

Entwicklung und Evaluation eines Best-Practice-Modells zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Krebspatienten

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

ANDRÉ WILMER

aus

Köln

Bonn 2015

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.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Jaehde
2. Gutachter: Prof. Dr. Yon-Dschun Ko

Tag der Promotion: 18. Februar 2016

Erscheinungsjahr: 2016

Danksagung

Eine Vielzahl von beteiligten Personen hat zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen, denen ich allen zu tiefsten Dank verpflichtet bin.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulrich Jaehde für die Überlassung dieses äußerst aktuellen und faszinierenden Themas danken. Durch die nachhaltige Unterstützung, den regelmäßigen fachlichen Austausch und das stets in mich gesetzte Vertrauen blieb nie ein Zweifel am erfolgreichen Abschluss dieses Projektes bestehen.

Des Weiteren möchte ich meinen Projektpartnern Herrn Prof. Dr. Yon-Dschun Ko der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn und Herrn Apotheker Dr. Klaus Ruberg aus der Kronen-Apotheke Marxen in Wesseling für die beständige personelle und fachliche Unterstützung danken. Ohne ihre Bereitschaft zur Teilnahme und Förderung wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Gleiches gilt für Frau Dr. Kathrin Fleckenstein und Schwester Christine Hack aus der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses Bonn sowie für die Apothekerinnen Frau Dr. Andrea Tasar und Katharina Klima aus der Kronen-Apotheke Marxen in Wesseling, welche hauptverantwortlich an der erfolgreichen Durchführung der Patientenbetreuung im Rahmen dieses Projektes beteiligt waren und denen ich hiermit für ihren unermüdlichen Einsatz und die erfüllende und konstruktive Zusammenarbeit danke.

Auch allen weiteren Angestellten der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses Bonn unter der Leitung von Oberärztin Frau Dr. Gabriele Geisen und allen Schwestern des ambulanten Zentrums möchte ich für ihr Engagement und ihre umfassende Unterstützung danken.

Herrn Prof. Dr. Michael Gütschow und Herrn Prof. Dr. Rainer Manthey möchte ich für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Promotionskommission danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch den beiden von mir betreuten Masterstudentinnen Frau Apothekerin Veronika Hagelstein und Frau Apothekerin Dorothee Müssemeier, die dieses Projekt mit viel Herzblut und Engagement vorangebracht und mich immer wieder in belebende fachliche Diskussionen verwickelt haben.

Herrn Dr. Rolf Fimmers möchte ich für die wertvolle Unterstützung in fachlichen Fragen im Rahmen der statistischen Auswertung danken.

Den Apothekerinnen Frau Dr. Linda Krolop und Frau Corinna Jansen sowie dem Apotheker Achim Fritsch danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit und der damit verbundenen Opferung kostbarer Zeit für mich.

Danken möchte ich auch dem gesamten Arbeitskreis Klinische Pharmazie der Universität Bonn und allen meinen Kollegen, die mir tolle vier Jahre bereitet und mich auch in schwierigen Zeiten immer wieder aufgebaut haben. Besonders danken möchte ich meinem Kollegen Herrn Apotheker Achim Fritsch für die Erstellung und Verwaltung der Randomisierungssequenz und der Patientennummern für die Studie.

Nicht zuletzt danke ich allen Patientinnen und Patienten der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn für die Bereitschaft zur Teilnahme an diesem Projekt. Der regelmäßige Kontakt und die Gespräche mit den betroffenen Patienten haben mich nie am Sinn dieser Unternehmung zweifeln lassen und mich stets neu motiviert.

Am Ende gilt mein tiefster Dank vor allem Sibylla, meinen Eltern und meiner ganzen Familie. Schlussendlich haben erst sie diese Arbeit möglich gemacht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Risiken in der Arzneimitteltherapie	1
1.2	Risiken in der medikamentösen Tumorthherapie	3
1.3	Konzepte zur Risikoreduktion in der Arzneimitteltherapie.....	7
1.3.1	Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)	7
1.3.2	Medikationsmanagement und Pharmazeutische Betreuung	10
1.3.3	Multiprofessionelle Betreuung	13
1.4	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO).....	14
2	Ziele	17
3	Methoden	19
3.1	Entwicklung und Aufbau des Best-Practice-Modells	19
3.1.1	Basismodul	21
3.1.2	Übelkeit und Erbrechen	22
3.1.3	Mukositis.....	23
3.1.4	Fatigue	25
3.1.5	Schmerz.....	26
3.1.6	Mangelernährung	27
3.1.7	Qualitätszirkel	28
3.2	Validierung des deutschen PRO-CTCAE-Fragebogens	28
3.2.1	Kernfragebogen	28
3.2.2	Validierungsstudie.....	30
3.2.3	Datenanalyse.....	31
3.3	Basiserhebung.....	33
3.3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	33
3.3.2	Messinstrumente und Datenerhebung	33
3.4	Evaluation des Best-Practice-Modells	34
3.4.1	Studiendesign	35

3.4.2	Patientenauswahl und Rekrutierung	37
3.4.3	Fallzahlplanung	38
3.4.4	Studienablauf	38
3.4.5	Endpunkterhebung und Messinstrumente	40
3.4.5.1	Patientenberichtete Toxizität	41
3.4.5.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	43
3.4.5.3	Patientenzufriedenheit mit der Information	46
3.4.5.4	Allgemeine Daten	48
3.4.5.5	Aufwand für die pharmazeutische Betreuung	48
3.4.6	Datenanalyse	49
3.4.7	Studienzentren und Kooperationspartner	51
3.5	Evaluation des Betreuungsmoduls <i>Mangelernährung</i>	51
3.6	Akzeptanzanalyse	52
3.6.1	Interview-Leitfaden	52
3.6.2	Durchführung der Interviews	54
3.6.3	Transkription und Datenanalyse	54
4	Ergebnisse	57
4.1	Validierung des PRO-CTCAE-Fragebogens	57
4.1.1	Patientencharakteristika	57
4.1.2	Itemqualität	58
4.1.3	Reliabilität und Validität	60
4.2	Basiserhebung	63
4.2.1	Patientencharakteristika	63
4.2.2	Symptomlast aller Patienten der Basiserhebung	65
4.2.3	Symptomlast bei ambulanten Patienten mit soliden Tumoren	66
4.2.4	Lebensqualität bei ambulanten Patienten mit soliden Tumoren	68
4.3	Evaluation des Best-Practice-Modells	69
4.3.1	Patientenrekrutierung	69
4.3.2	Patientencharakteristika	70

4.3.3	Zeit bis zum Auftreten von Toxizität der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4.....	76
4.3.4	Anteil an Patienten mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4	82
4.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	87
4.3.6	Patientenzufriedenheit mit der Information	96
4.3.7	Patientenbetreuung in der Interventionsgruppe	99
4.4	Evaluation des Betreuungsmoduls <i>Mangelernährung</i>	103
4.5	Akzeptanzanalyse	104
4.5.1	Patienteninterviews	104
4.5.1.1	Durchführung der Intervention	104
4.5.1.2	Persönlicher Nutzen	105
4.5.1.3	Erwartungen und Einstellungen zum Projekt	107
4.5.1.4	Bewertung der Intervention aus Patientensicht.....	108
4.5.2	Interviews mit Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester	109
4.5.2.1	Implementierung der Intervention	110
4.5.2.2	Durchführung der Intervention	110
4.5.2.3	Rollenverteilung und Zusammenarbeit innerhalb des Projekts	111
4.5.2.4	Persönliche Bewertung des Projekts.....	112
5	Diskussion	115
5.1	Entwicklung des Best-Practice-Modells.....	115
5.2	Validierung des PRO-CTCAE-Fragebogens	120
5.2.1	Analyse der Rohdaten.....	120
5.2.2	Psychometrische Qualität.....	122
5.3	Basiserhebung.....	124
5.3.1	Symptomlast der Patienten in der Basiserhebung	125
5.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	126
5.4	Evaluationsstudie	127
5.4.1	Studiendesign und -ablauf.....	127
5.4.2	Patientenrekrutierung und Studienpopulation	129
5.4.3	Endpunkterhebung und Datenanalyse	131

5.4.4	Zeit bis zum Auftreten von Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4	134
5.4.5	Anteil an Patienten mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 ..	138
5.4.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	141
5.4.7	Patientenzufriedenheit mit der Information	144
5.4.8	Patientenbetreuung in der Interventionsgruppe.....	146
5.5	Akzeptanzanalyse	148
5.5.1	Patienteninterviews	148
5.5.2	Interviews mit Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester.....	150
5.6	Ausblick.....	152
6	Zusammenfassung.....	155
7	Literaturverzeichnis	157
8	Anhang	175
	Anhang A	177
	Anhang B	267
	Anhang C	285
	Anhang D	307

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASO	Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
CIO	Centrum für Integrierte Onkologie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D-3L	EuroQol – five dimensions – three levels
FDA	Food and Drug Administration
HTHM	Heterotrait-Heteromethod
HTMM	Heterotrait-Monomethod
IOM	Institute of Medicine (USA)
IQA	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MTHM	Monotrait-Heteromethod
MTMM	Multitrait-Multimethod
NAS	Nummerische Analogskala

NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
NCI	National Cancer Institute
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OMDQ	Oral Mucositis Daily Questionnaire
OTC	Over The Counter (apothekenpflichtiges, nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PRO	Patient Reported Outcome
PS-CaTE	Patient Satisfaction with Cancer Treatment Education
SA	Standardabweichung
SGA	Subjective Global Assessment
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30

Vorbemerkung

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit weitgehend auf die Verwendung weiblicher Schreibformen (z.B. Patientin) verzichtet. Im Allgemeinen beinhalten entsprechende Formulierungen jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

Der Autor dieser Arbeit war des Weiteren bestrebt, die Urheberrechte aller verwendeten Texte, Abbildungen, Daten etc. zu beachten.

1 Einleitung

1.1 Risiken in der Arzneimitteltherapie

Arzneimittel bilden seit jeher eine zentrale Säule in der medizinischen Behandlung einer Vielzahl unterschiedlichster Erkrankungen und sind aus der medizinischen Versorgung nicht mehr wegzudenken. Alleine im Jahr 2012 wurden in Deutschland insgesamt 633 Millionen Arzneimittel ärztlich verordnet [1]. Hinzu kommt eine große Anzahl von Präparaten der Selbstmedikation, welche ohne Rezept von den Patienten in der Apotheke bezogen werden. Insgesamt wurden im Jahr 2013 knapp 1,4 Milliarden Arzneimittelpackungen abgegeben, davon entfielen 39 % auf Arzneimittel der Selbstmedikation (OTC Arzneimittel) [2].

Bevor ein Arzneimittel in Deutschland auf dem Markt verfügbar und verordnungsfähig ist, muss es durch eine zentrale deutsche oder europäische Behörde zugelassen werden. Im Zulassungsprozess werden Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des jeweiligen Arzneimittels bewertet und durch die Erteilung der Zulassung bestätigt. Danach kann das Arzneimittel vom Hersteller vermarktet und von Ärzten verordnet werden.

Die Zulassung durch eine Behörde bedeutet jedoch nicht, dass die auf dem Markt befindlichen Arzneimittel risikofrei sind. Jedes pharmakologisch wirksame Arzneimittel kann auch Nebenwirkungen, sogenannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), haben. Diese können bei bestimmungsgemäßem Gebrauch aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels unvermeidbar sein. Ein Beispiel hierfür ist Alopezie bei einer Chemotherapie, z.B. mit Taxanen. Andere UAW sind jedoch vermeidbar und treten nur bei falscher Anwendung eines Arzneimittels auf oder werden dadurch verstärkt. Außer den UAW gibt es weitere Probleme und Situationen, die im Verlauf der Arzneimittelanwendung auftreten und den damit angestrebten Zweck gefährden können. Alle zusammen werden als arzneimittelbezogene Probleme (ABP) definiert [3]. Darunter fallen neben den UAW beispielsweise Wechselwirkungen verschiedener Art, Über- oder Unterdosierungen, die Anwendung eines Arzneimittels ohne Indikation, die ausbleibende Anwendung eines Arzneimittels trotz bestehender Erkrankung, eine unangemessene Arzneimittelauswahl bei bestimmten gefährdeten Patientengruppen oder aufgrund bestehender Kontraindikationen sowie Non-Adhärenz. Ist ein auftretendes ABP prinzipiell vermeidbar, könnte also z.B. eine UAW durch korrekte Dosisanpassung oder

Beachtung der Kontraindikationen eines Arzneimittels verhindert werden, so spricht man von einem Medikationsfehler [3, 4]. Die Ursache für das Auftreten von Medikationsfehlern liegt zu einem großen Teil in der Komplexität des gesamten Medikationsprozesses. Dieser beinhaltet laut Definition alle Stufen der Arzneimitteltherapie von der Arzneimittelanamnese über Verordnung/Verschreiben, Patienteninformation, Selbstmedikation, Verteilung/Abgabe, Anwendung (Applikation/Einnahme), Dokumentation, Therapie-Überwachung und -Überprüfung, Kommunikation/Abstimmung bis zur Ergebnisbewertung [3]. Auf den unterschiedlichen Ebenen des Medikationsprozesses sind zudem unterschiedliche Akteure beteiligt. Dies sind beispielsweise Ärzte, Apotheker, Krankenschwestern/Pfleger, Angehörige und der Patient selbst. Alle Beteiligten können einerseits als Sicherheitsbarriere dienen oder andererseits an der Entstehung von Medikationsfehlern beteiligt sein [5, 6]. Die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler zu minimieren und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern, wird in Deutschland als Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bezeichnet [3].

Weltweite Aufmerksamkeit erlangten die Herausforderungen der AMTS zu Beginn der Jahrtausendwende, als im Jahr 2000 der Bericht „*To Err Is Human: Building a Safer Health System*“ des US-amerikanischen *Institute of Medicine* (IOM) erschien [7]. In diesem wurde erstmals die Häufigkeit vermeidbarer medizinischer Fehler im Gesundheitswesen beschrieben und eine Verbesserung der Patientensicherheit gefordert. Die in dem Bericht zitierten Studien zeigen u.a., dass zwei von 100 aufgenommenen Patienten in amerikanischen Krankenhäusern eine vermeidbare UAW erleiden und dass bis zu 98.000 Patienten pro Jahr in den USA an medizinischen Fehlern sterben. In einem Nachfolgebericht des IOM von 2006 wird geschätzt, dass pro Jahr 1,5 Millionen vermeidbare UAW in den USA auftreten [8]. Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat das Thema Patientensicherheit aufgegriffen und betont die Notwendigkeit zu Forschung und Intervention auf diesem Gebiet in einem 2008 erschienenen Bericht [9]. Darin wird beschrieben, dass zwischen 7,5 und 10 % der Patienten in einer Akutbehandlung eine UAW erleiden und dass UAW alleine in Amerika zu 140.000 Todesfällen jährlich führen. Laut WHO-Bericht sind geschätzte 28 bis 56 % der UAW vermeidbar. Eine Übersichtsarbeit zur Inzidenz vermeidbarer UAW im ambulanten Bereich mit 29 Studien kommt zu dem Ergebnis, dass pro 1000 Patientenmonaten 5,6 vermeidbare UAW auftreten und dass 4,5 UAW davon eine

stationäre Aufnahme bedingen [10]. Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 18.820 Patienten aus England zeigen, dass 6,5 % aller stationären Aufnahmen einer UAW zugeordnet werden können [11].

Vergleichbare Studien für Deutschland sind rar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es keine Unterschiede zwischen westlichen Ländern, wie den USA oder Großbritannien und Deutschland, bezüglich Medikationsfehlern und UAW gibt [12]. Eine longitudinale Analyse von Routine-ICD-10-Daten aus den Jahren 2003 bis 2007 ergab, dass mehr als 5 % der Krankenhausaufenthalte in Deutschland durch eine UAW verursacht oder verkompliziert wurden [13]. Andere Studien schätzen eine Rate von 3,25 bis 3,8 % aller Krankenhauseinweisungen in Deutschland aufgrund von UAW [14, 15]. In einer modellierten Studie wurden die durch UAW verursachten Gesamtkosten im ambulanten Bereich im Jahr 2007 für Deutschland mit 816 Millionen Euro abgeschätzt. Dies verdeutlicht das große Potenzial von Kosteneinsparungen durch erhöhte AMTS [16]. Die häufigsten Medikationsfehler sind vor allem falsche Dosierungen, besonders durch Nichtbeachtung einer eingeschränkten Nierenfunktion, die Missachtung von Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen und die Nichtbeachtung von Allergien [17].

1.2 Risiken in der medikamentösen Tumorthherapie

Krebs in Deutschland

Krebs ist in Deutschland nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache [18]. Im Jahr 2010 erkrankten etwa 477.000 Männer und Frauen in Deutschland neu an Krebs. Für das Jahr 2014 wird ein Anstieg dieser Zahl auf über 500.000 prognostiziert. Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2010 bei 770.000 für Männer und 753.200 für Frauen. Im Zeitraum von 2000 bis 2010 stieg die Zahl der Krebsneuerkrankungen bei Männern um 21 % und bei Frauen um 14 %. Bis zum Jahr 2030 wird ein weiterer Anstieg der Neuerkrankungsrate um rund 20 % erwartet [19]. Amerikanische Schätzungen gehen sogar von einem Anstieg der Krebsinzidenz um 45 % bis zum Jahr 2030 aus [20]. Dies ist vor allem dem demografischen Wandel der Bevölkerung sowie verbesserten Früherkennungsscreenings, vor allem im Bereich Brustkrebs, geschuldet. Das bedeutet, dass über 50 % der Männer und 43 % der Frauen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Krebs erkranken. Trotz steigender Erkrankungsraten bei jüngeren Menschen bleibt Krebs jedoch eine Erkrankung des Alters, deren Häufigkeit ab einem Lebensalter von ca. 60

Jahren stark zunimmt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt sowohl für Männer als auch für Frauen derzeit bei 69 Jahren [18, 19]. Trotz einer steigenden Anzahl an Krebserkrankungen in Deutschland aufgrund des demografischen Wandels sinkt seit einigen Jahren jedoch kontinuierlich die Sterblichkeitsrate von Krebspatienten. Dies ist der intensiven Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Onkologie und der steigenden Rate verfügbarer und gut wirksamer antineoplastischer Arzneistoffe zu verdanken. Insgesamt steigt so die Gesamtzahl an Krebspatienten stetig weiter. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 2009-2010 bei 52 % für Männer und 59 % für Frauen [18, 19]. Für die Zukunft ist dementsprechend mit steigenden Zahlen älterer Tumorpatienten über 60 Jahre zu rechnen, die über einen immer länger werdenden Zeitraum behandelt werden müssen.

Toxizität der Zytostatika und Supportivtherapie

Im Bereich der Arzneimitteltherapie nimmt die medikamentöse Tumorthherapie im Hinblick auf die AMTS eine besondere Rolle ein [21]. Im Laufe der Jahre und Jahrzehnte wurde eine Vielzahl neuer onkologischer Arzneistoffe entwickelt und in die Therapie eingeführt. Alleine im Jahr 2009 wurden von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA sechs Arzneistoffe für die Behandlung solider Tumore und hämatologischer Erkrankungen zugelassen. Für die nächsten fünf bis sieben Jahre wird weltweit mit der Zulassung von ca. 40 weiteren onkologischen Arzneimitteln gerechnet [22]. Tumorerkrankungen gehören damit zu einem der am intensivsten beforschten Indikationsgebiete und der Markt an verfügbaren Wirkstoffen und Wirkprinzipien wächst ständig [23]. Im gleichen Maße wächst jedoch auch die Komplexität der Therapien bei gleichzeitigem Verlust der Übersichtlichkeit.

Die zytotoxische Wirkung der meisten antitumoralen Arzneistoffe ist dabei nicht auf die entarteten Tumorzellen beschränkt, sondern es werden alle proliferierenden Gewebe im Körper angegriffen. Dies führt zu einer hohen Toxizität von Zytostatika [24]. Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann es somit zu einer Vielzahl von UAW kommen, die teilweise dosislimitierend sind oder zum Therapieabbruch führen können. Dazu zählen beispielsweise eine Knochenmarkaplasie mit den entsprechenden Auswirkungen auf das Blutbild, wie Neutropenie und Anämie, Entzündungen und Ulcera der Mund- und Magen-/Darmschleimhaut (Mukositis, Stomatitis) sowie Alopezie. Zusätzlich kann es zu Schädigungen von Nieren und Leber, starker Übelkeit und Erbrechen, Obstipation oder Diarrhoe, einem

Erschöpfungssyndrom (Fatigue) und weiteren substanzklassenspezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie beispielsweise Neuropathien oder Ototoxizität, kommen [25–28]. Toxische Wirkungen können schon bei geringfügig erhöhten Dosierungen auftreten, vor allem bei älteren Patienten aufgrund altersbedingter physiologischer Veränderungen [29]. Um trotz der genannten toxischen Eigenschaften der Zytostatika eine verträgliche Therapie bei akzeptabler Lebensqualität zu ermöglichen, werden neben der Chemotherapie sogenannte supportive, d.h. unterstützende Maßnahmen ergriffen. Dazu gehört unter anderem die Supportivtherapie mit antiemetischen Substanzen, wie beispielsweise 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und NK-1-Rezeptor-Antagonisten während und nach Chemotherapie, die Gabe von koloniestimulierenden Faktoren bei Neutropenie, die Gabe von Allopurinol zur Vermeidung einer Uratnephropathie und die Gabe von MESNA zur Prävention der Urotoxizität von Cyclophosphamid. Auch die adäquate Therapie von Schmerzen bei Tumorpatienten und die Prävention und Therapie einer Mukositis gehören zur Supportivtherapie [26, 30, 31].

Komplexität der Therapieregime

In Abhängigkeit des zugrunde liegenden Tumors werden Zytostatika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen meist in Kombinationen eingesetzt, um die Wirkung ohne Erhöhung der Toxizität zu steigern und das Auftreten von Resistenz zu vermeiden [25]. Dies führt zu sehr komplexen Therapieschemata mit mehreren unterschiedlichen Arzneistoffen, die gleichzeitig bzw. sequenziell und zyklisch, über mehrere Wochen und Monate intravenös oder peroral appliziert werden. So beinhaltet beispielsweise das häufig bei Mammakarzinom angewendete FEC-Doc-Schema die Gabe von Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid in drei Zyklen von jeweils 21 Tagen, sequenziell gefolgt von drei weiteren Zyklen Docetaxel [26, 32].

Multimorbidität und Polymedikation im Alter

Aufgrund des relativ hohen Lebensalters von im Mittel 69 Jahren, in dem die Erkrankung Krebs zum ersten Mal diagnostiziert wird, leiden viele Patienten bei Therapiebeginn bereits an anderen chronischen Erkrankungen, was als Komorbidität bezeichnet wird. Eine Querschnittsstudie zur Prävalenz von Komorbidität bei Krebspatienten mit Lungen-, Prostata-, Brust- oder Darmkrebs ergab, dass mehr als 80 % der 301 eingeschlossenen Krebspatienten an mindestens einer weiteren

Krankheit litten. Hauptsächlich handelte es sich dabei um kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen. Die häufigsten Erkrankungen waren Bluthochdruck, Arthritis, Koronare Herzkrankheit (KHK) und Diabetes mellitus [33]. Das häufige Auftreten weiterer Erkrankungen bedingt die chronische Einnahme weiterer Arzneimittel. Dieses Phänomen wird als Polymedikation bezeichnet. Im Mittel nehmen Patienten bereits fünf bis neun vom Arzt verordnete Arzneimittel ein, bevor die Chemotherapie beginnt [34]. Dies sind vor allem Antihypertensiva, Arzneimittel zur Senkung der Plasmalipide und Antikoagulantien [35]. Die Arzneimitteltherapie der Komorbidität, die komplexe Chemotherapie und die Supportivtherapie ergeben zusammen eine Vielzahl von Arzneimitteln, die Krebspatienten regelmäßig einnehmen müssen oder verabreicht bekommen [34, 36]. Hinzu können bei bis zu 35 % der Patienten noch komplementärmedizinische Therapien kommen. Darunter wird eine die Standardtherapie ergänzende Behandlung, beispielsweise mit Nahrungsergänzungsmitteln, verstanden [37].

Da die Organleistung von Natur aus mit dem Alter abnimmt, ist eine weitere Folge des hohen Ersterkrankungsalters von Krebspatienten ein relativ hoher Anteil an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Eine Kohortenstudie aus Frankreich mit über 4600 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass über 16 % der Krebspatienten eine Kreatinin-clearance nach Cockcroft-Gault von unter 60 mL/min aufwiesen [38]. Ältere Studien berichten einen Anteil von bis zu 33 % der Krebspatienten mit einer Kreatinin-clearance unter 80 mL/min [39]. Die Nichtbeachtung einer vorliegenden Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung kann zu Überdosierungen und schwerwiegenden toxischen Wirkungen der Chemotherapie führen.

Erhöhtes Risiko für arzneimittelbezogene Probleme

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientenzahlen in der Onkologie steigen und dass es sich vor allem um ältere Krebspatienten handelt. Diese müssen häufig eine Vielzahl von Arzneimitteln mit komplexen Therapieschemata und teilweise schwerwiegenden toxischen Wirkungen über einen immer längeren Zeitraum einnehmen. Zudem haben diese Patienten zu einem beträchtlichen Anteil Organfunktionseinschränkungen. Das Risiko für arzneimittelbezogene Probleme und Medikationsfehler ist aufgrund dessen in der medikamentösen Tumorthherapie besonders hoch [21]. Ergebnisse einer retrospektiven amerikanischen Studie im onkologisch-ambulantem Bereich zeigten, dass bei ca. 8 % der Klinikbesuche

Medikationsfehler auftreten, von denen ca. 57 % das Potenzial hatten, Schäden zu verursachen [40]. Zytostatika sind dabei nach der Gruppe der psychoaktiven und analgetischen Wirkstoffen der zweithäufigste Grund für tödliche Medikationsfehler [41]. Neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen und falschen Dosierungen treten vor allem Arzneimittelinteraktionen häufig auf, die wiederum zu Toxizität oder zu einem Wirkverlust der medikamentösen Tumorthherapie führen können. Dabei spielen sowohl Interaktionen zwischen Arzneimitteln der Chemo- oder Supportivtherapie, der Therapie von Begleiterkrankung sowie komplementären Therapien eine Rolle, als auch Interaktionen zwischen Arzneimitteln und zusätzlich angewendeten Nahrungsergänzungsmitteln oder Diäten [21, 42–47].

1.3 Konzepte zur Risikoreduktion in der Arzneimitteltherapie

1.3.1 Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

Internationale Entwicklungen

Durch die wachsende Zahl von Daten zu medizinischen Fehlern und arzneimittelbezogenen Problemen seit der Jahrtausendwende und der Erkenntnis, dass die Arzneimitteltherapie ein Hochrisikoprozess ist, wurde national und international die Entwicklung von Konzepten und Strategien zur Risikoreduktion und zur Erhöhung der Patientensicherheit vorangetrieben.

Im Jahr 2004 wurde die WHO *World Alliance for Patient Safety* gegründet, um die Patientensicherheit weltweit zu verbessern und die Forschung auf diesem Gebiet zu stärken [48]. Empfehlungen daraus sind unter anderem, den Patienten enger in die Therapie mit einzubeziehen, ausreichend aufzuklären und hinsichtlich der Arzneimitteltherapie zu schulen. Im Jahr 2006 wurde in den USA ein Bericht des *Institute of Medicine* zur Prävention von Medikationsfehlern veröffentlicht. Darin wurden neben computerisierten Verordnungssystemen auch die Teilnahme von Apothekern an klinischen Visiten im Krankenhaus und ihre Einbeziehung in das Medikationsmanagement im ambulanten Bereich als effektive Strategien zur Fehlerprävention identifiziert. In dem Bericht wird eine patientenorientierte Behandlung gefordert, in welcher der Patient und die entsprechenden medizinischen Leistungserbringer als Partner auftreten und der Patient zu jeder Zeit alle nötigen Informationen zur sicheren und effektiven Arzneimittelanwendung erhält. Weitere Empfehlungen sind die Führung einer vollständigen Medikationsliste des Patienten

sowie deren regelmäßige Überprüfung auf Richtigkeit und Angemessenheit [8]. Die Stärkung des Monitorings und des Arzneimittelmanagements durch den Patienten selbst mit Hilfe von Schulungen sowie die Integration des Apothekers in das Medikationsmanagement wurden auch in einer Cochrane-Übersicht systematischer Reviews als vielversprechend für die Vermeidung von UAW und die Verbesserung klinischer Endpunkte identifiziert [49]. Neben der Wandlung von der versorgerzentrierten zur patientenzentrierten Behandlung und Betreuung ist auch die Wandlung von der individuellen Einzelbetreuung zur professionsübergreifenden und gemeinschaftlichen Betreuung im multiprofessionellen Team ein zentraler Punkt zur Steigerung der Patientensicherheit und AMTS [50].

Nationale Konzepte

In Deutschland war der entscheidende Schritt zur Förderung der AMTS die Veröffentlichung des ersten *Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland* durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Jahr 2007 [12]. Ziel des Aktionsplans ist die Etablierung einer Sicherheitskultur, u.a. durch Sensibilisierung der Patienten für die Risiken der Arzneimitteltherapie, den Ausbau der Kooperation zwischen Ärzten und Apothekern, die Verbesserung der Informationen über Arzneimittel, die Entwicklung und Implementierung von Strategien zur Risikovermeidung und die Initiierung von Forschung im Bereich der AMTS. Der Aktionsplan galt für die Jahre 2008 und 2009 und wurde danach im Zweijahresrhythmus fortgeschrieben. Der aktuelle Aktionsplan wurde im Juni 2013 vorgestellt und ist gültig für die Jahre 2013 bis 2015. Die Schwerpunkte des aktuellen Aktionsplans sind u.a. die Sensibilisierung von Patienten, Apothekern, Ärzten und Pflegenden für die AMTS, die Verbesserung der Information zu Arzneimitteln, die Verbesserung der intersektoralen Kommunikation bei der Arzneimitteltherapie und die AMTS-Forschung [51]. Ein zentraler Punkt ist die Forderung nach einer stärkeren Einbeziehung und Information des Patienten hinsichtlich seiner Arzneimitteltherapie. Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen kommt in einem Sondergutachten von 2012 ebenfalls zu dem Schluss, dass eine sektorenübergreifende Versorgung im Bereich der Arzneimitteltherapie nur gewährleistet sein kann, wenn der Arzt einen vollständigen Überblick über alle aktuell eingenommenen Arzneimittel, inklusive OTC-Medikation, und im Einzelfall auch über früher eingenommene Arzneimittel, z.B. Zytostatika bei Tumorpatienten, hat. Eine umfassende Arzneimittelanamnese mit Überprüfung von

Wechselwirkungen, Dosierungen und Darreichungsformen anhand von patientenspezifischen Merkmalen, wie Nierenfunktion, Gewicht, Alter, Allergien und Lebensumständen, ist dementsprechend die Voraussetzung für eine sichere Arzneimitteltherapie. Diese Informationen müssen in einer standardisierten und übersichtlichen Darstellung sektorenübergreifend zur Verfügung gestellt werden [52]. Auch die Landesgesundheitskonferenz NRW befasste sich im Jahr 2012 mit der AMTS und erarbeitete spezifische Handlungsempfehlungen. Darin wird die Implementierung und Evaluation von multiprofessionellen Modellen zur Gewährleistung der AMTS auf der Basis eines vollständigen Medikationsplans und eines klar umrissenen Rollenverständnisses gefordert, vor allem für Patienten mit Polymedikation. Als Ziel eines Pharmakotherapie-Managements wird die Zuweisung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten an alle Beteiligten auf der Grundlage eines vollständigen Medikationsplans definiert, die in ihrer Gesamtheit geeignet sind, eine ausreichende AMTS zu gewährleisten [6]. Von der Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans zur Verbesserung der AMTS in Deutschland wurde 2011 ein Memorandum zur Entwicklung der Forschung auf diesem Gebiet veröffentlicht. Als Ziele der AMTS-Forschung werden darin u.a. die Entwicklung risikominimierender Interventionen und die Implementierung effektiver Interventionen im Routinebetrieb definiert. Als ein Schwerpunkt wird hierbei die Zusammenarbeit aller Prozessbeteiligten bei der Arzneimitteltherapie genannt. Es wird folglich die Optimierung des Medikationsprozesses unter Routinebedingungen angestrebt [53]. Eine bereits erfolgreich umgesetzte Maßnahme ist die Entwicklung eines einheitlichen Medikationsplans für Patienten durch die Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans AMTS [54]. Laut aktuellem Entwurf der Bundesregierung zum E-Health-Gesetz hat ab Oktober 2016 jeder Versicherte, der mindestens drei verordnete Arzneimittel gleichzeitig anwendet, Anspruch auf die Erstellung eines solchen Medikationsplanes durch den Arzt [55].

Im Bereich der Onkologie wurde 2008 der Nationale Krebsplan vom BMG, der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und weiteren Gesellschaften veröffentlicht, um die Versorgungssituation für Krebspatienten in Deutschland zu verbessern. Als ein Handlungsfeld wurde dabei die Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung definiert. Dazu zählt beispielsweise die Gewährleistung einer sektorenübergreifenden, integrierten onkologischen Versorgung durch Verbesserung der interdisziplinären Kooperation und eine bessere sektoren- und berufsgruppenübergreifende Vernetzung der onkologischen Versorgung.

Ein weiteres definiertes Handlungsfeld ist die Stärkung der Patientenorientierung in der Therapieentscheidung und Behandlung, u.a. durch Stärkung der Patientenkompetenz [56].

Zu diesem Zweck wurde in Deutschland die Einrichtung multiprofessioneller Zentren zur Krebsbehandlung vorangetrieben, sogenannter *Comprehensive Cancer Center*. Die Entwicklung begann mit der Zertifizierung und Unterstützung von Spitzenzentren der Krebsmedizin durch die Deutsche Krebshilfe e.V. Diese Zentren sind u.a. durch eine interdisziplinäre Krebsbehandlung für alle Krebsarten, durch interdisziplinäre Tumorboards und durch krebsspezifische Behandlungspfade in Form von Leitlinien charakterisiert [57]. Auch die DKG zertifiziert spezialisierte Krebszentren in Deutschland. Die Zertifizierungskriterien sind sehr ähnlich und beinhalten die Etablierung eines Qualitätsmanagementsystems [58]. Das Ziel dieser Konzepte ist die Förderung der Patientenbehandlung durch Standardisierung des Therapieprozesses.

1.3.2 Medikationsmanagement und Pharmazeutische Betreuung

Im Zuge der Fokussierung auf die Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit wurde auch das Potenzial des Apothekers zur Leistung eines Beitrages im Rahmen eines Medikationsmanagements untersucht und erkannt (s. Kap. 1.3.1) [8, 49]. Der Begriff Medikationsmanagement beschreibt das koordinierte Zusammenwirken aller am Medikationsprozess Beteiligten zur Gewährleistung der AMTS. Dies geschieht durch die Bereitstellung eines Medikationsplans, durch systematische AMTS-Prüfungen durch Arzt und Apotheker sowie durch die kooperative Abstimmung zwischen beiden Berufsgruppen [3]. Das pharmazeutische Aufgaben- und Verantwortungsspektrum innerhalb eines multiprofessionellen Medikationsmanagements wird dabei durch das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung definiert. Dieses beschreibt den Beitrag eines Apothekers zur Betreuung von Patienten mit dem Ziel, die Arzneimittelanwendung zu optimieren und das Behandlungsergebnis zu verbessern [59]. Darunter wird vor allem die Betreuung des Patienten durch einen Apotheker zur Identifizierung und Lösung arzneimittelbezogener Probleme, die Entwicklung eines Betreuungsplanes und die weitere Begleitung im Follow-up verstanden [49].

In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurde der Nutzen eines Apothekers in der Patientenbetreuung in zahlreichen Studien untersucht. Bereits um die Jahrtausendwende wurde gezeigt, dass durch die Teilnahme von Apothekern an Patientenvisiten auf der Intensivstation das Auftreten vermeidbarer UAW um 66 %

gesenkt werden kann und dass durch die pharmazeutische Intervention klinische Endpunkte, wie Schmerz und Erbrechen, bei stationären Patienten verbessert werden können [60, 61]. Weitere Studien in den 2000er Jahren zeigten u.a. eine höhere Genauigkeit der Arzneimittelanamnese sowie reduzierte Verordnungskosten und weniger potentielle Risiken für den Patienten durch Integration des Apothekers in den Prozess der stationären Aufnahme [62]. Ebenso ist eine Reduktion des Risikos für UAW und Medikationsfehler bei kardiovaskulär erkrankten Patienten durch intensive pharmazeutische Betreuung [63] und die Verringerung von Medikationsfehlern und vermeidbaren UAW auf einer Intensivstation durch Überprüfung von Verordnungen und Teilnahme des Apothekers an multidisziplinären Besprechungsrunden gezeigt worden [64]. Durch Teilnahme eines Apothekers an den Stationsvisiten konnte in einer weiteren Studie die Rate von vermeidbaren UAW um 78 % gesenkt werden [65]. Auch publizierte Ergebnisse einer Studie aus einer deutschen Universitätsklinik zeigen, dass die Teilnahme von Apothekern an täglichen klinischen Visiten auf Station zur Optimierung der Pharmakotherapie und der Patientenbetreuung im Sinne einer adäquaten Arzneimittelauswahl und -dosierung beiträgt [66].

Diese Ergebnisse konnten auch in mehreren Übersichtsarbeiten bestätigt werden. So kam ein Review von Kaboli et al. mit 36 eingeschlossenen Studien aus dem stationären Bereich zu dem Schluss, dass Maßnahmen, wie die Teilnahme an klinischen Visiten, Patientenbefragung und Arzneimittelanamnese sowie die Patientenberatung bei Entlassung inklusive Follow-up, alle zu einer verbesserten Patientenbetreuung und besseren klinischen Resultaten führen [67]. Viktil et al. schlussfolgerten aus einer Literaturübersicht zur Bedeutung von Klinischen Pharmazeuten, dass diese wirkungsvoll ABP identifizieren, lösen und vermeiden können und klinische Endpunkte, wie Plasmalipidkonzentrationen und INR-Werte, verbessern, die Länge des stationären Aufenthalts verkürzen, stationäre Wiederaufnahmen reduzieren und Ereignisse, wie Herzversagen und Thromboembolien, verringern können [68]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 bestätigte die positiven Resultate zugunsten einer Beteiligung von Apothekern an der Patientenbetreuung im Bereich der Senkung des LDL-Cholesterins und des Blutdrucks, der Steigerung der Adhärenz und der Lebensqualität sowie der Reduktion von UAW [69].

Auch für den onkologischen Bereich liegen Daten zum Medikationsmanagement unter Beteiligung von Apothekern vor. Auf der onkologischen Station eines schwedischen Universitätskrankenhauses konnten durch die Beteiligung eines Apothekers an den morgendlichen Visiten, Medikationsüberprüfungen und Patientengesprächen

insgesamt 114 arzneimittelbezogene Probleme bei 58 Patienten gefunden und die Arzneimitteltherapie im Folgenden optimiert werden. Dies wurde auch von den beteiligten Ärzten und Krankenschwestern anerkannt und begrüßt [70]. Im nationalen Bereich konnten mehrere Studien aus Bonn den Mehrwert der Beteiligung eines Apothekers am Medikationsmanagement zeigen. So konnte durch eine intensivierete pharmazeutische Betreuung von Krebspatienten die Adhärenz und auch die Persistenz der Patienten, die mit dem proral applizierbaren Chemotherapeutikum Capecitabin behandelt wurden, verbessert werden [71, 72]. Auch der Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms, einer häufig therapielimitierenden Nebenwirkung von Capecitabin, konnte bei nahezu allen Patienten auf ein tolerierbares Maß gesenkt werden [73]. Neben dem Adhärenz-Management wurden die Patienten schriftlich und mündlich zu Ihrer Therapie und den möglichen Nebenwirkungen, vor allem dem Hand-Fuß-Syndrom, aufgeklärt und zu prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen geschult. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss einer intensivierten Betreuung inklusive Medikationsmanagement auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bei Patienten mit Brust- oder Ovarialkarzinom untersucht. Es wurden während der Chemotherapie regelmäßig Patientengespräche durchgeführt, in denen die Patienten durch den Apotheker zu prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen im Bezug auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen geschult wurden. Zusätzlich wurde regelmäßig eine Überprüfung der Medikation auf Interaktionen und eine Optimierung der antiemetischen Supportivtherapie durchgeführt. Das Ergebnis war eine signifikante Reduktion des Auftretens von Erbrechen in der Interventionsgruppe, das heißt ein signifikant gesteigertes Ansprechen auf die antiemetische Prophylaxe [74]. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die zusätzliche und intensivierete Patientenbetreuung durch Apotheker im Rahmen eines Medikationsmanagements klinische Endpunkte, wie das Auftreten von UAW, positiv beeinflusst werden können. Prinzipiell lassen sich durch die Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten im Zuge eines Medikationsmanagements ABP und vor allem Medikationsfehler identifizieren und reduzieren. Dazu gehören die Vermeidung von Interaktionen, die Abschwächung von UAW und die Steigerung der Adhärenz [21]. Die wahrgenommenen Aufgaben und Dienstleistungen im Rahmen einer onkologisch-pharmazeutischen Betreuung können dabei sehr vielfältig und unterschiedlich sein und reichen von der Arzneimittelanamnese und Optimierung der Supportivtherapie bis zur Erarbeitung therapeutischer Leitlinien und der optimalen Verwendung der ökonomischen Ressourcen [23, 75]. Für die effektive Durchführung einer pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten durch Apotheker sind dabei vor

allem Kompetenzen auf dem Gebiet der Arzneimittelanamnese, des Monitorings sowie der Patientenberatung und Schulung notwendig [76].

1.3.3 Multiprofessionelle Betreuung

Aufgrund der Komplexität der modernen Arzneimitteltherapie ist die effektive Betreuung der Patienten zur Erhöhung der AMTS nur in einer multiprofessionellen Kooperation möglich [50, 69, 77]. Die Förderung der multiprofessionellen Kooperation ist auch ein Ziel des aktuellen Aktionsplans AMTS des BMG und des Nationalen Krebsplans (s. Kap. 1.3.1) [51, 56]. Zu den multiprofessionellen Teams gehören alle am Medikationsprozess beteiligten Berufsgruppen. Im stationären Bereich sind das vor allem Ärzte, Apotheker und Krankenschwestern. Mögliche weitere Kooperationspartner in der Onkologie sind beispielsweise Ernährungstherapeuten und Psychoonkologen. Dabei kann die Struktur des Teams situationsbedingt, je nach Patientenbedarf und Verfügbarkeit von Personal und weiteren Mitteln, variieren. Auch der Patient selbst muss als Mitglied des Teams gesehen und einbezogen werden [50]. Neben gemeinsamen Zielen und gegenseitigem Vertrauen bilden vor allem eine klare Rollenverteilung und Zuweisung von Funktionen und Verantwortlichkeiten sowie eine effektive Kommunikation die Grundlage für die Patientenbetreuung im Team. Dazu kommt die regelmäßige Messung von Endpunkten zur Bestimmung des Erfolgs der multiprofessionellen Betreuung [77].

Die Bildung multiprofessioneller Behandlungsteams ist ein entscheidender Baustein zur Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen Versorgung von Krebspatienten. So fordern die Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) und die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) in einem gemeinsamen Konsensus-Statement zur Qualität in der Krebsbehandlung die Behandlung und Betreuung von Krebspatienten durch ein Team, das sich aus fachübergreifender medizinischer Kompetenz zusammensetzt. Außerdem soll auch die Patientenberatung zu psychosozialen Themen, Ernährung und weiteren Bereichen intensiviert werden [78]. Die Definition der Zuordnung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten in einem multiprofessionellen onkologischen Medikationsmanagement aus Sicht der Beteiligten war das Ziel einer nationalen Studie der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn. Mit Hilfe von Fokusgruppen und Delphi-Befragungen wurden Aufgabenbereiche identifiziert und den Berufsgruppen von Ärzten, Apothekern und Krankenschwestern zugeordnet. Insgesamt wurden 38 Aufgaben aus den Bereichen Patienteninformation

und –schulung, Vermeidung von arzneimittelbezogenen Problemen und Administration identifiziert und zugeordnet. Hauptsächlich dem Apotheker zugeordnete Aufgaben waren dabei u.a. die Patienteninformation zu komplementären Therapien, die Adhärenzförderung und die Interaktionsprüfung der Medikation. Als unterstützende Aufgaben des Apothekers wurden die Dosisberechnung, die Anpassung der Supportivtherapie, die Arzneimittelanamnese und die Aufklärung und Schulung der Patienten zu Prophylaxe und Therapie von UAW sowie zu Nahrungsergänzungsmitteln und Ernährung definiert [79].

Die vorhandene wissenschaftliche Evidenz zeigt die Vorteile einer Betreuung von Krebspatienten unter Einbeziehung aller beteiligten Berufsgruppen inklusive Apotheker. Der entscheidende Schritt zur Optimierung der Behandlungs- und Betreuungsqualität für die Patienten ist jedoch der Transfer dieser Evidenz, der Leitlinien und der politischen Forderungen in die alltägliche Praxis [80, 81]. Um dies zu gewährleisten, können sogenannte Best-Practice-Modelle entwickelt werden. Der Begriff *Best-Practice* stammt ursprünglich aus der Ökonomie und bezeichnet die Übernahme und Umsetzung exzellenter Praktiken zur nachhaltigen Optimierung von Arbeitsabläufen und Prozessen unter Nutzung aller vorhandenen Mittel, um herausragende Leistungen zu erzielen und Wettbewerbsvorteile zu erlangen [82]. Es handelt sich somit um eine „vorbildliche und nachahmenswerte Verfahrensweise“, bei der die erfolgreiche Umsetzung in der Praxis im Vordergrund steht [83, 84]. In den Bereich des Gesundheitswesens übertragen bedeutet dies einen, aus Sicht des Patienten, optimierten Betreuungs- und Behandlungsprozess, welcher auf einer evidenzgeleiteten Entscheidungsfindung sowie einer verbesserten Kommunikation zwischen den Beteiligten beruht und den Patienten in den Mittelpunkt stellt. Dazu gehören die Verbesserung der Arbeitsabläufe mit Schwerpunkt auf Kommunikation und Konsultation und die ständige Überprüfung und Verbesserung des Prozesses, vor allem aus Sicht des Patienten [81].

