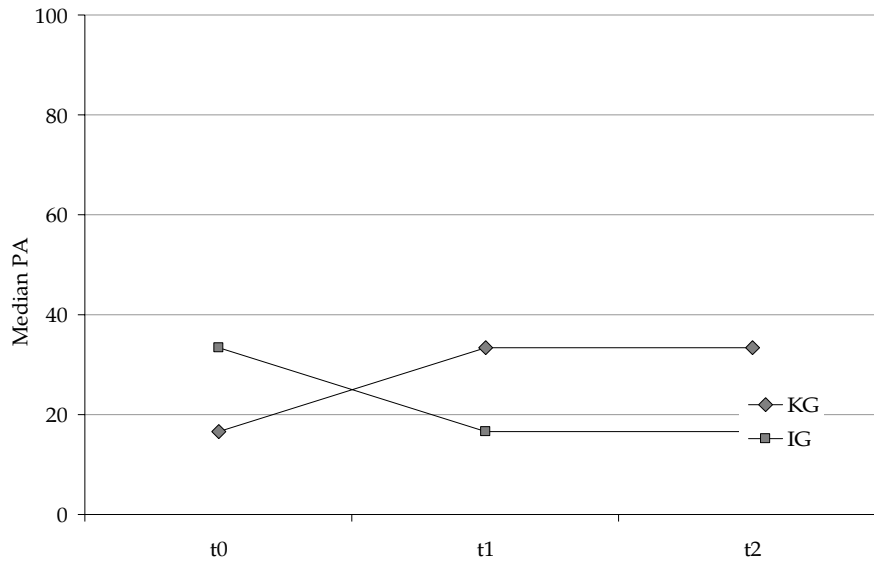


Abb. F-17 Veränderung des Schmerzes (PA)