1.4 Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO)

Die Überwachung und Dokumentation von Toxizität und UAW ist eine entscheidende und obligatorische Maßnahme sowohl in onkologischen Studien als auch in der onkologischen Routineversorgung zur Gewährleistung der Patientensicherheit und zur Bereitstellung von Sicherheitsdaten zu Arzneimitteln. Üblicherweise werden UAW in klinischen Studien mit Hilfe von Standardinstrumenten, wie den *Common Terminology*

Criteria for Adverse Events (CTCAE) des *National Cancer Institute* (NCI) der USA oder dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), berichtet. Zur systematischen Toxizitätsbewertung in der Krebsforschung werden überwiegend die CTCAE genutzt. Ebenso werden sie häufig in der klinischen Praxis zur Toxizitätsbewertung bei Krebspatienten verwendet [85, 86]. Die NCI-CTCAE sind zurzeit in der Version 4.0 verfügbar [87]. Sie bilden ein seit langem bestehendes, empirisch entwickeltes, umfassendes „Lexikon“ von 760 Symptomen und UAW, die häufig in der Onkologie vorkommen. Sie wurden entwickelt, um Onkologen und medizinischem Personal in klinischen Studien die Erkennung, Einschätzung und Dokumentation auftretender UAW zu erleichtern und tragen zur Standardisierung und Vergleichbarkeit bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen bei. Die CTCAE sind jedoch nicht zur Toxizitätsbewertung durch den Patienten selber gedacht [85, 86, 88]. Die Beurteilung von UAW durch den Patienten selbst hat aber in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen [86, 89–91]. Diese Art der Selbsteinschätzung wird im englischen Sprachgebrauch als „*Patient-Reported Outcome* (PRO)“ bezeichnet. Gemäß der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) sind PRO jegliche Berichte über den Gesundheitsstatus eines Patienten, die direkt vom Patienten stammen, ohne Interpretation der Patientenangaben durch einen Arzt oder eine andere Person [92]. In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens und der Schweregrad von Symptomen durch die ärztliche Beurteilung von UAW im Vergleich zur Bewertung durch den Patienten unterschätzt wird [89, 93–97]. Dass Ärzte subjektive Symptome einer Chemotherapie im Vergleich zum Empfinden des Patienten oft unterschätzen, wurde auch in einer Studie von Döhler zur pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten gezeigt [79]. Da die Beurteilung vieler UAW, wie beispielsweise Schmerz, Erschöpfung/Müdigkeit und Übelkeit, ohnehin auf der subjektiven Einschätzung des Patienten beruht, können PRO die Erhebung von UAW sehr gut ergänzen.

In eng verwandten Bereichen, wie beispielsweise der Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Zufriedenheit mit der Behandlung und der Arzneimitteladhärenz, sind PRO schon seit längerem der Goldstandard in der Datenerhebung [98–101]. Die FDA hat folglich einen Leitfadentwurf für die Industrie zur Etablierung von PRO als Standard zur Erhebung von Symptomen als Endpunkte publiziert [92]. Die Durchführbarkeit der Symptomevaluation durch den Patienten selbst wurde bereits mehrfach gezeigt, auch bei Patienten im Endstadium und mit hoher Symptomlast [102–104].

Im Jahr 2008 begann das NCI mit der Entwicklung einer Patientenversion der CTCAE, die als *Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE) bezeichnet wird. Dieser bereits umfangreich evaluierte Fragenpool ist kompatibel mit dem existierenden Berichtssystem für unerwünschte Ereignisse und beinhaltet 124 Items zur Bewertung von 78 Symptomen. Es werden Eigenschaften, wie das Auftreten, die Häufigkeit und die Stärke der Symptome sowie die dadurch gegebene Beeinträchtigung im täglichen Leben, abgefragt [105, 106]. Um die entsprechenden CTCAE-Symptome in eine patientengerechte Version zu überführen, wurde medizinische Fachsprache entfernt und das unterschiedliche Bildungsniveau der Patienten beachtet. Daraufhin wurden die Items durch eine multizentrische Studie mit kognitiven Interviews optimiert, um die Verständlichkeit in unterschiedlichen Patientenpopulationen zu gewährleisten [107]. Die englischen Items wurden im Folgenden in einer nationalen Studie in den USA validiert und die psychometrischen Eigenschaften bestimmt [106]. Um den PRO-CTCAE-Fragenpool für Wissenschaftler, Ärzte und Patienten weltweit verfügbar zu machen, werden die englischen Items nach und nach in verschiedene Sprachen übersetzt. Zurzeit ist eine spanische und eine japanische Version in der Entwicklung [105, 108]. Eine Schweizer Arbeitsgruppe hat die englischen Items auch ins Deutsche übersetzt [109].

2 Ziele

Ziel dieses Projekts war die Entwicklung und Evaluation eines Best-Practice-Modells zur Erhöhung der AMTS bei ambulanten Krebspatienten.

Der Fokus des Modells lag auf der Vermeidung von Chemotherapie-induzierter Toxizität, wie Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerzen. Zur Untersuchung der Hypothese, dass ambulante Krebspatienten in Form einer Reduktion der Symptomlast von der intensivierten Betreuung im Rahmen des entwickelten Best-Practice-Modells profitieren können, wurde eine randomisierte Studie im Parallelgruppendesign in einer onkologischen Ambulanz durchgeführt.

Ein weiteres Ziel im Vorfeld der randomisierten Studie war die Validierung der deutschen Version eines Fragebogens zur Bewertung der Symptomlast aus Patientensicht, des sogenannten PRO-CTCAE-Kernfragebogens, welcher später für die Erhebung des primären Endpunkts in der Studie genutzt wurde.

Zusätzlich zur quantitativen Evaluationsstudie wurde eine qualitative Analyse zur Akzeptanz des entwickelten Modells bei Patienten und den beteiligten Heilberufen durchgeführt. Ziel war es, Vor- und Nachteile des Modells sowie Hindernisse und Verbesserungsvorschläge für die Durchführung aus Sicht der beteiligten Berufsgruppen und Patienten zu erheben.

3 Methoden

Im Folgenden werden die angewendeten Methoden zur Entwicklung des Best-Practice-Modells, zur Validierung des PRO-CTCAE-Fragebogens, zur Durchführung der Basiserhebung und der randomisierten Evaluationsstudie sowie zur abschließenden Akzeptanzanalyse beschrieben.

3.1 Entwicklung und Aufbau des Best-Practice-Modells

Die dem Projekt zu Grunde liegende Idee war die Entwicklung eines Best-Practice-Modells, zugeschnitten auf die onkologische Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses der Evangelischen Kliniken Bonn. In diesem Sinne wurde ein praxisorientiertes Modell entwickelt, welches die Qualität der Betreuung der onkologischen Patienten in der Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses verbessern und die Zusammenarbeit der beteiligten Berufsgruppen sowie die Arbeitsabläufe optimieren sollte. Ziel war eine sichere und effiziente Arzneimitteltherapie und eine optimale Betreuung der Patienten im Sinne der evidenzbasierten Medizin und im multiprofessionellen Zusammenspiel aller beteiligten Berufsgruppen.

Um eine hohe Praxistauglichkeit des Modells durch möglichst hohe Flexibilität zu gewährleisten, wurde ein modularer Ansatz gewählt. Es wurden dementsprechend verschiedene Betreuungsmodule entwickelt, welche folgendermaßen unterteilt werden können:

- ein allgemeines Basismodul im Sinne eines Medikationsmanagements, dazu gehören eine vollständige Anamnese und Überprüfung aller Arzneimittel inklusive Interaktionscheck, die Beratung der Patienten und die Erstellung eines schriftlichen Medikationsplans (s. Kap. 3.1.1),
- vier Module zum Management von Chemotherapie-induzierten UAW, hierzu gehören die Module zu Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerz (s. Kap. 3.1.2 bis 3.1.5) und
- ein spezielles Modul zur Erkennung und Behandlung von Mangelernährung bei Krebspatienten (s. Kap. 3.1.6).

Der modulare Aufbau des Modells ermöglichte eine spezifisch auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Betreuung. Abhängig von Therapieregime, auftretenden UAW und Symptomen sowie Bedürfnissen der Patienten wurden die Betreuungsmodule für

jeden Patienten individuell zusammengestellt. Jedes der genannten Betreuungsmodul war aus drei verschiedenen Komponenten aufgebaut. Diese drei Komponenten spiegeln die Voraussetzung für eine standardisierte Betreuung im multiprofessionellen Team unter aktiver Einbeziehung der Patienten wider. Im Einzelnen handelt es sich um:

1. die Zuordnung einzelner Aufgaben und Verantwortlichkeiten zu den beteiligten Berufsgruppen,
2. die Optimierung der Supportivtherapie durch evidenzbasierte Empfehlungen zu Prophylaxe, Therapie und Vorgehensweise bei auftretenden Symptomen und
3. die aktive Beteiligung des Patienten durch intensiverte Aufklärung und Schulung.

Die **Zuordnung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten** wurde für jedes Modul in detaillierten Betreuungsalgorithmen dargestellt. In Form eines Fließdiagramms wurden die einzelnen Teilschritte der Betreuung abgebildet. Zusätzlich wurde jedem Teilschritt die entsprechende verantwortliche Berufsgruppe (z.B. Arzt, Apotheker, Pflegekraft, Ernährungsberater) zugeordnet. Diese Maßnahme auf der Prozessebene des Personals ermöglichte einen standardisierten und reproduzierbaren Betreuungsablauf für jedes Modul mit klar definierten Verantwortlichkeiten. Alle Algorithmen wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Visio (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erstellt.

Auf Ebene der Therapie beinhalteten die **evidenzbasierten Empfehlungen** die Zusammenfassung der aktuellen medizinischen Kenntnisse zur Prophylaxe, Behandlung und Betreuung der jeweiligen, dem Modul entsprechenden, Symptomatik im Sinne der evidenzbasierten Medizin [110]. Sie gaben detaillierte Informationen zur Optimierung der Supportivtherapie und zu weiteren nicht-pharmakologischen Maßnahmen. Zur Erstellung wurden überwiegend und, soweit vorhanden, die aktuellen Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften genutzt. Ein weiteres Hilfsmittel war *Band 8 – Maligne Erkrankungen* der Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung [111].

Um die Patienten aktiv in die Betreuung und Behandlung einzubeziehen, wurde **schriftliches Informations- und Dokumentationsmaterial** für jedes Modul ausgearbeitet. Diese Informationsbroschüren konnten während des Betreuungsgesprächs als Gesprächsgrundlage eingesetzt werden. Außerdem dienten sie zur Dokumentation und zum Nachschlagen für die Patienten. Sie beinhalteten

Empfehlungen und Tipps zur Vorbeugung der jeweiligen UAW und Symptome sowie zum richtigen Verhalten bei ihrem Auftreten. Angefügte Tagebücher oder Protokolle ermöglichten das Selbstmonitoring durch die Patienten und konnten gegebenenfalls die Auswertung der Symptomlast im Folgegespräch mit den Patienten vereinfachen. Zusätzlich wurden Adressen und Links für weitergehende Informationen zur Verfügung gestellt. Es wurde darauf geachtet, die Patienteninformationsbroschüren in einer für Laien verständlichen Sprache zu erstellen, übersichtlich und klar zu gliedern und möglichst kurz und prägnant zu halten [112].

Im Folgenden wird detaillierter auf die einzelnen Betreuungsmodule und Ihre Entwicklung eingegangen.

3.1.1 Basismodul

Das Basis-Betreuungsmodul umfasste die vollständige Anamnese der Medikation des Patienten, eine Überprüfung der Medikation in Bezug auf Kontraindikationen, Dosierungen, Einnahmezeitpunkte und Applikationsart, einen Interaktionscheck und die Abfrage des derzeitigen Befindens sowie möglicher vorhandener Symptome. Der Patient wurde auf dieser Grundlage entsprechend beraten und ein individueller schriftlicher Medikationsplan wurde erstellt (s. Anhang B6). Das genaue Vorgehen war zur Übersicht in einem Algorithmus dargestellt (s. Anhang A1). Eine kurze schriftliche Zusammenfassung der aktuellen Literatur beschrieb in Form von evidenzbasierten Empfehlungen die wichtigsten Punkte und das Vorgehen bei der Arzneimittelanamnese für den Apotheker, in dessen Verantwortung alle genannten Tätigkeiten lagen. Die Arzneimittelanamnese wurde anhand der Informationen aus der Patientenakte und den Angaben des Patienten durchgeführt. Der Interaktionsscheck wurde im Anschluss an das Patientengespräch in der Apotheke durchgeführt. Hierzu wurde das Interaktionsmodul der ABDA-Datenbank des ABDATA Pharma-Daten-Service (Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH) verwendet. Die ABDA-Datenbank ist in nahezu jeder Apothekensoftware integriert und wird in Deutschland standardmäßig in öffentlichen Apotheken als Faktendatenbank für Arzneimittelinformationen genutzt. Die Beurteilung der Interaktionen wurde entsprechend des zum Zeitpunkt der Projektdurchführung gültigen sechsstufigen Klassifikationssystems der ABDA-Datenbank vorgenommen [113, 114]. Mögliche gefundene arzneimittelbezogene Probleme sollten in Zusammenarbeit mit dem Arzt gelöst werden. Stellte sich im Gespräch heraus, dass der Patient an einem Symptom

litt, für das ein entsprechendes Modul vorhanden war, so wurde dieses initiiert. Die erfasste Arzneimitteltherapie des Patienten wurde übersichtlich in einem Medikationsplan dokumentiert. Als Vorlage diente der Medikationsplan des Aktionsbündnisses für Patientensicherheit (APS) [115]. Um den speziellen Anforderungen des vorliegenden Projektes gerecht zu werden, wurde dieser entsprechend modifiziert (s. Anhang B6).

Neben dem schriftlichen Medikationsplan erhielten alle Patienten eine allgemeine Informationsbroschüre mit Tipps zur AMTS. Die Broschüre beinhaltete Erläuterungen zum Aktionsplan des BMG zur Verbesserung der AMTS in Deutschland sowie Hinweise für eine sicherere Arzneimitteltherapie. Diese Hinweise entsprachen dem Merkblatt „Tipps für eine sichere Arzneimitteltherapie“ aus dem Aktionsplan AMTS [12, 116]. Zusätzlich beinhaltete die Broschüre eine Liste, in welche die Patienten zu Hause alle regelmäßig oder bei Bedarf eingenommenen Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel eintragen konnten. Diese erleichterte dem Apotheker beim nächsten Patientenkontakt die Vervollständigung der Arzneimittelanamnese.

Die Arzneimittelanamnese und die Medikationsüberprüfung sollten bei jedem Patientenkontakt ergänzt bzw. wiederholt, und der Medikationsplan aktualisiert werden. Der Betreuungsalgorithmus des Basismoduls ist in Anhang A1 abgebildet.

3.1.2 Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen galten lange Zeit als eine der Hauptnebenwirkungen einer Chemotherapie [117]. In den letzten Jahren konnte das Auftreten von Erbrechen unter Chemotherapie dank des Einsatzes von Glukokortikoiden, der Entwicklung der 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten und zuletzt der NK₁-Rezeptor-Antagonisten stark reduziert werden [118]. Übelkeit tritt jedoch immer noch bei einem Großteil der Patienten auf. Dies wurde auch in der durchgeführten Basiserhebung im Rahmen dieses Projekts bestätigt (s. Kap. 4.2.2). Treten Übelkeit und Erbrechen auf, ist dies für den Patienten sehr belastend, erhöht das Risiko für das anschließende Auftreten von antizipatorischem Erbrechen und kann zum Therapieabbruch führen. Entscheidend ist deshalb die optimale Einstellung des Patienten auf die entsprechenden verfügbaren Antiemetika, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen und im Falle des Auftretens ein Folgeereignis zu verhindern. Zu diesem Zweck wurde das Betreuungsmodul *Übelkeit und Erbrechen* entwickelt (s. Anhang A2).

Die einzelnen Schritte der Patientenbetreuung im Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen und die jeweils zuständigen Berufsgruppen waren in einem Algorithmus dargestellt. Dieser sah die antiemetische Prophylaxe entsprechend des emetogenen Potenzials der verordneten Chemotherapie sowie eine Reevaluation nach Applikation der Chemotherapie vor. Traten trotz Prophylaxe Übelkeit und Erbrechen auf, mussten diese behandelt und die antiemetische Therapie für den nächsten Zyklus angepasst werden. Die entwickelten evidenzbasierten Empfehlungen basierten auf den aktuellen Leitlinien für diesen Symptomkomplex. Herangezogen wurden vor allem die Leitlinien zur Supportivtherapie der *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)* und der *European Society for Medical Oncology (ESMO)* sowie des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [119, 120]. Die Empfehlungen beinhalteten die Nennung spezifischer Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen und die Unterteilung der einzelnen Chemotherapeutika gemäß dem jeweiligen emetogenen Potenzial, gegliedert in intravenös und peroral applizierte Arzneimittel. Zwei übersichtliche Behandlungsalgorithmen stellten die optimale antiemetische Kombinationstherapie für die i.v.- und peroral applizierte Chemotherapie gemäß des jeweiligen emetogenen Potenzials dar. Die Empfehlungen beschrieben weiterhin die Therapie des akuten, verzögerten und antizipatorischen Erbrechens, zusätzliche Optionen und Maßnahmen bei Durchbruch-Emesis sowie Hinweise zur pharmazeutischen Betreuung. Die Patienteninformationsbroschüre enthielt allgemeine Erläuterungen zu Symptomen und Therapie, Tipps zur Vorbeugung und ein Tagebuch zur Dokumentation des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen in den ersten fünf Tagen des Therapiezyklus. Die Entwicklung dieses Moduls beruhte teilweise auf den Erfahrungen eines vorangegangenen Projektes der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn mit dem Fokus Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie [74].

3.1.3 Mukositis

Der Begriff „Mukositis“ beschreibt die Nebenwirkung einer Radio- und/oder Chemotherapie auf die Schleimhäute in Form von entzündlichen Prozessen. Die orale Mukositis bezieht sich auf Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut [121]. Durch die onkologische Therapie können Ulzerationen entstehen und weitere Beschwerden sowie Komplikationen wie Mundtrockenheit, Geschmacksveränderungen, Schluckbeschwerden, virale oder bakteriellen Infektionen und Mykosen erschwerend hinzukommen [122, 123]. Insbesondere bei Kopf-Hals-Tumoren tritt Mukositis sehr

häufig auf und kann auch bei anderen Krebsarten dosis- oder therapielimitierend sein [124]. In der durchgeführten Basiserhebung litten etwa 25 % der befragten Patienten unter Symptomen einer Mukositis (s. Kap. 4.2.2). Die pathologischen Schleimhautveränderungen verursachen teilweise starke Schmerzen und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten sehr. Die Schädigungen treten meist etwa nach einer Woche bis zehn Tage nach Beginn einer Chemotherapie auf [125–127]. Ziel des Betreuungsmoduls *Mukositis* war die erfolgreiche Prophylaxe bzw. die Linderung der auftretenden Symptome. Eine zentrale Rolle kam dabei einer adäquaten Zahn- und Mundhygiene sowie einer entsprechenden Ernährung und Umstellung der Lebensgewohnheiten zu (s. Anhang A3).

Der entwickelte Algorithmus beschrieb den Betreuungsprozess, gab die Maßnahmen gemäß den evidenzbasierten Empfehlungen wieder und nannte die verantwortlichen Berufsgruppen. Vor der Chemotherapie wurde der Patient zur Prophylaxe der Mukositis beraten und evtl. zur Zahnsanierung und Kariesprophylaxe an den Zahnarzt überwiesen. Traten trotz präventiver Maßnahmen nach der Chemotherapie Symptome einer Mukositis auf, so kamen weitere medikamentöse Interventionen entsprechend den Empfehlungen zum Tragen. Die evidenzbasierten Empfehlungen waren aufgeteilt in prophylaktische und therapeutische Maßnahmen. Prophylaktisch standen nicht-pharmakologische Maßnahmen wie eine Kryotherapie mit Eiswürfeln bei Fluorouracil-Bolus-Injektionen und eine intensive Mundhygiene im Vordergrund. Die Therapie war meist medikamentös und richtet sich nach dem Schweregrad der Mukositis. Dabei kamen u.a. alkoholfreie Mundspüllösungen, Benzylamin-Mundspülgel, Lokalanästhetika und Antimykotika zum Einsatz. Zur adäquaten Schmerzbehandlung wurden neben lokalen Maßnahmen auf das WHO-Stufenschema verwiesen. In die Entwicklung flossen neben verschiedenen Übersichtsarbeiten vor allem die Leitlinien zur Supportivtherapie der ESMO, des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) der DKG und der MASCC ein [128–131]. In der Patienteninformationsbroschüre lag der Schwerpunkt auf nicht-medikamentösen Maßnahmen, welche die Patienten selbstständig zu Hause zur Prophylaxe oder Symptomlinderung durchführen konnten. In übersichtlicher Form wurden Hinweise zur richtigen Mundhygiene und Verhaltenstipps zur Vorbeugung und Therapie der Mukositis gegeben. Daneben beinhaltete die Patienteninformation schematische Zusammenfassungen der Empfehlungen zu Mundhygiene und Ernährung. Im letzten Teil gab ein Dokumentationsbogen dem Patienten die Möglichkeit, das Auftreten von

Symptomen und Schmerzen im Mund- und Rachenraum nachzuverfolgen und beim nächsten Betreuungsgespräch vorzuzeigen.

Das vollständige Betreuungsmodul *Mukositis* ist in Anhang A3 abgebildet.

3.1.4 Fatigue

Fatigue (franz. für Müdigkeit, Abgeschlagenheit), im Deutschen auch Tumor-Erschöpfungssyndrom genannt, tritt bei nahezu allen Krebspatienten im Laufe der Therapie auf [132]. In der im Rahmen dieses Projektes durchgeführten Basiserhebung trat Fatigue bei 92 % der Patienten auf (s. Kap. 4.2.2). Es handelt sich um einen Symptomenkomplex, bei dem vor allem körperliche und emotionale Müdigkeit, Erschöpfung und Kraftlosigkeit im Vordergrund stehen, die weit über das normale Maß hinausgehen, nicht durch Anstrengung bedingt sind und sich durch körperliche Erholung nicht bessern. Die Müdigkeit nimmt im Laufe der Therapie stetig zu, kann bis zu drei Monate nach Therapieende anhalten und schränkt die Lebensqualität der Betroffenen stark ein. Im Gegensatz zu anderen Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen wird Fatigue oft nicht erkannt, als „normal“ angesehen und selten behandelt [132]. Zur Sensibilisierung von Arzt und Patient für die Problematik und zur Verbesserung der Betreuung betroffener Patienten wurde das Betreuungsmodul *Fatigue* entwickelt (s. Anhang A4).

Analog zu den anderen Modulen wurde ein Algorithmus entwickelt, welcher den Betreuungsprozess gemäß den evidenzbasierten Empfehlungen sowie die für den jeweiligen Prozessschritt verantwortlichen Berufsgruppen darstellte. Den ersten Schritt bildete hierbei die umfangreiche Schulung und Aufklärung der Patienten und das regelmäßige Screening auf Erschöpfung und Müdigkeit mit Hilfe einer numerischen Analogskala (NAS). Ab einem Wert von 4 auf der NAS sollten die Patienten auf mögliche Ursachen untersucht und diese entsprechend behandelt werden. Konnte keine Ursache festgestellt werden bzw. verbesserten sich die Symptome nach Behandlung dieser nicht, so standen nicht-pharmakologische Therapien an erster Stelle. Dazu gehörten beispielsweise eine Aktivitätssteigerung durch körperliches Training und psychosoziale Interventionen. Als Mittel der letzten Wahl stand noch die Möglichkeit einer pharmakologischen Therapie mit Psychostimulantien zur Verfügung. Die evidenzbasierten Empfehlungen basierten hauptsächlich auf der aktuellen Praxis-Leitlinie zur Fatigue des NCCN [133]. Ein Schwerpunkt der Empfehlungen war die Suche nach möglichen Ursachen einer Fatigue, da diese sehr vielfältig sein können und

nicht immer offensichtlich sind. Des Weiteren wurde der Fokus auf mögliche nicht-medikamentöse Maßnahmen gerichtet, da die medikamentösen Therapiemöglichkeiten nur sehr eingeschränkt sind. In der Patienteninformationsbroschüre wurde zunächst die Bedeutung von Fatigue sowie mögliche Ursachen und Symptome genauer erläutert. Im Folgenden wurden Tipps und Hinweise zum richtigen Verhalten bei Auftreten von Fatigue gegeben, die den Patienten die Bewältigung des Alltags erleichtern sollten. Als weitere Unterstützung war ein Tagesplan mit verschiedenen alltäglichen Tätigkeiten integriert. Dieser erlaubte den Patienten zu dokumentieren, zu welchen Tageszeitpunkten bestimmte Tätigkeiten besonders leicht oder schwer fielen, sodass der Alltag entsprechend geplant werden konnte.

Das vollständige Betreuungsmodul *Fatigue* ist in Anhang A4 abgebildet.

3.1.5 Schmerz

Bis zu drei Viertel aller Krebspatienten mit antineoplastischer Therapie leiden unter Schmerzen. Vor allem im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind Schmerzen sehr häufig [134, 135]. In der Basiserhebung gaben 53 % der Krebspatienten an, unter Schmerzen zu leiden (s. Kap. 4.2.2). Unbehandelte Schmerzen sind für Betroffene extrem belastend, beeinträchtigen die Lebensqualität stark und sollten umgehend therapiert werden. Neben der Unterteilung in nozizeptiven und neuropathischen Schmerz, können in der Onkologie außerdem folgende Schmerzkategorien unterschieden werden: tumorbedingte Schmerzen (z.B. Metastasenschmerzen in der Wirbelsäule), therapiebedingte Schmerzen (z.B. Polyneuropathie-Schmerz), tumorassoziierte Schmerzen und tumor-/therapie-unabhängige Schmerzen (z.B. Migräne) [136].

Das Betreuungsmodul *Schmerz* wurde entwickelt, um eine wirksame Schmerztherapie durch eine optimal eingestellte Schmerzmedikation zu gewährleisten (s. Anhang A5). Im Betreuungsalgorithmus waren die Behandlungsschritte übersichtlich dargestellt und einzelnen Berufsgruppen zugeordnet. Der Fokus lag hier auf der Bewertung der Schmerzen durch den Patienten selbst mit Hilfe einer NAS. Darauf basierend wurden eine ausführliche Schmerzanamnese sowie eine medikamentöse Therapie gemäß den evidenzbasierten Empfehlungen und eine regelmäßige Reevaluation der Schmerzen empfohlen. Die evidenzbasierten Empfehlungen enthielten einen Behandlungsalgorithmus für Schmerzen, basierend auf dem WHO-Stufenplan zur Schmerztherapie und der aktuellen Leitlinie der ESMO zur Behandlung krebsschmerzbedingter

Schmerzen [137, 138]. Ausgehend von der Selbsteinschätzung durch den Patienten mit Hilfe der NAS wurden verschiedene Analgetika und Klassen von Analgetika sowie deren Kombinationen zur Therapie empfohlen. Unterschieden wurde außerdem zwischen neuropathischen und nozizeptiven Schmerzen und der Behandlung von persistierenden bzw. Durchbruchschmerzen. Die evidenzbasierten Empfehlungen erläuterten außerdem noch einmal das Schmerz-Screening und die Behandlung Opioid-spezifischer Nebenwirkungen, unterstützten bei der Umrechnung von Äquivalenzdosierungen innerhalb der Substanzklasse der Opiode, nannten Koanalgetika und gingen auf mögliche nicht-medikamentöse Maßnahmen ein.

Die Patienteninformationsbroschüre zum Thema tumorbedingter Schmerz enthielt eine allgemeine Einleitung zum Thema Schmerz sowie deren Behandlungsmöglichkeiten, Links zu weiterführender Literatur und ein Schmerztagebuch. In diesem konnten Patienten die Intensität der Schmerzen für jeden Wochentag, eingenommene Dauer- und Bedarfsmedikation sowie weitere Beschwerden und evtl. Nebenwirkungen dokumentieren. Dies sollte Arzt und Apotheker eine einfache Nachverfolgung der Symptomatik ermöglichen und der optimalen Einstellung der Therapie dienen.

Das vollständige Betreuungsmodul *Schmerz* ist in Anhang A5 abgebildet.

3.1.6 Mangelernährung

Das Betreuungsmodul Mangelernährung wurde im Rahmen einer an dieses Projekt angeschlossenen Masterarbeit mit dem Titel „Entwicklung und Evaluation einer Ernährungsintervention in der Tumorambulanz“ von Müssemeier entwickelt und evaluiert [139].

Die Prävalenz einer Mangelernährung bei Patienten im Krankenhaus im Allgemeinen kann bis zu 50 % betragen. Daten für Krebspatienten in Deutschland zeigen einen Anteil von mangelernährten Patienten von bis zu 38 % [140, 141]. Patienten mit einer tumorassoziierten Mangelernährung sprechen schlechter auf eine Therapie an und haben eine verminderte Überlebensprognose. Weiterhin vertragen diese Patienten eine Chemotherapie schlechter und ihre Lebensqualität ist dementsprechend vermindert [141–143]. Hinzu kommt, dass eine Mangelernährung bei bis zu über 50 % der betroffenen Patienten nicht erkannt wird [144].

Der Aufbau des Moduls zur Optimierung des Screenings und der Behandlung einer Mangelernährung entspricht dem Aufbau der anderen Betreuungsmodule. Detaillierte Informationen zum Aufbau sind in der Masterarbeit von Müssemeier beschrieben [139].

3.1.7 Qualitätszirkel

Die beschriebenen Module wurden auf Basis von Primär-, Sekundär- und Tertiärliteratur, Erfahrungen aus vorausgegangenen Projekten sowie anhand theoretischer Überlegungen entwickelt. Um die Module an die Abläufe der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses anzupassen und die Praxistauglichkeit zu gewährleisten, wurde ein Qualitätszirkel gebildet. Dieser bestand neben dem Autor dieser Arbeit aus einer Onkologin und einer Pflegekraft aus der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses sowie einer Apothekerin aus der krankenhausversorgenden Kronen-Apotheke Marxen in Wesseling. Mit Ausnahme des Autors dieser Arbeit waren alle Mitglieder des Qualitätszirkels später an der Ausführung des Best-Practice-Modells beteiligt. In mehreren ca. einstündigen Sitzungen wurde jeweils ein Modul vorgestellt, Verbesserungsvorschläge von Seiten der beteiligten Berufsgruppen diskutiert und ggf. aufgenommen. Zwischen Februar und Juli 2012 fanden insgesamt fünf Sitzungen statt, in denen das Modell allgemein sowie die einzelnen Module für Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerz besprochen wurden.

3.2 Validierung des deutschen PRO-CTCAE-Fragebogens

3.2.1 Kernfragebogen

Die vom NCI entwickelten 124 Items der PRO-Version der CTCAE wurden von einer Schweizer Arbeitsgruppe ins Deutsche übersetzt und linguistisch validiert. Dies geschah durch mehrere Übersetzungsschritte ins Deutsche und zurück ins Englische sowie durch die Durchführung von semistrukturierten Interviews mit Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und durch Expertenbefragungen. Details des Übersetzungs- und Anpassungsprozesses wurden von Kirsch et al. beschrieben [109].

Im Rahmen einer an dieses Projekt angeschlossenen Masterarbeit mit dem Titel „Validation of the German Patient-Reported Outcomes Version of the Common

Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)“ von Hagelstein sollte ein Teil der deutschen PRO-CTCAE-Items im Hinblick auf psychometrische Kriterien validiert werden, um sie später als Erhebungsinstrument für die Studie zur Evaluation des Best-Practice-Modells nutzen zu können [145]. In enger Zusammenarbeit mit dem NCI wurden insgesamt 31 Items für die Anpassung und spätere Validierung ausgewählt. Die einzelnen ausgewählten Items sind in Tab. 3-1 aufgelistet.

Tab. 3-1: *Items des PRO-CTCAE-Kernfragebogens*

Symptom	Anzahl Items	Abgefragte Dimension
Übelkeit	2	Häufigkeit, Stärke
Erbrechen	2	Häufigkeit, Stärke
Schmerzen	3	Häufigkeit, Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Verstopfung	1	Stärke
Durchfall	1	Häufigkeit
Appetitmangel	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Schluckbeschwerden	1	Stärke
Mundtrockenheit	1	Stärke
Wunde oder offene Stellen im Mund oder Hals (Mukositis)	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Dyspnoe	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Fatigue	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Konzentrationsprobleme	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Schlafprobleme	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Angst	3	Häufigkeit, Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Traurigkeit	3	Häufigkeit, Stärke, Beeinträchtigung im Alltag

Die ausgewählten Items bilden eine Art Kernausswahl aller PRO-CTCAE-Items, welche die häufigsten Symptome und unerwünschten Ereignisse einer Tumorthherapie abdecken. Diese Auswahl entspricht mit Ausnahme der sensorischen Neuropathie auch einem kürzlich veröffentlichten empfohlenen Kernsatz an patientenberichteten Symptomen, die in onkologischen Studien erhoben werden sollten [146]. Auch alle für die spätere Evaluation des Modells notwendigen Items wurden damit abgedeckt.

3.2.2 Validierungsstudie

Die Validierungsstudie wurde in zehn verschiedenen onkologischen Zentren in Deutschland und Österreich durchgeführt. Darunter befanden sich fünf kombinierte ambulante und stationäre Zentren, zwei ambulante Zentren, zwei onkologische Praxen und eine öffentliche Apotheke. Geeignete Patienten für die Validierungsstudie wurden direkt vom jeweiligen Personal in den Zentren rekrutiert und mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Diagnose einer Krebserkrankung,
- Erhalt einer Chemotherapie,
- sprachliche, körperliche und mentale Fähigkeit, die Fragebogen selbstständig auszufüllen und
- die schriftliche Einwilligung.

Ausschlusskriterien waren ungenügende Kenntnisse der deutschen Sprache sowie signifikante kognitive Beeinträchtigungen.

Die 31 PRO-CTCAE-Kernitems wurden in einem einheitlichen Patientenfragebogen zusammengefasst. Zur Validierung des PRO-CTCAE-Fragebogens wurden zusätzlich der krebsspezifische Lebensqualitätsfragebogen *Quality of Life Questionnaire - Core 30* (QLQ-C30), Version 3.0 der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (s. Kap. 3.4.5.2) [147], der Mukositis-Fragebogen *Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ)* [145] und ein Fragebogen zu sozio-demografischen Daten [145] genutzt. Die Fragebogen wurden zusammen mit einem Einleitungsschreiben und einer Einwilligungserklärung an die teilnehmenden Zentren verschickt und dort vom Personal anonym an infrage kommende onkologische Patienten verteilt. Die Einwilligungserklärung wurde von den Patienten unterschrieben und in einem separaten Rückumschlag an die Klinische Pharmazie der Universität Bonn geschickt.

Die ausgefüllten Fragebogen wurden vom jeweiligen Studienzentrum gesammelt und anonym zurückgeschickt.

Die Validierungsstudie erhielt unter der laufenden Nummer 249/12 ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Die vollständigen Patientenfragebogen inklusive PRO-CTCAE-Kernfragebogen und OMDQ sind in der Masterarbeit von Hagelstein zu finden [145].

3.2.3 Datenanalyse

Die Methodik der Datenanalyse wird im folgenden Abschnitt im Sinne einer Zusammenfassung erläutert. Detaillierte Angaben zum methodischen Vorgehen bei der Validierung sowie zu genutzter und weiterführender Literatur sind in der Masterarbeit von Hagelstein zu finden [145].

Itemqualität

Zur Validierung des PRO-CTCAE-Fragebogens wurden die Qualität der einzelnen Items sowie die psychometrischen Kriterien der Symptomskalen analysiert. Die Itemqualität wurde in Bezug auf die Rohdatenverteilung, die Itemschwierigkeit, die Dimensionalität, den Diskriminierungsindex und die Homogenität evaluiert. Die Analyse der Rohdatenverteilung beinhaltete den Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und die Untersuchung der Häufigkeitsverteilung mit Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Schiefe und Kurtosis. Die Itemschwierigkeit ist definiert als der Anteil an Personen, die ein Item bejahen, und wurde zur Identifizierung von Boden- und Deckeneffekten bestimmt. Der Diskriminierungsindex gibt an, wie indikativ jedes Item für die jeweilige Symptomskala ist. Die Homogenität bestimmt die Inter-Item-Korrelation aller Items einer Symptomskala. Zur Testung, ob bei hoher Homogenität der Items auch eine Redundanz einzelner Items vorlag, wurde außerdem der Test nach Bowker durchgeführt und das gewichtete Kappa berechnet. Die Dimensionalität wurde durch eine explorative Faktorenanalyse analysiert. Dabei wurde als Methode die Hauptkomponentenanalyse mit Varimaxrotation angewendet. Die berechneten Hauptkomponenten repräsentieren dabei die inhaltlichen Gemeinsamkeiten der einzelnen Items.

Psychometrische Kriterien

Psychometrische Kriterien waren die Reliabilität und die Validität. Die **Reliabilität** wurde in Form von *Cronbach's Alpha* als Maßzahl für die interne Konsistenz für jede Skala des PRO-CTCAE-Fragebogens separat berechnet [148]. Die Validität wurde bestimmt als Konstruktvalidität mit Hilfe einer Multitrait-Multimethod Matrix (MTMM) nach Campbell und Fiske [149] und als Kriteriumsvalidität mit Hilfe der Unterteilung der Patienten in bekannte Gruppen.

Für die **Konstruktvalidität** wurde eine Korrelationsmatrix erstellt, in der die Symptomskalen (Item-Cluster) der drei genutzten Fragebogen, welche ein Symptom oder Symptomenkomplex darstellen, miteinander korreliert wurden. Dabei wurden alle Korrelationen als Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die *konvergente Validität* wird durch die Korrelation gleicher Symptomskalen (monotrait) verschiedener Fragebogen (heteromethod) bestimmt. Die sogenannte Monotrait-Heteromethod (MTHM)-Korrelation sollte so hoch wie möglich sein. Der Durchschnitt aller MTHM-Korrelationen gilt als Maß für die konvergente Validität. Die *diskriminante Validität* wird durch die Korrelation unterschiedlicher Symptomskalen (heterotrait) desselben Fragebogens (monomethod) ermittelt. Die entsprechenden Heterotrait-Monomethod (HTMM)-Korrelationskoeffizienten sollten kleiner als die der MTHM-Korrelation sein. Die kleinsten Werte sollten die Korrelationen unterschiedlicher Symptomskalen (heterotrait) und unterschiedlicher Fragebogen (heteromethod), die sogenannten Heterotrait-Heteromethod (HTHM)-Korrelationen aufweisen. Als letztes Kriterium sollten schließlich die HTMM- und HTHM-Korrelationen ein ähnliches Muster aufweisen.

Für die **Kriteriumsvalidität** wurden die Patienten u.a. entsprechend der Bewertung ihrer Lebensqualität mit Hilfe der NAS des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in zwei Gruppen mit einer Lebensqualität ≤ 4 bzw. >4 eingeteilt. Es wurde erwartet, dass Patienten mit einer geringeren Lebensqualität (≤ 4) im Durchschnitt eine höhere Symptomlast haben als Patienten mit einer höheren Lebensqualität (>4).

Um das Problem des multiplen Testens aufgrund der Durchführung einer Vielzahl von Signifikanztests vor allem innerhalb der MTMM-Analyse zu adressieren, wurde eine p-Wert-Adjustierung nach der Benjamini-Hochberg-Methode angewendet. Die Analyse sämtlicher erhobener Daten wurde mit Hilfe der Software IBM® SPSS Statistics für Windows, Version 22.0 (IBM Corporation, New York, USA), und Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) durchgeführt.

3.3 Basiserhebung

Im Vorfeld der eigentlichen Evaluationsstudie wurde eine Basiserhebung in Form einer Querschnittsstudie im Johanniter-Krankenhaus Bonn durchgeführt. Ziel war die Erhebung der Symptomlast bei Krebspatienten der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn sowie die Erprobung des für die Evaluationsstudie validierten PRO-CTCAE-Fragebogens.

Die Basiserhebung erhielt unter der laufenden Nummer 013/12 ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

3.3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Für die Querschnittsstudie wurden drei aufeinanderfolgende Erhebungen im Abstand von jeweils vier Wochen bei unterschiedlichen Stichproben von Krebspatienten durchgeführt. Es wurden sowohl ambulante als auch stationäre Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, Krankheitsstadien und Chemotherapie-Regimen befragt. Einschlusskriterien waren eine systemische Therapie zur Behandlung einer Krebserkrankung, ein Mindestalter von 18 Jahren, die Kenntnis der deutschen Sprache sowie die schriftliche Einwilligung des Patienten. Erkrankungen, die es ausschlossen, dass der Patient die Aufklärung zu Art und Inhalt der Studie verstand sowie die Fragebogen eigenständig ausfüllen konnte (z.B. Morbus Alzheimer), waren Ausschlusskriterien.

3.3.2 Messinstrumente und Datenerhebung

Ziel der Querschnittsstudie war die Erhebung des Auftretens schwerwiegender Toxizität aus Sicht des Patienten. Dazu wurde einerseits die zuvor validierte deutsche Version des PRO-CTCAE-Fragebogens des NCI (s. Kap. 3.4.5.1 und Anhang C1) und andererseits der krebsspezifische Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 [147] (s. Kap. 3.4.5.2 und Anhang C2) eingesetzt. Aufgrund der zeitlichen Überschneidung mit der Validierungsstudie war der PRO-CTCAE-Fragebogen zum Zeitpunkt der ersten Erhebung noch nicht verfügbar. In der ersten Erhebung wurde somit nur der Lebensqualitätsfragebogen QLQ-C30 zur Messung der Symptomlast eingesetzt. In der zweiten und dritten Erhebung konnte auch die validierte Version des PRO-CTCAE-

Fragebogens eingesetzt werden. Zusätzlich wurden mit Hilfe eines allgemeinen Dokumentationsbogens zu allen Zeitpunkten demographische Daten der Patienten erhoben (s. Anhang C5).

Die in Frage kommenden Patienten wurden durch den Autor dieser Arbeit auf der jeweiligen Station des Johanniter-Krankenhauses angesprochen und über die Erhebung aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung des Patienten (s. Anhang B1) wurden die Fragebogen ausgeteilt und nach erfolgter Ausfüllung durch den Patienten wieder eingesammelt. Parallel wurden patientenrelevante Daten wie Geschlecht und Alter des Patienten, Diagnose, Datum der Erstdiagnose und die verordnete Therapie aus der Patientenakte entnommen.

Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden explorativ untersucht und deskriptiv mit Hilfe der Software Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) ausgewertet. Mittelwert und Median als Lagemaße sowie Standardabweichung (SA), Interquartilsabstand (IQA) und die Spannweite als Streumaße wurden zur Charakterisierung der Daten genutzt. Häufigkeiten für das Auftreten von Symptomen unterschiedlicher PRO-CTCAE-Scores wurden absolut und relativ berechnet. Bei Symptomskalen mit mehreren Items wurde jeweils der höchste vom Patienten dokumentierte Wert aller zugehörigen Items zur Abschätzung des Scores herangezogen. Zur grafischen Darstellung der Daten in Form von Säulendiagrammen wurde die Software GraphPad PRISM®, Version 5.01 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA) verwendet. Neben der Datenauswertung für alle Patienten wurde eine getrennte Auswertung für ambulante Patienten mit soliden Tumoren durchgeführt. Diese Subpopulation entsprach den Einschlusskriterien der späteren randomisierten Evaluationsstudie (s. Kap 3.4.2).

3.4 Evaluation des Best-Practice-Modells

Das unter 3.1 beschriebene Best-Practice-Modell wurde nach der Implementierung in den Arbeitsablauf einer onkologischen Ambulanz in Bezug auf Machbarkeit und Nutzen zur Verbesserung der AMTS evaluiert. Insbesondere sollte untersucht werden, ob die Symptomlast der Patienten unter Chemotherapie durch Implementierung des

Modells reduziert werden kann. Des Weiteren sollten Daten zum Einfluss des Modells auf die Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten erhoben werden.

Zu diesem Zweck wurde eine prospektive, randomisierte, zweiarmige Interventionsstudie durchgeführt. Rechtlich wurde die Studie jedoch unter Beachtung von § 4, 40, und 67 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Empfehlungen des BfArM und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) von Juli 2010 als Anwendungsbeobachtung eingestuft [150]. Alle eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend der klinischen Routine behandelt. Die ärztliche Entscheidung bezüglich Diagnose und Therapie wurde durch das Studienprotokoll nicht beeinflusst.

Die Evaluationsstudie erhielt unter der laufenden Nummer 250/12 ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

3.4.1 Studiendesign

Die randomisierte, zweiarmige Studie zur Evaluation des Best-Practice-Modells wurde monozentrisch in der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses Bonn durchgeführt. Dabei wurden zwei Gruppen von Patienten verglichen:

- die „**Kontrollgruppe**“, in der die Endpunkte ohne zusätzliche Anwendung der multiprofessionellen Betreuungsmodule erhoben wurden, und
- die „**Interventionsgruppe**“, in der das „Best-Practice-Modell“ zur Anwendung kam (s. Abb. 3-1).

Durch das Parallelgruppendesign sollte der Einfluss zeitlicher Effekte eliminiert werden. So konnte ein möglicher Unterschied in den erhobenen Endpunkten zwischen den beiden Gruppen mit der angewendeten Intervention in Beziehung gesetzt werden. Die Randomisierung wurde durch einen Wissenschaftlichen Mitarbeiter der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn durchgeführt. Es handelte sich um eine Blockrandomisierung mit variabler Blocklänge von vier bis acht Patienten pro Block, für welche die frei verfügbare Programmiersprache und Software zur statistischen Auswertung „R“ (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) genutzt wurde [151, 152]. Der für die Randomisierung verantwortliche Wissenschaftliche Mitarbeiter war nicht an der Entwicklung, Planung oder Durchführung der Studie beteiligt.

Patienten der Kontrollgruppe erfuhren während ihrer Studienteilnahme die übliche Standardbehandlung und -betreuung durch Ärzte und Krankenschwestern der onkologischen Ambulanz. Apotheker waren in die Betreuung nicht integriert. Lediglich durch die regelmäßige Endpunkterhebung mit Hilfe von Fragebogen (s. Kap. 3.4.5) unterschied sich die Betreuung der Patienten der Kontrollgruppe im Vergleich zu anderen Patienten. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden im Rahmen des Best-Practice-Modells durch ein multiprofessionelles Team, bestehend aus einer Ärztin, einer Krankenschwester und einer Apothekerin, betreut. Der detaillierte Ablauf der Betreuung in der Interventionsgruppe wird in Kap. 3.4.4 beschrieben. Die Studiendauer betrug pro Patient maximal fünf Chemotherapiezyklen. Patienten mit Therapieregimen, die weniger Zyklen beinhalten, wurden entsprechend kürzer betreut und beobachtet. Die übliche Zykluslänge betrug drei Wochen. Aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime ergaben sich jedoch Therapiezyklen von zwei bis zu sechs Wochen.

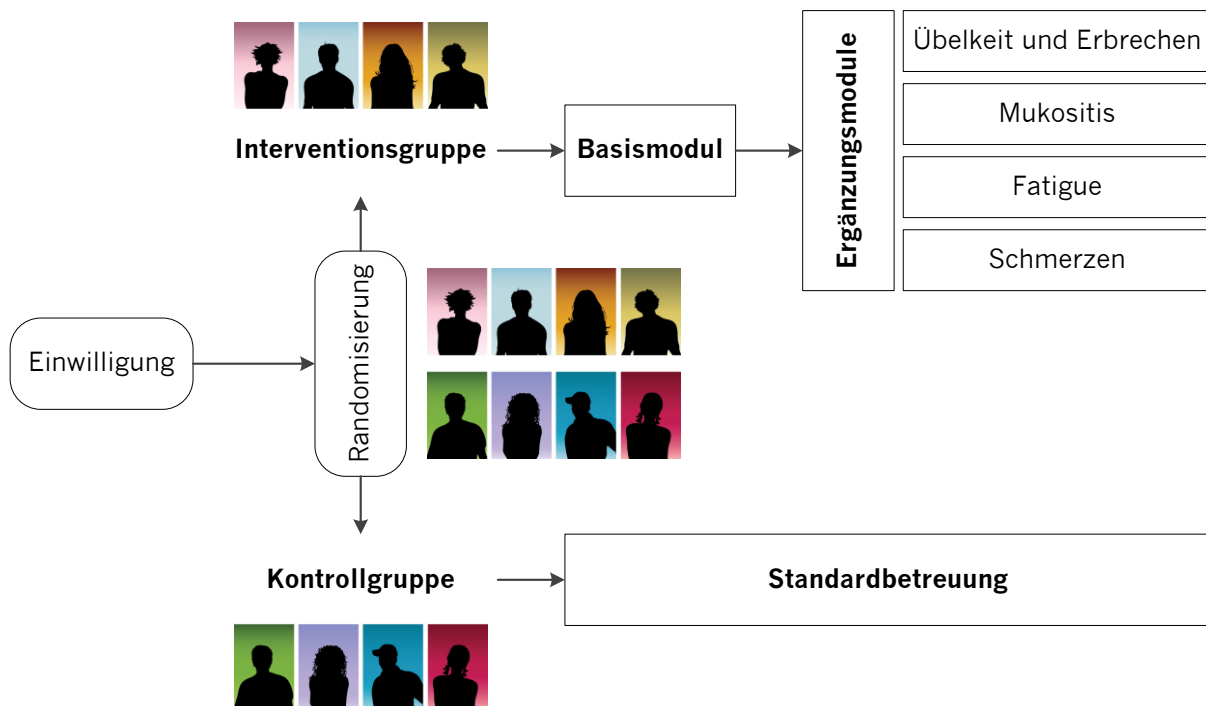


Abb. 3-1: Studiendesign

3.4.2 Patientenauswahl und Rekrutierung

Die Zielpopulation dieser Studie bildeten ambulante Krebspatienten mit Chemotherapie.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Diagnose eines soliden Tumors
- Ambulante Tumorbehandlung des Patienten mit Chemotherapie in der onkologischen Ambulanz der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn
- Mindestalter 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung des Patienten (s. Anhang B3)
- Ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Erkrankungen, die es ausschließen, dass der Patient die Aufklärung zu Art und Inhalt der Studie versteht und die ausschließen, dass die Fragebogen richtig verstanden und eigenständig ausgefüllt werden können (z.B. Morbus Alzheimer)
- Die Absicht, in der nächsten Zeit den Behandlungsort zu wechseln

Im Sinne der Versorgungsforschung wurden die Einschlusskriterien so breit wie möglich definiert und die Ausschlusskriterien auf ein Minimum reduziert, um eine möglichst breit aufgestellte, heterogene Patientenkohorte zu erhalten, die einen großen Teil der tatsächlichen Patientenpopulation im Hinblick auf Tumorentität, Chemotherapieregime, Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen und Komedikation widerspiegelt. So sollte das Modell unter realen Praxisbedingungen evaluiert und die externe Validität der Ergebnisse erhöht werden.

Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden vom Autor dieser Arbeit in der onkologischen Ambulanz angesprochen und über das geplante Projekt aufgeklärt. Die Patienten bekamen daraufhin eine schriftliche Patienteninformation ausgehändigt (s. Anhang B4). Nach Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligungserklärung (s. Anhang B3) wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Mittels Vergabe einer zufällig generierten, sechsstelligen Patientennummer an jeden Patienten wurden sämtliche Daten pseudonymisiert. Sechs Monate nach Beendigung

der Datensammlung wurde der Schlüssel zur Zuordnung von Patient zu Patientenummer vernichtet und somit eine endgültige Anonymisierung erreicht.

3.4.3 Fallzahlplanung

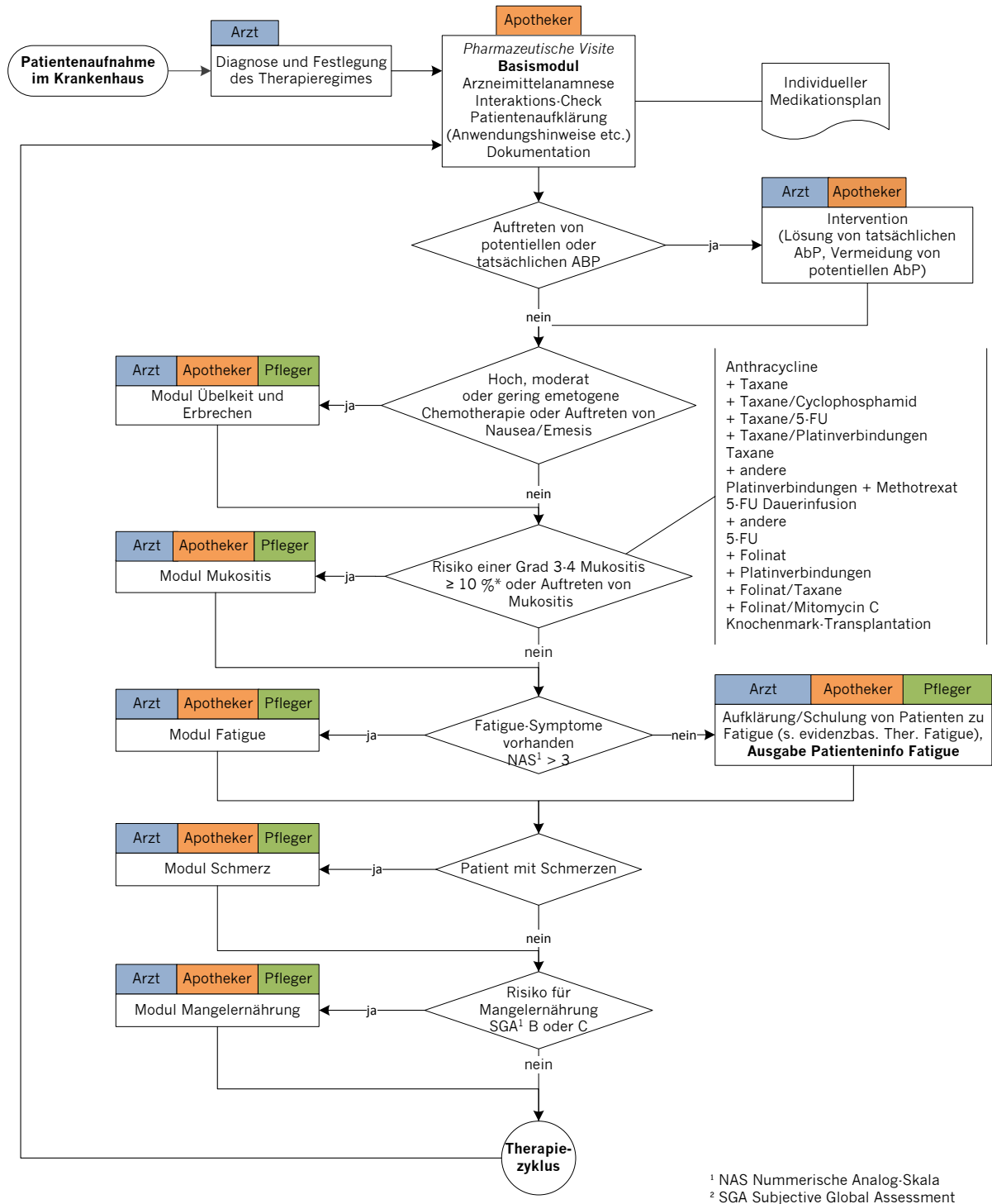
Da es sich bei dem entwickelten Best-Practice-Modell um ein völlig neues Betreuungskonzept mit Beteiligung von Apothekern handelt, lagen keine Literaturdaten zum erwarteten Effekt auf die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen eines PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei ambulanten Krebspatienten vor. Erste Erkenntnisse dazu sollten im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnen werden. Aus diesem Grund war eine statistische Fallzahlplanung nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Patientenaufkommens in der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses, der Aufnahmefrequenz neuer Patienten und einer Teilnahmequote von ca. 80 % unter den in Frage kommenden Patienten wurde eine Rekrutierungsrate von einem Patienten pro Woche abgeschätzt. Um die Dauer der Studie in einem adäquaten Rahmen zu halten, wurde die Gesamtfallzahl auf 50 Patienten festgelegt, was einer Zahl von 25 Patienten je Gruppe entspricht.

3.4.4 Studienablauf

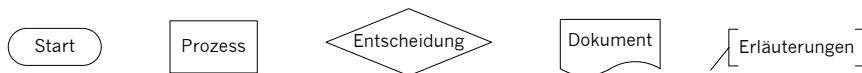
Nach Studieneinschluss und Randomisierung wurde mit jedem Patienten beider Gruppen durch den Autor dieser Arbeit ein Aufnahmegespräch geführt. In diesem wurden die notwendigen Basisdaten erhoben (s. Kap. 3.4.5.4). Mit Ausnahme der Endpunkterhebung war dies für die Patienten der Kontrollgruppe der einzige Kontakt mit dem Studienpersonal außerhalb der Routineversorgung in der onkologischen Ambulanz.

Patienten der Interventionsgruppe

Patienten der Interventionsgruppe wurden über die gesamte Studiendauer von einem multiprofessionellen Team aus einer Onkologin und einer Krankenschwester der onkologischen Ambulanz sowie einer Apothekerin der krankenhausversorgenden Kronen-Apotheke Marxen aus Wesseling betreut. Der generelle Betreuungsablauf für die Patienten ist in Abb. 3-2 dargestellt.



Legende



* Sonis et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. Cancer 2004;100:1995-2025

Abb. 3-2: Allgemeiner Betreuungsalgorithmus für die Patienten der Interventionsgruppe

Nach dem Aufnahmegespräch wurden die demographischen und krankheitsbezogenen Daten der Patienten der Interventionsgruppe durch den Autor dieser Arbeit an die verantwortliche Apothekerin für das multiprofessionelle Medikationsmanagement weitergeleitet. Das Studienprotokoll sah für jeden Patienten der Interventionsgruppe nach Studieneinschluss die Durchführung der Maßnahmen des Basisbetreuungsmoduls durch die Apothekerin vor (s. Kap. 3.1.1). Im Folgenden sollte das Basisbetreuungsmodul bei jedem Patienten einmal pro Zyklus für maximal fünf Zyklen durch die Apothekerin durchgeführt werden. Die Ergebnisse des Medikationsmanagements bezüglich identifizierter Symptome, gefundener Interaktionen, relevanter Gesprächsinhalte und sonstiger Anmerkungen sowie der schriftliche Medikationsplan (s. Anhang B6) wurden per vorgefertigtem Faxformular (s. Anhang B5) durch die Apothekerin an die Ärztin und Krankenschwester der onkologischen Ambulanz weitergeleitet. Nach schriftlicher Bestätigung der Kenntnisnahme durch die Ärztin und die mögliche Ergänzung von Therapieänderungen o.ä. wurde eine Kopie des Faxformulars an die Apothekerin zurückgesendet und das Original in der Patientenakte hinterlegt. Eine Kopie des Medikationsplans verblieb ebenfalls in der Akte, während das Original an den Patienten weitergegeben wurde.

Wurde während der regelmäßigen Ausführung des Basisbetreuungsmoduls festgestellt, dass die Voraussetzung für die Initiierung eines oder mehrerer weiterer Betreuungsmodule gegeben war, so wurden diese durch die Apothekerin eingeleitet und die entsprechende Intervention durchgeführt (s. Kap. 3.1.2 bis 3.1.5). Dies wurde ebenfalls auf dem Faxformular dokumentiert. Die Betreuungsmodule konnten jedoch auch zu jeder Zeit von der betreuenden Ärztin oder Krankenschwester initiiert werden.

Die modulare Betreuung der Patienten endete spätestens nach dem fünften Chemotherapiezyklus für alle Patienten.

3.4.5 Endpunkterhebung und Messinstrumente

Primärer Endpunkt dieser Studie war die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 während der ersten fünf Zyklen der Chemotherapie.

Sekundäre Endpunkte waren:

- der Anteil an Patienten je Gruppe mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4,
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sowie
- die Zufriedenheit der Patienten mit der Information zur Krebsbehandlung.

Außer der Patientenzufriedenheit wurden sämtliche Endpunkte nach Patienteneinschluss sowie einmal pro Zyklus, am ersten Tag eines neuen Zyklus, retrospektiv für den vorangegangenen Zyklus, erhoben. Die Patientenzufriedenheit wurde nach Studieneinschluss sowie am ersten Tag des letzten Zyklus des Patienten, spätestens jedoch am ersten Tag des sechsten Zyklus, erhoben (s. Abb. 3-3).

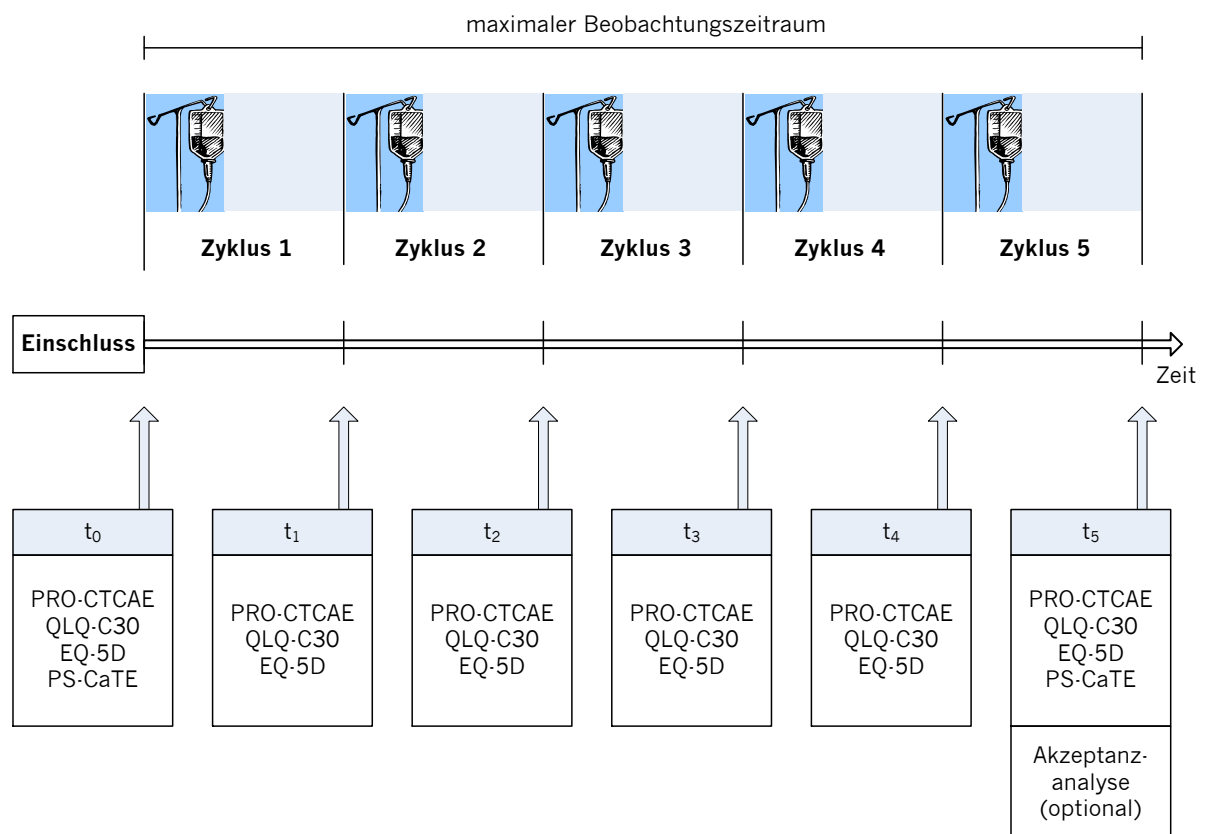


Abb. 3-3: Endpunkterhebung

3.4.5.1 Patientenberichtete Toxizität

Das Auftreten von Toxizität wurde mit Hilfe des ins Deutsche übersetzten und validierten Fragebogens der vom NCI entwickelten PRO-CTCAE erhoben. Der validierte

PRO-CTCAE-Kernfragebogen wurde für die Evaluationsstudie von 31 Items auf 19 Items gekürzt, die insgesamt 11 Symptomskalen bilden. Der reduzierte Fragebogen wurde als Messinstrument zur subjektiven Erfassung der relevanten Symptome eingesetzt (s. Anhang C1). Die Fragen beziehen sich auf bis zu drei unterschiedliche Dimensionen der Symptome:

- die Häufigkeit des Symptoms,
- die Stärke des Symptoms und
- den Einfluss des Symptoms auf die täglichen Aktivitäten.

Der Aufbau des PRO-CTCAE-Fragebogens bezüglich abgefragter Symptome und integrierter Items ist in Tab. 3-2 dargestellt.

Tab. 3-2: *Aufbau des PRO-CTCAE-Fragebogens*

Skala	Anzahl Items	Abgefragte Dimension
Schwierigkeiten beim Schlucken	1	Stärke
Mundtrockenheit	1	Stärke
Wunde oder offene Stellen im Mund oder Hals (Mukositis)	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Schmerzen	3	Häufigkeit, Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Appetitmangel	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Verstopfung	1	Stärke
Durchfall	1	Häufigkeit
Übelkeit	2	Häufigkeit, Stärke
Erbrechen	2	Häufigkeit, Stärke
Schlafprobleme	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag
Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie (Fatigue)	2	Stärke, Beeinträchtigung im Alltag

Die Einstufung durch die Patienten findet in Form einer 5-Punkt-Likert-Skala von *gar nicht* (0) bis *sehr* (4) bzw. von *nie* (0) bis *fast immer* (4) statt, dabei bezieht sich die Antwort immer auf die vergangenen sieben Tage.

Eine Berechnung von Scores (Skalenwerten) für Symptomskalen mit mehreren Items, wie beispielsweise Schmerz oder Fatigue, ist durch das NCI nicht vorgesehen. Für die Auswertung des primären und sekundären Endpunktes wurde bei Symptomskalen mit mehreren Items jeweils der höchste vom Patienten dokumentierte Wert aller zugehörigen Items herangezogen. Für die Bestimmung des PRO-CTCAE-Scores für Schmerzen wurde beispielsweise der höchste vom Patient angegebene Wert aller drei Schmerz-Items zu den Dimensionen Häufigkeit, Stärke und Beeinträchtigung im Alltag betrachtet.

Die Erfassung von Symptomen mit Hilfe des PRO-CTCAE-Fragebogens wurde nach Einschluss des Patienten (t_0) sowie zu Beginn jedes neuen Chemotherapiezyklus bis zum fünften Zyklus ($t_1 - t_5$) durchgeführt (s. Abb. 3-3).

3.4.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit der deutschsprachigen Version des krebsspezifischen Fragebogens QLQ-C30, Version 3.0, der EORTC erhoben (s. Anhang C2) [147]. Hierbei handelt es sich um einen validierten Fragebogen, der speziell auf die Umstände onkologischer Patienten ausgerichtet ist. Der Fragebogen besteht aus fünf Funktionsskalen, neun Symptomskalen und einer Skala zu Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität und enthält insgesamt 30 Items. Für die Funktions- und Symptomskalen können die Patienten die Fragen auf einer 4-Punkt-Likert-Skala von *überhaupt nicht* (1) bis *sehr* (4) beantworten. Die beiden Fragen der Skala zu Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität werden auf einer 7-Punkt-Skala von *sehr schlecht* (1) bis *ausgezeichnet* (7) beantwortet. Tab. 3-3 zeigt den Aufbau und die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens.

Zur Berechnung der Scores für die einzelnen Skalen wurde zunächst der Rohwert (Raw Score - RS) als Mittelwert aller zu einer Skala gehörenden Items gebildet (s. Gleichung 3-1). Im Anschluss wurden die Rohwerte linear transformiert, so dass sich Werte von 0 bis 100 ergeben (s. hierzu Gleichung 3-2, 3-3 und 3-4). Hohe Werte bedeuten dabei ein höheres (besseres) Funktionsniveau, einen besseren Wert für Gesamt-

gesundheitszustand/Lebensqualität und eine höhere (schlechtere) Symptomstärke. Die *range* bezeichnet dabei die Differenz zwischen dem möglichen Maximal- und Minimalwert eines jeden Items (Spannweite).

Rohwerte	$\text{Rohwert (RS)} = \frac{l_1 + l_2 + \dots + l_n}{n}$	Gleichung 3-1
----------	---	---------------

Funktionsskalen	$\text{Score} = \left\{ 1 \cdot \frac{(\text{RS}-1)}{\text{range}} \right\} \cdot 100$	Gleichung 3-2
-----------------	--	---------------

Symptomskalen	$\text{Score} = \left\{ \frac{(\text{RS}-1)}{\text{range}} \right\} \cdot 100$	Gleichung 3-3
---------------	--	---------------

Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität	$\text{Score} = \left\{ \frac{(\text{RS}-1)}{\text{range}} \right\} \cdot 100$	Gleichung 3-4
---	--	---------------

Die Items der Funktions- und Symptomskalen können Werte zwischen 1 und 4 annehmen, was einer *range* von 3 entspricht. Items der Skala zu Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität haben eine *range* von 6. Die einzelnen Skalen wurden berechnet, wenn mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet wurden [153].

Tab. 3-3: *Funktionsskalen, Symptomskalen und Skala zu Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0*

Skala	Anzahl Items	Item-Nummer
Funktionsskalen		
Körperliche Funktion	5	1 bis 5
Rollenfunktion	2	6, 7
Emotionale Funktion	4	21 bis 24
Kognitive Funktion	2	20, 25
Soziale Funktion	2	26, 27

Fortsetzung Tab. 3-3

Skala	Anzahl Items	Item-Nummer
Symptomskalen		
Fatigue	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	2	14, 15
Schmerz	2	9, 19
Dyspnoe	1	8
Schlaflosigkeit	1	11
Appetitlosigkeit	1	13
Obstipation	1	16
Diarrhoe	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	28
Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität	2	29, 30

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde von den eingeschlossenen Studienpatienten analog zum PRO-CTCAE-Fragebogen nach Einschluss (t_0) sowie zu Beginn jedes neuen Chemotherapiezykluses bis maximal zum fünften Zyklus ($t_1 - t_5$) beantwortet (s. Abb. 3-3).

EQ-5D-3L-Fragebogen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zusätzlich mit dem Lebensqualitätsfragebogen *EuroQol – five dimensions – three levels* (EQ-5D-3L) erhoben (s. Anhang C3). Es handelt sich hierbei um einen standardisierten, generischen Fragebogen, welcher bei unterschiedlichen Erkrankungen und Behandlungen eingesetzt werden kann [154, 155].

Im ersten Teil des Fragebogens werden fünf verschiedene Dimensionen zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgefragt:

- Beweglichkeit/Mobilität,
- für sich selbst sorgen,
- alltägliche Tätigkeiten,
- Schmerzen/körperliche Beschwerden und
- Angst/Niedergeschlagenheit.

Die Antworten können dabei vom Patienten auf einer 3-Punkt-Likert-Skala von *keine Probleme* (Stufe 1) über *einige Probleme* (Stufe 2) bis *extreme Probleme* (Stufe 3) gegeben werden. Der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS), auf welcher die Patienten ihren derzeitigen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 0 (*schlimmster vorstellbarer Zustand*) bis 100 (*bester vorstellbarer Zustand*) bewerten können.

Der EQ-5D-3L-Fragebogen wurde zusammen mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu den Zeitpunkten t_0 bis t_5 an die Patienten ausgegeben.

3.4.5.3 Patientenzufriedenheit mit der Information

Die Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung wurde mit Hilfe des ursprünglich am *British Columbia Cancer Center* in Vancouver, Kanada, speziell für onkologische Patienten entwickelten PS-CaTE-Fragebogens (*Patient Satisfaction with Cancer Treatment Education*) ermittelt [156]. Der Fragebogen wurde 2002 ins Deutsche übersetzt und daraufhin zur besseren Verständlichkeit in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Psychologie III der Universität Mannheim angepasst [157, 158]. Der PS-CaTE-Fragebogen wurde bereits bei mehreren Kohorten von Krebspatienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Behandlungen eingesetzt [73, 157–161].

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 16 Fragen, die in die vier in Tab. 3-4 dargestellten Skalen eingeteilt werden können (s. Anhang C4). Zusätzlich kann eine Skala zur Gesamtzufriedenheit aus allen Subskalen gebildet werden. Für die Beantwortung der Fragen steht eine 5-Punkt-Likert-Skala zur Verfügung. Die Antwortmöglichkeiten reichen von *trifft auf keinen Fall zu* (1) über *trifft eher nicht zu* (2), *unsicher* (3), *trifft eher zu* (4) bis *trifft voll zu* (5).

Tab. 3-4: Skalen des deutschen PS-CaTE-Fragebogens

Skala	Anzahl Items	Item-Nummer
Zufriedenheit mit der Information:		
- zur Krebsbehandlung	5	1, 5, 6, 8, 14
- zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen	4	2, 3, 9, 15
- zu komplementären Therapien	3	4, 10, 16
- mit den Informationsquellen	4	7, 11, 12, 13

Die Scores der einzelnen Subskalen wurden durch Berechnung des arithmetischen Mittels aller Itemwerte einer Skala entsprechend Gleichung 3-5 gebildet. Zur Berechnung der Gesamtzufriedenheit wurde das arithmetische Mittel aller Subskalen gebildet. Analog zur Skalenbildung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens wurden die einzelnen Skalen berechnet, wenn mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet wurden. Aufgrund des Vorliegens von ordinalen Daten einer Likert-Skala ist die Bildung des Mittelwertes eigentlich nicht zulässig, jedoch kann bei der Beantwortung der Fragen von ein und derselben Person von quasi-intervallskalierten Daten ausgegangen werden, da die Abstände zwischen den einzelnen Skalenwerten für die jeweilige Person einheitlich definiert sind. Daher wurde zur Berechnung der individuellen Skalenwerte der Mittelwert gebildet [73].

PS-CaTE-Skala
$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$
 Gleichung 3-5

\bar{X} = Subskala (bzw. Gesamtzufriedenheit)

X_i = Itemwert (bzw. Subskalenwert)

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

In der vorliegenden Studie wurde die Patientenzufriedenheit zu Beginn, d.h. nach Einschluss der Patienten (t_0), sowie nach dem letzten Zyklus der Patienten, jedoch maximal nach dem fünften Zyklus (t_5), mit Hilfe des PS-CaTE-Fragebogens erhoben (s. Abb. 3-3).

3.4.5.4 Allgemeine Daten

Neben den Daten für die Endpunkterhebung wurden weitere Daten von den Patienten erhoben. Dazu zählten:

- Demografische Daten
- Potenzielle Einflussfaktoren auf die Arzneimitteltherapie (Zigaretten-/Alkoholkonsum, weitere chronische Erkrankungen etc.)
- Wichtige krankheitsbezogene Daten (z.B. Datum der Erstdiagnose, OPs etc.)
- Medikationsdaten (z.B. sämtliche mit der Krebserkrankung in Zusammenhang stehende Arzneimittel, Arzneimittel zur Therapie von Komorbidität, OTC-Präparate etc.)
- Vitaldaten und Laborparameter
- Ernährungsstatus (Gewicht, BMI)
- Therapieverlauf
- Ggf. ärztliche Therapieentscheidungen

Die Daten wurden nach Einschluss der Patienten sowie im Verlauf der Beobachtungszeit erhoben und auf dem dafür vorgesehenen Dokumentationsbogen dokumentiert (s. Anhang C5).

3.4.5.5 Aufwand für die pharmazeutische Betreuung

Zur Erhebung des zeitlichen Arbeitsaufwands durch die zusätzliche pharmazeutische Patientenbetreuung war die Apothekerin angehalten, sämtlichen zeitlichen Mehraufwand zu dokumentieren. Dazu gehörte die Zeit für die Vorbereitung der Gespräche in der Apotheke und Ambulanz, An- und Abfahrten zum und vom

Johanniter-Krankenhaus, Betreuungsgespräche sowie Nachbereitung und Dokumentation.

3.4.6 Datenanalyse

Die Analyse sämtlicher erhobener Daten wurde mit Hilfe der Software IBM® SPSS Statistics für Windows, Version 22.0 (IBM Corporation, New York, USA), und Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) ausgeführt. Zur grafischen Darstellung der Daten wurde außerdem die Software GraphPad PRISM®, Version 5.01 (GraphPad Software Inc., SD, USA) verwendet.

Die erhobenen Daten wurden sowohl deskriptiv als auch induktiv ausgewertet, um statistische Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu erkennen. Da die Daten meist nicht normalverteilt waren (Kolmogorov-Smirnov-Test) bzw. meist nominalen oder ordinalen Charakter aufwiesen, wurden vor allem nichtparametrische Tests durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der Patientencharakteristika und Zusammenfassung der Studienergebnisse wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilsabstand, Spannweite sowie die absolute und relative Häufigkeit berechnet. Die Ergebnisse wurden teilweise zusätzlich grafisch mit Hilfe von Säulen-, Balken- und Liniendiagrammen dargestellt. Um die Zeit bis zum Auftreten von bestimmten Symptomen unterschiedlicher PRO-CTCAE-Scores grafisch darzustellen, wurden Kaplan-Meier-Plots erstellt (beispielsweise die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4) [162].

Induktive Statistik

Um die Zeit bis zum Auftreten von Toxizität in den beiden unabhängigen Studiengruppen (Interventions- und Kontrollgruppe) über den gesamten Beobachtungszeitraum gemäß der Methode nach Kaplan und Meier [162] zu vergleichen, wurde der Log-Rank-Test angewendet [163].

Für den Vergleich von nicht normalverteilten, kontinuierlichen Daten zweier unabhängiger Stichproben (Interventions- und Kontrollgruppe) wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet (beispielsweise zum Vergleich der Funktions- und Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens der Interventions- und Kontrollgruppe).

Um zu prüfen, ob sich zwei kategoriale Variablen unterschieden, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet (beispielsweise für den Vergleich des Anteils an Patienten mit Toxizität zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Interventions- und Kontrollgruppe). Die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ist jedoch nicht geeignet, wenn mehr als 20 % der Zellen der entsprechenden Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit von weniger als fünf haben. Dies war in den meisten der in Frage kommenden Analysen der Studie der Fall. Aus diesem Grund wurde in diesen Fällen der Exakte Test nach Fischer für nominale Daten angewendet, welcher bei kleinen Fallzahlen eine Methode zur Berechnung der exakten Wahrscheinlichkeit der Chi-Quadrat-Statistik darstellt [164].

Unterschiede bezüglich der soziodemografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe wurden ebenfalls mit Hilfe des Exakten Tests nach Fischer überprüft.

Fehlende Daten und Studien-Drop-Outs

Es wurden sowohl vollständig als auch unvollständig beantwortete Patientenfragebogen in die Auswertung eingeschlossen. Für die Berechnung der einzelnen Skalen der Lebensqualitätsfragebogen und des Zufriedenheitsfragebogens mussten mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet sein. Fehlten mehr als 50 %, wurde die Skala nicht berechnet.

Bereits erhobene Daten von Patienten, die vor dem Ende der Beobachtungszeit aus der Studie ausschieden, z.B. auf eigenen Wunsch, aufgrund einer stationären Verlegung, eines Klinikwechsels oder eines Therapieabbruchs, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Daten von Patienten, die Ihre Einwilligung widerriefen, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Für die Auswertung der Zeit bis zum Auftreten von Toxizität nach der Kaplan-Meier-Methode wurden alle Patienten eingeschlossen, für die Toxizitätsdaten ab dem Studieneinschluss (t_0) vorlagen. Patienten, für die zum Zeitpunkt t_0 keine oder nur unvollständige Toxizitätsdaten vorlagen, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits zum Zeitpunkt t_0 , d.h. bei Studieneinschluss, PRO-CTCAE-Scores in einer Ausprägung angaben, die für die jeweilige Analyse relevant waren. Zur Überprüfung der Ergebnisse für die gleichzeitige Betrachtung aller vier Symptome wurden in einer ergänzenden Analyse jedoch auch alle randomisierten Patienten eingeschlossen, d.h. auch Patienten, die zum Zeitpunkt t_0 relevante Symptome aufwiesen oder für die zu diesem Zeitpunkt keine Daten vorlagen. Patienten, die vor Ablauf der Beobachtungszeit von fünf Zyklen aus der Studie ausschieden und bei denen bis zu diesem Zeitpunkt keine entsprechende Toxizität aufgetreten war, wurden ab dem Ausscheidungszeitpunkt zensiert [163]. Ebenso wurden Patienten ab dem Zeitpunkt zensiert, an dem aufgrund unvollständig ausgefüllter Fragebogen keine oder nur lückenhafte Daten zum Auftreten der entsprechenden Toxizität vorlagen.

3.4.7 Studienzentren und Kooperationspartner

Verantwortlich für die Projektdurchführung und -koordinierung war der Bereich Klinische Pharmazie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und dort im Speziellen der Autor dieser Arbeit.

Die Patienten wurden in der onkologischen Ambulanz der Fachabteilung für Internistische Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn, geleitet durch Herrn Prof. Dr. Yon-Dschun Ko, rekrutiert und betreut. Die ärztliche und pflegerische Betreuung im Rahmen der Studie wurde von Frau Dr. Kathrin Fleckenstein bzw. Schwester Christine Hack im Johanniter-Krankenhaus geleitet.

Die pharmazeutische Betreuung wurde von den Apothekerinnen Frau Dr. Andrea Tasar und Frau Katharina Klima aus der Kronen-Apotheke Marxen in Wesseling, geleitet durch Herrn Michael Marxen und Herrn Dr. Klaus Ruberg, durchgeführt.

3.5 Evaluation des Betreuungsmoduls *Mangelernährung*

Wie bereits in Kap. 3.1.6 beschrieben, wurde das Betreuungsmodul *Mangelernährung* im Rahmen der an dieses Projekt angeschlossenen Masterarbeit „Entwicklung und Evaluation einer Ernährungsintervention in der Tumorambulanz“ von Müssemeier gesondert entwickelt und evaluiert [139].

Die Evaluation des Moduls beinhaltete die Analyse der Machbarkeit, vor allem im Hinblick auf den entwickelten Betreuungsalgorithmus, sowie die Abschätzung des Ernährungszustandes der Patienten in der Tumorambulanz des Johanniter-Krankenhauses Bonn. Die Abschätzung des Ernährungszustandes erfolgte nach Patienteneinschluss und am Ende der Studie mit Hilfe der vier Methoden unbeabsichtigter Gewichtsverlust, Body-Mass-Index (BMI), Subjective Global Assessment (SGA) und Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA). Die vier ausgewählten Methoden wurden weiterhin bezüglich ihrer Resultate verglichen und bewertet. Der Erfolg der Ernährungsberatung im Rahmen des entwickelten Moduls wurde durch einen Prä-Post-Vergleich an einer kleinen Patientenkohorte von 14 Patienten untersucht. Außerdem wurde der Einfluss des Ernährungsstatus der Patienten auf die Lebensqualität abgeschätzt.

Details zu Design und Methoden der Evaluation des Betreuungsmoduls *Mangelernährung* sind in der Masterarbeit von Müssemeier beschrieben [139].

3.6 Akzeptanzanalyse

Neben der quantitativen Analyse des Auftretens von UAW und Symptomen im Rahmen der Anwendung des Modells wurde zur Vervollständigung der Modellevaluation zusätzlich eine qualitative Inhaltsanalyse in Form von halbstrukturierten Interviews mit Patienten der Interventionsgruppe sowie den am Projekt beteiligten Heilberufen durchgeführt. Ziele dieser Untersuchung waren die Erhebung der Akzeptanz des entwickelten Modells in der praktischen Anwendung, die Identifizierung von Vor- und Nachteilen im Umgang mit dem Modell sowie das Erkennen von Verbesserungspotenzial und Hindernissen bei der praktischen Umsetzung aus Sicht der Patienten und der beteiligten Heilberufe.

3.6.1 Interview-Leitfaden

Qualitative Interviews sind dazu geeignet, die subjektive Perspektiven und Meinungen der am Projekt beteiligten Personen zu erfassen und zu analysieren. So können persönliche Erfahrungen und Beweggründe des Handelns und Entscheidens Einzelner erhoben und untersucht werden [165].

Halbstrukturierte Interviews sind eine von vielen möglichen Varianten des qualitativen Interviews. Sie ermöglichen die fokussierte und aktive Befragung von Personen zu

bestimmten Aspekten mit Hilfe eines vorgefertigten Interview-Leitfadens. Dieser Leitfaden besteht aus im Vorhinein festgelegten Fragen, lässt jedoch große Freiräume in Bezug auf die Formulierung und Abfolge der Fragen sowie Möglichkeiten für individuelle Rückfragen. So kann auf jede Interviewsituation und jeden Befragten individuelle mit offenen Fragen eingegangen werden, um die gewünschten Informationen zu erhalten [148, 165, 166].

Für die Akzeptanzanalyse wurden zwei Interview-Leitfäden erstellt, je einer für die Befragung der Patienten aus der Interventionsgruppe und einer für die Befragung der beteiligten Heilberufe (s. Anhang C6 bzw. C7). Die Erstellung der Interview-Leitfäden basierte auf den Erfahrungen einer Masterarbeit zur qualitativen Inhaltsanalyse des Aufbaus eines Interaktionsregisters im Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn [167]. Das Hauptinteresse bei der Befragung der Patienten lag auf folgenden Themenkomplexen:

- Bewertung der Durchführung und des Ablaufs der modellbasierten Intervention
- Bewertung des persönlichen Nutzens der Intervention für den Patienten
- Persönliche Einstellung und Erwartungen bezüglich des Projekts

Diese Hauptthemen wurden mit entsprechenden offenen Fragen ausgefüllt. Zum Thema Durchführung und Ablauf wurden beispielsweise Fragen zu Anzahl, Länge, Ort und Atmosphäre der Betreuungsgespräche gestellt. Das Thema des persönlichen Nutzens wurde durch Fragen zur Anwendung der bereitgestellten Informationsmaterialien und zum Inhalt der Betreuungsgespräche sowie fehlenden Informationen abgedeckt. Fragen zur persönlichen Einstellung vor und nach Teilnahme an der Studie, zu positiven Aspekten und Verbesserungspotenzial sowie zur Zahlungsbereitschaft für den angebotenen Service schließen den Leitfaden ab.

Bei der Befragung von Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester waren folgende Themengebiete für die Akzeptanzanalyse von Interesse:

- Bewertung der Vorbereitungs- und Implementierungsphase des Modells in der onkologischen Ambulanz
- Persönlicher Beitrag der Beteiligten während der praktischen Durchführung
- Rollenverständnis bzw. Bewertung der multiprofessionellen Zusammenarbeit

- Hindernisse bei der praktischen Umsetzung der Intervention
- Persönliche Einstellung zum Projekt

Diese Themenkomplexe wurden analog zum Leitfaden der Patienteninterviews mit entsprechenden offenen Fragen ausgefüllt [148].

3.6.2 Durchführung der Interviews

Um eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden für die Patientenbefragung Patienten aus der Interventionsgruppe der Evaluationsstudie ausgewählt, die die untersuchte Gruppe inhaltlich repräsentieren [168, 169]. Insgesamt wurden 10 Studienpatienten selektiert, die für mindestens vier Chemotherapiezyklen an der Intervention teilgenommen hatten und sich in Diagnose, Therapie und Krankheitsstadium unterschieden. Es wurde dementsprechend ein *purposive sampling* durchgeführt [166]. Für die Befragung der beteiligten Heilberufe wurden die an der Durchführung der Intervention beteiligte und für die Betreuung der Patienten in der Interventionsgruppe zuständige Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester ausgewählt, um die individuellen Erfahrungen und Perspektiven zu erfassen.

Sämtliche Interviews wurden in den Räumlichkeiten der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses Bonn durchgeführt. Wenn möglich, wurde dafür ein separater Raum für ein Gespräch unter vier Augen genutzt. Vor der Befragung wurde das mündliche Einverständnis der Befragten eingeholt, das Interview für eine spätere Analyse aufzuzeichnen. Alle Befragungen wurden durch den Autor dieser Arbeit durchgeführt.

3.6.3 Transkription und Datenanalyse

Nach der Befragung wurden die aufgezeichneten Interviews transkribiert, d.h. in schriftliche Form gebracht [170]. Dazu wurde die Transkriptionssoftware f4 (dr. dresing & pehl GmbH, Marburg) genutzt. Die Interviews wurden wörtlich transkribiert, wobei umgangssprachliche Äußerungen in die grammatikalisch korrekte Form gebracht wurden. Gesprächsunterbrechungen sowie Anmerkungen zur Erläuterung des Kontextes sowie Emotionen, z.B. lachen, wurden in eckige Klammern gesetzt.

Die Interviewtranskripte wurden im Anschluss einer qualitativen Inhaltsanalyse unterzogen. Ziel der inhaltsbasierten Strukturierung ist das Selektieren und Zusammenfassen spezifischer Themen und Inhalte aus dem gesammelten Material [170]. Es wurde ein Kategoriensystem entwickelt, in welches alle relevanten Aussagen eingeordnet und zusammengefasst werden konnten, um die Meinung und das Empfinden der Befragten übersichtlich wiederzugeben [170]. Dazu wurden relevante Aussagen und Textpassagen, sogenannte *Codings*, markiert und codiert, d.h. mit Oberbegriffen versehen. Mehrere Codes konnten im Folgenden zu Sub- und Hauptkategorien zusammengefasst werden. So konnten die wesentlichen Textinhalte und somit Aussagen der Befragten herausgefiltert und eingeordnet werden. Die Struktur des Kategoriensystems war grob durch die in Kap. 3.6.1 genannten und in den Interview-Leitfäden integrierten Themenkomplexe vorgegeben. Es konnten jedoch auch neue Kategorien gebildet werden, wenn die vorliegenden Codings dies erforderten. Die Codierung der Texte wurde in zwei separaten Arbeitsschritten durchgeführt. Im ersten Schritt wurden die Transkripte im Rahmen der vorgegebenen Hauptkategorien induktiv codiert. Dabei wurden einzelne relevante Textaussagen ohne vorgegebenes Konzept aus dem Kontext heraus codiert. Die erstellten Codes wurden dann zu Haupt- und Subkategorien zusammengefasst [167, 170]. Nach der ersten Codierung aller Transkripte wurden in einem zweiten, separaten Arbeitsschritt alle Codings noch einmal betrachtet, ggf. neu codiert, einem anderen Code zugeordnet, gelöscht, verkürzt oder erweitert. Dementsprechend wurden auch die Kategorien noch einmal überarbeitet, umbenannt, zusammengefügt oder neue Kategorien erstellt.

Für die gesamte qualitative Datenanalyse wurde die Software MAXQDA 11 (VERBI GmbH, Berlin) verwendet.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validierungsstudie des PRO-CTCAE-Fragebogens, der Basiserhebung zur Symptomlast bei Krebspatienten, der Evaluationsstudie des Best-Practice Modells, der Evaluation des Betreuungsmoduls Mangelernährung und der Akzeptanzanalyse vorgestellt.

4.1 Validierung des PRO-CTCAE-Fragebogens

4.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt konnten 262 ausgefüllte Patientenfragebogen ausgewertet und im Hinblick auf Itemqualität, Reliabilität und Validität evaluiert werden. Die Rücklaufquote der Fragebogen entsprach 44,6 %. Das mittlere Alter der befragten Patienten lag bei 59,7 Jahren (Standardabweichung 12,6; Median 60,0; Interquartilsabstand 19,0). Der jüngste Patient war 24 und der älteste 91 Jahre alt. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren weiblich. Die häufigste Krebserkrankung war das Mammakarzinom, gefolgt vom Kolorektalkarzinom. Die große Mehrheit der Patienten wurde stationär behandelt und fast alle Patienten sprachen Deutsch als Muttersprache. Die vollständigen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in Tab. 4-1 dargestellt.

Tab. 4-1: *Patientencharakteristika der PRO-CTCAE-Validierungsstudie*

	Anzahl	Anteil [%]
Geschlecht (n = 258)		
weiblich	179	69,4
männlich	79	30,6
Diagnose (n = 214)		
Mammakarzinom	90	42,1
Kolorektalkarzinom	34	15,9
Lungenkarzinom	17	7,9
andere	73	34,1

Fortsetzung Tab. 4-1

	Anzahl	Anteil [%]
Zeit seit Diagnose (n = 241)		
≤ 6 Monate	110	45,6
> 6 Monate und ≤ 2 Jahre	78	32,4
> 2 Jahre	53	22,0
Therapiesituation (n = 241)		
ambulant	194	80,5
stationär	47	19,5
Muttersprache (n = 255)		
Deutsch	241	94,5
andere	14	5,5

4.1.2 Itemqualität

Die **Rohdatenanalyse** zeigte eine linksschiefe Verteilung bei allen PRO-CTCAE-Items. Kein Item war normalverteilt. Der durchschnittliche Item-Score lag zwischen 0,31 (Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit) und 2,11 (Stärke der Fatigue), mit Tendenz zu kleineren Werten. Der Anteil fehlender Werte lag bei 0,78 % für den PRO-CTCAE-Fragebogen.