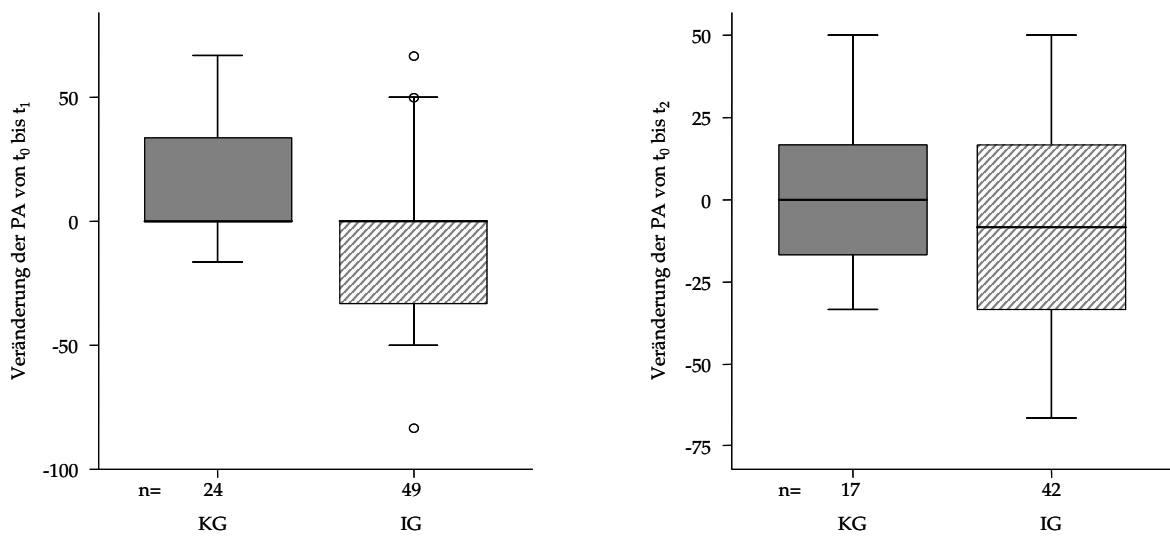


Abb. F-18 Boxplots der Veränderungen des Schmerzes von t0 bis t1 bzw. t2

Atembeschwerden

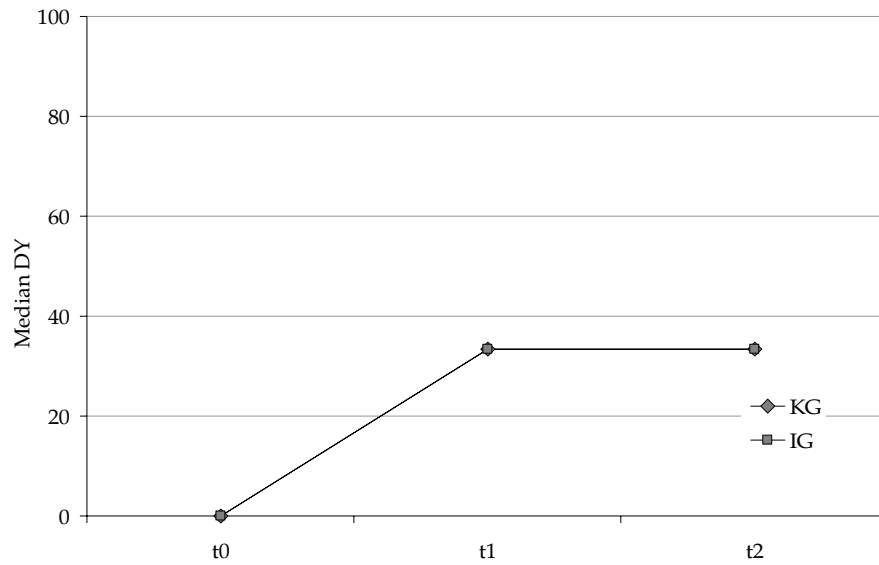


Abb. F-19 Veränderung der Atembeschwerden (DY)

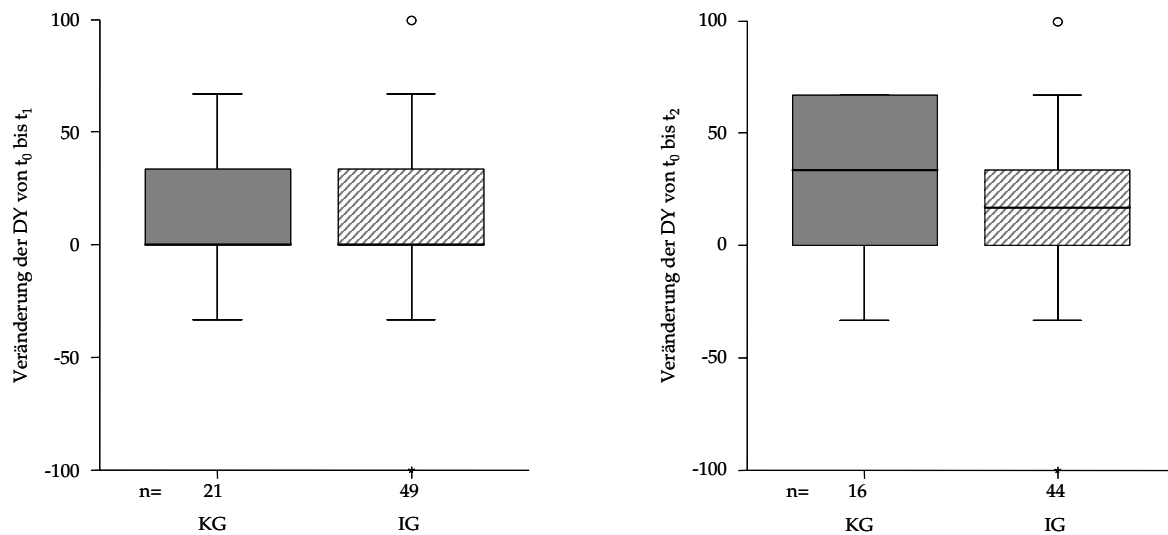


Abb. F-20 Boxplots der Veränderungen der Atembeschwerden von t_0 bis t_1 bzw. t_2