Die **Itemschwierigkeit** lag in einem Bereich von 0,06 (Häufigkeit von Erbrechen) bis 0,51 (Stärke der Fatigue). Generell sollte die Itemschwierigkeit zwischen 0,2 und 0,8 liegen [148].

Die Analyse der **Dimensionalität** mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse mit Varimaxrotation ergab mehrere Item-Cluster, die einzelne Symptomkomplexe nachvollziehbar wiedergaben. Tab. 4-2 zeigt die rotierte Komponentenmatrix der Hauptkomponentenanalyse mit den entsprechenden Faktorladungen. Dabei wurden Faktorladungen < 0,3 zur besseren Übersicht entfernt, da diese nicht eindeutig interpretierbar sind [145, 171]. Die Matrix basiert aufgrund eines listenweisen Fallausschlusses (bei fehlenden Werten wird der gesamte Fragebogen von der Analyse ausgeschlossen, unabhängig von der Relevanz dieser fehlenden Daten für einzelne

Analysen) auf 231 Fragebogen für alle Korrelationen. Es ergaben sich insgesamt 10 Komponenten, die in der Summe 81,5 % der Varianz erklärten.

Tab. 4-2: *Rotierte Komponentenmatrix der Hauptkomponentenanalyse mit Faktorladungen*

Item	Komponente									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Angst S	0,86									
Angst H	0,84									
Angst I	0,82									
Traurigkeit S	0,81									
Traurigkeit I	0,78									
Traurigkeit H	0,75									
Erbrechen S		0,90								
Erbrechen H		0,88								
Übelkeit S		0,72	0,32							
Übelkeit H		0,65	0,36							
Appetitlosigkeit S			0,84							
Appetitlosigkeit I			0,82							
Fatigue S			0,55			0,45	0,37			
Fatigue I			0,54			0,48	0,40			
Schmerz S				0,92						
Schmerz H				0,91						
Schmerz I				0,84						
Mukositis I					0,92					
Mukositis S					0,90					
Schluckbeschwerden S			0,33		0,50					
Mundtrockenheit S			0,39		0,43					

Fortsetzung Tab. 4-2

Item	Komponente									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dyspnoe S						0,92				
Dyspnoe I						0,90				
Konzentrations- schwierigkeiten I							0,83			
Konzentrations- schwierigkeiten S							0,82			
Taubheit & Kribbeln S								0,95		
Taubheit & Kribbeln I								0,94		
Schlafprobleme S									0,91	
Schlafprobleme I									0,88	
Obstipation S										0,67
Diarrhoe H										-0,62

S: Stärke des Symptoms; H: Häufigkeit des Auftretens; I: Interferenz mit täglichen Aktivitäten

Weitere detaillierte Ergebnisse zum Studienablauf und der Itemqualität bzgl. Itemschwierigkeit, Diskriminierungsindex und Homogenität sind in der Masterarbeit von Hagelstein beschrieben [145].

4.1.3 Reliabilität und Validität

Die Reliabilität wurde mit Hilfe der Berechnung von **Cronbach's Alpha** für alle Item-Cluster (im Folgenden Symptomskalen genannt) mit mindestens zwei Items entsprechend des Ergebnisses der Hauptkomponentenanalyse bestimmt. Für fast alle Symptomskalen des PRO-CTCAE-Fragebogens ergab sich eine sehr gute Reliabilität mit Werten > 0,9. Die Skalen von Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigten mit Werten über 0,8 eine gute Reliabilität. Lediglich die Symptomskala Mukositis zeigte

nur eine akzeptable Reliabilität. Die Werte für Cronbach's Alpha der einzelnen Skalen sind in Tab. 4-3 dargestellt.

Tab. 4-3: Reliabilität der PRO-CTCAE-Symptomskalen bestimmt als Cronbach's Alpha

Symptomskala	Cronbach's Alpha (n = 231)
Übelkeit & Erbrechen	0,87
Schmerz	0,95
Appetitlosigkeit	0,89
Mukositis	0,77
Taubheit und Kribbeln	0,93
Dyspnoe	0,96
Fatigue	0,95
Kognitive Beeinträchtigung	0,96
Schlafprobleme	0,94
Emotionale Probleme	0,92

Die **Konstruktvalidität** wurde mit Hilfe der MTMM-Korrelationsmatrix aus der Korrelation von PRO-CTCAE-, EORTC QLQ-C30- und OMDQ-Item-Scores bestimmt. Der mittlere MTHM-Korrelationskoeffizient aller Item-Cluster lag bei 0,80 und alle Korrelationskoeffizienten waren $\geq 0,7$. Das Kriterium der konvergenten Validität wurde somit erfüllt. Die HTMM-Korrelationskoeffizienten als Maß für die diskriminante Validität waren alle kleiner als die der MTHM-Korrelation. Kein Korrelationskoeffizient lag über 0,6 und nur 21 bzw. 27 % der Korrelationskoeffizienten im PRO-CTCAE- und EORTC QLQ-C30-Fragebogen waren mäßig ($> 0,3$). Das Kriterium für die diskriminante Validität wurde somit ebenfalls erfüllt. Wie gefordert, zeigten die HTHM-Korrelationen die kleinsten Korrelationskoeffizienten. Alle HTHM-Korrelationskoeffizienten waren kleiner als die MTHM-Korrelationskoeffizienten und nur 15 % wiesen mäßige Korrelationen über 0,3 auf. Es gab keine Korrelationen über 0,6 und der Anteil nicht-signifikanter Korrelationen war höher als bei den MTHM- und HTMM-Korrelationen. Das vierte Kriterium fordert ein ähnliches Muster der HTMM- und HTHM-

Korrelationen. Aufgrund der großen Komplexität der Korrelationsmatrix konnte dieses Kriterium nur für die ausgewählten Korrelationskoeffizienten der Korrelation von Übelkeit und Erbrechen mit Appetitlosigkeit, Dyspnoe mit Fatigue sowie Fatigue mit kognitiven Problemen überprüft werden. Sowohl die HTMM- als auch die HTHM-Korrelationskoeffizienten dieser Korrelationen zeigten die gleichen Muster (s. Tab. 4-4).

Tab. 4-4: Vergleich der HTMM- und HTHM-Korrelationen (Beispiele)

Korrelierte Skalen	HTMM		HTHM
	PRO-CTCAE	EORTC QLQ-C30	
Übelkeit und Erbrechen mit Appetitlosigkeit	0,50	0,43	0,40 und 0,48
Dyspnoe mit Fatigue	0,58	0,51	0,51 und 0,52
Fatigue mit kognitiver Funktion	-0,57	-0,56	-0,52 und -0,51

Die Analyse der **Kriteriumsvalidität** mit Hilfe der Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen mit hoher und niedriger Lebensqualität ergab eine statistisch signifikante Unterscheidung der beiden Gruppen in allen Symptomskalen, womit die Validität des PRO-CTCAE-Kernfragebogens hinsichtlich der Differenzierung unterschiedlicher Patientenpopulationen auf Basis der Symptomlast bestätigt werden konnte. Das Ergebnis ist in Abb. 4-1 dargestellt.

Detaillierte Ergebnisse der PRO-CTCAE-Validierung sind in der Masterarbeit von Hagelstein beschrieben [145].

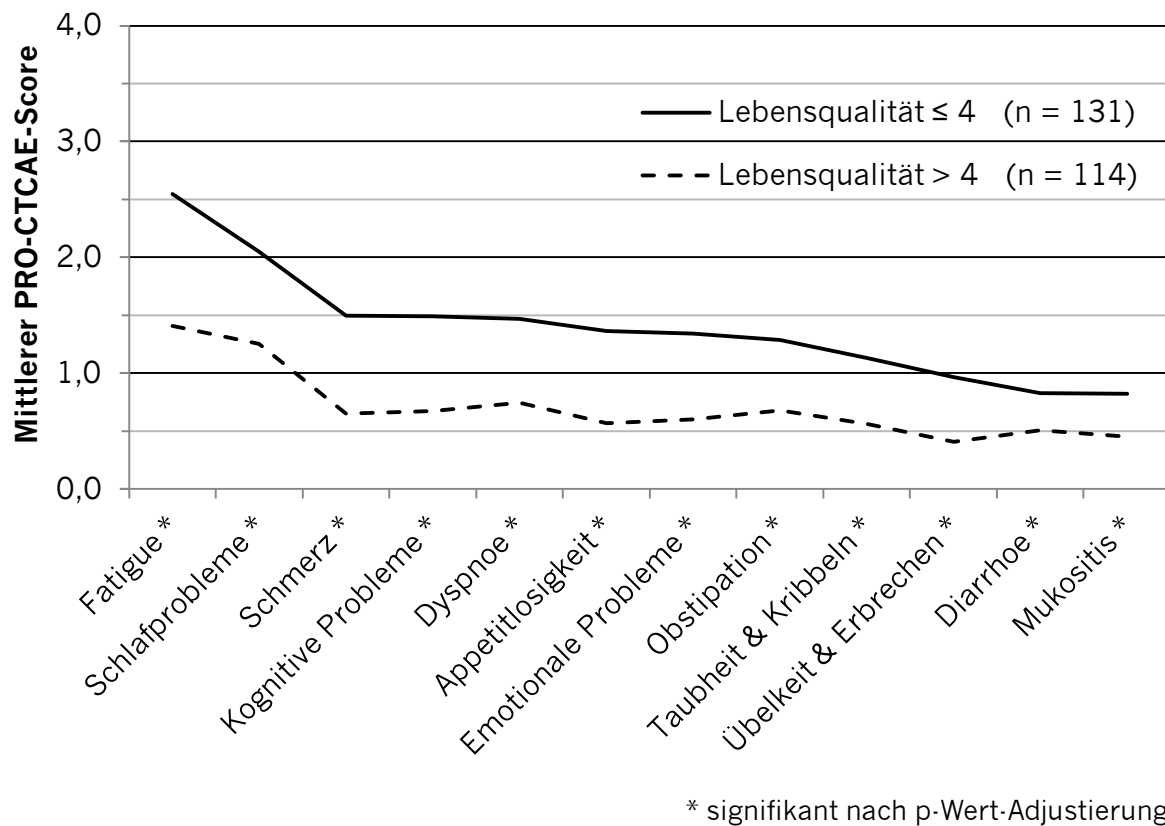


Abb. 4-1: Kriteriumsvalidität für das Kriterium Lebensqualität [145]

4.2 Basiserhebung

4.2.1 Patientencharakteristika

Für die Basiserhebung wurden während des Zeitraums vom 07. März bis 08. August 2012 in drei Erhebungszeiträumen von je drei Wochen insgesamt 79 Patienten befragt. Die Patienten teilten sich in 62 ambulante und 17 stationäre Patienten der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn auf. Die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika aller Patienten sind in Tab. 4-5 dargestellt.

Tab. 4-5: *Patientencharakteristika aller Patienten der Basiserhebung*

	gesamt		ambulant		stationär	
	n = 79		n = 62		n = 17	
	n	%	n	%	n	%
Alter in Jahren						
Mittelwert (SA)	58,7	(13,6)	59,3	(13,1)	56,6	(15,8)
Median (IQA)	60,0	(19,5)	60,0	(19,8)	60,0	(22,0)
Spannweite	20 - 84		31 - 84		20 - 77	
Geschlecht						
weiblich	47	59,5	40	64,5	7	41,2
männlich	32	40,5	22	35,5	10	58,8
Diagnose						
Mammakarzinom	22	27,8	22	35,5	0	0,0
Kolorektalkarzinom	13	16,5	12	19,4	1	5,9
Lungenkarzinom	8	10,1	5	8,1	3	17,7
Non-Hodgkin-Lymphom	7	8,9	6	9,7	1	5,9
Morbus Hodgkin	4	5,1	2	3,2	2	11,8
Mantelzell-Lymphom	4	5,1	1	1,6	3	17,6
weitere	21	26,6	14	22,6	7	41,2
Zeit seit Diagnose						
<6 Monate	30	38,0	19	30,6	11	64,7
6 bis 24 Monate	12	15,2	11	17,7	1	5,9
>24 Monate	28	35,4	26	41,9	2	11,8
Keine Angabe	9	11,4	6	9,7	3	17,6

Fortsetzung Tab. 4-5

	gesamt		ambulant		stationär	
	n = 79		n = 62		n = 17	
Therapieregime¹						
Trastuzumab	6	7,6	6	9,7	0	0,0
FOLFIRI	5	6,3	5	8,1	0	0,0
FOLFOX4	5	6,3	5	8,1	0	0,0
BR-Schema	5	6,3	3	4,8	2	11,8
R-CHOP	4	5,1	3	4,8	1	5,9
FEC-Doc	3	3,8	3	4,8	0	0,0
weitere	51	64,6	37	59,7	14	82,4

¹Therapieregime: **FOLFIRI** = Calciumfolinat + Fluorouracil + Irinotecan; **FOLFOX4** = Calciumfolinat + Fluorouracil + Oxaliplatin; **BR** = Bendamustin + Rituximab; **R-CHOP** = Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; **FEC-Doc** = Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

4.2.2 Symptomlast aller Patienten der Basiserhebung

Die Symptomlast der Patienten wurde mit Hilfe des validierten deutschen PRO-CTCAE-Fragebogens abgefragt. Die finale Version des Fragebogens stand jedoch erst ab Beginn des zweiten Erhebungszeitraums zur Verfügung, sodass in die Auswertung der PRO-CTCAE-Symptome 51 der insgesamt 79 Patienten einfließen. In der ersten Erhebung wurde ausschließlich der QLQ-C30-Fragebogen zur Erhebung von Symptomen und Lebensqualität genutzt. Der Anteil der Patienten mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 entsprechend des PRO-CTCAE-Fragebogens ist in Abb. 4-2 dargestellt.

Das häufigste Symptom war Fatigue bei insgesamt 47 Patienten (92,2 %), von denen 21 (41,2 %) Symptome der Scores 3 oder 4 aufwiesen. Mit 29 (56,9 %) bzw. 27 (52,9 %) Patienten litt mehr als jeder zweite Patient unter Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen. 11 (21,6 %), bzw. 10 (19,6 %) dieser Patienten entwickelten Symptome der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4.

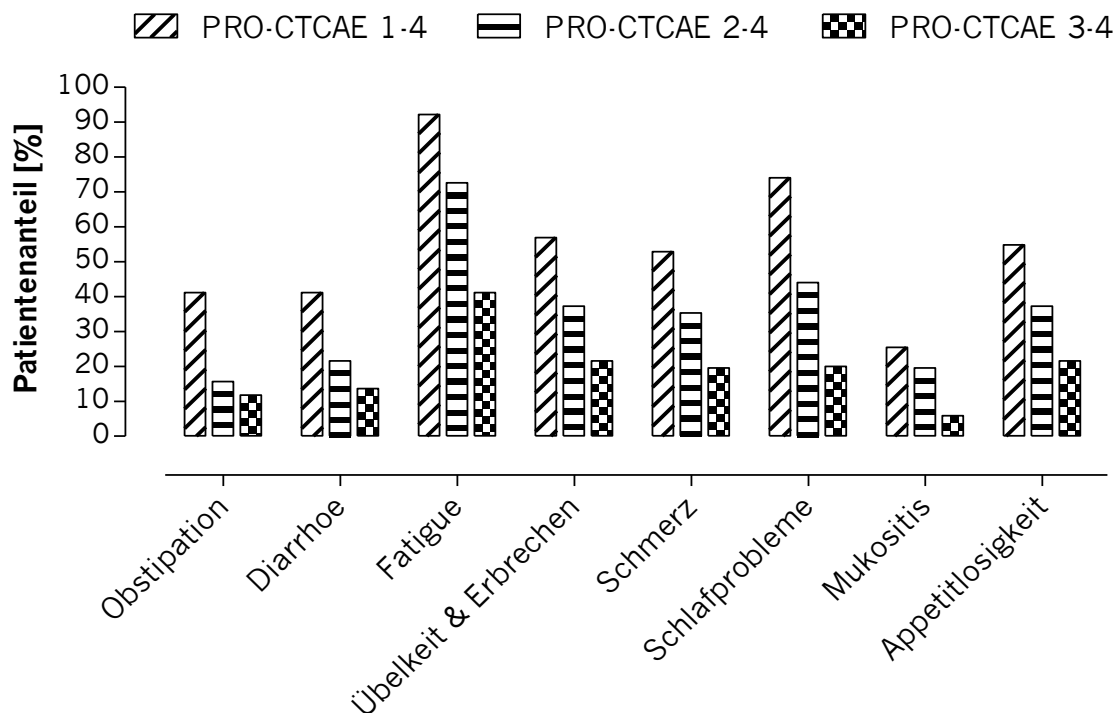


Abb. 4-2: Anteil an Patienten mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 (n = 50 – 51)

Ein Viertel der Patienten (13, 25,5 %) wies Symptome einer Mukositis auf, wobei drei dieser Studienteilnehmer (5,9 %) Scores von 3 oder 4 zeigten. Hinzu kamen 37 Patienten (74,0 %) mit Schlafproblemen, jeweils 21 Patienten (41,2 %) mit Obstipation und Diarrhoe und 28 Patienten (54,9 %) mit Appetitlosigkeit. Detaillierte Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Symptomen, nach PRO-CTCAE-Score getrennt, sind in Anhang D1 (Tab. 8-1) dargestellt.

4.2.3 Symptomlast bei ambulanten Patienten mit soliden Tumoren

Während des Erhebungszeitraums wurden insgesamt 30 Patienten befragt, die den Einschlusskriterien der späteren Evaluationsstudie, d.h. ambulante Behandlung und solider Tumor, entsprachen. Abb. 4-3 zeigt den Anteil dieser Patienten mit vorhandenen Symptomen und den entsprechenden PRO-CTCAE-Score.

Fatigue trat bei 26 Patienten (86,7 %) auf und war wiederum das häufigste Symptom. Von diesen Patienten berichteten 13 (43,3 %) von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4. 17 Patienten (56,7 %) litten unter Übelkeit und Erbrechen und mit sechs Patienten (20,0 %) zeigte jeder fünfte Symptome der Scores 3 oder 4. An Schmerzen litten insgesamt 16 der 30 Patienten (53,3 %), wobei Scores von 3 oder 4 bei acht (26,7 %) Patienten vorherrschten. Symptome einer Mukositis traten bei fünf (16,7 %) Patienten auf, PRO-CTCAE-Scores von 3 oder 4 dabei nur einmalig (3,33 %). Des Weiteren litten 11 der Patienten (36,7 %) unter Obstipation und 14 (46,7 %) unter Diarrhoe. Zwei (6,7 %), bzw. 7 (23,3 %) dieser Patienten hatten Symptome der Scores 3 oder 4. An Schlafproblemen litten 21 Patienten (70,0 %) und an Appetitlosigkeit 15 Patienten (50,0 %). Die detaillierten Ergebnisse zum Anteil an ambulanten Patienten mit soliden Tumoren mit Symptomen, nach PRO-CTCAE-Scores getrennt, sind in Anhang D1 (Tab. 8-2) dargestellt.

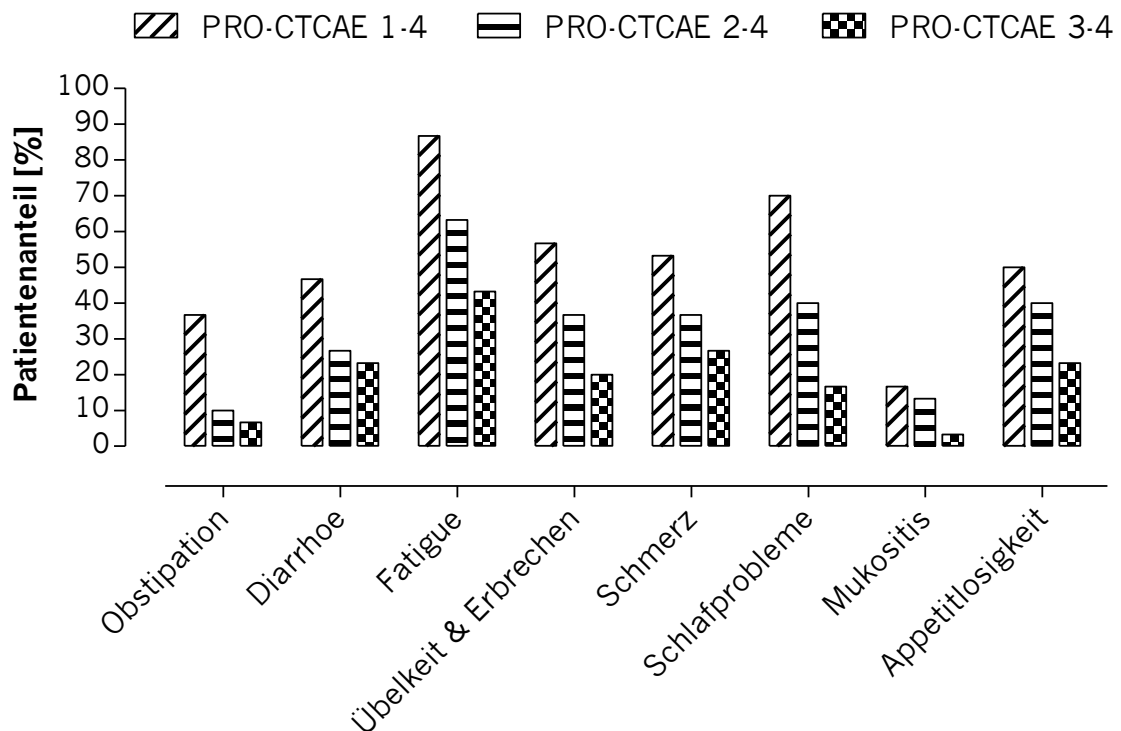


Abb. 4-3: Anteil ambulanter Patienten mit soliden Tumoren und Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 (n = 30)

4.2.4 Lebensqualität bei ambulanten Patienten mit soliden Tumoren

Die Lebensqualität als sekundärer Endpunkt der Basiserhebung wurde mit Hilfe des Fragebogens QLQ-C30 der EORTC erhoben. Die Ergebnisse für ambulante Patienten mit soliden Tumoren sind in Tab. 4-6 dargestellt. Die Ergebnisse für alle Patienten der Basiserhebung finden sich in Anhang D1 (Tab. 8-3).

Tab. 4-6: *EORTC QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen und Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität der Basiserhebung bei ambulanten Patienten mit soliden Tumoren*

QLQ-C30 Dimension	n	Mittelwert	SA	Median	IQA
Funktionsskalen					
Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität	49	58,5	20,9	58,3	16,7
Körperliche Funktionalität	49	68,9	21,4	66,7	33,3
Rollenfunktionalität	49	52,0	32,7	50,0	33,3
Emotionale Funktionalität	48	70,2	25,7	76,4	33,3
Kognitive Funktionalität	49	75,2	27,7	83,3	50,0
Soziale Funktionalität	49	61,6	30,3	66,7	33,3
Symptomskalen					
Fatigue	48	51,3	27,7	44,4	47,2
Übelkeit & Erbrechen	49	18,4	26,2	0,0	33,3
Schmerz	49	26,9	31,5	16,7	50,0
Dyspnoe	49	35,4	38,1	33,3	66,7
Schlafprobleme	49	32,0	30,4	33,3	66,7
Appetitlosigkeit	49	28,6	36,6	0,0	66,7
Obstipation	49	16,3	25,6	0,0	33,3
Diarrhoe	49	18,4	30,5	0,0	33,3
Finanzielle Probleme	49	22,4	32,2	0,0	33,3

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

Die medianen Werte der Skalen für emotionale und kognitive Funktionalität der Basiserhebung entsprachen denen der Referenzwerte des EORTC QLQ-C30. Alle anderen medianen Werte der Funktionsskalen waren im Vergleich mit den Referenzwerten erniedrigt. Die Symptomskalen zu Fatigue und Dyspnoe waren in der Population der Basiserhebung im Vergleich zu den Referenzwerten erhöht. Alle anderen Symptomskalen entsprachen im Median den Referenzwerten [172].

4.3 Evaluation des Best-Practice-Modells

4.3.1 Patientenrekrutierung

Die Evaluation des Best-Practice-Modells wurde monozentrisch in der onkologischen Ambulanz der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn durchgeführt. Die Studiendauer betrug insgesamt 18 Monate. Der Einschluss des ersten Patienten fand am 16. November 2012 statt. Der letzte Patient wurde am 14. Januar 2014 eingeschlossen. Die Studie wurde mit dem Follow-up des letzten Patienten am 06. Mai 2014 beendet. Insgesamt wurden 96 Patienten auf ihre Eignung zur Studienteilnahme durch den Autor dieser Arbeit überprüft. Infrage kommende Patienten wurden entweder durch den Autor selbst identifiziert oder durch die beteiligte Ärztin empfohlen. Von den 96 überprüften Patienten konnten insgesamt 51 (53,1 %) eingeschlossen und randomisiert werden. Von den 45 nicht eingeschlossenen Patienten waren 30 (66,7 %) nicht für die Studie geeignet. Hauptgründe für die Nichteignung waren eine bereits vor der Rekrutierung begonnene Chemotherapie oder kein Verordnungs einer intravenösen Chemotherapie. Die restlichen 15 ausgeschlossenen Patienten (33,3 %) waren nicht bereit, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen. Hauptgründe hierfür waren die zu hohe nervliche und körperliche Belastung aufgrund der Diagnose und der Angst vor der Therapie sowie die bereits erfolgte Einwilligung in eine andere klinische Studie. Die 51 eingeschlossenen Patienten konnten alle in die Datenanalyse eingehen. Der Verlauf der Patientenrekrutierung ist in Abb. 4-4 dargestellt.

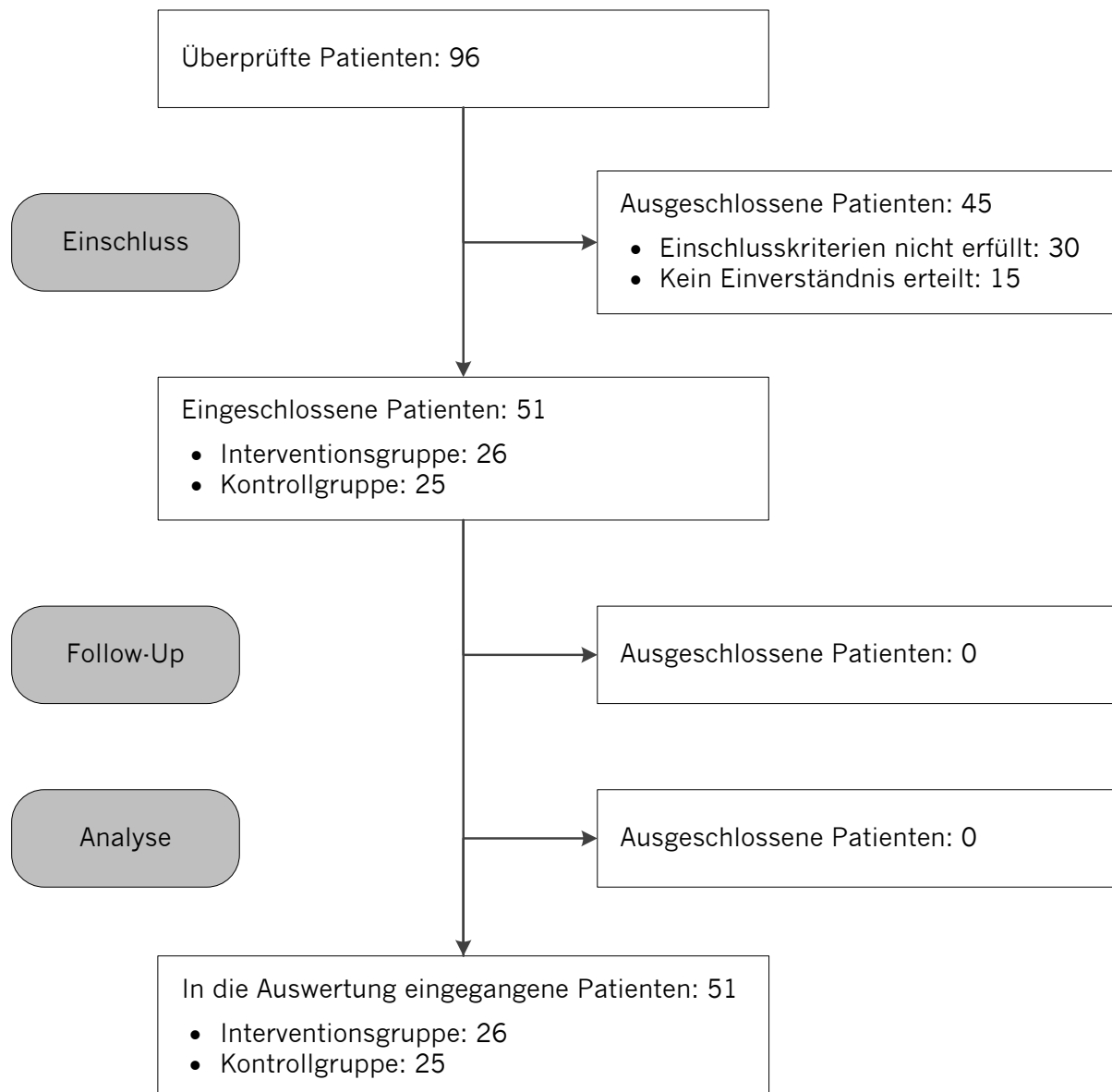


Abb. 4-4: Patientenrekrutierung

4.3.2 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 51 eingeschlossenen Patienten wurden 26 in die Interventions- und 25 in die Kontrollgruppe randomisiert. Tab. 4-7 zeigt die soziodemografischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten beider Gruppen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen. Das mittlere Alter zu Studienbeginn betrug 58,1 Jahre (Standardabweichung 9,0; Median 56,5; Interquartilsabstand 13,8) in der Interventionsgruppe und 58,6 Jahre (Standardabweichung 9,1; Median 57,0; Interquartilsabstand 12,0) in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,812$; t-Test). Der jüngste

Patient war in der Interventionsgruppe 44 Jahre und in der Kontrollgruppe 42 Jahre alt. Die ältesten Patienten in beiden Gruppen waren jeweils 75 Jahre alt.

Tab. 4-7: Soziodemografische Patientencharakteristika

	Interventionsgruppe (n = 26)		Kontrollgruppe (n = 25)		p-Wert*
	n	%	n	%	
Alter [Jahre], klassifiziert					
≤50	5	19,2	5	20,0	
51-60	11	42,3	11	44,0	
61-70	8	30,8	5	20,0	0,709
71-80	2	7,7	4	16,0	
>80	0	0,0	0	0,0	
Geschlecht					
weiblich	21	80,8	22	88,0	0,703
männlich	5	19,2	3	12,0	
Familienstand					
verheiratet/Lebensgemeinschaft	20	76,9	19	76,0	
geschieden	2	7,7	1	4,0	
ledig	1	3,8	1	4,0	0,846
verwitwet	1	3,8	3	12,0	
fehlend	2	7,7	1	4,0	
Wohnsituation					
allein	4	15,4	5	20,0	
in einer Einrichtung (z.B. Altenheim)	0	0,0	0	0,0	1,000
mit Familie/Lebenspartner	20	76,9	19	76,0	
fehlend	2	7,7	1	4,0	

Fortsetzung Tab. 4-7

	Interventionsgruppe (n = 26)		Kontrollgruppe (n = 25)		p-Wert*
	n	%	n	%	
Höchster Ausbildungsabschluss					
Volksschulabschluss	0	0,0	2	8,0	0,538
Mittlere Reife	6	23,1	5	20,0	
Abitur	2	7,7	0	0,0	
Fachhochschulabsolvent	3	11,5	3	12,0	
höherer universitärer Abschluss (Dr., Priv. Doz., Prof.)	2	7,7	0	0,0	
Hauptschulabschluss	0	0,0	0	0,0	
Gesellenprüfung	4	15,4	3	12,0	
Meisterschule	1	3,8	2	8,0	
Hochschulabsolvent	5	19,2	8	32,0	
fehlend	3	11,5	2	8,0	
Aktueller Beruf					
Hausfrau/mann	1	3,8	1	4,0	1,000
Beamter	1	3,8	1	4,0	
Angestellter	10	38,5	11	44,0	
Arbeiter	1	3,8	0	0,0	
Schüler/Student	0	0,0	0	0,0	
Rentner/Pensionär	8	30,8	8	32,0	
Selbstständiger	2	7,7	3	12,0	
Handwerker	0	0,0	0	0,0	
fehlend	3	11,5	1	4,0	

Fortsetzung Tab. 4-7

	Interventionsgruppe (n = 26)		Kontrollgruppe (n = 25)		p-Wert*
	n	%	n	%	
Mitglied einer Selbsthilfegruppe					
ja	1	3,8	1	4,0	
nein	22	84,6	24	96,0	0,477
keine Antwort	3	11,5	0	0,0	

*Exakter Test nach Fisher

Tab. 4-8 zeigt die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika. Die häufigste Tumorentität war das Mammakarzinom bei 50,0 % (13/26) der Patienten in der Interventionsgruppe und 44,0 % (11/25) der Patienten in der Kontrollgruppe. Das häufigste Therapieregime war das FEC-Doc-Regime (Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel) bei 19,2 % (5/26) der Patienten der Interventions- und 16,0 % (4/25) der Patienten der Kontrollgruppe. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 4-8: Krankheitsbezogene Patientencharakteristika

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert*
	n	%	n	%	
Diagnose					
Mammakarzinom	13	50,0	11	44,0	
Kolorektalkarzinom	5	19,2	4	16,0	
Ovarialkarzinom	2	7,7	4	16,0	0,926
Pankreaskarzinom	2	7,7	1	4,0	
Lungenkarzinom	2	7,7	2	8,0	
weitere	2	7,7	3	12,0	

Fortsetzung Tab. 4-8

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert*	
	n	%	n	%		
Zeit seit Diagnose						
<6 Monate	17	65,4	18	72,0	0,831	
6 bis 24 Monate	5	19,2	5	20,0		
>24 Monate	4	15,4	2	8,0		
Therapieintention						
kurativ	18	69,2	13	52,0	0,258	
palliativ	8	30,8	12	48,0		
Therapieregime¹						
FEC-Doc	5	19,2	4	16,0	0,296	
FOLFOX4	4	15,4	2	8,0		
TAC	3	11,5	0	0,0		
EC-Pac	2	7,7	0	0,0		
AIO + Irinotecan	2	7,7	0	0,0		
EC-Doc	1	3,8	2	8,0		
DC	1	3,8	2	8,0		
FUFOX	1	3,8	2	8,0		
Cisplatin + Pemetrexed	0	0,0	2	8,0		
GC-B	0	0,0	3	12,0		
weitere	7	26,9	8	32,0		
Beobachtete Therapiezyklen (klassifiziert)						
0	2	7,7	0	0,0		0,559
1 bis 2	3	11,5	3	12,0		
3 bis 4	5	19,2	3	12,0		
5	16	61,5	19	76,0		

Fortsetzung Tab. 4-8

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert*
	n	%	n	%	
Gleichzeitig eingenommene Arzneimittel (klassifiziert)					
6 bis 10	10	38,5	11	44,0	
11 bis 15	13	50,0	12	48,0	1,000
> 15	3	11,5	2	8,0	

*Exakter Test nach Fisher

¹Therapieregime: **FEC-Doc** = Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel; **FOLFOX4** = Calciumfolinat + Fluorouracil + Oxaliplatin; **TAC** = Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid; **EC-Pac** = Epirubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel; **AIO** = Calciumfolinat + Fluorouracil; **EC-Doc** = Epirubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Docetaxel; **DC** = Docetaxel + Cyclophosphamid; **FUFOX** = Fluorouracil + Calciumfolinat + Oxaliplatin; **GC-B** = Carboplatin + Gemcitabin + Bevacizumab

In der Interventionsgruppe wurden im Median 5,0 Therapiezyklen (Mittelwert 4,0; Standardabweichung 1,6; Interquartilsabstand 1,8) pro Patient beobachtet. Die Beobachtungszeit in der Kontrollgruppe betrug im Median ebenfalls 5,0 Therapiezyklen (Mittelwert 4,3; Standardabweichung 1,3; Interquartilsabstand 1,0) pro Patient. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen ergab sich nicht ($p = 0,302$; Mann-Whitney-U-Test). Der Median der maximal gleichzeitig eingenommenen bzw. applizierten Arzneimittel lag in der Interventionsgruppe bei 13 Arzneimittel pro Patient (Mittelwert 12,1; Standardabweichung 3,4; Interquartilsabstand 5,8). In der Kontrollgruppe wurden im Median maximal 11 Arzneimittel pro Patient eingenommen oder appliziert (Mittelwert 10,8; Standardabweichung 2,9; Interquartilsabstand 4,0). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,134$; Mann-Whitney-U-Test). Die geringste Anzahl gleichzeitig eingenommener oder verabreichter Arzneimittel betrug sechs Arzneimittel in beiden Gruppen. Die maximale Anzahl gleichzeitig applizierter oder eingenommener Arzneimittel betrug 19 Arzneimittel in der Interventions- und 16 in der Kontrollgruppe.

4.3.3 Zeit bis zum Auftreten von Toxizität der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten von PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerzen. Im Folgenden werden die Ergebnisse für jedes Symptom mit der Methode nach Kaplan und Meier dargestellt [162]. Waagerechte Striche stehen dabei für die Zensierung von Patienten. Neben Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 wurde auch die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen der Scores 1 bis 4 analysiert. Des Weiteren wurde eine Analyse bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von Symptomen der Scores 3 oder 4 für die Subgruppe der Mammakarzinompatientinnen für alle vier Symptome durchgeführt, da diese die größte Subgruppe innerhalb der Studienpopulation bildeten. Bei diesen Analysen ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Ergebnisse hierzu sind in Anhang D2 (Tab. 8-12 bis Tab. 8-21 und Abb. 8-4 bis Abb. 8-13) dargestellt.

Übelkeit und Erbrechen

Abb. 4-5 zeigt die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4. In der Interventionsgruppe gingen 23 und in der Kontrollgruppe 24 Patienten in die Auswertung ein. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass keine Übelkeit und kein Erbrechen der Scores 3 oder 4 auftraten, sank in der Kontrollgruppe im ersten Zyklus auf 79,2 %, während sie in der Interventionsgruppe nur auf 95,5 % abfiel. Erst im dritten Zyklus glich sich die Wahrscheinlichkeit in beiden Gruppen mit 72,3 % in der Interventionsgruppe und 74,8 % in der Kontrollgruppe an und blieb dann auf ähnlichem Niveau. Die zeitliche Verschiebung des Auftretens von Symptomen zwischen den beiden Gruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,645$; Log-Rank-Test). Eine tabellarische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer ist in Anhang D2 (Tab. 8-4) zu finden.

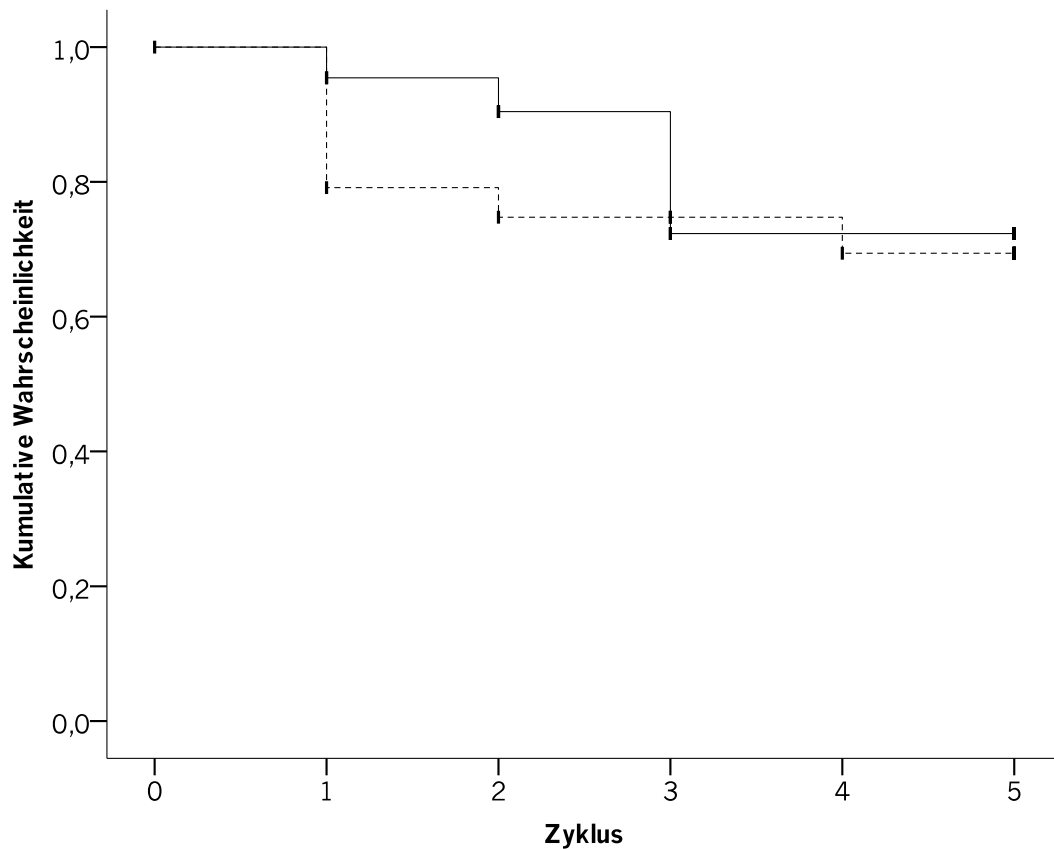


Abb. 4-5: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4; durchgezogene Linie: Interventionsgruppe (n = 23); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe (n = 24)

Mukositis

Die Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 ist in Abb. 4-6 dargestellt. Es gingen in beiden Studiengruppen 24 Patienten in die Analyse ein. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass keine Mukositis-Symptome der Scores 3 oder 4 auftraten, sank in der Kontrollgruppe im ersten Zyklus auf 79,2 %, während sie in der Interventionsgruppe lediglich auf 90,9 % sank. Im weiteren Verlauf blieb diese Wahrscheinlichkeit in der Interventionsgruppe bis zum Ende des Erhebungszeitraums höher als in der Kontrollgruppe. Nach dem fünften Zyklus lag die Wahrscheinlichkeit in der Interventionsgruppe bei 85,2 % und in der Kontrollgruppe bei 79,2 %. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,531$; Log-Rank-Test). Eine tabellarische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer ist in Anhang D2 (Tab. 8-5) zu finden.

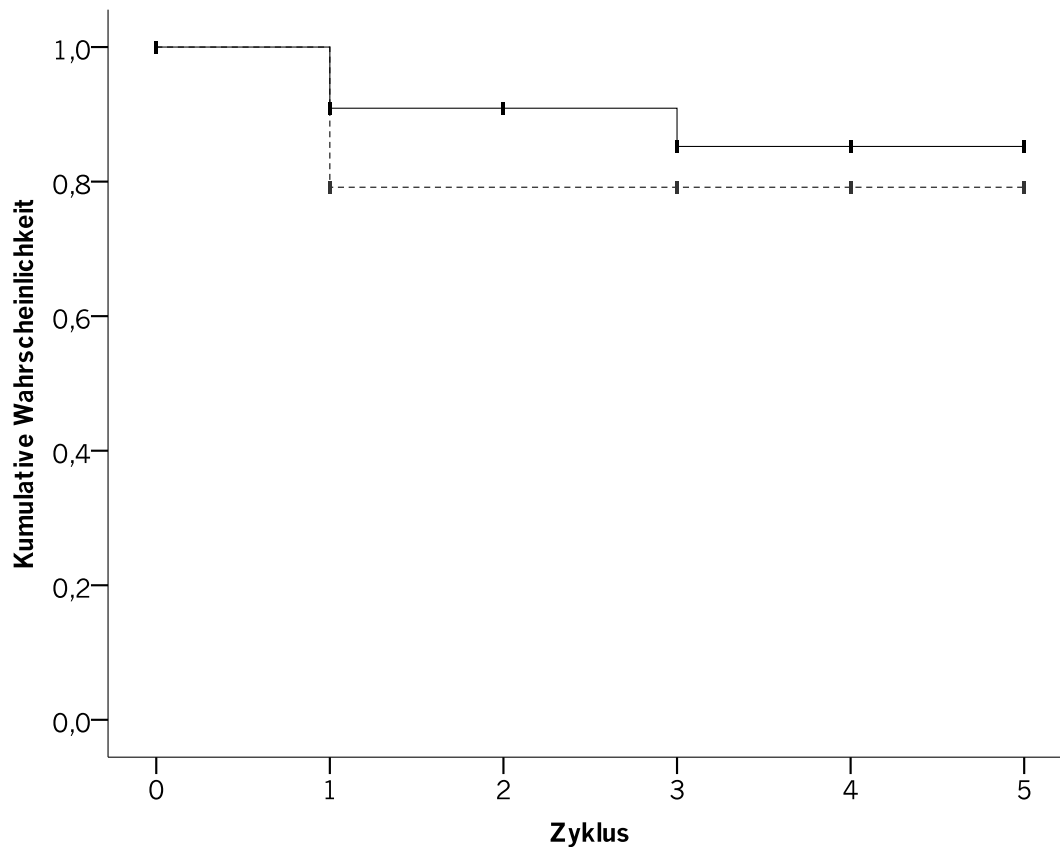


Abb. 4-6: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4; durchgezogene Linie: Interventionsgruppe (n = 24); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe (n = 24)

In einer weiteren Analyse wurden auch die Items für Mundtrockenheit und Schluckbeschwerden mit in die Auswertung nach Kaplan-Meier einbezogen, da diese ebenfalls Symptome einer Mukositis darstellen können (s. Kap. 5.2.1). Außerdem wurde die Zeit bis zum Auftreten von Mukositis-Symptomen der Scores 3 oder 4 noch einmal gesondert für Patienten mit einem Risiko >10 % für die Entwicklung schwerwiegender Symptome nach Sonis et al. [124] analysiert. In beiden Analysen ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind in Anhang D2 (Abb. 8-2 und Abb. 8-3 sowie Tab. 8-10 und Tab. 8-11) dargestellt.