Schlaflosigkeit

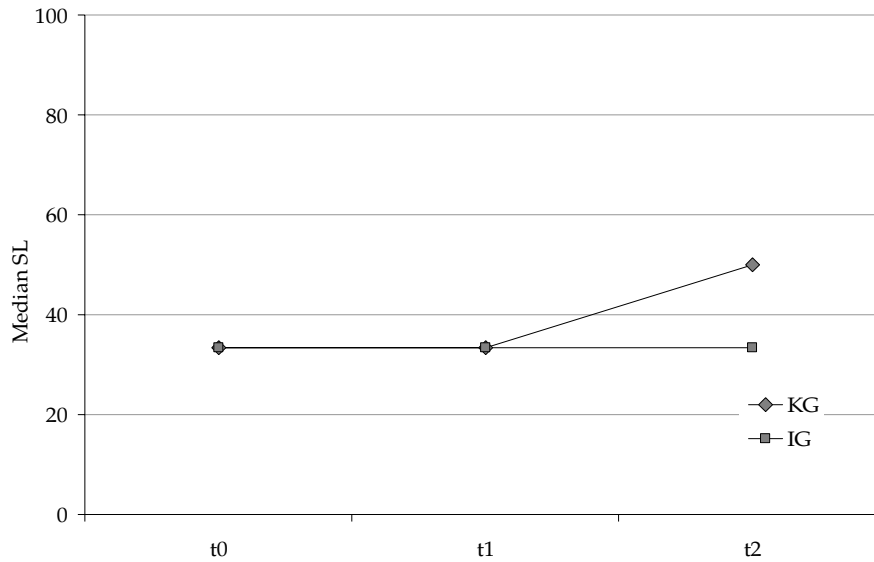


Abb. F-21 Veränderung der Schlaflosigkeit (SL)