Fatigue

Die Zeit bis zum Auftreten von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 ist in Abb. 4-7 dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit, dass keine Fatigue der Scores 3 oder 4 auftrat, sank in beiden Gruppen kontinuierlich, blieb jedoch in der Interventionsgruppe mit

90,0 % im ersten, 79,4 % im zweiten und 73,3 % im dritten und vierten Zyklus konstant ca. 10 Prozentpunkte höher als in der Kontrollgruppe mit 80,0 %, 70,0 % und 64,6 % in den ersten vier Zyklen.

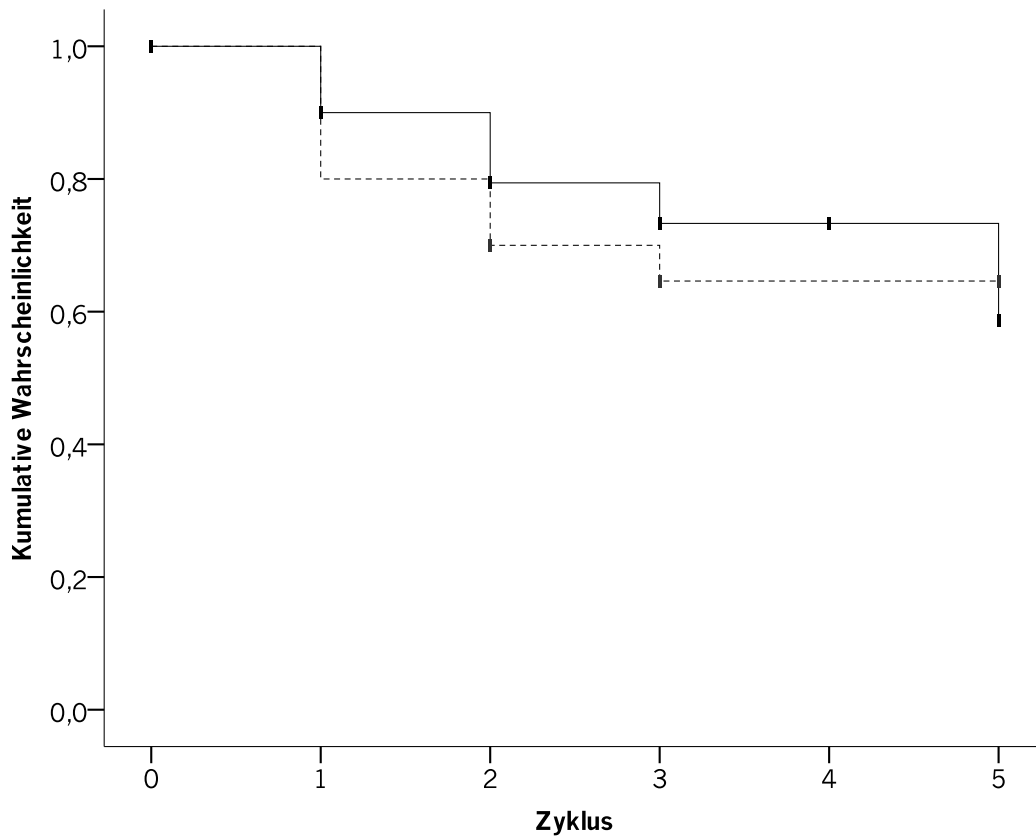


Abb. 4-7: Zeit bis zum Auftreten von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4; durchgezogene Linie: Interventionsgruppe (n = 22); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe (n = 20)

Erst im fünften Zyklus sank die Wahrscheinlichkeit in der Interventionsgruppe mit 58,6 % unter die der Kontrollgruppe mit 64,6 %. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ($p = 0,973$; Log-Rank-Test), in denen 22 bzw. 20 Patienten analysiert werden konnten. Eine tabellarische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer ist in Anhang D2 (Tab. 8-6) zu finden.

Schmerzen

Abb. 4-8 zeigt die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4. Die Wahrscheinlichkeit, dass keine Schmerzen der Scores 3 oder 4 auftreten,

sank im ersten Zyklus auf 94,1 % in der Interventionsgruppe, während sie in der Kontrollgruppe auf 80,0 % abfiel.

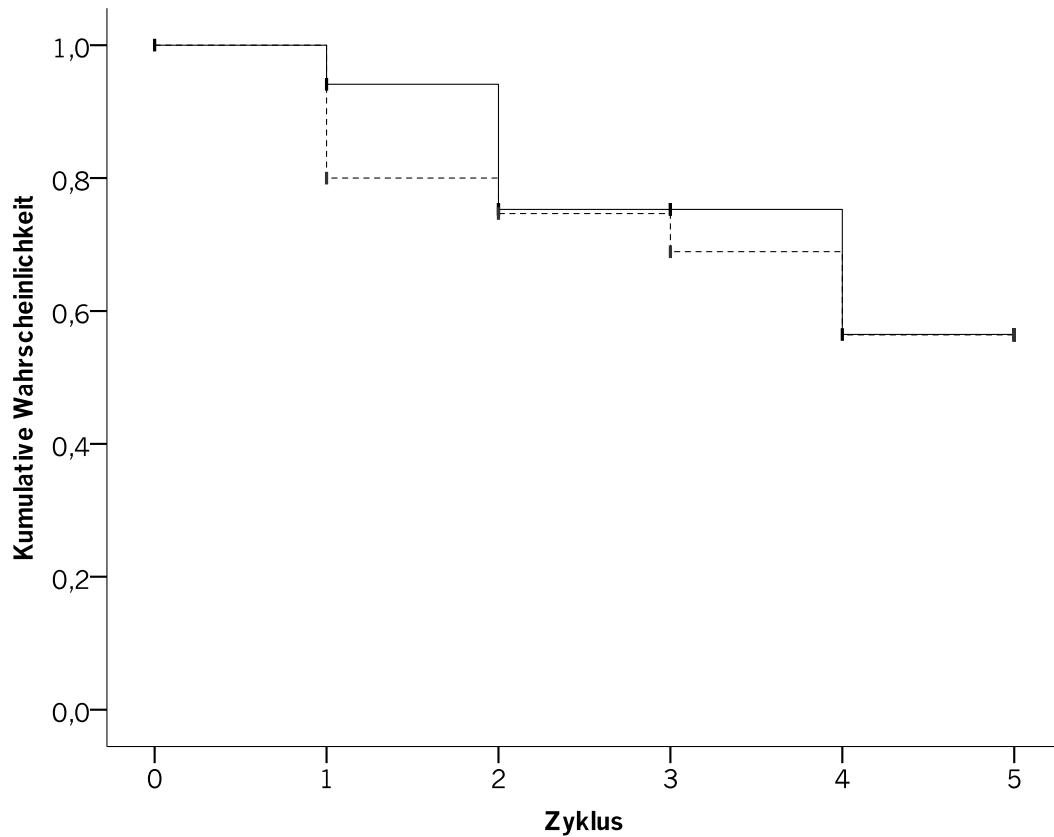


Abb. 4-8: Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4; durchgezogene Linie: Interventionsgruppe (n = 18); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe (n = 20)

Im zweiten Zyklus glichen sich die Wahrscheinlichkeiten mit 75,3 % in der Interventions- und 74,7 % in der Kontrollgruppe wieder an. Im fünften Zyklus lag die Wahrscheinlichkeit in beiden Gruppen bei 56,4 %. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit 18 Patienten und der Kontrollgruppe mit 20 Patienten ($p = 0,812$; Log-Rank-Test). Eine tabellarische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer ist in Anhang D2 (Tab. 8-7) zu finden.

Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen

Die Zeit bis zum Auftreten eines der Symptome Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen mit PRO-CTCAE-Scores von 3 oder 4 ist in Abb. 4-9 dargestellt.

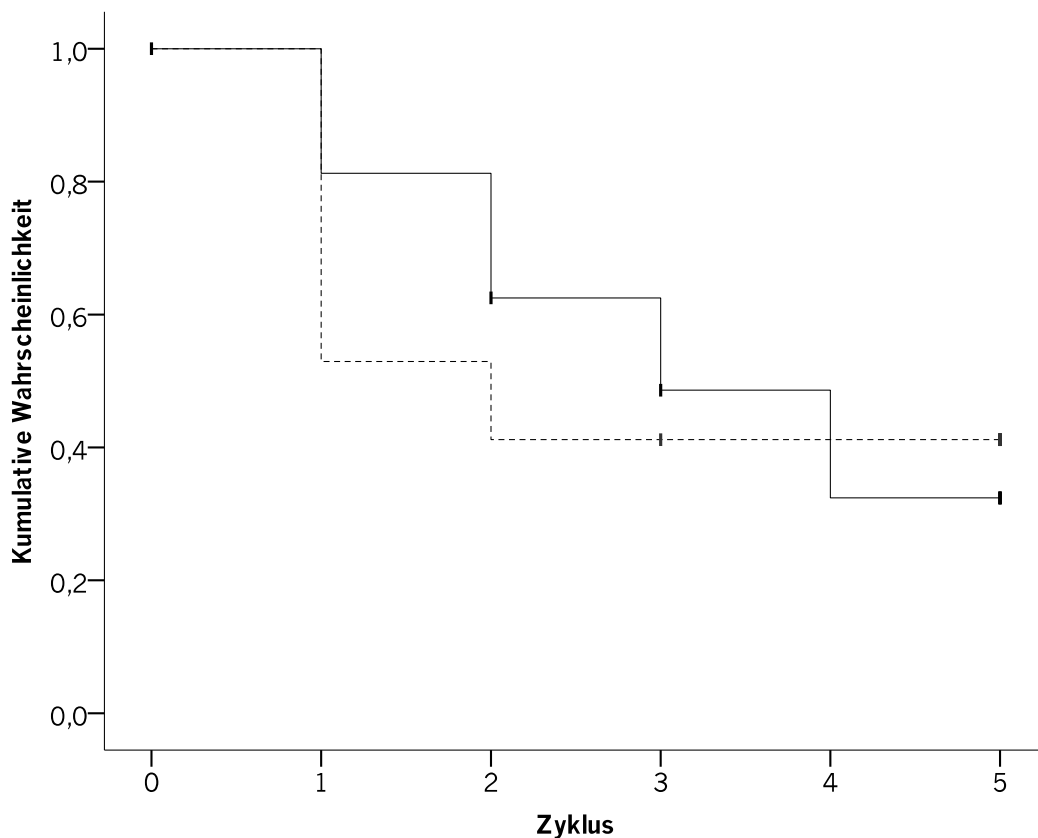


Abb. 4-9: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4; durchgezogene Linie: Interventionsgruppe (n = 17); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe (n = 17)

In beiden Studiengruppen gingen 17 Patienten in die Analyse ein. Im ersten Zyklus sank die Wahrscheinlichkeit, dass keines der Symptome auftrat auf 81,3 % in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe fiel die Wahrscheinlichkeit im ersten Zyklus bereits auf 52,9 %. Auch im zweiten und dritten Zyklus blieb die Wahrscheinlichkeit, dass keines der Symptome auftrat, in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Erst im vierten Zyklus sank die Wahrscheinlichkeit in der Interventionsgruppe auf 32,4 % und damit unter die in der Kontrollgruppe mit 41,2 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Symptoms der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 betrug zwei Zyklen in der Kontroll- und drei Zyklen in der Interventionsgruppe. Es ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,832$; Log-Rank-Test). Eine tabellarische Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer ist in Anhang D2 (Tab. 8-8) zu finden.

Für die Überprüfung der Ergebnisse wurden in einer ergänzenden Analyse alle randomisierten Patienten der Studie in die Analyse für die Zeit bis zum Auftreten von

Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 eingeschlossen. Es wurden demnach auch Patienten analysiert, die bereits zum Studieneinschluss (Zyklus 0) unter entsprechenden Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 litten sowie Patienten, für die zum Zeitpunkt des Studieneinschluss keine PRO-CTCAE-Daten vorlagen. Für den Zyklus 0 wurden diese Patienten als Patienten ohne entsprechende Symptome behandelt. Das Ergebnis änderte sich hierdurch jedoch nicht maßgeblich. Der Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit 26 Patienten und der Kontrollgruppe mit 25 Patienten blieb statistisch nicht signifikant ($p = 0,648$; Log-Rank-Test). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Symptoms der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 verkürzte sich jedoch in der Kontrollgruppe von Zyklus 2 auf Zyklus 1, während sie für die Interventionsgruppe gleich blieb (Zyklus 3). Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse mit allen Patienten sind in Anhang D2 (Abb. 8-1 und Tab. 8-9) dargestellt.

4.3.4 Anteil an Patienten mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4

Der Anteil an Patienten je Gruppe und Zyklus mit Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Die Ergebnisse für die Scores 3 oder 4 je Symptom und Zyklus für beide Gruppen mit Angabe der Fallzahl je Zyklus sind in Anhang D2 (Tab. 8-22 bis Tab. 8-26) tabellarisch dargestellt.

Übelkeit und Erbrechen

Der Anteil an Patienten je Zyklus mit Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 ist in Abb. 4-10 dargestellt. Es ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Der Anteil an Patienten mit Übelkeit und Erbrechen der Scores 3 oder 4 lag jedoch im ersten Zyklus in der Kontrollgruppe 19,7 Prozentpunkte, im zweiten 9,5 Prozentpunkte und im vierten Zyklus 11,8 Prozentpunkte über dem der Interventionsgruppe. Zu den anderen Zeitpunkten lagen beide Gruppen auf dem gleichen Niveau.

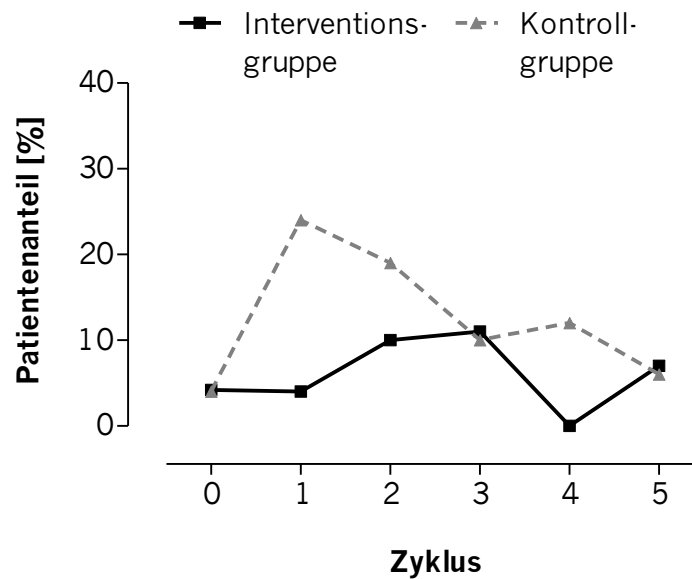


Abb. 4-10: Anteil an Patienten mit Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus

Mukositis

Abb. 4-11 zeigt den Anteil an Patienten mit Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 in der Interventions- und Kontrollgruppe. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt war die Häufigkeit von Mukositis der Scores 3 oder 4 in beiden Gruppen über alle fünf Zyklen sehr gering. Lediglich im ersten Zyklus gab es einen Anstieg von einem auf fünf Patienten (20,0 %) mit Mukositis der Scores 3 oder 4 in der Kontrollgruppe, während in der Interventionsgruppe im gleichen Zeitraum nur zwei Patienten (8,3 %) unter den Symptomen litten. Im fünften Zyklus stieg der Anteil der Patienten mit Symptomen der Scores 3 oder 4 noch einmal von null auf zwei Patienten (13,3 %) in der Interventionsgruppe, während der Anteil in der Kontrollgruppe konstant bei null blieb.

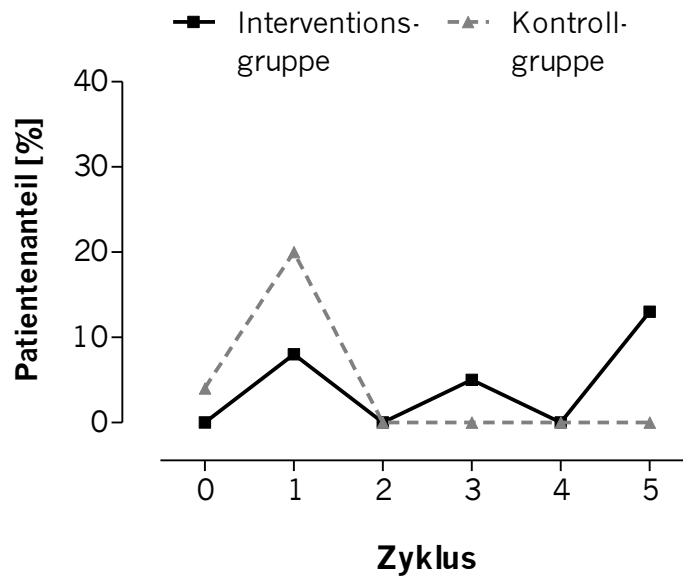


Abb. 4-11: Anteil an Patienten mit Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus

Fatigue

Für Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 ist der Patientenanteil je Zyklus und Gruppe in Abb. 4-12 dargestellt.

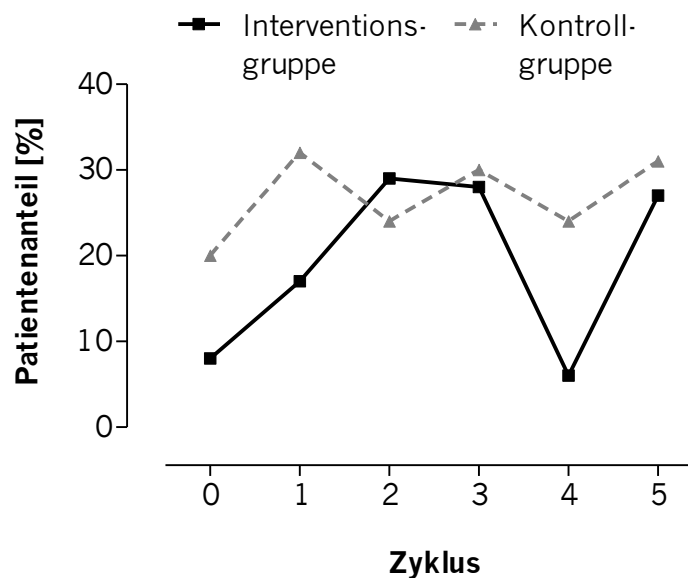


Abb. 4-12: Anteil an Patienten mit Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus

Die beiden Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant voneinander. Zu Beginn der Studie litten bereits fünf Patienten (20,0 %) in der

Kontrollgruppe unter Fatigue der Scores 3 oder 4, während in der Interventionsgruppe nur zwei Patienten (8,3 %) betroffen waren. Mit Ausnahme des zweiten Zyklus, in dem sechs Patienten (28,6 %) der Interventions- und fünf Patienten (23,8 %) der Kontrollgruppe eine Fatigue der Scores 3 oder 4 angaben, blieb der Anteil an Patienten mit Fatigue der Scores 3 oder 4 in der Kontrollgruppe in jedem Zyklus höher als in der Interventionsgruppe.

Schmerzen

Der Anteil an Patienten je Zyklus in der Interventions- und Kontrollgruppe mit Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 ist in Abb. 4-13 dargestellt.

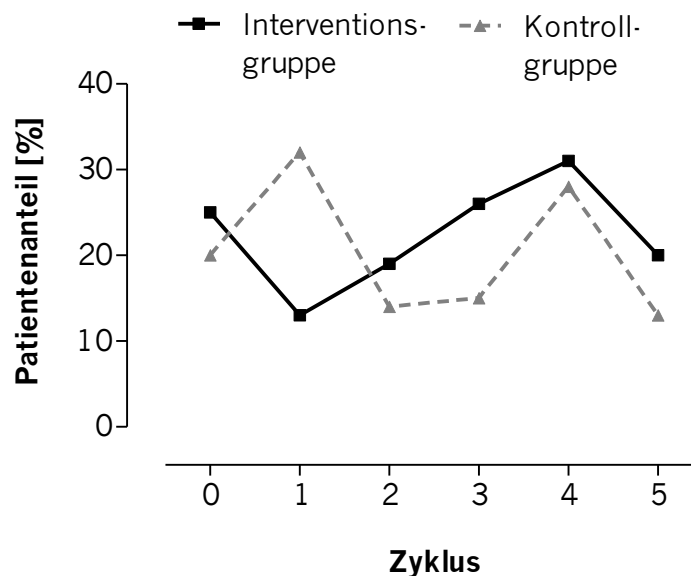


Abb. 4-13: Anteil an Patienten mit Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus

Im ersten Zyklus sank der Patientenanteil mit Schmerzen der Scores 3 oder 4 in der Interventionsgruppe von sechs (25,0 %) auf drei Patienten (12,5 %), während er in der Kontrollgruppe von fünf (20,0 %) auf acht Patienten (32,0 %) anstieg. Ab dem zweiten Zyklus lag der Anteil an Patienten mit Schmerzen der Scores 3 oder 4 in der Interventionsgruppe über dem der Kontrollgruppe. Es lag jedoch zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor.

Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen

In Abb. 4-14 ist der Anteil der Patienten je Zyklus und Gruppe mit mindestens einem der Symptome Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 dargestellt. Auch hier ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

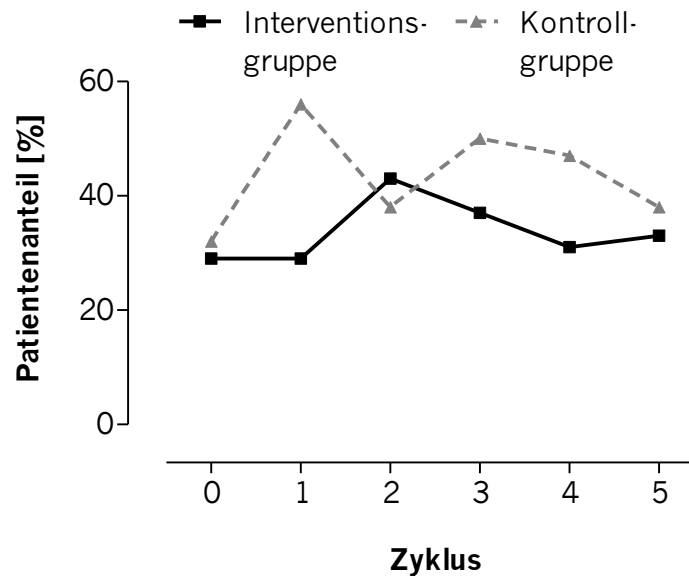


Abb. 4-14: Anteil an Patienten mit Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus

Mit Ausnahme des zweiten Zyklus lag der Anteil der Patienten mit Symptomen der Scores 3 oder 4 in der Kontrollgruppe höher als in der Interventionsgruppe. Im ersten Zyklus litten in der Kontrollgruppe mit 14 Patienten (56,0 %), im Vergleich zur Interventionsgruppe mit 7 Patienten (29,2 %), doppelt so viele Patienten an Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen. Danach glichen sich die Gruppen wieder an. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Symptomen blieb vom dritten bis fünften Zyklus in der Kontrollgruppe jedoch höher als in der Interventionsgruppe. Zu beachten ist der relativ hohe Anteil an Patienten, die bereits vor Beginn der Chemotherapie (Zyklus 0) Symptome der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 aufwiesen. Dies waren in der Interventionsgruppe 29 % und in der Kontrollgruppe 32 %.

4.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ein weiterer sekundärer Endpunkt der Studie war die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Diese wurde in beiden Studiengruppen einerseits mit dem krebspezifischen Lebensqualitätsfragebogen QLQ-C30 der EORTC und andererseits mit dem generischen Fragebogen EQ-5D-3L erhoben.

EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Bei den fünf **Funktionsskalen** und der Skala für Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 Fragebogens stehen hohe Skalenwerte für eine hohe Funktionalität und geringe Einschränkungen. Details zu den einzelnen Funktionsskalen und Zeitpunkten sind in Tab. 4-9 dargestellt. Es ergaben sich in keiner Skala und zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daher konnte trotz des multiplen Testens auf eine Adjustierung der p-Werte verzichtet werden. Die mediane emotionale Funktionalität nahm bis zum fünften Zyklus in beiden Gruppen leicht zu. Bei allen anderen Skalen blieb die Funktionalität nahezu konstant oder nahm leicht ab.

Tab. 4-9: EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität für die Interventions- und Kontrollgruppe in Zyklus 0 bis 5

Zyklus	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	
Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität							
0	23	63,8 (20,8)	66,7 (33,3)	25	57,3 (22,1)	66,7 (16,7)	0,289
1	23	60,1 (16,8)	66,7 (16,7)	25	56,7 (24,4)	66,7 (41,7)	0,721
2	23	53,3 (22,7)	50,0 (33,3)	22	59,8 (19,9)	62,5 (29,2)	0,353
3	17	56,4 (23,9)	66,7 (41,7)	21	59,1 (20,1)	66,7 (33,3)	0,839
4	17	54,9 (19,1)	58,3 (33,3)	20	56,7 (20,3)	58,3 (27,1)	0,869
5	15	50,6 (18,5)	50,0 (33,3)	18	56,9 (14,4)	54,2 (16,7)	0,361

Fortsetzung Tab. 4-9

Zyklus	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	
Körperliche Funktionalität							
0	24	76,5 (24,8)	80,0 (40,0)	25	74,5 (25,1)	83,3 (40,0)	0,700
1	24	74,4 (18,2)	80,0 (20,0)	25	71,4 (24,6)	80,0 (40,0)	0,968
2	23	73,3 (21,7)	80,0 (20,0)	22	76,7 (19,7)	80,0 (31,7)	0,639
3	19	74,0 (18,4)	80,0 (20,0)	21	78,4 (19,1)	80,0 (20,0)	0,390
4	18	76,0 (13,3)	80,0 (18,3)	20	79,0 (15,6)	80,0 (26,7)	0,534
5	17	72,9 (17,1)	80,0 (20,0)	18	76,3 (16,2)	76,7 (28,3)	0,613
Rollenfunktionalität							
0	24	72,2 (25,9)	66,7 (33,3)	25	64,0 (35,3)	66,7 (66,7)	0,548
1	24	66,0 (24,8)	66,7 (16,7)	25	61,3 (32,5)	66,7 (50,0)	0,782
2	23	56,5 (32,5)	66,7 (33,3)	22	63,6 (29,8)	66,7 (41,7)	0,391
3	19	62,3 (28,8)	66,7 (0,0)	21	61,9 (32,1)	66,7 (50,0)	0,957
4	18	61,1 (22,9)	66,7 (25,0)	19	61,4 (28,4)	66,7 (33,3)	0,965
5	17	55,9 (29,4)	66,7 (33,3)	18	58,3 (23,0)	66,7 (33,3)	0,883
Emotionale Funktionalität							
0	23	62,2 (24,3)	58,3 (33,3)	25	59,3 (29,9)	58,3 (41,7)	0,835
1	23	69,0 (21,4)	66,7 (25,0)	25	66,7 (25,7)	58,3 (41,7)	0,747
2	23	66,3 (24,6)	66,7 (33,3)	22	70,1 (26,8)	66,7 (50,0)	0,560
3	18	67,1 (22,8)	66,7 (20,8)	21	71,4 (28,5)	66,7 (50,0)	0,587
4	18	74,1 (23,2)	83,3 (25,0)	20	68,8 (25,3)	66,7 (35,4)	0,573
5	17	61,3 (28,1)	66,7 (41,7)	18	68,5 (26,7)	66,7 (41,7)	0,546

Fortsetzung Tab. 4-9

Zyklus	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	
Kognitive Funktionalität							
0	23	89,1 (16,4)	100,0 (25,0)	25	79,3 (24,7)	83,3 (33,3)	0,160
1	23	81,2 (20,3)	83,3 (33,3)	25	78,0 (29,5)	100,0 (33,3)	0,844
2	23	76,1 (24,5)	83,3 (33,3)	22	78,8 (29,2)	91,7 (33,3)	0,400
3	18	73,1 (26,9)	66,7 (33,3)	21	77,8 (25,5)	83,3 (33,3)	0,626
4	18	76,9 (17,3)	83,3 (16,7)	20	75,0 (26,8)	75,0 (37,5)	0,942
5	17	68,6 (28,8)	66,7 (50,0)	18	80,6 (21,6)	83,3 (33,3)	0,245
Soziale Funktionalität							
0	23	65,9 (25,4)	66,7 (33,3)	25	61,3 (33,6)	66,7 (66,7)	0,666
1	23	60,9 (28,7)	66,7 (41,7)	25	60,0 (36,3)	66,7 (66,7)	0,924
2	23	63,8 (26,4)	66,7 (33,3)	22	68,2 (34,1)	66,7 (50,0)	0,428
3	18	67,6 (26,5)	66,7 (29,2)	21	65,1 (35,3)	66,7 (66,7)	1,000
4	18	69,4 (18,3)	66,7 (16,7)	20	60,0 (32,6)	66,7 (66,7)	0,361
5	17	61,8 (26,2)	50,0 (33,3)	18	64,8 (24,2)	66,7 (33,3)	0,883

*Mann-Whitney-U-Test

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

Hohe Skalenwerte innerhalb der **Symptomskalen** des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bedeuten eine höhere Symptomlast des entsprechenden Symptoms. Tab. 4-10 zeigt die Details für alle Symptomskalen und Zeitpunkte in beiden Gruppen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich nur für das Symptom Schlafprobleme im dritten bis fünften Zyklus und für finanzielle Probleme im zweiten Zyklus. In beiden Fällen waren die Skalenwerte in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Für alle anderen Symptome konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Auf eine p-Wert-Adjustierung für multiples Testen wurde daher verzichtet.

Tab. 4-10: EORTC QLQ-C30-Symptomskalen für die Interventions- und Kontrollgruppe in Zyklus 0 bis 5

Zyklus	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	
Fatigue							
0	24	32,2 (27,2)	33,3 (37,5)	25	43,1 (28,6)	33,3 (44,4)	0,223
1	24	41,0 (24,1)	33,3 (12,5)	25	46,2 (33,1)	44,4 (44,4)	0,737
2	23	49,3 (25,0)	33,3 (33,3)	22	43,2 (26,6)	33,3 (30,6)	0,510
3	19	44,4 (24,3)	33,3 (22,2)	21	39,9 (31,3)	33,3 (50,0)	0,555
4	18	47,5 (16,5)	38,9 (22,2)	20	45,0 (24,3)	44,4 (27,8)	0,675
5	17	54,2 (23,2)	55,6 (33,3)	18	42,6 (22,0)	33,3 (30,6)	0,184
Übelkeit & Erbrechen							
0	24	9,0 (17,7)	0,0 (16,7)	25	7,3 (21,6)	0,0 (0,0)	0,331
1	24	6,9 (12,0)	0,0 (16,7)	25	17,3 (28,7)	0,0 (16,7)	0,250
2	23	13,8 (17,2)	16,7 (16,7)	22	12,9 (17,0)	0,0 (16,7)	0,795
3	19	12,3 (23,5)	0,0 (16,7)	21	10,3 (11,2)	16,7 (16,7)	0,668
4	18	3,7 (7,1)	0,0 (0,0)	20	10,0 (13,7)	0,0 (16,7)	0,196
5	17	4,9 (7,8)	0,0 (16,7)	18	9,3 (13,1)	0,0 (16,7)	0,483
Schmerzen							
0	24	26,4 (29,0)	25,0 (50,0)	25	34,0 (30,6)	33,3 (50,0)	0,396
1	24	27,8 (21,2)	33,3 (20,8)	25	28,0 (29,9)	16,7 (50,0)	0,772
2	23	33,3 (30,2)	33,3 (41,7)	22	27,3 (23,9)	25,0 (41,7)	0,609
3	19	30,7 (30,6)	33,3 (50,0)	21	24,6 (23,9)	16,7 (50,0)	0,668
4	18	27,8 (26,8)	25,0 (50,0)	20	31,7 (27,0)	33,3 (50,0)	0,762
5	17	29,4 (28,0)	33,3 (50,0)	18	29,6 (21,8)	33,3 (29,2)	0,807

Fortsetzung Tab. 4-10

Zyklus	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	
Dyspnoe							
0	23	18,8 (26,3)	0,0 (33,3)	25	21,3 (23,3)	33,3 (33,3)	0,565
1	23	21,7 (27,7)	0,0 (33,3)	25	28,0 (34,3)	33,3 (33,3)	0,620
2	23	29,0 (29,0)	33,3 (33,3)	22	25,8 (25,1)	33,3 (33,3)	0,788
3	19	29,8 (27,0)	33,3 (50,0)	21	36,5 (29,6)	33,3 (66,7)	0,537
4	18	27,8 (28,6)	33,3 (33,3)	20	36,7 (26,3)	33,3 (41,7)	0,276
5	17	45,1 (33,2)	33,3 (33,3)	18	38,9 (30,8)	33,3 (25,0)	0,613
Schlafprobleme							
0	24	41,7 (34,4)	33,3 (41,7)	25	29,3 (32,4)	33,3 (33,3)	0,185
1	23	37,7 (23,1)	33,3 (0,0)	25	40,0 (28,9)	33,3 (33,3)	0,801
2	22	48,5 (30,4)	33,3 (33,3)	22	36,4 (27,0)	33,3 (25,0)	0,177
3	19	47,4 (23,1)	66,7 (33,3)	21	25,4 (25,6)	33,3 (33,3)	0,014
4	18	48,1 (30,7)	50,0 (33,3)	20	26,7 (29,8)	33,3 (33,3)	0,041
5	17	49,0 (29,1)	66,7 (33,3)	18	27,8 (28,6)	33,3 (33,3)	0,038
Appetitlosigkeit							
0	24	13,9 (21,8)	0,0 (33,3)	25	20,0 (28,9)	0,0 (33,3)	0,528
1	24	19,4 (25,9)	0,0 (33,3)	25	26,7 (28,9)	33,3 (33,3)	0,351
2	23	27,5 (27,8)	33,3 (33,3)	22	16,7 (24,7)	0,0 (33,3)	0,144
3	19	19,3 (30,1)	0,0 (33,3)	21	20,6 (26,8)	0,0 (33,3)	0,789
4	18	11,1 (22,9)	0,0 (0,0)	20	15,0 (22,9)	0,0 (33,3)	0,573
5	17	17,6 (20,8)	0,0 (33,3)	18	25,9 (29,3)	16,7 (58,3)	0,525

Fortsetzung Tab. 4-10

Zyklus	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	n	Mittelwert (SA)	Median (IQA)	
Obstipation							
0	23	10,1 (29,2)	0,0 (0,0)	25	16,0 (29,1)	0,0 (33,3)	0,256
1	23	17,4 (28,2)	0,0 (33,3)	24	16,7 (24,1)	0,0 (33,3)	0,911
2	22	21,2 (37,9)	0,0 (25,0)	22	12,1 (19,4)	0,0 (33,3)	0,884
3	18	14,8 (26,1)	0,0 (25,0)	20	18,3 (27,5)	0,0 (33,3)	0,718
4	18	11,1 (25,6)	0,0 (0,0)	20	8,3 (18,3)	0,0 (0,0)	0,897
5	17	21,6 (35,2)	0,0 (33,3)	18	7,4 (18,3)	0,0 (0,0)	0,318
Diarrhoe							
0	22	3,0 (9,8)	0,0 (0,0)	25	10,7 (20,9)	0,0 (0,0)	0,160
1	23	10,1 (18,6)	0,0 (16,7)	25	18,7 (32,0)	0,0 (33,3)	0,502
2	23	21,7 (29,5)	0,0 (33,3)	22	12,1 (24,2)	0,0 (0,0)	0,182
3	18	18,5 (23,5)	0,0 (33,3)	21	22,2 (26,5)	33,3 (33,3)	0,728
4	18	24,1 (33,9)	0,0 (58,3)	20	18,3 (27,5)	0,0 (33,3)	0,784
5	17	25,5 (32,3)	0,0 (33,3)	18	16,7 (28,6)	0,0 (33,3)	0,443
Finanzielle Probleme							
0	23	17,4 (22,2)	0,0 (33,3)	25	9,3 (20,5)	0,0 (0,0)	0,113
1	22	18,2 (24,6)	0,0 (33,3)	25	6,7 (13,6)	0,0 (0,0)	0,083
2	22	24,2 (25,6)	33,3 (33,3)	22	4,5 (11,7)	0,0 (0,0)	0,003
3	18	14,8 (23,5)	0,0 (33,3)	21	12,7 (24,7)	0,0 (0,0)	0,707
4	18	14,8 (23,5)	0,0 (33,3)	20	13,3 (25,1)	0,0 (8,3)	0,762
5	17	21,6 (28,7)	0,0 (33,3)	18	11,1 (19,8)	0,0 (25,0)	0,318

*Mann-Whitney-U-Test

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

Die medianen Skalenwerte der meisten Symptome schwankten innerhalb der fünf Zyklen nur leicht. Die Skalenwerte für Fatigue, Dyspnoe und Schlafprobleme stiegen in der Interventionsgruppe bis zum fünften Zyklus an, jedoch ergab sich weder für Fatigue noch für Dyspnoe ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

EQ-5D-3L-Fragebogen

Im EQ-5D-3L-Fragebogen können die Patienten ihre Beschwerden innerhalb der fünf abgefragten Dimensionen in drei Stufen bewerten. Stufe 1 steht für *keine Probleme*, Stufe 2 für *einige Probleme* und Stufe 3 für *extreme Probleme* in der jeweiligen Dimension. Die Ergebnisse für die Interventions- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Zeitpunkten sind in Tab. 4-11 dargestellt.

Tab. 4-11: Anzahl der Patienten pro Gruppe und Zeitpunkt, die über Probleme auf Stufe 1, 2 oder 3 innerhalb der einzelnen Dimensionen des EQ-5D-3L-Fragebogens berichteten

Zyklus	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe				p-Wert*
	n	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	n	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	
Beweglichkeit/Mobilität									
0	24	18	6	0	25	20	5	0	0,678
1	24	22	2	0	25	20	5	0	0,248
2	23	18	4	1	21	20	1	0	0,101
3	18	17	1	0	20	19	1	0	0,988
4	18	16	2	0	20	18	2	0	0,965
5	17	16	1	0	18	14	4	0	0,424
Für sich selbst sorgen									
0	24	24	0	0	25	25	0	0	1,000
1	24	24	0	0	25	25	0	0	1,000
2	23	23	0	0	21	21	0	0	1,000
3	19	19	0	0	20	20	0	0	1,000
4	18	18	0	0	20	20	0	0	1,000
5	17	17	0	0	18	18	0	0	1,000

Fortsetzung Tab. 4-11

Zyklus	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe				p-Wert*
	n	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	n	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	
Alltägliche Tätigkeiten									
0	24	16	8	0	25	13	12	0	0,301
1	24	18	6	0	25	11	12	2	0,022
2	23	12	10	1	21	13	7	1	0,553
3	19	15	4	0	20	10	9	1	0,113
4	18	12	6	0	20	12	7	1	0,675
5	17	12	5	0	18	8	10	0	0,195
Schmerzen/körperliche Beschwerden									
0	24	10	14	0	25	8	16	1	0,397
1	24	9	14	1	25	11	13	1	0,664
2	21	4	17	0	21	9	12	0	0,099
3	18	8	8	2	20	8	12	0	0,919
4	18	7	11	0	20	8	12	0	0,965
5	16	5	11	0	18	5	13	0	0,878
Angst/Niedergeschlagenheit									
0	23	9	13	1	25	14	10	1	0,272
1	23	15	7	1	25	12	12	1	0,266
2	22	11	11	0	21	11	9	1	1,000
3	19	13	5	1	20	11	8	1	0,513
4	18	11	7	0	20	10	9	1	0,496
5	17	8	8	1	18	9	8	1	0,883

*Mann-Whitney-U-Test

Im ersten Zyklus hatten signifikant mehr Patienten der Kontrollgruppe einige oder extreme Probleme mit der Ausübung alltäglicher Tätigkeiten als Patienten der

Interventionsgruppe ($p=0,022$; Mann-Whitney-U-Test). In den Zyklen null sowie zwei bis fünf ergaben sich für keine Dimension statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Daher wurde auf eine Adjustierung der p-Werte für multiples Testen verzichtet. Der Median der Dimension „Schmerzen/körperliche Beschwerden“ lag in beiden Gruppen über die gesamte Beobachtungszeit bei 2,0 (Stufe 2). Bei den übrigen Dimensionen lag er von Zyklus null bis fünf bei 1,0 (Stufe 1). Eine Ausnahme war in der Interventionsgruppe die Dimension „Angst/Niedergeschlagenheit“ mit einem Median von 2,0 (Stufe 2) in Zyklus null und fünf und einem Median von 1,5 in Zyklus zwei. In der Kontrollgruppe bildeten die Dimension „Angst/Niedergeschlagenheit“ mit einem Median von 1,5 in Zyklus vier und fünf und einem Median von 2,0 in Zyklus eins sowie die Dimension „alltägliche Tätigkeiten“ mit einem Median von 2,0 in Zyklus eins und fünf und einem Median von 1,5 in Zyklus drei die Ausnahmen. Die Ergebnisse für Mittelwert, Standardabweichung, Median und Interquartilsabstand der EQ-5D-3L-Dimensionen für beide Gruppen und zu allen Zeitpunkten sind in Anhang D2 (Tab. 8-27) dargestellt.

Der Median der VAS-Werte des EQ-5D-3L-Fragebogens pro Zyklus schwankte in der Interventionsgruppe zwischen 65,0 und 80,0. In der Kontrollgruppe lag der Wert konstant bei 70,0 mit Ausnahme des dritten Zyklus mit einem Median von 73,5. Es ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied im VAS-Wert zwischen den beiden Gruppen (s. Tab. 4-12).

Tab. 4-12: VAS-Werte für die Interventions- und Kontrollgruppe in Zyklus 0 bis 5, ermittelt mit dem EQ-5D-3L-Fragebogen

Zyklus	Interventionsgruppe					Kontrollgruppe					p-Wert*
	n	Mittelwert	SA	Median	IQA	n	Mittelwert	SA	Median	IQA	
0	22	69,6	17,9	75,0	23,7	25	65,8	24,0	70,0	36,0	0,739
1	23	72,1	18,2	80,0	25,0	25	65,2	22,7	70,0	30,0	0,324
2	23	64,5	21,0	65,0	30,0	21	71,6	19,7	70,0	30,0	0,267
3	17	63,9	27,6	80,0	40,0	20	68,1	18,5	73,5	30,5	0,964
4	17	67,8	19,2	75,0	15,0	20	64,2	21,1	70,0	37,7	0,598
5	17	62,9	24,7	70,0	40,0	18	64,7	19,2	70,0	27,8	0,832

*Mann-Whitney-U-Test

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

Der aktuelle Gesundheitszustand wurde damit von Patienten in beiden Gruppen insgesamt auf einem hohen Niveau bewertet.

4.3.6 Patientenzufriedenheit mit der Information

Die Patientenzufriedenheit mit der Information zu verschiedenen Aspekten der Krebstherapie wurde zu Beginn (t_0) und nach dem letzten Zyklus, d.h. maximal nach fünf Zyklen (t_5) mit Hilfe des PS-CaTE-Fragebogens erhoben. Die Ergebnisse für die Interventions- und Kontrollgruppe sind in Tab. 4-13 dargestellt. Die Zufriedenheit mit der Information zur Krebstherapie nahm in der Interventionsgruppe leicht ab, während sie in der Kontrollgruppe konstant blieb. In beiden Gruppen lag der Median zu Beginn der Therapie mit 4,6 bzw. 4,2 aber bereits auf sehr hohem Niveau. Insgesamt sind die medianen Veränderungen in den Zufriedenheits-Werten über die Zeit marginal und es ergaben sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Gesamtzufriedenheit war in beiden Gruppen bereits zu Beginn mit einem Median von 4,0 bzw. 3,8 sehr hoch und blieb über die Zeit konstant. Die Ergebnisse sind in Anhang D2 (Abb. 8-14 und Abb. 8-15) grafisch in Form von Boxplots dargestellt.

Tab. 4-13: Zufriedenheit der Patienten mit der Information in der Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn und nach fünf Zyklen Chemotherapie, ermittelt mit dem PS-CaTE-Fragebogen

Zyklus	Interventionsgruppe					Kontrollgruppe					p-Wert*	
	n	Mittelwert	SA	Median	IQA	n	Mittelwert	SA	Median	IQA		
Zufriedenheit mit der Information zur Krebstherapie												
0	23	4,3	0,7	4,6	1,2	24	4,2	0,6	4,2	0,9	0,415	
5	18	4,1	0,7	4,0	1,4	19	4,1	0,8	4,2	1,1	0,739	
Zufriedenheit mit der Information zu Nebenwirkungen												
0	23	4,1	0,8	4,0	1,3	23	4,0	0,9	4,3	1,5	0,881	
5	18	4,0	0,8	4,0	1,4	19	4,2	0,9	4,5	1,5	0,704	

Fortsetzung Tab. 4-13

Zyklus	Interventionsgruppe					Kontrollgruppe					p-Wert*	
	n	Mittelwert	SA	Median	IQA	n	Mittelwert	SA	Median	IQA		
Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapien												
0	23	3,2	1,2	3,0	1,8	24	3,2	1,2	3,0	2,0	0,701	
5	18	3,2	1,0	3,3	1,7	19	3,3	1,4	3,7	2,3	0,964	
Zufriedenheit mit den verfügbaren Informationsquellen												
0	23	4,3	0,7	4,5	1,0	24	4,2	0,7	4,0	1,3	0,558	
5	18	4,3	0,6	4,3	0,8	19	4,4	0,7	4,5	1,0	0,663	
Gesamtzufriedenheit												
0	23	4,0	0,8	4,0	1,3	24	3,9	0,7	3,8	0,9	0,358	
5	18	3,9	0,7	3,9	1,4	19	4,0	0,8	3,8	1,4	0,641	

*Mann-Whitney-U-Test

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

Der Anteil an Patienten mit Fragen zu ihrer Therapie war in beiden Studienarmen und zu beiden Zeitpunkten sehr hoch. Auch gaben in beiden Gruppen über 90 % der Patienten an, an Entscheidungen im Rahmen der Krebsbehandlung beteiligt werden zu wollen. Details werden in Tab. 4-14 gezeigt.