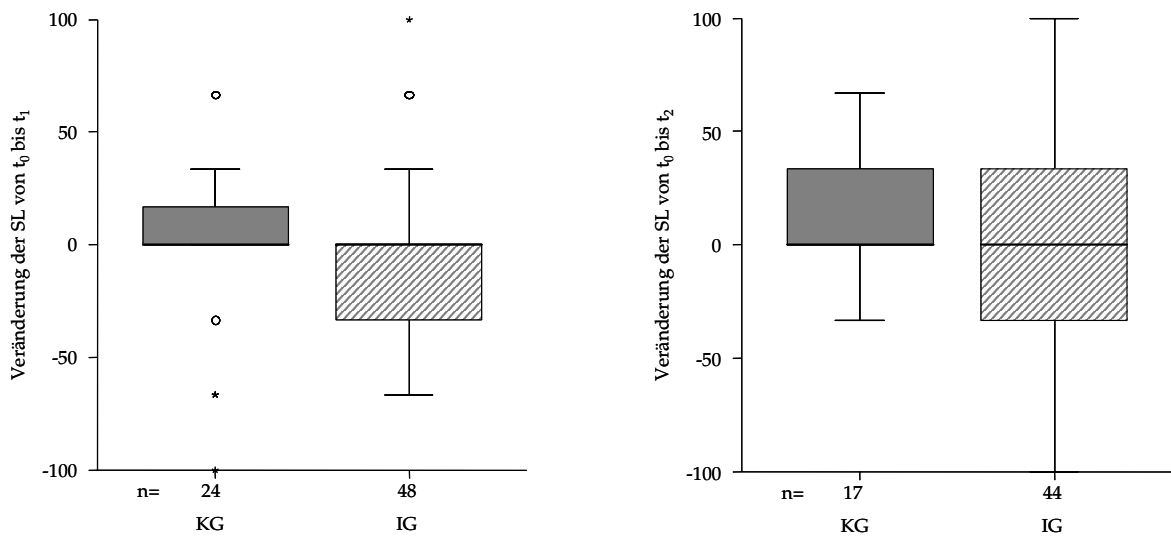


Abb. F-22 Boxplots der Veränderungen der Schlaflosigkeit von t₀ bis t₁ bzw. t₂

Appetitmangel

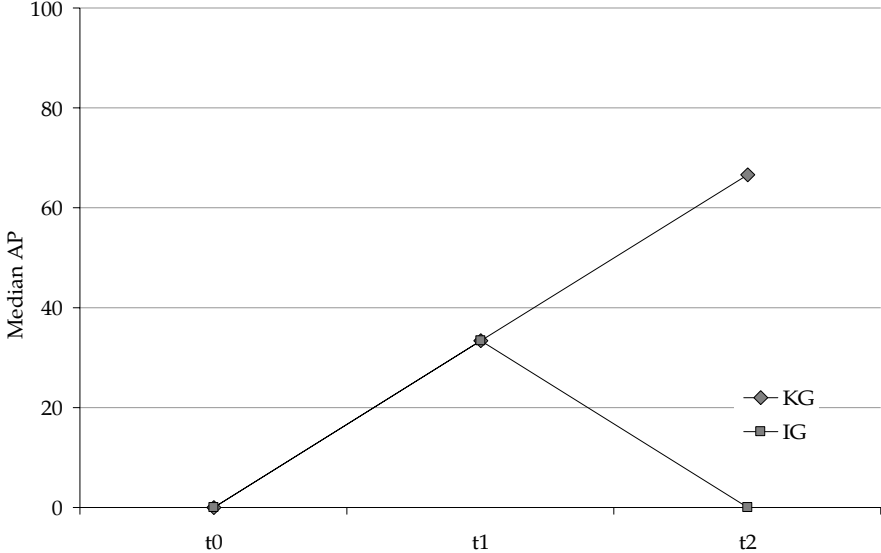


Abb. F-23 Veränderung des Appetitmangels (AP)