Tab. 4-14: Anteil an Patienten mit Fragen zur Therapie nach PS-CaTE

Frage	Zyklus		Interventions- gruppe		Kontroll- gruppe	
			n	%	n	%
Ich hatte Fragen bezüglich meiner Krebsbehandlung	0	n gesamt	22	100,0	25	100,0
		ja	18	81,8	22	88,0
		nein	4	18,2	3	12,0
	5	n	16	100,0	19	100,0
		ja	13	81,3	15	78,9
		nein	3	18,8	4	21,1
Ich hatte Fragen bezüglich ergänzender Therapien*	0	n gesamt	22	100,0	24	100,0
		ja	14	63,6	16	66,7
		nein	8	36,4	8	33,3
	5	n gesamt	16	100,0	18	100,0
		ja	11	68,8	11	61,1
		nein	5	31,3	7	38,9
Ich möchte an den Entscheidungen im Rahmen meiner Krebsbehandlung beteiligt sein	0	n gesamt	22	100,0	25	100,0
		trifft voll zu	16	72,7	18	72,0
		trifft eher zu	5	22,7	5	20,0
		unsicher	1	4,5	0	0,0
		trifft eher nicht zu	0	0,0	1	4,0
		trifft auf keinen Fall zu	0	0,0	1	4,0

*Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein

Fortsetzung Tab. 4-14

Frage	Zyklus	Interventions- gruppe		Kontroll- gruppe		
		n	%	n	%	
		n gesamt	16	100,0	19	100,0
Ich möchte an den Entscheidungen im Rahmen meiner Krebsbehandlung beteiligt sein	5	trifft voll zu	12	75,0	16	84,2
		trifft eher zu	3	18,8	2	10,5
		unsicher	0	0,0	1	5,3
		trifft eher nicht zu	1	6,3	0	0,0
		trifft auf keinen Fall zu	0	0,0	0	0,0

4.3.7 Patientenbetreuung in der Interventionsgruppe

Die pharmazeutische Betreuung im Rahmen des Best-Practice-Modells, beispielsweise die Arzneimittelanamnese sowie die Patienteninformation und Schulung zur Arzneimitteltherapie und zu präventiven sowie therapeutischen Maßnahmen bei UAW, wurde durch eine Apothekerin der Kronen-Apotheke Marxen in Wesseling durchgeführt. Aufgrund der räumlichen Distanz war es für die Studienapothekerin nicht möglich, dauerhaft im Krankenhaus anwesend zu sein. Für jedes Patientengespräch war eine Anfahrt von ca. 20 km notwendig. Im Studienzeitraum vom 16. November 2012 bis zum 06. Mai 2014 wurden insgesamt 50 Fahrten zum Johanniter Krankenhaus getätigt. Dies entspricht 1,9 Anfahrten pro Patient der Interventionsgruppe. Dabei blieben drei Anfahrten ohne Patientenkontakt. Gründe hierfür waren die kurzfristige Verlegung eines Patiententermins durch die onkologische Ambulanz oder das Nichterscheinen des Patienten trotz Termins. Die 50 Anfahrten resultierten in insgesamt 66 Patientengesprächen. Im Mittel führte die Apothekerin 2,5 Gespräche pro Patient der Interventionsgruppe. Dies entspricht 0,64 Gesprächen pro Patient und beobachtetem Therapiezyklus. Maximal wurden sechs Gespräche pro Patient geführt. Mit vier Patienten der Interventionsgruppe konnte kein Gespräch geführt werden. In diesen Fällen konnten die Patienten entweder infolge des aktuellen Gesundheitszustands nicht zum geplanten Termin erscheinen, sie lehnten ein Gespräch wegen des aktuellen Gesundheitszustands ab oder es wurden aufgrund der Teilnahme an weiteren Studien zeitgleich bereits Gespräche mit Studienschwestern

geführt. Die Patientengespräche mit der Apothekerin dauerten im Mittel 16 Minuten. Das kürzeste Gespräch dauerte dabei fünf und das längste 50 Minuten.

Tab. 4-15 zeigt die Anwendungshäufigkeit der einzelnen Module. Am häufigsten wurden die Betreuungsmodule für Mukositis und Fatigue angewendet. Das Betreuungsmodul für Schmerz wurde am seltensten angewendet.

Tab. 4-15: Anzahl und Anteil an Patienten der Interventionsgruppe mit aktivem Modul (n = 26)

Modul	n	%
Übelkeit & Erbrechen	16	61,5
Mukositis	18	69,2
Fatigue	18	69,2
Schmerz	11	42,3

Die Anzahl der aktiven Module pro Patient ist in Abb. 4-15 dargestellt. 15,4 % der Patienten der Interventionsgruppe erhielten kein Modul. Mit 30,8 % erhielten die meisten Patienten während der Beobachtungszeit insgesamt drei Betreuungsmodule.

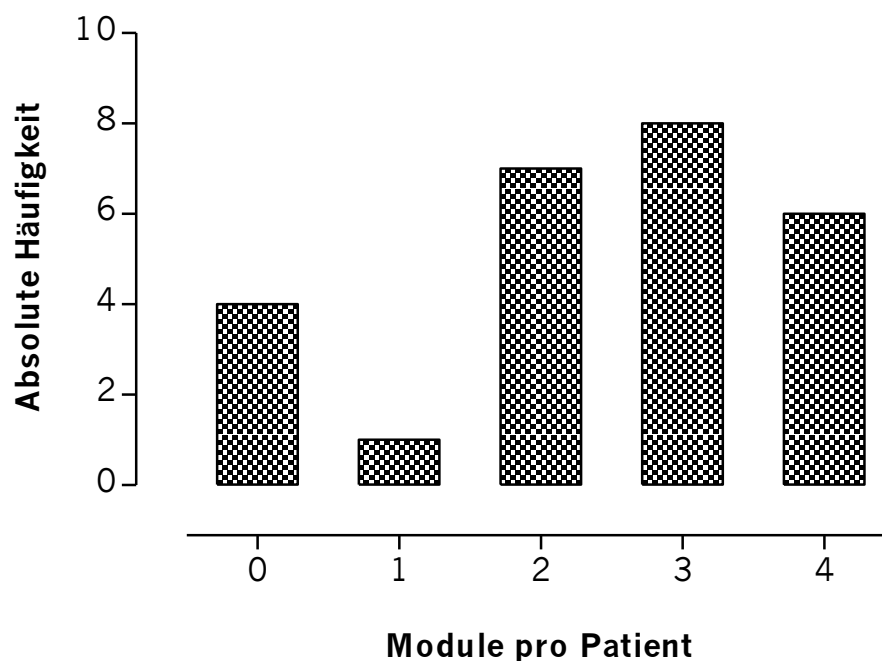


Abb. 4-15: Anzahl der aktiven Module pro Patient der Interventionsgruppe (n = 26)

Sämtliche Patienten der Interventionsgruppe erhielten während der Studie einen Medikationsplan mit ihrer aktuellen Medikation.

Interaktionen

Während der Interaktionschecks im Rahmen des Basismoduls wurden insgesamt 31 potentielle Interaktionen in der Interventionsgruppe identifiziert. Eine nachträgliche Analyse der Medikationsdaten der Kontrollgruppe ergab 28 potentielle Interaktionen. Pro Patient wurde somit eine potentielle Interaktion sowohl in der Interventionsgruppe (Mittelwert 1,2; Median 0,5; Standardabweichung 1,6; Interquartilsabstand 1,8) als auch der Kontrollgruppe (Mittelwert 1,1; Median 1,0; Standardabweichung 1,5; Interquartilsabstand 1,0) gefunden. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,833$; Mann-Whitney-U-Test). Die Spannweite reichte von null Interaktionen in beiden Gruppen bis maximal fünf Interaktionen pro Patient in der Interventions- und sieben in der Kontrollgruppe. Mit knapp 30 % aller Interaktionen in beiden Gruppen war die Interaktion zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoiden am häufigsten. Die häufigste Kategorie nach ABDA-Datenbank war mit über 70 % aller Fälle in beiden Studienarmen die Kategorie „Überwachung bzw. Anpassung nötig“. Weitere Daten zu den identifizierten Interaktionen pro Gruppe werden in Tab. 4-16 gezeigt. Interaktionen, die bereits im Therapieregime beachtet wurden, wie beispielsweise zwischen Aprepitant und Dexamethason oder Calciumfolinat und Fluorouracil, wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.

Abb. 4-16 zeigt den prozentualen Anteil der einzelnen Arzneistoffgruppen als Interaktionspartner an den identifizierten Interaktionen. Mit 24,2 % bzw. 25,0 % waren NSAR in der Interventions- und Kontrollgruppe am häufigsten an Interaktionen beteiligt, gefolgt von Glukokortikoiden mit 16,1 % und 19,6 % und Antihypertensiva mit 16,1 % und 12,5 % in Interventions- und Kontrollgruppe. Zytostatika waren in der Interventionsgruppe an 6,5 % der Interaktionen und in der Kontrollgruppe an 3,6 % beteiligt. Die Anteile für alle Arzneistoffgruppen sind in Anhang D2 (Tab. 8-28) dargestellt.

Tab. 4-16: Identifizierte Interaktionen nach ABDA-Datenbank

	Interventions- gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert*
	n	%	n	%	
Potentielle Interaktionen je Patient (klassifiziert)					
0	13	50,0	10	40,0	0,231
1 bis 2	7	26,9	12	48,0	
3 bis 4	5	19,2	2	8,0	
> 4	1	3,8	1	4,0	
Häufigste Interaktionen					
NSAR + Glukokortikoide	9	29,0	8	28,6	0,758
NSAR + Antihypertensiva	4	12,9	2	7,1	
Antiemetika + Antibiotika	2	6,5	3	10,7	
Glukokortikoide + Antihypertensiva	1	3,2	3	10,7	
andere	15	48,4	12	42,9	
Häufigste Kategorien nach ABDA-Datenbank					
Überwachung bzw. Anpassung nötig	22	71,0	20	71,4	0,957
Vorsichtshalber überwachen	5	16,1	4	14,3	
In bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig	4	12,9	3	10,7	
In der Regel keine Maßnahmen erforderlich	0	0,0	1	3,6	

*Exakter Test nach Fisher

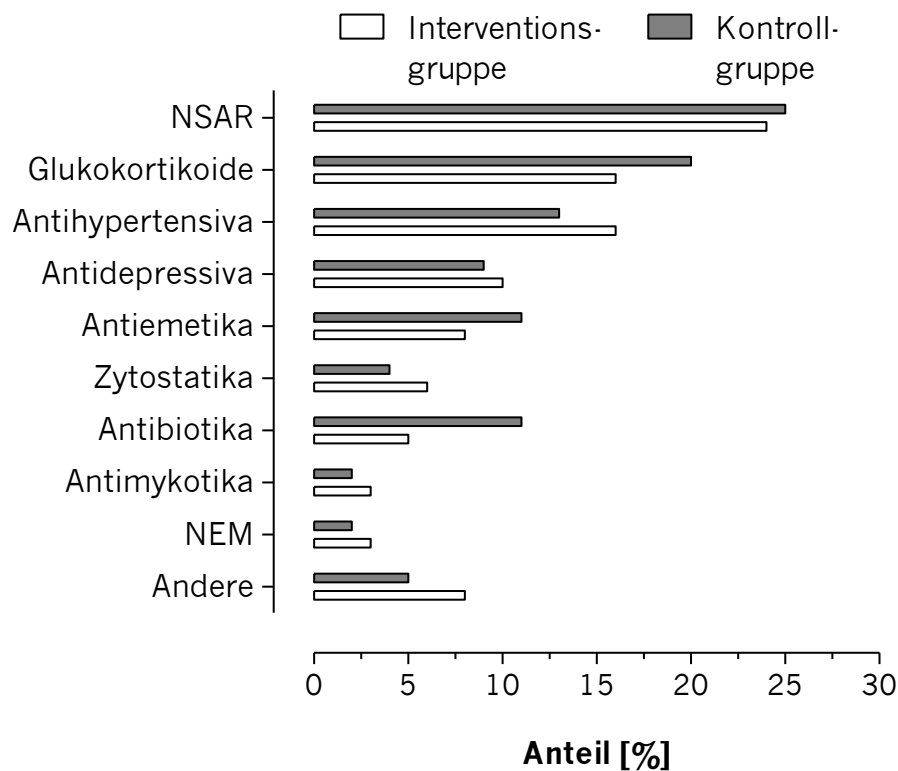


Abb. 4-16: Anteil der Arzneistoffgruppen an den identifizierten Interaktionen. NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika; NEM = Nahrungsergänzungsmittel

4.4 Evaluation des Betreuungsmoduls *Mangelernährung*

Das Betreuungsmodul *Mangelernährung* wurde im Rahmen einer an dieses Projekt angegliederten Masterarbeit entwickelt und evaluiert. Die Evaluation beinhaltete die Analyse der Machbarkeit des Betreuungsablaufs, die Abschätzung des Ernährungszustandes mit Hilfe der vier Methoden unbeabsichtigter Gewichtsverlust, BMI, SGA und BIA sowie einen Prä-Post-Vergleich des Ernährungszustands bei 14 Patienten. Die vier angewendeten Methoden wurden bezüglich ihrer Messergebnisse verglichen und der Einfluss des Ernährungszustands auf die Lebensqualität der Patienten untersucht. Die Ergebnisse der Evaluation sind detailliert in der Masterarbeit von Müssemeier beschrieben [139].

4.5 Akzeptanzanalyse

Für die Akzeptanzanalyse wurden insgesamt 13 semistrukturierte Interviews durchgeführt. Davon entfielen 10 Interviews auf Patienten der Interventionsgruppe und je ein Interview auf die beteiligte Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester. Die Gesprächszeit pro Interview betrug im Mittel 21 Minuten. Das längste Interview dauerte 50 und das kürzeste 13 Minuten. Alle Interviews wurden persönlich vom Autor dieser Arbeit in der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses durchgeführt.

4.5.1 Patienteninterviews

Das aus der Codierung der Transskripte der 10 Patienteninterviews hervorgegangene Kategoriensystem mit der Anzahl der einzelnen Codes ist in Anhang D3 vollständig abgebildet. Als Hauptkategorien wurden die Durchführung der Intervention, der Nutzen für den Patienten, die Erwartungen und Einstellungen zum Projekt und die persönliche Bewertung der Intervention identifiziert.

4.5.1.1 Durchführung der Intervention

Die Betreuungsgespräche mit der Apothekerin wurden insgesamt als sehr angenehm empfunden. Es wurde kaum Kritik geäußert. Auch die Gesprächsführung und Atmosphäre wurden als sehr angenehm, einfühlsam und aufbauend beschrieben.

"...Die [Apothekerin] war nicht irgendwie, dass Sie mit gejammert hat, sondern hat dann nur gesagt: ‚Ja verstehe ich.‘ Aber ganz normal, nicht irgendwie im leidenden Ton. Und das war rundum einfach angenehm, anders kann ich das nicht beschreiben." (Patientin)

Kritisiert wurde von einer Patientin jedoch der Zeitpunkt der Befragung, welche bereits begonnen hatte, bevor der intravenöse Zugang für die Chemotherapie durch die Ärztin gelegt werden konnte. Die Befragung zu einem späteren Zeitpunkt, an dem die Chemotherapie bereits läuft, wäre aus Patientensicht besser gewesen.

„Ich fand nur, dass zu bestimmten Zeiten ich mich selber etwas unter Druck gesetzt fühlte, weil ich keinen Port hatte, dann musste der Arzt kommen, mir in die Vene stechen und da hatte ich Angst, weil ich so ein großes Programm hatte, dass ich lange hierbleiben musste. Und die Dame hatte mich immer Sachen gefragt und da war ich immer bedacht, dass die Ärzte mir auf jeden Fall die Kanüle setzen, damit es weiter geht. Es war der Zeitpunkt, fand

ich. Wenn man das ein bisschen später machte, wenn das alles lief, da hatte ich keine Probleme." (Patientin)

Die Länge der Gespräche wurde von neun der zehn Patienten als angemessen und nicht zu lang bewertet. Eine Patientin empfand die Betreuungsgespräche in den ersten vier Zyklen aufgrund der schlechten körperlichen Verfassung jedoch als zu lang und anstrengend und brach die Gespräche dann auch ab. Die Anzahl der Gespräche wurde unterschiedlich bewertet. Während die Anzahl von einem Teil der Patienten als ausreichend angesehen wurde, hätten sich einige Patienten mehr Gespräche mit der Apothekerin, teilweise auch zwischen den Zyklen, gewünscht. Zum Teil wurde auch der Wunsch nach einem festen Ansprechpartner für Arzneimittelfragen, welcher ständig in der Ambulanz zur Verfügung steht, geäußert. Die Betreuungsgespräche fanden aus räumlichen Gründen immer in den Therapieräumen der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses statt. Die große Mehrheit der befragten Patienten empfand es nicht als störend oder problematisch, dass evtl. andere Patienten die Gespräche mit anhören konnten, sondern schätzte vielmehr den Austausch mit weiteren betroffenen Patienten. Eine Patientin hätte sich jedoch zur Besprechung ihrer aufgetretenen Nebenwirkungen mehr Privatsphäre in einem separaten Raum gewünscht. Die Betreuung durch das gesamte Team aus Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester war für alle Patienten zufriedenstellend. Der Kontakt zur Apothekerin wurde von einigen Patienten jedoch als intensiver bezeichnet, als der zur Ärztin oder Krankenschwester. Auch wurde angemerkt, dass man für den Erhalt von Informationen erst aktiv auf Ärztin oder Krankenschwester zugehen bzw. aktiv nachfragen musste.

"Nein, also mit Frau [Ärztin] und Schwester [Krankenschwester] ist es so, man muss selber aus sich herauskommen und Fragen stellen, nicht dass man so Informationen bekommt. Also wenn man fragt, bekommt man schon Infos, aber nicht so." (Patientin)

"Nee also ich finde beide, die haben so eine ruhige Art und man kann alles fragen und die nehmen sich auch die Zeit das zu erklären. Also wenn man fragt. Man muss fragen, aber dann ist es..." (Patientin)

4.5.1.2 Persönlicher Nutzen

Der persönliche Nutzen der Intervention für die Patienten ergibt sich aus dem Nutzen der Patientenbroschüren und der Betreuungsgespräche sowie dem Umgang mit UAW

nach der Intervention. Im Nachhinein fühlte sich etwa die Hälfte der Patienten sicherer im Umgang mit auftretenden UAW.

"Ja, also ich glaub das ist schon wichtig, dass man sich damit beschäftigt. Doch schon, weil man das dann einordnen kann. Weil man weiß, das ist jetzt normal und was anderes wäre vielleicht nicht normal." (Patientin)

"Absolut, ja. Man weiß was kommt, und man ist auch mutiger geworden, sofort Fragen zu stellen." (Patientin)

Der andere Teil der befragten Patienten fühlte sich nicht dazu in der Lage, auftretende Nebenwirkungen besser einzuschätzen. Nur drei der Patienten gaben an, die ausgeteilten Patientenbroschüren zu den einzelnen Modulen aktiv genutzt und die gegebenen Tipps angewendet zu haben. Als Gründe dafür, die Informationsbroschüren nicht genutzt zu haben, wurde von den Patienten genannt:

- zu Hause nichts von der Erkrankung und Therapie hören oder lesen zu wollen,
- bereits viele andere Informationsbroschüren vom Krankenhaus oder Gesellschaften erhalten und gelesen und demnach keinen Bedarf mehr zu haben,
- alle benötigten Informationen ausschließlich über das Internet zu suchen oder
- keine neuen Erkenntnisse aus den Broschüren ziehen zu können.

Eine Patientin wünschte sich zusätzlich noch weitere schriftliche Informationen bezüglich geeigneter OTC-Arzneimittel in Form einer Liste von möglichen Nebenwirkungen und geeigneten OTC-Arzneimitteln, um diese zu behandeln.

„...Es muss ja nicht jeder immer alles haben, es ist sicherlich schon eine Gratwanderung, den Leuten totale Panik zu machen oder denen nichts zu erzählen, aber ich glaube da gibt es irgendwie noch etwas dazwischen. Und vor allen Dingen - es gibt ja eine ganze Batterie an Dingen, die dazwischen liegen, z.B. meine Kaninchen-Augen, die tränen - ich glaube, ich würde mal eine Liste machen, mit allen Dingen, die Leute haben können und dann - ist mir auch klar, Sie dürfen keine Werbung für Arzneimittel machen - aber das man mal immer so drei vier Präparate dahin schreibt, wo man von vornherein weiß, da gibt es keine Kontraindikation. Und eigentlich fast alle Sachen muss ich mir ja sowieso selber kaufen. Aber dass man das einfach schon mal weiß und ich da nicht jedes Mal die Apotheke anrufe und frage: ‚Darf ich das nehmen, darf ich das nehmen, darf ich das nehmen?‘ Sondern das

man sagt, ich stelle fest, ich habe jetzt das und das - das kann ja hier liegen [die Liste]. Wenn man es von Anfang an mitnimmt und sagt: Oh Gott, wie furchtbar! Das ist vielleicht schlecht. Aber wenn man dann ankommt und sagt: heute habe ich das und das - zum Bluttest muss man ja eh zweimal die Woche kommen - und dann kann man nachgucken und weiß schon mal was man nehmen kann.“ (Patientin)

Für die Mehrzahl der Patienten waren die Betreuungsgespräche hilfreich und es blieben keine Fragen offen. Zwei Patientinnen empfanden die Gespräche jedoch nicht als hilfreich. Eine dieser Patientinnen empfand die Gespräche nur als Abfrage von Symptomen, während die andere bereits vorher sehr gut informiert war und keine neuen Erkenntnisse aus den Gesprächen ziehen konnte. Eine Patientin vermisste Informationen zu homöopathischen Arzneimitteln in den Betreuungsgesprächen.

„...Ich finde die begleitenden Gespräche fehlen, was man da machen kann, wenn man bestimmte Nebenwirkungen hat, was man Homöopathisches machen kann und nicht direkt mit Medikamenten drangehen muss. Sondern: probier das, probier Olivenöl oder diesen Tee oder den Tee oder diese Sache.“ (Patientin)

Prinzipiell waren Informationen über mögliche UAW und zu geeigneten Arzneimitteln zur Linderung der UAW sowie Informationen zu komplementären Therapiemöglichkeiten und anderen möglichen Alternativen für die Patienten in den Gesprächen sehr wichtig. Gründe für die Teilnahme an der Studie, die von den Patienten genannt wurden, waren der positive Einfluss auf das persönliche Wohlergehen, die Förderung von Wissenschaft und Forschung, anderen Patienten mit seinen Erfahrungen helfen zu können und die Erhöhung der Aufmerksamkeit für Krebs in Deutschland.

4.5.1.3 Erwartungen und Einstellungen zum Projekt

Die Einstellung der Patienten zur Studie entsprach zu Beginn im Wesentlichen den Beweggründen zur Teilnahme. Hauptgrund war auch hier die Förderung von Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet der Krebstherapie. Im Nachhinein hatten die meisten befragten Patienten das Gefühl, auch persönlich durch die intensivere Betreuung von der Studie profitiert zu haben.

„Einen Mehrwert hat es mir dadurch gebracht, dass ich durch die Gespräche natürlich auch ein Aufklärungsdefizit beseitigen konnte. Das war schon gut. Das war mir vorher nicht

bewusst. Aber meine ursprüngliche Intention war einfach zu sagen, dann helfen wir dem Jungen mal [lacht].“ (Patient)

Im Rahmen der multiprofessionellen Betreuung sahen die Patienten den Apotheker vor allem als mögliche Anlaufstelle zur Beratung bezüglich Arzneimitteln und den Arzt als Gesamtverantwortlichen für die Therapie.

„Die Ärzte, das ist die Aufsicht, also die oberste Schicht, die alles beachten müssen. Auch Informationen und Beratung. Apotheker, finde ich, Beratung wenn es um Medikamente geht...“ (Patientin)

In Bezug auf Fragen zu auftretenden UAW ist für die Mehrheit der Patienten der Arzt immer der erste Ansprechpartner. Aufgrund der leichteren Verfügbarkeit oft in erster Instanz auch die Krankenschwester.

„Nein da arbeitet man ja auch Hand in Hand und da greift das eine ins andere über, das ist mir schon bewusst. Aber mein Ansprechpartner wird der Arzt bleiben. Weil der [Apotheker] muss ja sowieso wieder Rücksprache halten, der hat ja nicht die Kompetenz, dann auch zu sagen, wir ändern jetzt was. Er muss ja sowieso mit dem Arzt sprechen.“ (Patientin)

Von einer Patientin wurde die Zusammenarbeit der einzelnen Professionen auch kritisch beurteilt.

„Wer welche Rolle? Ja ich hätte es eigentlich schöner gefunden, wenn man nicht so das Gefühl hätte, dass jeder so parallel arbeitet. Also ich hab nicht den Eindruck bei meinen Arztgesprächen gehabt, dass das, was ich hier erzählt habe, sozusagen, da Einklang gefunden hat oder umgekehrt. Dieser Austausch ist für mich als Patientin nicht ersichtlich, dass der da ist. Das weiß ich nicht.“ (Patientin)

4.5.1.4 Bewertung der Intervention aus Patientensicht

Die befragten Patienten waren zum Großteil sehr zufrieden mit der Betreuung. Fast alle würden es befürworten, wenn eine solche intensivere Betreuung auch in Zukunft für alle Patienten angeboten würde und es einen festen Ansprechpartner für Fragen bezüglich Arzneimitteln und UAW gäbe. Dies müsste jedoch aus Sicht einiger Patienten nicht unbedingt ein Apotheker sein.

„Also so optional finde ich das gut. Aber das muss nicht vom Apotheker sein. Also verstehen Sie das nicht falsch, es ist einfach so, dass man sagt: ok, grundsätzlich fände ich das nicht schlecht, dass man mal hingehht und sagt: ‚Mensch wie geht es Ihnen, was ist passiert, wie

sieht's aus?' Man kann mit Sicherheit da medikamentös auch viel auffangen oder könnte dann ggf. auffangen, wenn das gewünscht ist. Aber ich würde das jetzt nicht aus Sicht der Apotheker sehen.“ (Patientin)

Die Mehrheit der Patienten wäre auch bereit gewesen, für diesen Extra-Service zu zahlen. Die Zahlungsbereitschaft schwankte dabei zwischen 10 und 50 Euro pro Monat. Positiv hervorgehoben wurde die regelmäßige Möglichkeit, in ausreichender Zeit über Probleme und Fragen der Therapie sprechen zu können, ohne direkt den Arztkontakt suchen zu müssen. Auch die Erstellung eines Medikationsplans zur Nutzung durch den Patienten wurde sehr positiv bewertet.

„Ja gut, der Patient bekommt ein weiteres Hilfsmittel, z.B. so einen Medikamentenplan. Den gibt es hier ja gar nicht. Und das ist z.B. mein Hausarzt, der sagt immer wenn ich da hingeh: ‚Herr [Patient], ich hab immer noch keine Unterlagen bekommen!‘ [...] Und da sagte ich zu ihm: ‚Aber ich hab jetzt einen Medikamentenplan.‘ ‚Ja her damit, den kopiere ich mir.‘ Der muss ja auch wissen, wenn ich immer dahin gehe, wegen evtl. Nebenwirkungen...“ (Patient)

Einzelne Patienten äußerten auch Kritik und Verbesserungsvorschläge für die Patientenbetreuung. Aufgrund der reduzierten körperlichen Verfassung und der geistigen Anspannung wurde der Zeitpunkt der Befragung während der Applikation der Chemotherapie von einigen Patienten kritisch gesehen. Vorgeschlagen wurde ein Gespräch zwischen den Zyklen ohne Therapie. Des Weiteren wünschen sich einige Patienten eine intensivere Beratung und Information bezüglich homöopathischer Alternativen und Nahrungsergänzungsmitteln. Eine Patientin bemängelte die Abfrage der Symptome im PRO-CTCAE-Fragebogen über den Zeitraum der letzten sieben Tage, da die Symptome im Laufe eines Zyklus variieren können. Der PRO-CTCAE-Fragebogen hatte jedoch keinen Einfluss auf die Patientenbetreuung und wurde nur als Messinstrument zur Evaluation der Intervention genutzt.

4.5.2 Interviews mit Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester

Bei der Codierung der Interviewtranskripte von Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester wurden die Implementierung, die Durchführung und die Rollenverteilung innerhalb des Projekts sowie die persönliche Bewertung des Projekts als Hauptkategorien identifiziert. Das vollständige Kategorisierungssystem mit Anzahl der einzelnen vergebenen Codes ist in Anhang D3 dargestellt.

4.5.2.1 Implementierung der Intervention

Mit den Erläuterungen zum Aufbau und Ablauf des Projektes innerhalb der Qualitätszirkel vor der Implementierung waren alle Beteiligten zufrieden. Die Zusammenarbeit in der Vorbereitungsphase wurde als produktiv beschrieben. Sowohl Ärztin, Apothekerin als auch Krankenschwester fühlten sich gut vorbereitet und konnten eigene Vorschläge und Ideen einbringen.

In der praktischen Umsetzung der Intervention in der onkologischen Ambulanz traten jedoch teilweise Probleme auf. Aus Sicht der Ärztin war die Kennzeichnung der Patientenakten von Studienpatienten nicht optimal, sodass manchmal bei der Akteneinsicht übersehen wurde, dass es sich um einen Patienten der Interventionsgruppe handelte. So konnte es vorkommen, dass nicht in allen Fällen die von der Ärztin durchgeführten Maßnahmen entsprechend dokumentiert bzw. an die Apothekerin weitergeleitet wurden. Die involvierte Krankenschwester fühlte sich nicht immer gut in den Ablauf der Betreuungsmodule integriert. Sie hätte sich im Klinikalltag teilweise mehr Führung bzw. Anleitung durch den wissenschaftlichen Mitarbeiter bezüglich des Ablaufs und ihrer Aufgaben gewünscht.

4.5.2.2 Durchführung der Intervention

Die Durchführung der Intervention wurde von Ärztin und Krankenschwester nicht als Mehraufwand bezüglich Zeit und Arbeit empfunden. Die Apothekerin empfand es als Herausforderung für die Patientenbetreuung, nicht immer vor Ort im Krankenhaus anwesend gewesen sein zu können. Für sie war die Patientenbetreuung mit einer erhöhten Arbeitslast verbunden. Dies lag vor allem am langen Anfahrtsweg von der Apotheke zum Krankenhaus, der Zeit vor Ort für die Betreuungsgespräche sowie der umfangreichen Vor- und Nachbereitung inklusive Dokumentation des Medikationsmanagements. Hinzu kamen vergebliche Anfahrten für geplante Patientengespräche, wenn die entsprechenden Patienten die Termine kurzfristig nicht wahrnehmen konnten, sowie Wartezeiten in der onkologischen Ambulanz, wenn Patienten erst verspätet erschienen.

Die bereitgestellten unterstützenden Modulunterlagen wurden in unterschiedlichem Ausmaß von den Beteiligten genutzt. Die Betreuungsalgorithmen der einzelnen Module wurden nach Implementierung der Intervention weder von Ärztin, Apothekerin oder Krankenschwester aktiv genutzt und zu Rate gezogen. Die evidenzbasierten

Empfehlungen für Prophylaxe und Therapie innerhalb der einzelnen Module wurden vor allem von der Apothekerin für das Medikationsmanagement und die Vorbereitung auf Betreuungsgespräche genutzt. Die Informationsbroschüren der einzelnen Module wurden von allen beteiligten Heilberufen verwendet und an Studienpatienten ausgegeben. Die Module selbst wurden vor allem von der Apothekerin während oder nach den Betreuungsgesprächen für die einzelnen Patienten initiiert. Aus Sicht der Krankenschwester lag die Aufgabe der Modulinitiierung eher bei der Ärztin, an die sie wichtige Aspekte für die modulare Betreuung aus den Patientengesprächen weitergab. Die Ärztin wiederum empfand die zur Verfügung stehende Gesprächszeit mit den einzelnen Patienten während der Therapie als zu kurz, um Nebenwirkungen entsprechend der Studiendokumentation detailliert abzufragen und ggf. Module zu initiieren. Des Weiteren erwähnen aus ihrer Sicht die Patienten Beschwerden ihr gegenüber oft erst, wenn diese bereits stark ausgeprägt sind. Bei mehreren Patienten, bei denen sie ein Modul initiieren wollte, war dies bereits durch die Apothekerin geschehen.

4.5.2.3 Rollenverteilung und Zusammenarbeit innerhalb des Projekts

Im multiprofessionellen Betreuungsteam wurde die Ärztin vor allem als Verantwortliche für die gesamte Therapie und die Aufklärung und Information der Patienten zu Beginn sowie als Ansprechpartnerin für fachliche Fragen gesehen. Patienten wurden von der Apothekerin zur Abklärung von Nebenwirkungen oder bei speziellen Fragen zur Therapie zudem häufig an die Ärztin verwiesen.

Die Apothekerin wurde von der Ärztin für die detaillierte Aufnahme und Überprüfung der gesamten Medikation geschätzt. Nach Ansicht der Ärztin wurden auch auftretende Probleme mit der Medikation von den Patienten eher der Apothekerin berichtet als der Ärztin, es sei denn, sie waren massiv. Dies wurde zum Teil auch mit dem Zeitmangel im hektischen Alltag begründet. Die Apothekerin sah ihre Hauptaufgabe ebenfalls in der Anamnese und Überprüfung der Medikation sowie der Erfassung von Problemen und Nebenwirkungen der Therapie, aber auch in der vollständigen Dokumentation der Daten und Symptome. Auch aus Sicht der Apothekerin ist die Bereitschaft der Patienten, sich bei Beschwerden der Apothekerin mitzuteilen, größer und Probleme werden dem Arzt erst berichtet, wenn diese gravierend sind. Die Patienten empfanden laut Apothekerin die zur Verfügung stehende Zeit mit der Ärztin als sehr kurz und

nutzten dafür die Gesprächszeit mit der Apothekerin intensiv, um Fragen zur Therapie zu stellen.

Die Krankenschwester nahm, auch aus Sicht der Ärztin, die Rolle der ersten Ansprechpartnerin für die Patienten ein. Sie war bei Problemen am leichtesten und schnellsten für die Patienten zu erreichen, so beispielsweise bei Blutabnahmen oder Wechsel der Infusionen. Aufgetretene Probleme wurden dann entsprechend an Ärztin oder Apothekerin weitergeleitet.

Die multiprofessionelle Zusammenarbeit zwischen den Beteiligten wurde unterschiedlich bewertet. Aus Sicht der Ärztin war die Zusammenarbeit und Kommunikation per Telefon, E-Mail oder Fax ausreichend und zufriedenstellend. Die Apothekerin empfand ebenfalls, dass sowohl Krankenschwester als auch Ärztin immer gut ansprechbar waren. Sie vermisste jedoch ein Feedback zur Dokumentation der Betreuungsgespräche und des Medikationsmanagements von Seiten der Ärztin. Aus Sicht der Apothekerin fand die Kommunikation größtenteils über die Dokumente in der Patientenakte statt, der sie den Großteil der notwendigen Informationen entnahm. Als ein entscheidendes Hindernis für die Kommunikation wurde die nur stundenweise Anwesenheit der Apothekerin in der Ambulanz gesehen. Der beteiligten Krankenschwester fehlte vor allem der Kontakt zur Apothekerin, während der Kontakt zur Ärztin gut war. Für sie war nicht immer klar, welches Teammitglied in welcher Situation den geeignetsten Ansprechpartner darstellte. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit und räumlichen Nähe suchte sie daher meistens den Kontakt zur Ärztin. Insgesamt fühlte sich die Krankenschwester nicht ausreichend in das Betreuungsteam integriert.

4.5.2.4 Persönliche Bewertung des Projekts

Positiv hervorgehoben wurden von allen Beteiligten vor allem die ausführlicheren Betreuungsgespräche während der Intervention, wodurch eine detailliertere Erfassung von Arzneimitteln und Beschwerden möglich und die Beratung der Patienten intensiviert wurde. Die Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit und –sicherheit wurden als sehr positiv bewertet, vor allem durch das Identifizieren und Vermeiden von Interaktionen und der frühen Erkennung von Nebenwirkungen. Kritisch gesehen wurde aus Sicht der Ärztin vor allem die nicht ausreichende Markierung der Akten von Studienpatienten der Interventionsgruppe, wodurch Studienpatienten nicht gleich erkannt wurden. Auch die Ablage der Dokumentationsbögen in der Papierakte wurde

bemängelt, da diese durch neu hinzukommende Dokumente verdeckt und dadurch vergessen wurden. Allerdings gab es aus Sicht der Ärztin zurzeit keine bessere Alternative. Von allen Beteiligten wurden auch Verbesserungsvorschläge zur Optimierung der Intervention genannt. Dies waren:

- Die Durchführung der Arzneimittelanamnese durch eine Krankenschwester an Tagen, an denen die Apothekerin nicht anwesend ist, und Sendung der Ergebnisse per Fax an die Apotheke.
- Die Nutzung einer digitalen Plattform für die Dokumentation der Intervention mit Zugang sowohl aus der Ambulanz als auch der Apotheke, um die Kommunikation zu erleichtern und verbessern.
- Die Einführung einer telefonischen Beratungssprechstunde einmal pro Woche in der Apotheke oder eine regelmäßige persönliche Sprechstunde der Apothekerin in der Ambulanz zur Klärung von Fragen und Problemen der Patienten.
- Die Aufnahme von oralen Chemotherapien und weiteren Symptomen, wie neuropathische Störungen, in die modulare Betreuung
- Regelmäßige Treffen aller Beteiligten, um konkrete Patientenfälle anhand der Aktdokumentation und allgemeine aufgetretene Probleme sowie den Betreuungsablauf zu besprechen.

Der Wunsch nach regelmäßigen Besprechungen wurde vor allem von der beteiligten Krankenschwester geäußert, welche sich mehr Führung und Beteiligung gewünscht hätte.

Als Hindernisse für die langfristige Integration in die Routine wurden vor allem die problematische Dokumentation in der Patientenakte und die zu seltene Anwesenheit der Apothekerin in der Ambulanz genannt.

5 Diskussion

Zur Gewährleistung einer sicheren und effektiven Arzneimitteltherapie bei Krebspatienten ist ein strukturiertes Vorgehen in multiprofessioneller Zusammenarbeit essentiell [50, 51, 56, 69, 77]. Im Rahmen dieses Projekts wurde ein modulares Best-Practice-Modell zum multiprofessionellen Medikationsmanagement bei Krebspatienten entwickelt, in einer onkologischen Ambulanz angewendet und in einer randomisierten Studie mit Hilfe eines zuvor validierten Patientenfragebogens sowie einer Akzeptanzanalyse evaluiert. Die Ergebnisse zeigen, dass ein multiprofessionelles Medikationsmanagement das Potenzial hat, die Patientensicherheit zu verbessern und das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen zu verzögern. Im Folgenden werden die einzelnen Projektschritte, Ergebnisse und Limitationen diskutiert.

5.1 Entwicklung des Best-Practice-Modells

Das beschriebene multiprofessionelle Medikationsmanagement wurde im Rahmen dieses Projektes im Sinne eines Best-Practice-Modells entwickelt. Damit sollte eine Optimierung der Arbeitsabläufe erreicht werden, welche auf einer evidenzgeleiteten Entscheidungsfindung sowie einer verbesserten Kommunikation zwischen den Beteiligten beruht und den Patienten in den Mittelpunkt stellt [81, 173]. Zum Erreichen dieser Ziele wurden Maßnahmen auf drei verschiedenen Ebenen des Medikationsprozesses entwickelt:

- auf Ebene des beteiligten medizinischen, pharmazeutischen und pflegerischen Personals,
- auf Ebene der Supportiv- und Begleittherapie und
- auf Ebene der betroffenen Patienten.

Auf der Ebene der am Medikations- und Betreuungsprozess beteiligten Heilberufe lag der Fokus auf der Definition und Zuordnung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten in Form von Handlungsalgorithmen. Aufgrund des multiprofessionellen Ansatzes des Medikationsmanagements kommt dieser Maßnahme eine wichtige Rolle zu, da eine Zusammenarbeit der einzelnen Berufsgruppen nur dann erfolgreich ist, wenn klare Vorstellungen von den jeweiligen Aufgaben und definierten Rollen eines jeden Teammitglieds existieren und sich alle Mitglieder des Betreuungsteams auf gemeinsame Ziele einigen und diese kollektiv verfolgen [77]. Um ein kollaboratives

Arbeitsverhältnis zu schaffen, sollten die einzelnen Funktionen und Verantwortlichkeiten gemeinsam mit allen Beteiligten definiert werden [174]. In der Entwicklung des Best-Practice-Modells wurde dies mittels der Durchführung von regelmäßigen Qualitätszirkeln im Vorfeld der Implementierung umgesetzt. Die vorab in Form von Algorithmen definierten Schritte und zugeordneten Verantwortlichkeiten innerhalb der einzelnen Betreuungsprozesse wurden in den Qualitätszirkeln mit allen Heilberufen diskutiert und ggf. geändert und angepasst. So konnten alle Beteiligten ihre Vorstellungen und Ansichten einbringen und das Ergebnis war ein für alle nachvollziehbarer und akzeptabler Handlungsalgorithmus. Die Ergebnisse der Akzeptanzanalyse zeigen, dass dieser Prozess von allen Beteiligten sehr geschätzt und positiv bewertet wurde.

In dem hier vorgestellten multiprofessionellen Modell lag der Fokus vor allem auf dem Arzt, der Krankenschwester und dem Apotheker als wichtigste Mitglieder des Betreuungsteams. Die enge Einbeziehung des Apothekers in die Betreuung von Krebspatienten gehört mittlerweile auch zu den Voraussetzungen für die Akkreditierung als onkologisches Zentrum durch die Deutsche Krebsgesellschaft [175]. In einem parallel, im Rahmen einer Masterarbeit, entworfenen Betreuungsmodul für Mangelernährung wurde außerdem der Ernährungsberater in das multiprofessionelle Team integriert [139]. Aus Gründen der Komplexität des Modells und der Machbarkeit im Rahmen dieses Projektes wurde vorerst auf die Integration weiterer Spezialisten verzichtet. Für kommende Entwicklungsstufen des Modells sollte dies jedoch in Betracht gezogen werden. Dazu zählt beispielsweise die Integration von Psychoonkologen in den Betreuungsprozess, da die Diagnose und die Therapie einer Krebserkrankung zu starken psychischen Belastungen und bei bis zu 30 % der betroffenen Patienten zu psychischen Störungen und Beeinträchtigungen führen kann [56]. Auch die Einbeziehung von Physiotherapeuten wäre denkbar.

Auf Ebene der Therapie stand die Optimierung der Supportivtherapie im Vordergrund. Eine Studie von Pituskin et al. hat gezeigt, dass die Anpassung der Supportivtherapie bei Krebspatienten eine der häufigsten Interventionen eines Apothekers im multiprofessionellen Team ist [176]. Um die bestmögliche verfügbare Supportivtherapie für die Patienten sicherzustellen, wurde auf die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin zurückgegriffen. Durch die übersichtliche Zusammenfassung der aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen der nationalen und internationalen Literatur sollte sowohl dem Arzt als auch dem Apotheker die Identifizierung der am besten geeigneten Therapie für den individuellen Patienten ermöglicht werden [110].

Die zentrale Idee der Maßnahmen auf Ebene des Patienten war die Stärkung seiner Position im Team mit Arzt, Apotheker und Krankenschwester durch optimale Aufklärung und Schulung, vor allem zu präventiven und therapeutischen Maßnahmen im Sinne der Supportivtherapie. Die aktive Beteiligung und Miteinbeziehung des Patienten in die Arzneimitteltherapie und insbesondere die bessere Information der Patienten hinsichtlich ihrer persönlichen Arzneimitteltherapie werden im Aktionsplan AMTS des BMG als ein wesentlicher Pfeiler zur Verbesserung der AMTS beschrieben [51]. Die Stärkung der Patientenorientierung im Betreuungsprozess, die Stärkung der Patientenkompetenz und die Förderung einer partizipativen Entscheidungsfindung, vor allem durch die Bereitstellung evidenzbasierter Patienteninformationen, sind auch erklärte Ziele des nationalen Krebsplans von 2012 [56]. Durch eine angemessene Kommunikation, Information und Unterstützung der Patienten können auch Medikationsfehler verhindert werden [8]. Es konnte gezeigt werden, dass ambulante Brustkrebspatientinnen, die eine Medikationsüberprüfung und -schulung erhielten, ein signifikant verbessertes Verständnis für ihre Supportivtherapie hatten als Patienten ohne Schulung [177]. Im vorgestellten Best-Practice-Modell wurde dies durch die Erstellung von schriftlichen Patienteninformationen umgesetzt. In Kombination mit den Beratungsgesprächen innerhalb der Module kann so eine optimale Information und Schulung der Patienten erreicht werden. Die Gabe von schriftlichen Informationen neben der mündlichen Schulung ist dabei für die Nachhaltigkeit der Inhalte von Bedeutung [178]. Die Ergebnisse der Befragung mit Hilfe des PS-CaTE-Fragebogens zeigen weiterhin den hohen Bedarf der Patienten in beiden Studiengruppen an Informationen zur Krebsbehandlung und ergänzenden Therapien und den Wunsch, in den Entscheidungsprozess zur Therapie mit einbezogen zu werden.

Das Best-Practice-Modell wurde in Form eines modularen Ansatzes entwickelt. Der modulare Aufbau sollte durch die Möglichkeit der individuellen Zusammenstellung der Module je nach Risiko und auftretenden Symptomen eine auf jeden einzelnen Patienten bestmögliche zugeschnittene Betreuung ermöglichen. Die Aufgaben des Basismoduls, d.h. die vollständige Arzneimittelanamnese, ein Interaktionscheck, die allgemeine Überprüfung der Medikation, die Erstellung eines schriftlichen Medikationsplanes und die Patientenberatung zur Arzneimitteltherapie sowie die Abfrage von möglicherweise aufgetretenen UAW und Symptomen wurden dem Apotheker als Hauptverantwortlichem zugeordnet. Dies entspricht auch dem Ergebnis einer Studie von Döhler et al. zur Zuordnung von Aufgaben eines onkologischen Medikationsmanagements innerhalb eines multiprofessionellen Teams aus Arzt,

Apotheker und Krankenschwester. In dieser Studie wurden die vollständige Arzneimittelanamnese, die Überprüfung der Medikation auf Interaktionen und die Patienteninformation hauptsächlich dem Verantwortungsbereich des Apothekers zugeordnet [79]. Der positive Effekt eines Medikationsmanagements in dieser Form durch einen Apotheker, u.a. im Hinblick auf die Reduktion von Medikationsfehlern und das Auftreten von UAW, ist durch Studien im ambulanten und stationären Bereich in der Onkologie sowie bei anderen Erkrankungen vielfach gezeigt worden und in der Literatur belegt [60–72, 74].

Das Basismodul zum Medikationsmanagement wurde bei jedem Patienten der Interventionsgruppe angewendet. Daneben konnten individuell die vier ergänzenden Betreuungsmodule für Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerzen angewendet werden. Um den Aufbau nicht zu komplex zu gestalten und die erstmalige Implementierung dieser neu entwickelten Intervention zu erleichtern, wurde das Modell zunächst auf diese vier Ergänzungsmodule beschränkt. Hinzu kam noch ein Betreuungsmodul zu Mangelernährung, welches gesondert in einer Masterarbeit entwickelt und evaluiert wurde [139]. Wie bereits in Kap. 3.1 detailliert beschrieben, handelt es sich bei Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerzen um Symptome, die häufig auftreten, die für Patienten sehr belastend sind und die zur Therapieverzögerung oder sogar zum Abbruch führen können. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Symptome in der Zielpopulation wurde in einer Basiserhebung untersucht. Sowohl Fatigue, als auch Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen traten in der Basiserhebung bei über 50 % der Patienten auf. Fatigue als häufigstes Symptom sogar bei knapp 90 % der Patienten. Unter Mukositis litten etwa 17 % der Patienten (s. Kap. 4.2.3).

Ein weiterer Grund für die Auswahl der Module zu Beginn der Intervention war die Verfügbarkeit von medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie der einzelnen Symptome, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines möglichen positiven Effekts durch das Medikationsmanagement und die Patienteninformation und -schulung erhöht wurde. Sowohl für Übelkeit und Erbrechen, als auch für Mukositis und Schmerzen stehen Arzneimittel im Rahmen der Supportivtherapie zur Verfügung, deren Anwendung durch das Medikationsmanagement optimiert werden sollte. Bei Übelkeit und Erbrechen spielt dabei speziell der optimale Einsatz der zur Verfügung stehenden Antiemetika aus den Gruppen der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, NK₁-Rezeptor-Antagonisten und Glukokortikoide in Abhängigkeit des emetogenen Potenzials der Chemotherapie sowie

die Therapie der Durchbruchemesis eine wesentliche Rolle [120, 179]. Gegen die Mukositis stehen vor allem ein Benzylamin-Mundspülgel zur Prophylaxe sowie Lokalanästhetika und Antimykotika zur Verfügung [131, 180]. Die optimale Therapie von Schmerzen besteht aus der Anwendung des WHO-Stufenschemas in Form von nichtsteroidalen Antirheumatika, schwach- und starkwirksamen Opioiden sowie der Anwendung von Koanalgetika [138, 181]. Im Bereich der Fatigue gibt es keine Evidenz für medikamentöse Maßnahmen. Hier liegt der Fokus besonders auf den nicht-medikamentösen Interventionen, d.h. Verhaltensregeln im Alltag, um die Symptome zu lindern [133]. Auch die anderen betrachteten Symptome können durch nicht-medikamentöse Maßnahmen gelindert werden. Bei Mukositis beinhaltet dies vor allem die tägliche Durchführung einer bestmöglichen Mundhygiene [131]. Bei Übelkeit und Erbrechen ist das Meiden bestimmter Speisen, Gewürze und Gerüche wichtig [120]. All diese Inhalte konnten den Patienten in den Betreuungsgesprächen durch den Apotheker dargelegt werden.

Der modulare Aufbau des Modells ermöglicht die Entwicklung und Integration weiterer Betreuungsmodule zum Medikationsmanagement und zur Erhöhung der AMTS bei Krebspatienten. Bereits entwickelt und an einer ersten kleinen Patientenkohorte getestet wurde das Modul zur Mangelernährung [139]. Aufgrund der zunehmenden Entwicklung und Verfügbarkeit peroral applizierbarer Tumorthapeutika, welche in den nächsten Jahren einen immer höheren Stellenwert in der Behandlung von Krebserkrankungen erlangen werden, sollte in einem nächsten Schritt ein Modul zur Förderung der Adhärenz in das Best-Practice-Modell integriert werden [72]. Ein Betreuungsmodul zur Förderung der Adhärenz bei Krebspatienten unter peroraler Chemotherapie wurde bereits in einem Projekt der Klinischen Pharmazie Bonn entwickelt und in einer multizentrischen Kohortenstudie mit 73 Patienten evaluiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass durch gezielte Fördermaßnahmen die Adhärenz bezüglich einer peroralen Therapie mit Capecitabin bei anfänglich non-adhärenenten Patienten gesteigert werden kann [72, 73]. Eine weitere Möglichkeit zur Erweiterung des Best-Practice-Modells ist die Integration eines Moduls zum Therapeutischen Drug Monitoring (TDM), mit Hilfe dessen die Plasmakonzentrationen einzelner Chemotherapeutika überwacht und Dosierungen entsprechend patientenindividuell optimiert werden können, um die Wirkung zu steigern und das Auftreten von Toxizität zu verhindern [182]. Auch ein Modul zum Medikationsmanagement bei Krebspatienten mit Komorbidität, wie Diabetes mellitus oder Herz-Kreislaufkrankungen, bildet eine sinnvolle Erweiterung des Modells.

5.2 Validierung des PRO-CTCAE-Fragebogens

Die Validierung des deutschen PRO-CTCAE-Kernfragebogens erfolgte im Rahmen der Masterarbeit von Hagelstein [145]. Die folgende Diskussion stützt sich auf diese Arbeit.

Insgesamt konnten die Fragebogen von 262 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 44,7 %, die damit leicht unter der in der Literatur zu findenden und geforderten Rücklaufquoten von 50 bis 70 % lag [183]. Um ausreichend aussagekräftige Ergebnisse in einer Validierungsstudie zu erhalten, wird von den meisten Autoren eine Fallzahl von 200 bis 300 Patienten als geeignet angesehen [184]. Dieses Kriterium konnte somit mit 262 Fragebogen erfüllt werden. Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten entsprach mit 60 Jahren dem Alter der Patienten aus der Basiserhebung. Das mittlere Alter von 59,7 Jahren ist jedoch etwa 10 Jahre niedriger als das mittlere Patientenalter bei Diagnose einer Krebserkrankung in Deutschland von 69 Jahren [19]. Aufgrund des Einschlusskriteriums ausreichender Deutschkenntnisse betrug der Anteil von Nicht-Muttersprachlern nur 5 %. Mit 40 % litt der größte Teil der Patienten an Brustkrebs. Dies erklärt den erhöhten Anteil weiblicher Patienten von 70 %. Der Anteil ambulanter Patienten des Studienkollektivs lag bei 80 %. Ambulante Brustkrebspatientinnen waren nach Aussage der teilnehmenden Zentren am ehesten bereit, an der Studie teilzunehmen und daher am besten zu rekrutieren. Andere Patienten könnten aufgrund der Schwere der Erkrankung und der schlechteren körperlichen Verfassung eher von einer Teilnahme an der Befragung abgesehen haben [153]. Dieser Selektionsbias ist bei der Beurteilung der Studienergebnisse zu beachten.

5.2.1 Analyse der Rohdaten

Die Analyse der Rohdaten ergab eine Nicht-Normalverteilung für alle Items, was die Anwendung nichtparametrischer Tests erforderlich machte. Es herrschte eine linksschiefe Verteilung der Itemwerte mit einem Übergewicht kleiner Werte (niedrige Ausprägung) vor. Dies spiegelte sich auch in der relativ niedrigen Itemschwierigkeit von maximal 0,5 wider. Es traten somit primär Bodeneffekte auf. Neun Items zeigten eine Itemschwierigkeit von unter 0,2, die damit nicht dem empfohlenen Bereich von 0,2 bis 0,8 entsprachen. Dies waren die Items zur Häufigkeit von Erbrechen (0,06) und Diarrhoe (0,17), zur Stärke von Erbrechen (0,07), Schluckbeschwerden (0,10) und

offenen oder wunden Stellen im Mund (0,13) sowie die Items zur Beeinträchtigung alltäglicher Tätigkeiten durch offene oder wunde Stellen im Mund (0,11), Appetitlosigkeit (0,17), Angst (0,17) und Taubheit und Kribbeln (0,19). Diese Items sind kritisch zu bewerten, da sie ähnliche Werte für die Mehrheit der Population ergeben und nur wenig Informationsgehalt besitzen [148]. Das Ziel der Entwicklung der PRO-CTCAE-Items war jedoch die Identifizierung von Symptomen und im Besonderen die Erkennung schwerwiegender Symptome, d.h. das Symptom-Monitoring, weshalb die Items nicht entfernt werden sollten. Symptome und ihre Stärke sind in der Population natürlicherweise nicht normalverteilt. Außerdem liefert auch die Überwachung schwerwiegender Symptome, die selten auftreten, wichtige Informationen für die Patientenbetreuung. Aufgrund des erwähnten Selektionsbias, durch den vor allem relative junge Brustkrebspatientinnen mit geringer Symptomlast eingeschlossen wurden, ist zu erwarten, dass die gesamte Krebspopulation eine höhere Streuung, auch zu schwereren Ausprägungen der Symptome hin, zeigt.

Die Analyse der Dimensionalität mit Hilfe der explorativen Faktorenanalyse ergab 10 extrahierte Faktoren. Die Mehrzahl der Items zeigte jeweils nur hohe Ladungen auf einen dieser Faktoren, was zur möglichen Bildung folgender Symptomskalen (Item-Cluster) führte: emotionale Probleme, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerz, Mukositis, Dyspnoe, kognitive Probleme, Taubheit und Kribbeln, Schlafprobleme sowie Obstipation und Diarrhoe (s. Tab. 4-2). Die Items zur Stärke der Fatigue und Beeinträchtigung der alltäglichen Tätigkeiten durch Fatigue sowie zur Stärke von Schluckbeschwerden und Mundtrockenheit laden auf unterschiedliche Faktoren mit Faktorladungen $<0,6$ und lassen sich dadurch schwieriger interpretieren. Fatigue wird definiert als Syndrom (Symptom-Komplex) mit einer Vielzahl von möglichen Ursachen [132]. Es ist daher gut nachvollziehbar, dass die Items zur Fatigue auf drei unterschiedliche Faktoren laden, welche die Symptome Appetitlosigkeit, Dyspnoe und kognitive Probleme abbilden. Alle diese Faktoren beinhalten also auch Informationen zur Stärke und zur Beeinträchtigung durch Fatigue. Neben den Items speziell zur Müdigkeit und Erschöpfung als Hauptsymptome sollten aufgrund der Komplexität des Fatigue-Syndroms und seiner Ursachen auch immer die anderen genannten Symptome betrachtet werden. Die Items zur Stärke von Schluckbeschwerden und Mundtrockenheit laden auf die beiden Faktoren, welche die Symptome Mukositis und Appetitlosigkeit abbilden. Auch dies ist durch die Komplexität der Symptome und Konsequenzen einer Mukositis zu erklären, welche Mundtrockenheit und Schluckbeschwerden beinhalten und zu Appetitlosigkeit führen

können [129]. Bei der Interpretation der Itemwerte für Mukositis und Appetitlosigkeit sollten also auch immer die Items für Mundtrockenheit und Schluckbeschwerden beachtet werden.

Die Tatsache, dass die Symptome Obstipation und Diarrhoe nicht gleichzeitig auftreten können, spiegelt sich ebenfalls in den Faktorladungen der Hauptkomponentenanalyse wider. Die Items beider Symptome laden auf den gleichen Faktor, Obstipation jedoch positiv und Diarrhoe negativ, was den sich gegenseitig ausschließenden Charakter beider Symptome zeigt.

5.2.2 Psychometrische Qualität

Der deutsche PRO-CTCAE-Kernfragebogen ist durch eine hohe Reliabilität gekennzeichnet. Die Werte für Cronbach's Alpha zeigten für fast alle Symptomskalen eine sehr gute Reliabilität. Lediglich die Skalen für Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit sowie Mukositis zeigten nur gute bzw. akzeptable Werte.

Die Betrachtung der Validität ist das entscheidende Kriterium bei der Entwicklung und Bewertung eines Tests [185]. Die Konstruktvalidität des deutschen PRO-CTCAE-Kernfragebogens wurde mit Hilfe des Vergleichs des PRO-CTCAE-Fragebogens mit dem etablierten und umfangreich validierten Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 und dem Mukositisfragebogen OMDQ in einer MTMM-Matrix untersucht. Nach Campbell und Fiske ist eine MTMM eine differenzierte Methode zur Bestimmung der Konstruktvalidität eines Fragebogens [149, 184]. Da die Daten nicht normalverteilt und nicht symmetrisch waren, wurden alle Zusammenhänge innerhalb der Matrix als Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht [186]. Drei der vier Validitätskriterien nach Campbell und Fiske wurden erfüllt. Die konvergente Validität als erstes Kriterium wurde mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von 0,8 für die MTHM-Korrelationen erreicht. Da die Korrelationskoeffizienten klar von einer perfekten Korrelation von 1,0 abwichen, liegt auch keine Redundanz des PRO-CTCAE-zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen vor [187, 188]. Die diskriminante Validität als zweites Kriterium wurde ebenfalls erfüllt, da die HTMM-Korrelationskoeffizienten signifikant kleiner waren als die MTHM-Korrelationskoeffizienten. Die HTMM-Korrelationskoeffizienten waren die kleinsten aller Korrelationskoeffizienten, womit auch das dritte Kriterium erfüllt wurde. Für das vierte Validitätskriterium nach Campbell und Fiske wurden HTMM- und HTHM-Korrelationskoeffizienten der Korrelation von Übelkeit und Erbrechen mit Appetitlosigkeit, Dyspnoe mit Fatigue und

Fatigue mit der kognitiven Funktion verglichen. Die Annahme, dass Übelkeit und Erbrechen Appetitlosigkeit auslösen kann, ist logisch verständlich. Eine signifikante Korrelation von Fatigue mit dem Schweregrad einer Dyspnoe ist in der Literatur ebenso beschrieben wie die Korrelation von Fatigue mit kognitiven Beeinträchtigungen [189–191]. Der Vergleich zeigte ein ähnliches Muster der HTMM- sowie der HTHM-Korrelationskoeffizienten dieser Korrelationen und deutet somit auf die Erfüllung auch des vierten Kriteriums hin.

Für die Bestimmung der Kriteriumsvalidität wurde die Validität nach bekannten Gruppen (known group validity) evaluiert. Dabei sollten Patientengruppen mit unterschiedlichen Eigenschaften Unterschiede in den Itemwerten aufweisen [192, 193]. Die Itemskalen des PRO-CTCAE-Fragebogens wurden unter anderem bezüglich der Lebensqualität analysiert. Da eine erhöhte Symptomlast die Lebensqualität der Patienten reduziert, war diese das bedeutsamste Kriterium. Alle Itemskalen unterschieden signifikant zwischen den Patienten mit eingeschränkter und gut erhaltener Lebensqualität. Der PRO-CTCAE-Fragebogen konnte somit zwischen diesen beiden Patientengruppen differenzieren, was auf eine gute Kriteriumsvalidität des Fragebogens hindeutet.

Zusammenfassend ist der deutsche PRO-CTCAE-Kernfragebogen ein verlässliches und valides Instrument zur Bewertung von Symptomen einer Krebstherapie durch den Patienten selbst. Dennoch müssen einige Limitationen der Validierungsstudie erwähnt werden.

Eine Limitation ist der bereits erwähnte Selektionsbias, da ein relativ großer Anteil von Patienten mit Brustkrebs eingeschlossen wurde. Dadurch weist die Stichprobe nur eine eingeschränkte Repräsentativität auf. Beachtet werden muss außerdem die Problematik, dass es in der wissenschaftlichen Literatur keinen eindeutigen Konsens gibt, ob Daten, die mit Likert-Skalen erhoben wurden, als intervallskaliert oder ordinalskaliert anzusehen sind. In der Psychologie und den Sozialwissenschaften werden Daten von Likert-Skalen häufig als intervallskaliert angesehen [194, 195]. Dies birgt ein gewisses Risiko für Fehlinterpretationen, wie das Übersehen von Zusammenhängen oder das Finden von nicht existierenden Zusammenhängen. Auf der anderen Seite kann durch die Annahme intervallskalierter Daten der Informationsgehalt der erhobenen Daten besser ausgeschöpft werden [196]. Die Behandlung ordinalskalierter Daten als intervallskaliert führt lt. Garner aufgrund der Robustheit des parametrischen Ansatzes nicht zu ungenauen oder unzulässigen Ergebnissen [197]. Simulationsstudien zeigten nur sehr kleine Fehler bei der

Behandlung ordinalskaliertes Daten als intervallskaliert [196, 198]. Das Risiko für Fehler steigt mit der Schiefe der Verteilung und sinkt mit der Anzahl der Antwortmöglichkeiten im Fragebogen, wobei nach Möglichkeit mindestens fünf Antwortmöglichkeiten gegeben sein sollten [199]. Dies ist beim PRO-CTCAE-Fragebogen der Fall. Die Auswertung von Daten einer Likert-Skala als intervallskalierte Daten ist also möglich und wurde in dieser Validierungsstudie durchgeführt.

Das Fehlen einer Sensitivitätsanalyse kann als eine weitere Limitation der Validierungsstudie angesehen werden. Die Fähigkeit eines Messinstruments, Veränderungen über die Zeit zu messen, ist neben Reliabilität und Validität ein weiteres Qualitätskriterium, welches für PRO-Instrumente zum Einsatz in klinischen Studien gefordert wird [92]. Aufgrund des Studiendesigns und des zeitlichen Rahmens der Studie war die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse jedoch nicht möglich.

Trotz der genannten Limitationen steht nun ein verlässliches und valides Instrument für die Selbstbeurteilung von Symptomen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch den Patienten in deutscher Sprache zur Verfügung.

5.3 Basiserhebung

Die Patienten wurden zufällig nach Verfügbarkeit an den jeweiligen Tagen der Erhebung für die Befragung in der Basiserhebung ausgewählt und durch den Autor dieser Studie auf der Station der Internistischen Onkologie oder in der Ambulanz angesprochen. Es erfolgte keine Selektion nach Therapieregime oder Tumorentität. Neben einer systemischen Chemotherapie, einem Mindestalter von 18 Jahren und der Kenntnis der deutschen Sprache waren lediglich die Ansprechbarkeit und die Bereitschaft zum Mitmachen sowie die schriftliche Einwilligung Auswahlkriterien. Durch die Befragung zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten sollte eine höhere Patientenzahl erreicht werden, als bei einer einmaligen Befragung aufgrund der begrenzten verfügbaren Patientenzahl möglich gewesen wäre. Da die Validierungsstudie zum Zeitpunkt der ersten Erhebung noch nicht abgeschlossen war, konnte der PRO-CTCAE-Fragebogen erst in der zweiten und dritten Erhebung eingesetzt werden.

Mit 62 von 79 Patienten kamen 78,5 % der befragten Patienten aus dem ambulanten Bereich. Dieser hohe Anteil ergab sich aus der höheren Bereitschaft der ambulanten Patienten, an der Befragung teilzunehmen. Stationäre Patienten lehnten die Teilnahme

aufgrund des oft schlechteren Gesundheitszustands eher ab oder waren nicht ansprechbar. Ein weiterer Grund war der schnellere Patientenwechsel in der onkologischen Ambulanz im Vergleich zum stationären Bereich, wodurch ein größerer Anteil unterschiedlicher ambulanter Patienten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten befragt werden konnte. Das mediane Alter der Patienten lag bei 60 Jahren. Ähnlich wie in der Patientenpopulation der Validierungsstudie waren die Patienten auch hier im Median 10 Jahre jünger als der Durchschnitt der Patienten in Deutschland bei Erstdiagnose einer Krebserkrankung [19]. Der jüngste Patient war 20 und der älteste 84 Jahre alt. Mit knapp 60 % war der größte Teil der Patienten weiblich. Mit knapp 28 % stellte das Mammakarzinom die häufigste Tumorentität dar, gefolgt von Kolorektal- (16,5 %) und Lungenkarzinom (10,1 %). Ein Grund für den hohen Anteil an Brustkrebspatientinnen war wiederum die hohe Bereitschaft dieser Patientengruppe, an der Befragung teilzunehmen. Brustkrebspatientinnen machten außerdem einen hohen Anteil des Patientenaufkommens in der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses aus.

5.3.1 Symptomlast der Patienten in der Basiserhebung

Fatigue trat bei über 90 % aller befragten Patienten auf. Zu erwähnen ist hier auch der mit über 40 % sehr hohe Anteil von Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4. In einer Querschnittsstudie mit insgesamt 1.569 eingeschlossenen Patienten zur Häufigkeit von Symptomen bei Krebspatienten, die eine Chemo- und/oder Radiotherapie erhalten, trat Fatigue mit 80 % der Fälle ebenfalls am häufigsten auf [200]. Ein systematischer Review von 21 Studien mit insgesamt 4.067 Patienten von Reilly et al. ergab eine gepoolte Prävalenz von Fatigue bei Patienten mit aktiver Krebstherapie, d.h. Chemo- und/oder Radiotherapie, von 59,6 % [201]. Fatigue trat auch in diesem Review am häufigsten auf. Andere Studien geben für Fatigue eine Prävalenz von über 90 % an [202]. Das zweithäufigste Symptom der Basiserhebung waren Schlafprobleme bei über 70 % der Patienten. Auch im Review von Reilly et al. waren Schlafprobleme das zweithäufigste Symptom. Die gepoolte Prävalenz lag jedoch bei 48,8 % [201]. Dieser Wert wurde auch durch andere Untersuchungen bestätigt [200]. Schlafprobleme waren somit bei Patienten der Basiserhebung überdurchschnittlich häufig vertreten. Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit traten jeweils bei über 50 % der Patienten auf. Eine Prävalenz von etwa 50 % ist auch in der Literatur für diese drei Symptome beschrieben. Reilly et al.

geben für Schmerzen eine gepoolte Prävalenz von 48 % und für Appetitlosigkeit eine gepoolte Prävalenz von 45,4 % an [201]. Übelkeit und Erbrechen werden mit einer Prävalenz von 25,8 % bis ca. 48 % angegeben [200, 201]. Symptome einer Diarrhoe und Obstipation wurden in der Basiserhebung von jeweils 41 % der Patienten berichtet. Die gepoolte Prävalenz für Obstipation und Diarrhoe wird in der Literatur mit 33,5 %, bzw. 14,9 % angegeben [201]. Andere Studien geben Häufigkeiten von etwa 45 % für beide Symptome an [200]. Das seltenste Symptom der Basiserhebung war Mukositis, d.h. Wunde oder offene Stellen im Mund- und Rachenraum, welche bei 25,5 % der befragten Patienten auftraten. Eine Mukositis-Prävalenz von ca. 25 % wird auch in der Literatur berichtet [200]. In der gepoolten Analyse traten orale Läsionen jedoch nur bei 5,1 % der Patienten auf [201].

Die PRO-CTCAE-Scores der Symptome aller Patienten der Basiserhebung unterschieden sich nur sehr geringfügig von denen der Subgruppe mit soliden Tumoren in ambulanter Behandlung. Auch hier waren Fatigue und Schlafprobleme die häufigsten Symptome mit einer Prävalenz von 86,7 % und 70,0 %, gefolgt von Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit. Mit 46,7 % hatten etwas mehr Patienten der Subgruppe Diarrhoen, jedoch mit 36,7 % weniger Patienten Obstipation. Auffällig war der mit 16,7 % im Vergleich zu allen Patienten (25,5 %) geringere Anteil an Patienten mit Symptomen einer Mukositis. Nur ein Patient hatte eine Mukositis des Scores 3 oder 4 (in diesem Fall 4).

5.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Skala zu Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität der Patienten in der Basiserhebung war im Vergleich mit der EORTC-Referenzpopulation im Median um 8,4 Skaleneinheiten erniedrigt. Auch die körperliche und soziale Funktionalität sowie die Rollenfunktionalität waren im Vergleich mit den Referenzwerten erniedrigt. Dies spricht für eine insgesamt reduzierte Funktionalität bei den Patienten der Basiserhebung im Vergleich mit der Referenzpopulation. Bei den Symptomskalen waren in der Population der Basiserhebung die Skaleneinheiten für Fatigue um 11,1 Skaleneinheiten und Dyspnoe um 33,3 Skaleneinheiten erhöht. Alle anderen Werte entsprachen den Referenzwerten [172]. Zu beachten ist, dass die Referenzwerte bei Krebspatienten vor Beginn der Chemotherapie erhoben wurden, während die Patienten der Basiserhebung bereits eine Chemotherapie erhielten. Die Skaleneinheiten waren auch vergleichbar mit den Daten aus anderen Studien zum Medikationsmanagement bei

Krebspatienten mit der Lebensqualität als sekundärem Endpunkt. Eine Ausnahme bildete der Median der Rollenfunktionsskala, welcher im Vergleich mit anderen Krebskohorten erniedrigt war [73, 161]. Diese Thematik wird in Kap. 5.4.6 weiter diskutiert.

5.4 Evaluationsstudie

5.4.1 Studiendesign und -ablauf

Ein multiprofessionelles Medikationsmanagement in Form des entwickelten Best-Practice-Modells stellt eine komplexe Intervention dar. Es beinhaltet Maßnahmen sowohl auf der Ebene des Behandlungs- und Betreuungsprozesses des Patienten, auf der organisatorischen Ebene der Zusammenarbeit und Kommunikation der beteiligten Professionen als auch im Zusammenspiel mit dem Patienten [203]. Um diese komplexe Intervention zu evaluieren, wurde eine randomisierte, zweiarmige, monozentrische Interventionsstudie durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten wurden dabei entweder in die Kontrollgruppe mit Standardbetreuung (*best standard care*) oder in die Interventionsgruppe mit multiprofessionellem Medikationsmanagement im Sinne des Best-Practice-Modells randomisiert. Frühere Projekte des Bereiches Klinische Pharmazie der Universität Bonn zur Untersuchung des Einflusses eines multiprofessionellen Medikationsmanagements auf die AMTS von Krebspatienten unter Beteiligung eines Apothekers bedienten sich aus Gründen der wissenschaftlichen Fragestellung sowie zeitlichen, örtlichen und personellen Rahmenbedingungen vor allem des Designs einer prospektiven Kohortenstudie mit sequenzieller Rekrutierung von Kontroll- und Interventionsgruppe [159, 161, 204]. Dieses Design birgt zwei Nachteile. Erstens kann es durch die sequenzielle Rekrutierung und Beobachtung der beiden Gruppen zu Verzerrungen aufgrund zeitlicher Veränderungen kommen. So könnte beispielsweise ein während der Studiendauer veränderter Therapieablauf oder eine neu hinzukommende Therapiealternative die Ergebnisse der später rekrutierten Gruppe beeinflussen. Zweitens besteht bei der Durchführung einer Kohortenstudie ohne Randomisierung immer die Gefahr, dass sich die einzelnen Studiengruppenpopulationen in ihren Charakteristika stark unterscheiden und eine Strukturgleichheit nicht gegeben ist [203]. Durch die parallele Rekrutierung und Beobachtung der beiden Studiengruppen und die Durchführung einer Randomisierung zu Beginn konnten die beiden genannten Risiken einer Verzerrung in der vorliegenden Studie eliminiert werden. Durch die

Durchführung einer Blockrandomisierung mit zufälliger Blockgröße konnte des Weiteren trotz der geringen Fallzahl eine ausgeglichene Patientenzahl in beiden Studiengruppen erreicht und eine mögliche Vorhersagbarkeit der Randomisierung ausgeschlossen werden [205]. Neben der Randomisierung ist eine Verblindung der Behandlung ein weiteres Qualitätsmerkmal einer klinischen Studie [206]. Da die Intervention dieser Studie zu einem großen Teil aus Befragung, Beratung und Schulung der Patienten bestand, war eine Verblindung auf Ebene der Patienten jedoch nicht möglich. Aus personellen Gründen stellte auch die Verblindung hinsichtlich der Datenerhebung und Analyse keine Option dar. Der Autor dieser Arbeit war sowohl für den Patienteneinschluss und die Datenerhebung als auch für die Auswertung der Daten verantwortlich. Um jedoch trotzdem eine objektive Ergebnisauswertung zu ermöglichen, wurde die Durchführung der Intervention in der vorliegenden Studie strikt von der Endpunkterhebung getrennt. Die Verantwortung für die Intervention lag in der vorliegenden Studie alleine in den Händen der beteiligten Ärztin, Krankenschwester und der Apothekerin. Die Endpunkterhebung und -analyse wurde unabhängig davon durch den Autor dieser Arbeit durchgeführt, was eine objektive und neutrale Bewertung des Studieneffekts sicherstellte.

Studienzentrum der vorliegenden Studie war die onkologische Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses Bonn. Dieses Zentrum hatte bereits zuvor an einer multizentrischen Studie der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn zum multiprofessionellen Adhärenzmanagement bei Krebspatienten teilgenommen [72]. Aufgrund dessen konnte auf Erfahrungen in der multiprofessionellen Zusammenarbeit zurückgegriffen werden. Dies erleichterte die Implementierung und Durchführung der Intervention gemäß dem Best-Practice-Modell. Ein Nachteil der monozentrischen Durchführung war der mögliche Informationsaustausch zwischen Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe, der als Kontamination bezeichnet wird [207]. Aufgrund der gegebenen Infrastruktur des Johanniter-Krankenhauses war es nicht immer möglich, Patienten aus Interventions- und Kontrollgruppe, die zur gleichen Zeit in der onkologischen Ambulanz waren, räumlich zu trennen. Dadurch bestand prinzipiell die Möglichkeit, dass die Patienten der beiden Gruppen Informationen austauschten und Patienten der Interventionsgruppe Inhalte der Betreuungs- und Schulungsgespräche sowie der schriftlichen Patienteninformationen an Patienten der Kontrollgruppe weitergaben. Aufgrund der täglichen Aufteilung aller ambulanten Patienten auf vier getrennte Therapieräume, der sehr unterschiedlichen Zykluslängen und -rhythmen der Patienten sowie der relativ kleinen Anzahl gleichzeitig betreuter

Patienten in der Studie, war das Risiko eines Zusammentreffens von Patienten der beiden Gruppen und eine damit einhergehende Kontamination gering. Eine mögliche Alternative zur Lösung dieses Problems ist die Durchführung einer Cluster-Randomisierung [203]. Aus personellen, finanziellen und praktikablen Gründen konnte dies jedoch nicht umgesetzt werden, da mehr als vier Cluster pro Gruppe und eine entsprechend höhere Fallzahl benötigt würden [207, 208].

5.4.2 Patientenrekrutierung und Studienpopulation

Da das Best-Practice-Modell die Optimierung des Medikations- und Betreuungsprozesses zum Ziel hatte und nicht auf eine einzelne Maßnahme, wie beispielsweise die Anwendung eines neuen Arzneimittels, fokussiert war, sollte die Studie zur Evaluation des Modells mit Methoden der Versorgungsforschung durchgeführt werden. Dies bedeutet die Untersuchung der Intervention unter Routinebedingungen im normalen Versorgungsalltag (*Real-life-Bedingungen*) [209]. Die Einschlusskriterien für die vorliegende Evaluationsstudie wurden daher bewusst sehr weit gefasst. So konnten Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und Tumorstadien eingeschlossen werden, wodurch die reale Patientenpopulation der onkologischen Ambulanz wiedergegeben wurde. Ausgeschlossen wurden lediglich Patienten mit Hämoblastosen. Diese erhalten häufig eine stationäre Therapie, die mit einer Stammzelltransplantation einhergeht, oder die Therapie beschränkt sich auf eine perorale Chemotherapie [26]. Beide Fälle waren nicht Fokus dieser Studie. Zu beachten ist, dass aufgrund der Heterogenität des Studienkollektivs und der dadurch gegebenen Variabilität in Bezug auf das Auftreten von Symptomen die Messung eines positiven Effekts der Intervention erschwert wurde. Die Erhöhung der Fallzahl stellt eine Möglichkeit dar, dieses Problem zu minimieren [203]. Die externe Validität der Studienergebnisse wird jedoch durch die Anwendung breiter Einschlusskriterien stark erhöht, da die Ergebnisse auf ein heterogenes Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen übertragen werden können [210]. Durch die weit gefassten Einschlusskriterien war es außerdem möglich, im monozentrischen Design und in der gegebenen Studienzeit eine höhere Fallzahl zu erreichen, als bei der Beschränkung auf einzelne Tumorentitäten und -stadien. Die relativ geringe Fallzahl von 25 bzw. 26 Patienten pro Studiengruppe muss jedoch als weitere Limitation der Studie angesehen werden. Von insgesamt 96 überprüften Patienten konnten letztlich nur 51 eingeschlossen werden. 30 Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien und 15 angesprochene Patienten wollten keine Einwilligung zur

Studienteilnahme erteilen. Dabei wurde starker psychischer Stress aufgrund der Erkrankung und der bevorstehenden Therapie als Hauptgrund genannt. Des Weiteren nahmen viele Patienten bereits an anderen klinischen Studien teil und waren nicht bereit, in eine weitere einzuwilligen. Das Problem einer schwierigen Patientenrekrutierung aufgrund konkurrierender Studien und der fehlenden Bereitschaft der Patienten zur Einwilligung in mehrere Studien ist auch in der Literatur beschrieben [211]. Von den 26 Patienten der Interventionsgruppe waren im Durchschnitt fünf zeitlich parallel in der Studie und mussten betreut und geschult werden. Maximal waren acht Patienten gleichzeitig in der Interventionsgruppe eingeschlossen. Die gleichzeitige Betreuung von bis zu acht Patienten war von pharmazeutischer Seite aus logistischen und personellen Gründen bereits eine große Herausforderung, da die verantwortliche Apothekerin für jedes Patientengespräch die Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses anfahren musste. Eine höhere Patientenzahl in der Interventionsgruppe in der gleichen Studienzeit wäre demnach nur mit zusätzlichem pharmazeutischen Personal realisierbar gewesen.

Alle Studienpatienten wurden durch den Autor dieser Arbeit rekrutiert. Sie wurden teilweise bereits vom behandelnden Arzt auf die Studie aufmerksam gemacht oder erst durch den Autor dieser Studie angesprochen. Wie bereits in Kap. 5.2 beschrieben, besteht bei Studien, welche die aktive Mitarbeit des Patienten erfordern, die Gefahr eines Selektionsbias, da vor allem Patienten bereit sind mitzumachen, die sich körperlich und geistig dazu in der Lage fühlen. Patienten, die sich aufgrund der Erkrankung und Therapie in einem schlechteren Gesundheitszustand befinden, lehnen die Teilnahme häufig ab. Ähnlich wie in der Validierungsstudie des PRO-CTCAE-Kernfragebogens machen auch in der Evaluationsstudie Brustkrebspatientinnen mit 50 %, bzw. 44 % einen überproportional großen Anteil der Studienpopulation in Interventions- und Kontrollgruppe aus, was auch den sehr hohen Anteil weiblicher Patienten von 80 % erklärt. Dies muss bei der Betrachtung der Ergebnisse beachtet werden. Aufgrund der Randomisierung waren die beiden Studiengruppen bezüglich der soziodemografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika ausgeglichen und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Das mediane Alter lag bei 56,5 bzw. 57,0 Jahren in der Interventions- und Kontrollgruppe und lag damit deutlich niedriger als das mediane Erkrankungsalter von 69 Jahren in Deutschland und noch etwas niedriger als in der PRO-CTCAE-Validierungsstudie und der Basiserhebung. Dies ist insbesondere mit dem hohen Anteil an Brustkrebspatientinnen in der Studie zu erklären. Aktuelle Zahlen zeigen, dass etwa 25 % der betroffenen

Frauen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre sind [19]. Frühere Studien berichten von einem medianen Alter von 48 bis 64,5 Jahren [73, 161, 204]. Der hohe Anteil an Brustkrebspatientinnen in beiden Gruppen ist zum Teil dem Umstand geschuldet, dass das Mammakarzinom einen Behandlungsschwerpunkt der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses darstellt. Diese Patientinnen zeigten zudem häufig eine hohe Motivation und Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. Einen Unterschied in den Patientencharakteristika ergab sich im Anteil der Patienten mit kurativer oder palliativer Therapieintention in beiden Studiengruppen. Während in der Interventionsgruppe knapp 70 % (18/26) der Patienten kurativ behandelt wurden, waren es in der Kontrollgruppe lediglich 52 % (13/25). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. In der Interventionsgruppe gab es des Weiteren zwei Patienten, die über keinen Zyklus beobachtet werden konnten. Beide Patienten erhielten jedoch nach Studieneinschluss das Basismodul und es wurden zu Beginn (t_0) die Endpunkte erhoben. Ein Patient gab nach dem ersten Zyklus an, dass er die Studie nicht weiter fortsetzen wolle. Eine erneute Erhebung der Endpunkte nach dem ersten Zyklus war nicht mehr möglich. Bei dem zweiten Patienten wurde die Chemotherapie nach dem ersten Zyklus nach ärztlicher Entscheidung abgebrochen und der Patient war für eine erneute Endpunkterhebung nicht weiter verfügbar.

5.4.3 Endpunkterhebung und Datenanalyse

Das Ziel des in dieser Arbeit vorgestellten multiprofessionellen Medikationsmanagements war die Erhöhung der AMTS bei Krebspatienten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Deutschland empfiehlt zur Bewertung medizinischer Interventionen, deren Nutzen sich auf den Patienten beziehen soll, die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte. Als Zielgrößen zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen werden vom IQWiG folgende patientenrelevante Endpunkte definiert: die Mortalität, die Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusätzlich wird die ergänzende Erhebung der Patientenzufriedenheit empfohlen [212]. Dies ist kongruent mit den Vorgaben des § 35b des Sozialgesetzbuchs V (SGB V), welcher zur Bewertung des Patientennutzens unter anderem die Berücksichtigung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes, einer Verringerung der Nebenwirkungen sowie einer Verbesserung der Lebensqualität fordert. Mit der Erhebung der Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender Symptome als

primärer Endpunkt und des Anteils an Patienten mit schwerwiegenden Symptomen als sekundärer Endpunkt mit Hilfe des patientenberichteten PRO-CTCAE-Kernfragebogens sowie der Erhebung von Lebensqualität und Patientenzufriedenheit als weitere sekundäre Endpunkte wurde dieser Forderung in der vorliegenden Studie Rechnung getragen. Die Erhebung eines einzelnen primären Endpunkts und einer kleinen Anzahl sekundärer Endpunkte ist die geradlinigste und korrekteste Art der statistischen Analyse, auch wenn aufgrund der Komplexität der Intervention dadurch nicht alle Daten adäquat genutzt werden können [203]. Der Einsatz eines patientenberichteten Messinstruments wird vor allem empfohlen, wenn ein Konzept aus Sicht des Patienten gemessen werden soll, welches der Patient am besten kennt und beschreiben kann [92]. Dies trifft auf die Erhebung der Symptome, wie Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Fatigue, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Zufriedenheit zu, welche nur subjektiv durch den Patienten empfunden und bewertet werden können. Neben den klinischen Endpunkten sollten im Rahmen der Bewertung einer komplexen Intervention auch Daten auf Struktur- und Prozessebene der Intervention erhoben werden [203]. Dazu wurden in der vorliegenden Studie Daten zu Anzahl und Häufigkeit von Modulanwendungen und Patientengesprächen sowie dem zeitlichen Aufwand für die Betreuung erhoben.

Die Erhebung der definierten Endpunkte mit Hilfe der entsprechenden Fragebogen wurde vom Autor dieser Studie durchgeführt. Es wurde stets darauf geachtet, dass die einzelnen Fragebogen von den Studienpatienten unabhängig und unbeobachtet ausgefüllt werden konnten. Bei individuell auftretenden Fragen zum Verständnis einzelner Fragebogen-Items oder Antwortmöglichkeiten wurden die Patienten in Einzelfällen vom Autor dieser Arbeit unterstützt. In nahezu jeder Studie tritt das Problem fehlender Daten auf [213]. Auch in der vorliegenden Studie wurden Patientenfragebogen teilweise nicht vollständig ausgefüllt. Dies reichte von einzelnen Items bis hin zum Fehlen ganzer Seiten eines Fragebogens. Insgesamt war der Anteil fehlender Daten jedoch sehr gering und verursachte keine Probleme in der Datenauswertung. Wann immer möglich, wurden trotz teilweise fehlender Daten alle vorhandenen Daten eines Patienten in die Auswertung aufgenommen. Für die Analyse des Auftretens von Toxizität wurden auch Patienten der Interventionsgruppe, die kein Betreuungsgespräch durch die Apothekerin erfuhren (s. Kap. 4.3.7), als Patienten der Interventionsgruppe ausgewertet. So konnten Verzerrungen vermieden und der Effekt der Intervention unter realistischen Bedingungen abgeschätzt werden [213]. Insgesamt erreichten nur 61,5 % bzw. 72,0 % der Patienten in der Interventions- und

Kontrollgruppe eine Beobachtungszeit von fünf Zyklen. Es wurden jedoch alle randomisierten Patienten in die finale Datenanalyse eingeschlossen, auch wenn die individuelle Beobachtungszeit nicht der Gesamtdauer von fünf Zyklen entsprach. Gründe für eine kürzere Beobachtungszeit waren eine geplante Chemotherapie von weniger als fünf Zyklen, der Abbruch der Studie auf Wunsch des Patienten oder der vorzeitige Abbruch der Chemotherapie durch den Arzt aufgrund eines Tumorprogress, nicht tolerierbarer UAW, einer stationären Aufnahme oder auf Wunsch des Patienten. Auf eine p-Wert-Adjustierung, beispielsweise nach der Benjamini-Hochberg-Methode, wurde verzichtet, da sich bei der gesamten Auswertung keine für die Interpretation der Ergebnisse relevanten signifikanten p-Werte ergaben [214, 215].

Bei der Betrachtung der Endpunkterhebung und der Ergebnisauswertung ist zu beachten, dass die Bewertung von auftretenden Symptomen und Lebensqualität durch den Patienten immer die letzte Woche eines Zyklus abdeckte. Dies war der ambulanten Versorgung der Studienpatienten sowie dem Studiendesign geschuldet und diente der Vermeidung fehlender Daten. Alle relevanten Fragebogen wurden jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus an die Patienten ausgeteilt und sowohl der PRO-CTCAE-Fragebogen als auch der EORTC QLQ-C30-Fragebogen beziehen sich bei der Abfrage auf die letzten sieben Tage (s. Kap. 3.4.5). Da es sich um ambulante Patienten handelte, waren diese nur an den Tagen der Applikation der Chemotherapie zur Endpunkterhebung verfügbar. Um die Erhebung zu standardisieren und Verzerrungen zu vermeiden, wurde die Befragung bei allen Patienten zu Beginn eines neuen Zyklus durchgeführt, auch wenn einige Therapieregime eine wiederholte Chemotherapie-Applikation innerhalb eines Zyklus vorsahen. Eine Erhebung an einem Tag der Blutbildkontrolle im Verlauf des Zyklus war nicht möglich, da diese nicht bei allen Studienpatienten im Johanniter-Krankenhaus durchgeführt wurde. Des Weiteren gab es keine festen Zeitpunkte, zu denen die Patienten zur Blutabnahme erschienen, was eine vollständige Befragung aller Patienten aus Zeitgründen unmöglich gemacht hätte. Bei Mitgabe der Patientenfragebogen zur Ausfüllung zu Hause hätte die Gefahr bestanden, dass Patienten das Ausfüllen der Fragebogen oder die Mitnahme zum nächsten Zyklustermin vergessen hätten. Einige Patienten gaben auch an, außerhalb der onkologischen Ambulanz nicht mit Dingen, die ihre Erkrankung und Therapie betreffen, konfrontiert werden zu wollen (s. Kap. 4.5.1). Diese Patienten hätten dem Ausfüllen von Fragebogen zu Hause ablehnend gegenüber gestanden.

Die Auswirkung des späteren Erhebungszeitpunkts im Zyklus auf die Erfassung der einzelnen Symptome ist unterschiedlich zu bewerten. Die Erhebung von Symptomen

einer Mukositis zu einem späteren Zeitpunkt innerhalb des Chemotherapiezyklus führt nicht zu verfälschten Ergebnissen, da sich Symptome einer Mukositis erst sieben bis zehn Tage nach der Chemotherapie bemerkbar machen, nach ca. zwei Wochen ihren Höhepunkt erreichen und erst nach ca. drei Wochen wieder zurückgehen [121, 127, 216]. Weiterhin erhöht sich das Risiko einer Mukositis mit der Anzahl an Chemotherapiezyklen [216]. Dies trifft auch auf die Erhebung von Symptomen einer Fatigue zu, welche sich etwa fünf Tage nach der Applikation einer Chemotherapie entwickeln, dann aber über einen langen Zeitraum bestehen bleiben können und meist nicht wieder bis auf den Stand vor der Therapie zurückgehen [202, 217]. Schmerzen bei Krebspatienten können Folgen der Erkrankung, der Therapie (UAW einer Chemotherapie, wie schmerzhafte periphere Neuropathien, oder Folgen eines chirurgischen Eingriffs) oder eines zugrunde liegenden chronischen Leidens sein. Oft kommt es auch zu einer Überlagerung der einzelnen Ursachen. Dabei handelt es sich meist um einen vorhandenen Basisschmerz, der von temporären Durchbruchschmerzen verstärkt wird [135, 218, 219]. Der chronische Charakter von Schmerzen, häufig in Verbindung mit Durchbruchschmerzen, macht die zyklische Erhebung zeitlich unabhängig. Einschränkungen sind bei der Erhebung von Übelkeit und Erbrechen zu beachten, da akutes Erbrechen innerhalb von 24 Stunden und verzögertes Erbrechen bis sieben Tage nach Gabe der Chemotherapie auftritt. Die Erfassung dieser Symptome durch die Erhebung zu Beginn des nächsten Zyklus ist somit in Abhängigkeit von der Zykluslänge nicht immer möglich. Erfasst werden kann jedoch in jedem Fall das antizipatorische Erbrechen vor einem neuen Zyklus, was auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen während der letzten Chemotherapie und auf eine schlechte medikamentöse Einstellung hinweist [120, 220, 221]. Die Erhebung der Endpunkte zu Beginn eines neuen Zyklus war jedoch völlig unabhängig von der Studienintervention, d.h. der Patientenbetreuung durch die Ärztin, Apothekerin oder Krankenschwester und hatte somit keinen Einfluss auf das Medikationsmanagement und mögliche Modulanwendungen.