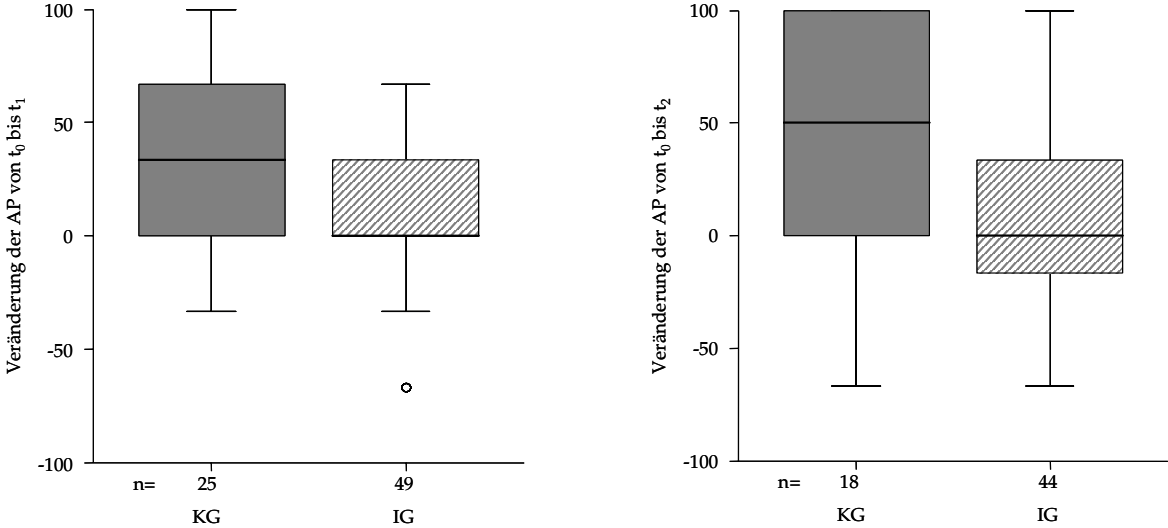


Abb. F-24 Boxplots der Veränderungen des Appetitmangels von t₀ bis t₁ bzw. t₂

Obstipation

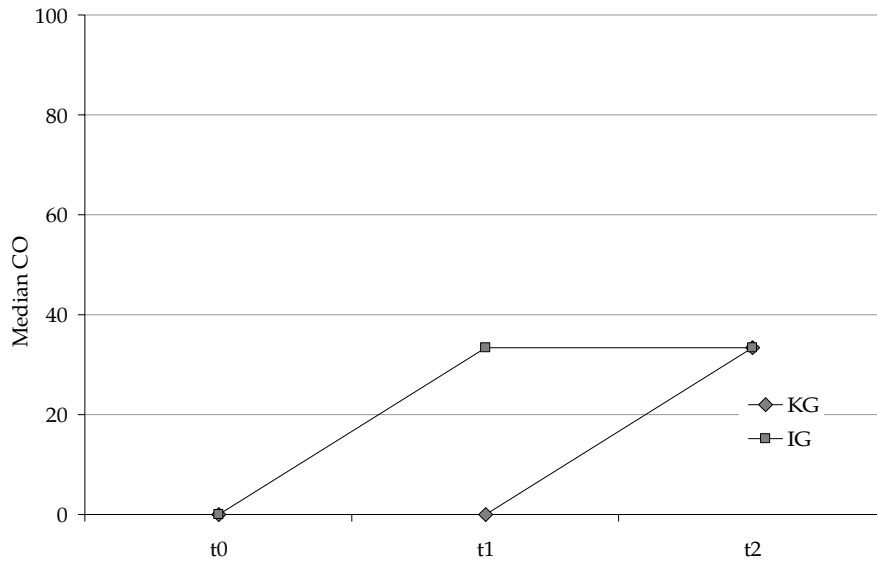


Abb. F-25 Veränderung der Obstipation (CO)

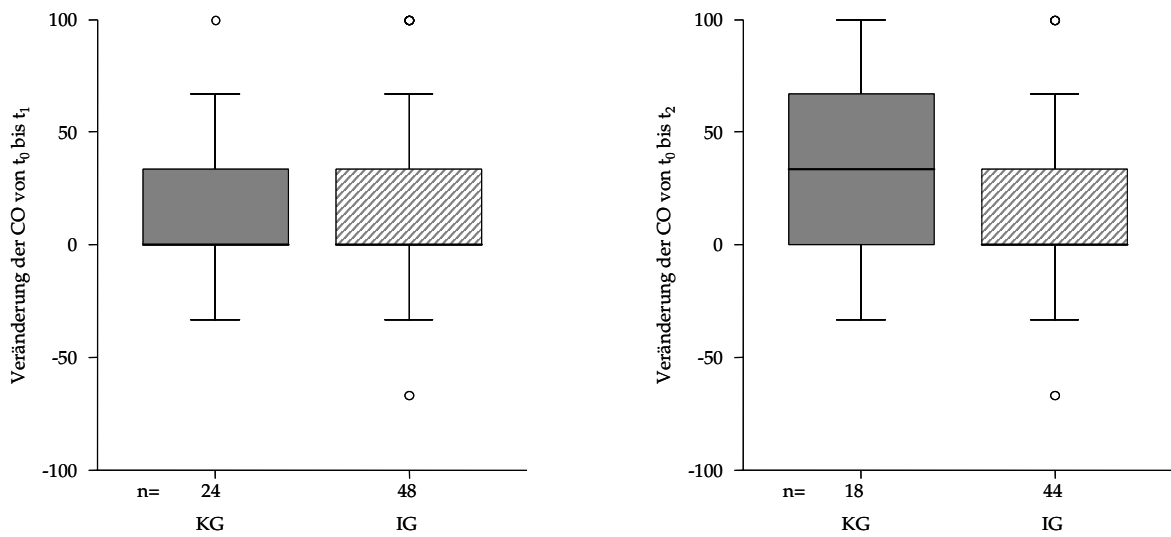


Abb. F-26 Boxplots der Veränderungen der Obstipation von t₀ bis t₁ bzw. t₂

Diarrhö

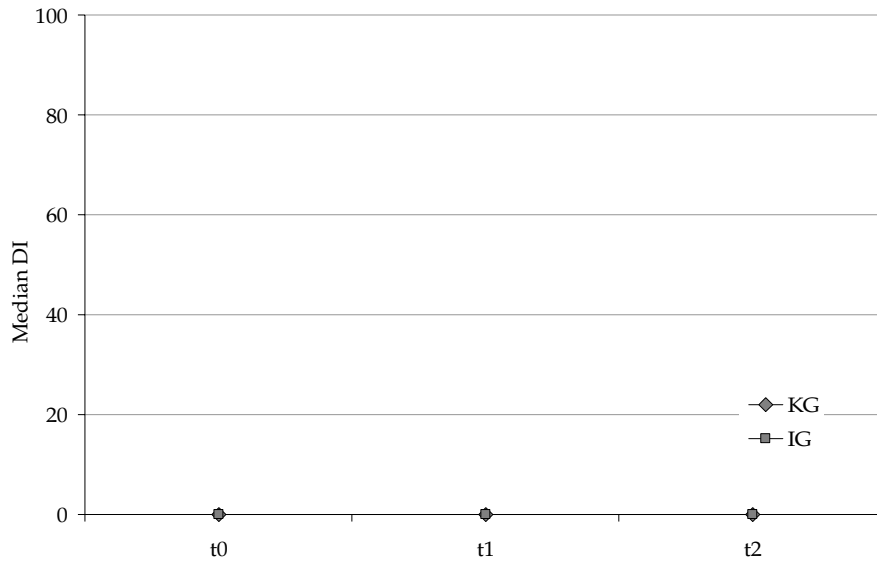


Abb. F-27 Veränderung der Diarrhö (DI)

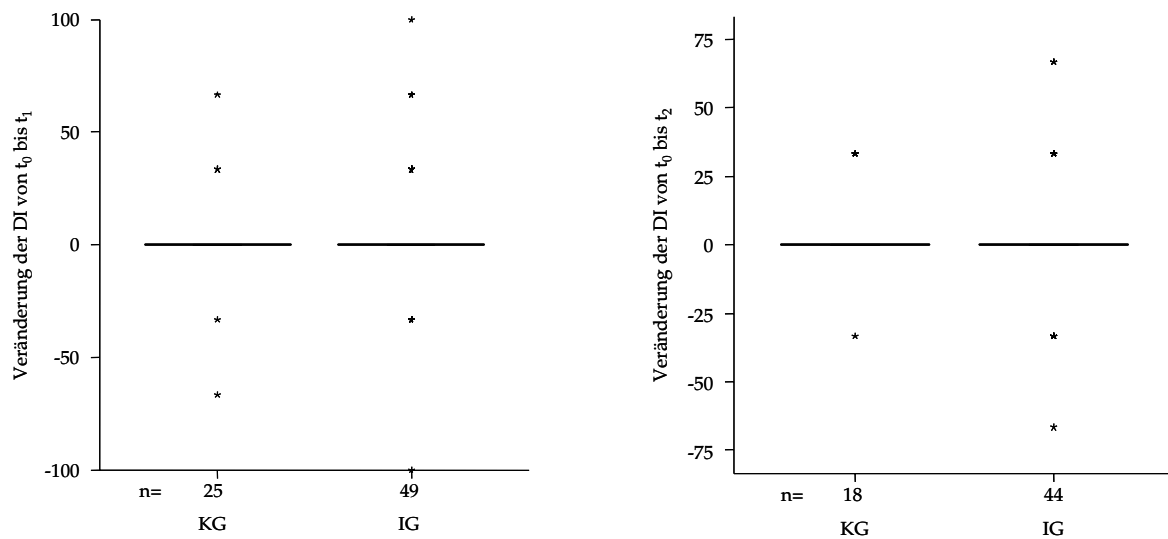


Abb. F-28 Boxplots der Veränderungen der Diarrhö von t0 bis t1 bzw. t2

Finanzielle Schwierigkeiten

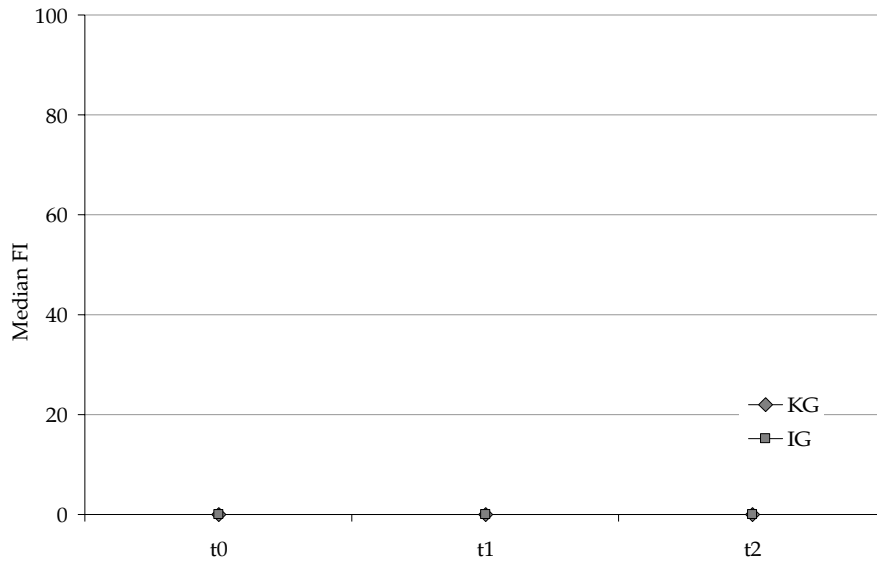


Abb. F-29 Veränderung der Finanziellen Schwierigkeiten (FI)

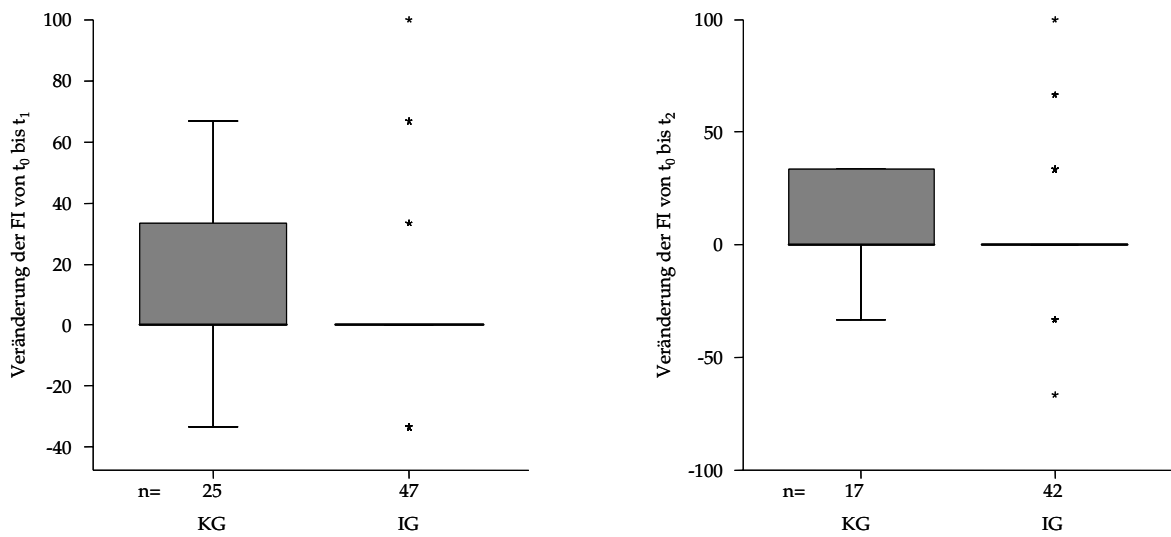


Abb. F-30 Boxplots der Veränderungen der Finanziellen Schwierigkeiten von t₀ bis t₁ bzw. t₂