5.4.4 Zeit bis zum Auftreten von Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4

Sowohl bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen, Mukositis und Fatigue als auch bei der gemeinsamen Betrachtung aller vier Symptome inklusive Schmerzen lag die Wahrscheinlichkeit, dass keine Symptome der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 auftraten, in den ersten drei Zyklen in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe

(s. Abb. 4-5 bis Abb. 4-9). Bei Fatigue und Mukositis blieb dieser Trend bis zum fünften Zyklus bestehen, bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen glichen sich die Wahrscheinlichkeiten beider Gruppen ab dem dritten Zyklus an und bei der gemeinsamen Betrachtung aller Symptome sank die Wahrscheinlichkeit in der Interventionsgruppe im vierten Zyklus leicht unter die der Kontrollgruppe. Die Wahrscheinlichkeit der Interventionsgruppe, dass keine Schmerzen der Scores 3 oder 4 auftraten, sank ab dem zweiten Zyklus auf das Niveau der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse deuten auf eine Verzögerung des Auftretens von Symptomen der Scores 3 oder 4 und auf eine Verlängerung der Zeit unter Chemotherapie ohne schwerwiegende Symptome in der Interventionsgruppe hin. Eine vollständige Vermeidung schwerwiegender Symptome in der Interventionsgruppe konnte jedoch nicht erreicht werden. Die Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten von Symptomen in beiden Gruppen waren bei keinem der betrachteten Symptome statistisch signifikant.

Als ein entscheidender limitierender Faktor der Auswertungsmethode nach Kaplan und Meier in der vorliegenden Studie muss die geringe Fallzahl angesehen werden. Aufgrund von bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorhandener Symptome bei einigen Patienten und einigen Fällen von unvollständigen Daten vor Beginn des ersten Zyklus, konnten des Weiteren nicht alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden. Für die gemeinsame Auswertung aller vier Symptome standen nur 17 Patienten (65,4 %) in der Interventionsgruppe und 17 Patienten (68,0 %) in der Kontrollgruppe zur Verfügung. Um zu überprüfen, ob der Ausschluss von über 30 % der Patienten in beiden Gruppen zu einer signifikanten Beeinflussung des Ergebnisses führte, wurde eine ergänzende Analyse nach Kaplan und Meier mit allen in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Patienten mit entsprechenden Symptomen in Zyklus 0 sowie Patienten, für die zu diesem Zeitpunkt keine Daten vorlagen, wurden dabei als Patienten ohne Symptome in Zyklus 0 behandelt. Das Ergebnis blieb jedoch statistisch nicht signifikant (s. Anhang D2, Abb. 8-1 und Tab. 8-9). Durch die insgesamt relativ geringe Fallzahl von 51 Patienten wäre der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes nur bei einem sehr stark ausgeprägten Effekt der Intervention möglich gewesen [222]. Zudem kam es im Verlauf der Beobachtungszeit zu Zensierungen in beiden Gruppen. Gründe hierfür waren die vorzeitige Beendigung der Studie durch den Patienten, Chemotherapie-Regime mit weniger als fünf Zyklen oder unvollständige Daten zu einem Beobachtungszeitpunkt. Hierdurch nahm die Fallzahl der Patienten unter Risiko trotz relativ niedriger Ereignisraten in späteren Zyklen stark ab. Dies beeinträchtigt die Interpretation der

Kaplan-Meier-Plots zu späteren Erhebungszeitpunkten [163]. Tab. 5-1 zeigt beispielhaft die verbliebene Anzahl der Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier-Analyse in Zyklus 3 für das jeweilige Symptom sowie die bis zu diesem Zeitpunkt stattgefundenen Zensierungen.

Tab. 5-1: Anzahl der Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier-Analyse in Zyklus 3 sowie Zensierungen bis Zyklus 3 je analysiertes Symptom

Analysiertes Symptom	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	Zensierungen	n/N	Zensierungen	n/N
Übelkeit und Erbrechen	8	10/23	4	14/24
Mukositis	8	13/24	4	15/24
Fatigue	6	11/22	3	10/20
Schmerz	6	8/18	3	11/20

n = Anzahl der verbliebenen Patienten unter Risiko in der Analyse in Zyklus 3; N = Gesamtzahl der Patienten in der Kaplan-Meier-Analyse zu Beginn

Die geringe Ereignishäufigkeit aller erhobenen Symptome stellt darüber hinaus eine weitere Limitation dar, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten ist [163]. Keines der Symptome der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 trat während des Untersuchungszeitraums in beiden Gruppen bei mehr als acht Patienten auf. Es konnte dementsprechend bei keinem einzelnen Symptom die mediane Zeit bis zum Auftreten als Effektmaß bestimmt werden. Lediglich bei der gemeinsamen Betrachtung aller Symptome konnte die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Symptoms der Scores 3 oder 4 abgeschätzt werden. Sie betrug zwei Zyklen in der Kontroll- und drei Zyklen in der Interventionsgruppe, was die Verschiebung des Auftretens schwerwiegender Symptome auf spätere Zyklen in der Interventionsgruppe unterstreicht. In der ergänzend durchgeführten Auswertung aller randomisierten Patienten vergrößerte sich die Differenz der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Symptoms der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zudem von einem auf zwei Zyklen (s. Anhang D2). Die geringe Ereignishäufigkeit schwerwiegender Symptome in beiden Gruppen deutet auf eine

bereits sehr gute Basisversorgung der ambulanten Patienten im Johanniter-Krankenhaus hin. Beachtet werden muss außerdem das bereits in Kap. 5.4.1 erwähnte Risiko einer Kontamination, welche einen Grund für die sich angleichenden Wahrscheinlichkeiten in beiden Gruppen in späteren Zyklen darstellen könnte [207].

Dass eine Reduktion der Häufigkeit des Auftretens einzelner Symptome durch ein intensives Medikationsmanagement prinzipiell möglich ist, konnte bereits von Liekweg et al. in einer früheren Studie der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn gezeigt werden [74]. In einer multizentrischen Kohortenstudie mit 98 Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen wurde durch ein Medikationsmanagement mit Schwerpunkt auf der antiemetischen Prophylaxe und Therapie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Erbrechen über sechs Zyklen Chemotherapie signifikant gesenkt. In der Studie wurde ebenfalls das Verfahren nach Kaplan-Meier zur Analyse angewendet und der Log-Rank-Test ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für die Interventionsgruppe. Die Analyse beschränkte sich jedoch auf das Ereignis Erbrechen, ohne Abstufung nach Schweregrad, und es gingen 48 bzw. 50 Patienten in der Kontroll- und Interventionsgruppe in die Berechnung ein [74]. Die Auswertung nach Kaplan-Meier für die PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 in der vorliegenden Studie ergab allerdings für kein Symptom einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Anhang D2). Weitere Daten zur Verzögerung des Auftretens von schwerwiegenden Symptomen durch ein Medikationsmanagement in Form von Kaplan-Meier-Auswertungen liegen nicht vor. Eine ähnliche Studie von Jahn et al. zur Reduktion von Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten unter Chemotherapie konnte keinen Effekt auf Häufigkeit und Schweregrad der Symptome durch eine Optimierung der antiemetischen Therapie sowie Schulung und Beratung der Patienten zeigen. Die Intervention wurde in diesem Fall von geschulten Krankenschwestern durchgeführt. Als ein möglicher Grund für einen ausbleibenden Effekt wird auch hier die sehr niedrige Inzidenz und Intensität der Symptome genannt [223]. Zusammenfassend deuten die dargestellten Ergebnisse auf eine mögliche Verzögerung des Auftretens schwerwiegender Symptome durch das multiprofessionelle Medikationsmanagement hin. Das Auftreten konnte jedoch nicht gänzlich vermieden werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen die genannten Limitationen beachtet werden.

5.4.5 Anteil an Patienten mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4

Der Anteil der Patienten mit **Übelkeit und Erbrechen** der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 war in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum insgesamt sehr niedrig. Im Median litten 1,0 Patient (Mittelwert: 1,2) der Interventionsgruppe und 2,0 Patienten (Mittelwert: 2,7) der Kontrollgruppe pro Zyklus unter Übelkeit und Erbrechen der Scores 3 oder 4. Nur im ersten und zweiten Zyklus kam es zu einem leichten Anstieg auf sechs bzw. vier Patienten mit entsprechenden Symptomen in der Kontrollgruppe, während die Anzahl der betroffenen Patienten in der Interventionsgruppe mit ein bzw. zwei konstant blieb. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich jedoch zu keinem Zeitpunkt der Erhebung. In der Interventionsgruppe erhielten 42,3 % der Patienten (11/26) eine hoch und 53,8 % (14/26) eine moderat emetogene Chemotherapie. In der Kontrollgruppe lagen die Anteile bei 40,0 % (10/25) und 48,0 % (12/25). Die sehr geringe Anzahl betroffener Patienten in beiden Gruppen spiegelt die Entwicklung der antiemetischen Prophylaxe und Therapie in den letzten Jahren wider, in denen sehr wirksame neue Substanzklassen, wie beispielsweise NK₁-Rezeptor-Antagonisten, in die Therapie eingeführt wurden [224]. Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen konnte dadurch stark reduziert werden. Gleichwohl scheint ein multiprofessionelles Medikationsmanagement zumindest in den ersten Zyklen eine weitere, wenn auch nicht statistisch signifikante, Reduktion des Anteils betroffener Patienten zu bewirken. Die geringe Gesamthäufigkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen wird auch durch die Studie von Döhler zur pharmazeutischen Betreuung von Brustkrebspatientinnen bestätigt. Trotz hochemetogener Chemotherapie in 97 % der Fälle litten nur 7 % der Patienten unter Erbrechen [161]. In der Basiserhebung litten 20,0 % der ambulanten Patienten mit soliden Tumoren unter Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4, was in etwa dem Anteil von 6 Patienten (24,0 %) der Kontrollgruppe mit Symptomen im ersten Zyklus entspricht. Auch andere Studien berichten über eine sehr geringe Symptominzidenz, u.a. von Übelkeit und Erbrechen, und daraus resultierenden Schwierigkeiten, signifikante Verbesserungen zu erzielen [223]. Beachtet werden muss bei der Betrachtung der Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen die bereits in Kap. 5.4.3 genannte Limitation durch den Erhebungszeitpunkt.

Mukositis der Scores 3 oder 4 trat im Median bei 0,5 Patienten pro Zyklus (Mittelwert: 0,8) in der Interventions- und bei 0,0 Patienten pro Zyklus (Mittelwert: 1,0) in der Kontrollgruppe auf und war damit ebenfalls sehr selten. Die meisten Fälle traten dabei

mit fünf Patienten in der Kontrollgruppe und zwei Patienten in der Interventionsgruppe im ersten Zyklus auf. Von den Patienten der Interventionsgruppe erhielten 88,5 % (23/26) eine Chemotherapie mit einem Risiko ≥ 10 % für das Auftreten von Mukositis Grad 3 oder 4 [124]. In der Kontrollgruppe betrug der Anteil 72,0 % (18/25, Ergebnisse der Subgruppenanalyse siehe Anhang D2). Die höhere Inzidenz von Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 im ersten Zyklus trotz geringerem Anteil von Patienten mit einem Risiko > 10 % in der Kontrollgruppe spricht für einen präventiven Effekt des Medikationsmanagements in der Interventionsgruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich jedoch in keinem Zyklus. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der Basiserhebung, in der nur ein Patient (3,3 %) Symptome der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 angab. Das Risiko für die Entwicklung einer Mukositis der Schweregrade 3 oder 4 schwankt abhängig von der applizierten Chemotherapie zwischen 3 % und 66 %. Das Risiko beim FEC-Schema, welches als FEC-Doc-Schema das häufigste Schema in der vorliegenden Studie darstellte, wird mit 3 % beziffert. Beim zweithäufigsten Schema in der Studie, FOLFOX4, beträgt das Risiko 18 % [124].

Der Anteil der Patienten mit **Fatigue** der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 lag außer in Zyklus zwei in der Kontrollgruppe kontinuierlich höher als in der Interventionsgruppe. Im Median litten in der Interventionsgruppe 4,0 Patienten (Mittelwert: 3,7) und in der Kontrollgruppe 5,0 Patienten (Mittelwert: 5,5) pro Zyklus an Fatigue der Scores 3 oder 4. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich jedoch in keinem Zyklus. Zu beachten ist, dass bereits vor dem ersten Zyklus ein höherer Anteil an Patienten in der Kontrollgruppe unter Fatigue der Scores 3 oder 4 litt als in der Interventionsgruppe. Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Symptomen lag in beiden Gruppen niedriger als im vergleichbaren Kollektiv der Basiserhebung, in dem 13 von 30 Patienten (43,3 %) an Fatigue der Scores 3 oder 4 litten. In einer Studienpopulation von 127 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom lag der Anteil an Patienten mit moderater bis schwerer Fatigue bei 43 % [202]. In einer Querschnittsstudie mit 1569 Krebspatienten gaben 80 % der Patienten an, an Symptomen einer Fatigue zu leiden. Etwa zwei Drittel dieser Patienten bewerteten die Symptome als schwer oder sehr schwer mit einem Wert von sechs oder mehr auf einer Skala bis zehn [200]. Bis zu 30 % der Krebspatienten mit Chemotherapie leiden täglich an Symptomen einer Fatigue [217]. In der vorliegenden Studie litten die meisten Patienten zwischen dem ersten und dritten sowie im fünften Zyklus unter schwerwiegenden Symptomen. Symptome einer Fatigue nehmen häufig über die Dauer einer Chemotherapie zu [132].

Ein Trend zu einem größeren Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Symptomen zum Ende des Beobachtungszeitraums konnte jedoch nicht festgestellt werden. Aufgrund der Tatsache, dass Fatigue von den betroffenen Patienten als eines der belastendsten Symptome empfunden wird und einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die Fähigkeit zur Bewältigung des Alltags hat [225, 226], ist die Reduktion der Anzahl an Patienten mit Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 von fünf auf vier betroffene Patienten im Median pro Zyklus als relevant zu betrachten.

Für den Anteil an Patienten mit **Schmerzen** der Scores 3 oder 4 ergab sich ebenfalls in keinem Zyklus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Median litten in der Interventionsgruppe 4,5 (Mittelwert: 4,3) und in der Kontrollgruppe 4,0 (Mittelwert: 4,3) Patienten pro Zyklus an Schmerzen der Scores 3 oder 4. Der Anteil an Patienten lag damit auf dem Niveau der Patienten mit Fatigue der Scores 3 oder 4, welche damit die beiden häufigsten schwerwiegenden Symptome in der Studie darstellten. Für Brustkrebspatientinnen als größte Gruppe des Studienkollektivs werden Fatigue und Schmerzen in der Literatur ebenfalls als häufigste Symptome beschrieben [227]. Auch in der Studie von Döhler traten Fatigue und Schmerzen neben Alopezie am häufigsten auf [161]. Im systematischen Review von Reilly et al. gehörten Schmerzen neben Fatigue ebenfalls zu den häufigsten und schwerwiegendsten Symptomen bei Krebspatienten [201]. Im entsprechenden Patientenkollektiv der Basiserhebung litten 8 von 30 Patienten (26,7 %) unter Schmerzen der Scores 3 oder 4.

In der Gesamtbetrachtung aller Symptome litten im Median 7,0 Patienten (33,8 %, Mittelwert: 6,7) der Interventionsgruppe pro Zyklus an **Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen** der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4. In der Kontrollgruppe betrug der Median 8,0 Patienten (43,4 %, Mittelwert: 8,8) pro Zyklus mit einem oder mehreren der entsprechenden schwerwiegenden Symptome. Mit Ausnahme des zweiten Zyklus lag der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Symptomen in der Kontrollgruppe kontinuierlich über dem der Interventionsgruppe. Diese Tendenz zugunsten einer Reduktion der Gesamtsymptomlast in der Interventionsgruppe war in keinem Zyklus statistisch signifikant. Dass sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prävalenz schwerwiegender Symptome zwischen den beiden Gruppen ergab, könnte auch Folge einer stärkeren Sensibilisierung der Patienten der Interventionsgruppe für Anzeichen des Auftretens von UAW sein. Durch die intensivere Abfrage und Information zu möglichen

Symptomen nahmen Patienten diese trotz möglicher Absenkung der Symptomlast durch die Intervention unter Umständen häufiger und intensiver wahr [223]. In beiden Studiengruppen litten bereits zu Beginn der Studie ca. 30 % der Patienten unter Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 (s. Abb. 4-14). Als ein möglicher Grund für die hohe Ausgangs-Symptomlast kann der relativ hohe Anteil an Patienten mit palliativer Therapieintention angesehen werden, welcher 30,8 % bzw. 48,0 % in Interventions- und Kontrollgruppe betrug. Bei diesen Patienten treten aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung häufiger schwerwiegendere Symptome auf.

Insgesamt müssen die bereits erwähnten Limitationen, d.h. die breiten Einschlusskriterien, ein gewisser Selektionsbias, die mögliche Kontamination innerhalb der Studiengruppen und die relativ geringe Fallzahl der Studie bei der Betrachtung des primären und sekundären Endpunktes berücksichtigt werden. Das Fehlen einer signifikanten Wirkung der Intervention reflektiert möglicherweise eher Probleme bei der Modellimplementierung (s. Kap. 5.5) als eine grundsätzliche Unwirksamkeit des multiprofessionellen Medikationsmanagements [203].

5.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie als sekundärer Endpunkt nach Patienteneinschluss sowie zu Beginn eines jeden neuen Zyklus bis maximal zum Beginn des sechsten Zyklus mit Hilfe des krebspezifischen EORTC QLQ-C30- und des generischen EQ-5D-3L-Fragebogens erhoben. Die Erfassung der Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt ist für die Bewertung des Nutzens der Intervention für den Patienten unerlässlich [212]. Es wurde gezeigt, dass eine Chemotherapie und das damit verbundene Auftreten von Nebenwirkungen und psychischem Stress die Lebensqualität von Krebspatienten reduziert [227, 228]. Für den **EORTC QLQ-C30-Fragebogen** stehen Referenzwerte verschiedener Patientenpopulationen für die einzelnen Funktions- und Symptomskalen zur Verfügung. Diese beziehen sich jeweils auf den Zeitpunkt vor Beginn einer Therapie [172]. Der Vergleich der Referenzwerte mit den vorliegenden Studiendaten zum Zeitpunkt nach Patienteneinschluss und vor Beginn der Chemotherapie (t_0) zeigt eine Übereinstimmung der Skalenwerte für die Dimension Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität sowie die körperliche und die kognitive Funktionalität. Die Skalenwerte für die Rollenfunktionalität, die emotionale sowie die soziale Funktionalität sind in der Studienpopulation im Vergleich zu den Referenzwerten jedoch erniedrigt, was auf eine reduzierte Funktionalität der

Studienpatienten in diesen Dimensionen hindeutet. Bei der Betrachtung der Symptomskalen zum Zeitpunkt nach Studieneinschluss fallen die erhöhten Skalenwerte der Studienpopulation für Schmerzen im Vergleich zu den Referenzwerten auf. Die höhere Prävalenz von Schmerzen vor Beginn der Chemotherapie ist wahrscheinlich auf einen häufig vorangegangenen chirurgischen Eingriff zur Tumoresektion bei vielen Patienten, vor allem bei vielen Brustkrebspatientinnen, zurückzuführen. In der Kontrollgruppe sind weiterhin die Skalenwerte für das Symptom Dyspnoe zu Beginn erhöht, während sie in der Interventionsgruppe auf dem Niveau der Referenzwerte liegen. Alle weiteren Symptomskalen in der Studienpopulation vor Beginn der Chemotherapie entsprechen denen der Referenzwerte [172]. Zu beachten ist, dass sich der Patientenpool der Referenzwerte aus Patienten unterschiedlicher Länder weltweit zusammensetzt, während in der Evaluationsstudie nur deutsche Patienten eingeschlossen waren. Die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen ethnischen Gruppen kann die Lebensqualität beeinflussen [229]. Des Weiteren betrug der Anteil an Brustkrebspatientinnen in der Referenzpopulation nur 12 %, während er in der vorliegenden Studie 47 % ausmachte.

Im Vergleich zum Patientenkollektiv der Basiserhebung liegen die Skalenwerte der Dimension Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität in der Evaluationsstudie zu Beginn um 8,4 Skalenpunkte höher, gleichen sich jedoch im Laufe der Beobachtungszeit an die Werte der Basiserhebung an. Auch die Funktionskalen der körperlichen Funktionalität und der Rollenfunktionalität sind im Vergleich zur Basiserhebung erhöht, wohingegen die Skalenwerte der emotionalen Funktionalität analog zum Vergleich mit den Referenzwerten in der Studie niedriger liegen. Die Ergebnisse der übrigen Funktionskalen entsprechen denen der Basiserhebung. Im Vergleich der Symptomlast, dargestellt durch die Werte der einzelnen Symptomskalen, geben die Patienten der Evaluationsstudie auch im Vergleich zu den Ergebnissen der Basiserhebung höhere Werte in der Schmerzskala an. Die Ausprägung der Fatigue-Symptomatik ist hingegen im Vergleich zur Basiserhebung zu den meisten Erhebungszeitpunkten in beiden Gruppen erniedrigt. Alle weiteren Symptomskalen unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen der Basiserhebung.

Über den gesamten Verlauf der fünf Therapiezyklen hinweg betrachtet nahm der Median der Skala zu Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30-Fragebogens vom Beginn der Studie bis zum fünften Zyklus in beiden Studiengruppen leicht ab. Während der fünf Therapiezyklen zeigte sich jedoch in beiden Gruppen eine hohe Variabilität der Werte dieser Skala, welche möglicherweise auf die Heterogenität

innerhalb der Patientengruppen in der Studie zurückzuführen ist. Die Mehrheit der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens blieb über den Verlauf der Therapie hinweg stabil. Die emotionale Funktionalität hingegen nahm in beiden Gruppen leicht zu. In der Interventionsgruppe sank des Weiteren der Skalenwert für die kognitive Funktionalität, während er in der Kontrollgruppe über die Zeit stabil blieb. Frühere Studien berichten von stabilen Werten für die Skala Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität unter einer pharmazeutischen Betreuung [73, 160, 161]]. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht erreicht werden. Ein Anstieg der emotionalen Funktionalität und ein leichtes Absinken der kognitiven Funktionalität konnte auch in einer Studie zum Medikationsmanagement bei Krebspatienten mit peroraler Chemotherapie beobachtet werden [73]. Andere Studien bei Mamma-, Ovarial- und Kolorektalkarzinompatienten berichten jedoch von einer Abnahme der emotionalen Funktionalität unter einer pharmazeutischen Betreuung [160, 204]. Die Skalenwerte nahezu aller Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens blieben über den gesamten Therapieverlauf stabil. Lediglich die Skalenwerte für Fatigue und Schlafprobleme nahmen in der Interventionsgruppe vom Beginn bis zum fünften Zyklus zu. Ein Grund hierfür kann die bereits erwähnte Sensibilisierung der Patienten für das Auftreten von Symptomen in der Interventionsgruppe darstellen [223]. Mögliche Symptome einer Fatigue und damit evtl. assoziierte Schlafprobleme wurden bei jedem Betreuungsgespräch durch die Apothekerin angesprochen.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse des **EQ-5D-3L-Fragebogens** fällt auf, dass aus beiden Gruppen kein Patient Probleme hatte, für sich selbst zu sorgen. Auch der Anteil der Patienten mit Problemen (Stufe 2) in der Dimension „Beweglichkeit/Mobilität“ war gering. In der Kontrollgruppe gab es keinen und in der Interventionsgruppe nur einen Patienten mit extremen Problemen (Stufe 3) in diesem Bereich. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ergab sich nur in der Dimension „alltägliche Tätigkeiten“ im ersten Zyklus. Hier gaben 56 % der Patienten (14/25) in der Kontrollgruppe, aber nur 25 % (6/24) in der Interventionsgruppe an, einige oder extreme Probleme zu haben. Der Anteil an Patienten mit Problemen in den Dimensionen „Schmerzen/körperliche Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“ war im Vergleich zu den anderen Dimensionen insgesamt erhöht, lag jedoch in beiden Gruppen auf vergleichbarem Niveau. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Extreme Probleme (Stufe 3) gaben auch hier maximal ein bis zwei Patienten je Gruppe und Zyklus an und waren damit sehr selten. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit zwei anderen Studien zur Untersuchung des

Einflusses eines Medikationsmanagements auf die Lebensqualität von Patienten mit Mamma-, Ovarial- und Kolorektalkarzinom, die eine intravenöse oder perorale Chemotherapie erhielten. Auch in diesen Studien war der Anteil der Patienten mit Problemen in der Dimension „für sich selbst sorgen“ und „Beweglichkeit/Mobilität“ sehr gering, während in den anderen Dimensionen bis zu 65 % der Patienten unter einigen Problemen (Stufe 2) litten. Extreme Probleme (Stufe 3) waren jedoch auch hier mit 0 % bis 15 % sehr selten [73, 161]. Die mit Hilfe der VAS erhobenen Daten zeigten eine stabile Lebensqualität in beiden Gruppen. Der Median in der Kontrollgruppe lag weitgehend konstant bei einem Wert von 70,0, während der Wert in der Interventionsgruppe stärker schwankte. Der niedrigste Wert wurde hier im dritten Zyklus mit einem Median von 65,0 erreicht. Dieser stieg dann wieder auf das Ausgangsniveau von 75,0 an. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich zu keinem Zeitpunkt. Die Werte entsprechen den Ergebnissen früherer Studien zur Untersuchung des Einflusses eines Medikationsmanagements bei Krebspatienten. Auch hier blieb der VAS-Wert über die gesamte Behandlungs- und Interventionsdauer relativ konstant bei einem Median von 60 bzw. 70 [73, 161]. Insgesamt war die Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten, gemessen mit der VAS des EQ-5D-3L-Fragebogens, in beiden Gruppen über den Therapieverlauf somit äußerst stabil. Ein Einfluss eines multiprofessionellen Medikationsmanagements auf die Lebensqualität von Krebspatienten konnte daher nicht gezeigt werden. Die in Kap. 5.4.5 diskutierten Einschränkungen müssen auch bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Lebensqualität berücksichtigt werden.

5.4.7 Patientenzufriedenheit mit der Information

Da die Information und Schulung der Patienten ein wichtiges Element des Best-Practice-Modells ist, wurde die Patientenzufriedenheit mit der erhaltenen Information als ein weiterer sekundärer Endpunkt gemessen. Sie wurde mit Hilfe des PS-CaTE-Fragebogens zu Beginn und im letzten Zyklus, maximal jedoch nach dem fünften Zyklus, erhoben. Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der Patientenzufriedenheit und verschiedenen Endpunkten, wie beispielsweise Patientensicherheit und klinische Wirksamkeit, finden sich in der Literatur [230, 231]. Die Erhöhung der Patientenzufriedenheit ist auch im Sinne einer hochwertigen Versorgung ein wertvoller Endpunkt [230]. Diesem Projekt vorausgegangene Studien von Krolop, Döhler, Westfeld und Simons konnten zeigen, dass durch eine intensiviertere pharmazeutische

Betreuung die Patientenzufriedenheit mit der Information zu verschiedenen Aspekten der Krebstherapie erhöht werden kann [73, 160, 161, 204]. In der vorliegenden Studie war die Zufriedenheit mit der Information zur Krebstherapie mit einem Median von 4,6 bzw. 4,2 in der Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie bereits recht hoch. Das Gleiche galt für die Zufriedenheit mit der Information zu Nebenwirkungen mit einem Median von 4,0 und 4,3 in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe und für die Zufriedenheit mit den Informationsquellen mit einem Median von 4,5 bzw. 4,0. Diese bereits hohen Zufriedenheitswerte konnten durch die Intervention nicht weiter gesteigert werden. Ähnlich hohe Zufriedenheitswerte bereits zu Beginn der Intervention konnten auch in einer früheren Studie mit Brustkrebspatientinnen von Döhler beobachtet werden. Hier lag der Median für die Zufriedenheit mit der Information zur Krebstherapie zu Beginn bei 4,2, für die Zufriedenheit mit der Information zu Nebenwirkungen bei 4,0 und für die Zufriedenheit mit den Informationsquellen bei 4,5 [161].

Die Zufriedenheit mit der Information zur Krebstherapie und zu den verfügbaren Informationsquellen nahm in der Interventionsgruppe bis zum letzten Zyklus leicht ab. In der Kontrollgruppe gab es eine leichte Verbesserung bei der Information zu Nebenwirkungen und zu den verfügbaren Informationsquellen. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapien konnte in beiden Gruppen leicht gesteigert werden, blieb aber mit einem Median von 3,3 in der Interventionsgruppe und von 3,7 in der Kontrollgruppe niedriger als bei den anderen Skalen. Auch in der Studie von Döhler ergaben sich die niedrigsten Zufriedenheitswerte für die Zufriedenheit mit der Information zu komplementären Therapien [161]. Die Gesamtzufriedenheit der Patienten war in der Interventionsgruppe mit einem Median von 4,0 zu Beginn und 3,9 im letzten Zyklus über die Zeit konstant und marginal höher als in der Kontrollgruppe mit einem Median von 3,8 zu beiden Zeitpunkten. Die Patientenzufriedenheit konnte dementsprechend stabilisiert, aber nicht erhöht werden.

Beachtenswert ist der hohe Anteil an Patienten, die angaben, Fragen zur Krebsbehandlung zu haben. Dieser betrug nach Patienteneinschluss knapp 82 % in der Interventions- und 88 % in der Kontrollgruppe. Auch hatten über 60 % der Patienten in beiden Gruppen Fragen zu ergänzenden Therapien. Dies spiegelt den sehr hohen Informationsbedarf der Krebspatienten wider, welcher über die gesamte Beobachtungszeit bestehen blieb. Des Weiteren gaben mehr als 90 % der Patienten in

beiden Gruppen den Wunsch an, an den Entscheidungen im Rahmen ihrer Krebsbehandlung beteiligt zu werden. Dies zeigt das große Bedürfnis der Patienten, aktiv in die Therapie miteinbezogen zu werden.

5.4.8 Patientenbetreuung in der Interventionsgruppe

Der pharmazeutische Anteil am Medikationsmanagement, d.h. die pharmazeutische Betreuung der Studienpatienten, wurde durch eine Apothekerin der ca. 20 km entfernten krankenhausversorgenden Apotheke durchgeführt. Die örtliche Distanz zwischen der Ambulanz und der zuständigen Apotheke war ein entscheidender limitierender Faktor in der multiprofessionellen Betreuung der Studienpatienten, da sich hierdurch der zusätzliche zeitliche Aufwand für die Patientenbetreuung durch die Apothekerin stark erhöhte und die persönliche Anwesenheit der Apothekerin in der Ambulanz stark eingeschränkt war. Zeitmangel als ein limitierender Faktor in der Ausführung einer pharmazeutischen Betreuung wurde bereits in der Literatur beschrieben [232, 233]. Der Gesamtzeitaufwand betrug im Durchschnitt 98 und im Maximum 195 Minuten pro Patient. Dadurch war es der Apothekerin oft nicht möglich, die Patientenbetreuung neben dem Alltagsgeschäft mehrmals wöchentlich durchzuführen. Im Durchschnitt fuhr die Apothekerin die onkologische Ambulanz während der Studienzeit knapp zweimal pro Patient in der Interventionsgruppe an. Die Patientengespräche dauerten im Mittel 16 Minuten. Dieser Wert entspricht in etwa den Erfahrungen aus einer früheren Studien zum Medikationsmanagement bei Krebspatienten [204]. In der Studie von Krolop et al. betrug die mittlere Zeit für die Patientengespräche in den Zyklen zwischen 7 und 15 Minuten [73]. Durch die strukturellen Gegebenheiten einer externen belieferten Apotheke war die Apothekerin nicht ständig in der onkologischen Ambulanz verfügbar. Dies spiegelt sich in der Zahl von 0,64 Patientengesprächen pro Patient und Zyklus wider, da es der Apothekerin wegen der Distanz und dem zeitlichen Aufwand nicht möglich war, mit jedem Patienten ein Gespräch pro Zyklus zu führen. Aufgrund dessen fand die Kommunikation zwischen den beteiligten Heilberufen meist auch über Telefax oder E-Mail statt. Die häufige Abwesenheit eines Teammitglieds kann die Effektivität einer multiprofessionellen Betreuung jedoch gefährden und muss als eine Limitation des Modells beachtet werden [234].

Mit 69,2 % (18/26) erhielten die meisten Patienten der Interventionsgruppe die Module für Fatigue und Mukositis. Im Rahmen des Moduls für Fatigue sollte präventiv

bei allen Patienten unabhängig von Symptomen ein Aufklärungsgespräch zur Fatigue stattfinden. Bei 31 % der Patienten (8/26) kam entweder generell kein Betreuungsgespräch zustande ($n = 4$, s. 4.3.7), die Patienten verließen die Studie bereits vor Initiierung des Aufklärungsgesprächs ($n = 2$) oder sie sahen aufgrund der guten körperlichen Verfassung keine Notwendigkeit für das Gespräch ($n = 2$). Das Modul Mukositis erhielten 72,2 % (13/18) der Patienten präventiv und 27,8 % (5/18) aufgrund des Auftretens von Symptomen. Das Modul für Übelkeit und Erbrechen wurde bei 61,5 % (16/26) der Patienten wegen des emetogenen Potenzials der Chemotherapie oder des Auftretens von Symptomen initiiert. Das Modul für Schmerzen wurde bei 42,3 % der Patienten in der Interventionsgruppe initiiert und damit von allen Modulen am seltensten angewendet. Wie bereits erwähnt, gehörten Schmerzen neben Fatigue zu den häufigsten Symptomen bei der Betrachtung des sekundären Endpunkts „Anteil an Patienten mit Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4“. Im Durchschnitt litten etwa 22 % der Patienten pro Zyklus unter Schmerzen der Scores 3 oder 4. Möglicherweise bestand hier eine Diskrepanz zwischen den Aussagen der Patienten im Betreuungsgespräch mit der Apothekerin und den, unabhängig davon, zu anderen Zeitpunkten gegebenen Antworten im PRO-CTCAE-Fragebogen. Auch bei den Modulen für Mukositis, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen ist, wie bereits für das Modul Fatigue erläutert, zu beachten, dass bei einigen Patienten aufgrund eines nicht stattgefundenen Betreuungsgesprächs oder einer zu kurzen Studiendauer keine Modulinitiierung durchgeführt werden konnte.

Insgesamt wurden 59 potentielle **Interaktionen** in beiden Gruppen identifiziert. Dies ergab eine Interaktion pro Patient und Gruppe (Mittelwert Interventionsgruppe 1,2; Kontrollgruppe 1,1). Der Maximalwert betrug jedoch sieben potentielle Interaktionen bei einem Patienten der Kontrollgruppe. Mit einem Anteil von 29,0 % in der Interventionsgruppe und 28,6 % in der Kontrollgruppe waren Interaktionen zwischen NSAR und Glukokortikoiden am häufigsten. Diese beiden Arzneistoffgruppen waren auch insgesamt am häufigsten an Interaktionen beteiligt, gefolgt von Antihypertensiva. Zytostatika waren an 6,5 % bzw. 3,6 % aller Interaktionen in Interventions- und Kontrollgruppe beteiligt. In einer Studie von Riechelmann et al. mit 405 Krebspatienten war der Anteil von Interaktionen mit Zytostatikabeteiligung mit 13 % ca. doppelt so hoch wie in der vorliegenden Studie. Die häufigsten Interaktionspartner waren aber auch hier die Arzneistoffgruppen der Antihypertensiva und Glukokortikoide sowie Acetylsalicylsäure als NSAR [45]. Eine weitere Studie mit 32 Krebspatienten identifizierte im Mittel sechs Interaktionen pro Patient. Die onkologische Medikation

war dabei an 1,1 % der Interaktionen beteiligt. Die beiden häufigsten an Wechselwirkungen beteiligten Arzneimittelgruppen waren auch hier NSAR und Antihypertensiva. Häufigste Kategorie, mit 55,5 % der Interaktionen, stellte die Kategorie „Überwachung bzw. Anpassung nötig“ der ABDA-Datenbank dar [161]. Auch in der vorliegenden Studie war die Kategorie „Überwachung bzw. Anpassung nötig“ mit 71,0 % aller Interaktionen in der Interventions- und 71,4 % in der Kontrollgruppe am häufigsten vertreten.

5.5 Akzeptanzanalyse

Mit Hilfe der im Rahmen der Akzeptanzanalyse durchgeführten Interviews konnten das Best-Practice-Modell aus der Perspektive der Patienten sowie der beteiligten Heilberufe betrachtet und mögliche Vor- und Nachteile sowie Hindernisse und Probleme bei der Durchführung identifiziert werden. Sowohl die Patienteninterviews als auch die Interviews mit der beteiligten Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester wurden vom Autor dieser Arbeit durchgeführt. Da dieser kein unabhängiger Außenstehender war und sowohl bei den teilnehmenden Patienten als auch bei Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester bekannt war, bestand die Gefahr zur Tendenz eines sozial erwünschten Antwortverhaltens [171, 195, 235, 236]. Um dies zu verhindern, wurde allen Teilnehmern vor dem Interview der Sachverhalt erläutert und es wurde auf die Wichtigkeit ihrer persönlichen und ehrlichen Sichtweise und Meinung für die Analyse hingewiesen. Die Möglichkeit dieser Verzerrung war jedoch nicht vollständig auszuschließen und muss bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

5.5.1 Patienteninterviews

Es wurden insgesamt zehn Patienten (38,5 %) aus der Interventionsgruppe befragt. Die Mehrheit der Patienten äußerte sich sehr zufrieden über die Betreuung während der Studie und vor allem über die regelmäßigen Betreuungsgespräche mit der Apothekerin. Gegenseitiges Vertrauen ist dabei für die Informationsweitergabe vom Patienten zum Arzt oder Apotheker von hoher Bedeutung [237]. Es wurden jedoch auch einige Kritikpunkte und Verbesserungsvorschläge angesprochen. Die Betreuungsgespräche durch die Apothekerin fanden jeweils während der Chemotherapie statt, da die ambulanten Patienten nur zu diesem Zeitpunkt für einen ausreichend langen Zeitraum zur Verfügung standen. Teilweise wurde das Gespräch

bereits begonnen, bevor durch den Arzt der intravenöse Zugang für die Chemotherapie gelegt wurde. Dies sollte in Zukunft vermieden werden, da das Warten auf den Arzt während des Gespräches für eine Patientin in Stress resultierte, wodurch sie sich nicht gut auf das Gespräch konzentrieren konnte. Aufgrund der räumlichen Gegebenheiten in der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses war es weiterhin nicht möglich, die Betreuungsgespräche in einem separaten Raum unter vier Augen durchzuführen. Für zukünftige Folgeprojekte sollte jedoch auf die Möglichkeit geachtet werden, die Gespräche vertraulich durchführen zu können, da sich zumindest eine befragte Patientin mehr Privatsphäre bei der Besprechung ihrer Nebenwirkungen gewünscht hätte. Einige Patienten äußerten den Wunsch nach mehr Gesprächen mit der Apothekerin während der Therapiezyklen bzw. nach einem festen Ansprechpartner in der Ambulanz für mögliche Fragen zu Arzneimitteln und Nebenwirkungen. Dies war aus den bereits in Kap. 5.4.8 genannten Gründen der örtlichen und zeitlichen Gegebenheiten in der vorliegenden Studie nicht möglich. Dies muss in zukünftigen Projekten beachtet werden. Darüber hinaus wäre eine telefonische Sprechstunde in der Apotheke für die Patienten denkbar. Dies wurde auch von der beteiligten Apothekerin vorgeschlagen. Die Anmerkung einiger Patienten, dass Informationen von Ärztin und Krankenschwester erst durch Nachfragen und aktives Ansprechen erhalten wurden, deutet auf eine niedrigschwelligere Verfügbarkeit von Informationen durch die Betreuungsgespräche mit der Apothekerin und einen daraus resultierenden Mehrwert an Informationen für die Patienten hin. Die zur Verfügung gestellten schriftlichen Patienteninformationen wurden jedoch nur eingeschränkt von den Patienten genutzt. Für zukünftige Projekte sollte ein möglicher Schwerpunkt der schriftlichen Informationen auch auf komplementären Therapiemöglichkeiten und geeigneten OTC-Präparaten zur Therapie von Nebenwirkungen und Symptomen, wie trockener Haut und Augen oder tränenden Augen, liegen. Informationen hierzu wurden von einigen Patienten vermisst. Vor allem Brustkrebspatientinnen, die in der vorliegenden Studie die größte Subpopulation bildeten, haben einen hohen Informationsbedarf bezüglich komplementärer und alternativer Medizin [238]. Die Gründe von Krebspatienten für die Anwendung komplementärer Therapien sind häufig komplex und beinhalten unter anderem eine gesteigerte Angst, den Erhalt der Hoffnung, das Empfinden von Kontrolle über die Therapie, schlechte Erfahrungen mit der konventionellen Therapie und den empfundenen ganzheitlichen Charakter komplementärer Therapien [239].

Insgesamt wurde die Apothekerin durch die befragten Patienten als Ansprechpartnerin bei Fragen zu Arzneimitteln und deren Nebenwirkungen wahrgenommen, während die

Ärztin als Gesamtverantwortliche für die Therapie gesehen wurde. Der Informationsaustausch zwischen Ärztin und Apothekerin war jedoch nicht für alle Patienten ersichtlich. Inhalte der Betreuungsgespräche zwischen Apothekerin und Patienten sollten zukünftig noch stärker in die Arzt-Patienten-Gespräche eingehen.

Die Gesamtbewertung der Intervention fiel bei allen Patienten positiv aus. Dies drückte sich vor allem in dem Wunsch fast aller Patienten nach einer routinemäßigen Betreuung für alle onkologischen Ambulanzpatienten in Form der untersuchten Intervention und der Zahlungsbereitschaft vieler Patienten für eine solche Betreuung aus. Um die Betreuung aus Patientensicht zu optimieren, sollte in zukünftigen Projekten, wie bereits angesprochen, ein Schwerpunkt auf der Information zu komplementären und homöopathischen Therapien sowie Nahrungsergänzungsmitteln liegen. Der Vorschlag einer Patientin, die Betreuungsgespräche zwischen den Chemotherapiezyklen durchzuführen, ist nur schwer umsetzbar. Aufgrund des großen Einzugsgebiets der onkologischen Ambulanz hatten bereits im überschaubaren Patientenkollektiv mehrere Studienteilnehmer einen langen Anfahrtsweg. Angesichts des reduzierten Allgemeinzustands der meisten onkologischen Patienten stellt eine zusätzliche Anfahrt keine Option dar.

5.5.2 Interviews mit Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester

Bei der Befragung der am Projekt beteiligten Ärztin, Apothekerin und Krankenschwester wurden einige Probleme deutlich, die während der Implementierung und Durchführung des Modells auftraten. Hauptkritikpunkt der beteiligten Ärztin war die nicht ausreichende Kennzeichnung der Patientenakten in der Interventionsgruppe, wodurch bei der Aktendurchsicht nicht immer erkannt wurde, dass es sich um Studienpatienten des Best-Practice-Modells handelt. Durch das Abheften der Faxdokumentation in der Patientenakte konnte es des Weiteren passieren, dass neuere Dokumente zu Befunden, Laborwerten, etc. über die Faxdokumentation geheftet wurden, wodurch diese nicht mehr direkt sichtbar war. Während der laufenden Studie wurden die Akten aller Patienten in der Interventionsgruppe durch aufgeklebte Etiketten auf der Außenseite als Akten von Studienpatienten des Best-Practice-Modells gekennzeichnet. Des Weiteren hing im Aufenthaltsraum der beteiligten Ärztin und Krankenschwester eine regelmäßig aktualisierte Liste aller sich zurzeit in der Interventionsgruppe befindenden Patienten. Die Faxe aus der Apotheke mit den Ergebnissen der Betreuungsgespräche und dem Medikationsplan des Patienten

wurden der Ärztin zur Kenntnisnahme und zum Abzeichnen vorgelegt, bevor sie in der Akte abgeheftet wurden. Dieses Vorgehen war im Rahmen der Qualitätszirkel mit den beteiligten Heilberufen abgesprochen worden. Da die gesamte Patientendokumentation in der onkologischen Ambulanz in Form von Papierakten durchgeführt wurde, musste sich die Studiendokumentation an diese Gegebenheiten anpassen und es stand keine Alternative zur Verfügung. Zukünftige Projekte sollten nach Möglichkeit auf online-basierte Patientendokumentationssysteme zurückgreifen, um die beschriebene Problematik zu lösen.

Multiprofessionelle Teams sind nicht automatisch gut eingespielt. Dies gilt besonders für das Rollenverständnis und die Kommunikation innerhalb des Teams [234]. Im Interview mit der beteiligten Krankenschwester stellte sich heraus, dass diese sich ihrer Rolle im multiprofessionellen Team trotz der einführenden Qualitätszirkel vor Implementierung des Modells nicht vollständig bewusst war und sich nicht ausreichend in die multiprofessionelle Patientenbetreuung einbezogen fühlte. Aus Sicht der Krankenschwester wäre mehr persönliche Führung durch den Autor dieser Arbeit oder ein anderes Mitglied des Betreuungsteams nötig gewesen, um die Betreuung optimal durchführen zu können. Zukünftige Folgeprojekte sollten dem Rechnung tragen und zumindest zu Beginn des Projektes eine intensivere Begleitung, vor allem des Pflegepersonals, sicherstellen. Zwar wurden auch nach Implementierung der Intervention noch gemeinsame Sitzungen mit allen Projektbeteiligten durch den Autor dieser Arbeit durchgeführt und der Ablauf des Projektes besprochen, dies war im Nachhinein für die Krankenschwester jedoch nicht ausreichend. Zukünftig könnten regelmäßige Treffen, z.B. alle zwei bis vier Wochen, bei denen aufgetretene Patientenfälle und der Betreuungsablauf am konkreten Beispiel besprochen und noch einmal verdeutlicht werden, bei der Beseitigung dieser Problematik helfen. Dies wurde auch von der befragten Krankenschwester als Verbesserung für Folgeprojekte vorgeschlagen. Möglicherweise könnten Ärztin und Krankenschwester durch die regelmäßigen Fallbesprechungen auch darin bestärkt werden, häufiger selbst Module zu initiieren, was in der vorliegenden Studie ausschließlich durch die Apothekerin geschah.

Aus Sicht der Apothekerin war ein entscheidendes Hindernis für die optimale Durchführung der Patientenbetreuung der insgesamt sehr hohe Zeitaufwand für die Patientengespräche, die Vor- und Nachbereitung, die Dokumentation sowie An- und Abfahrt zum und vom Krankenhaus. Wie bereits erwähnt stellt Zeitmangel immer wieder einen limitierenden Faktor in der Machbarkeit eines Medikationsmanagements

bzw. einer pharmazeutischen Betreuung dar [232, 233, 240]. Die räumliche Entfernung war auch ein Grund für die aus Sicht der Apothekerin erschwerte Kommunikation mit der Ärztin und der Krankenschwester. Generell könnten unerwünschte Ereignisse durch die Verbesserung der Kommunikation zwischen den Heilberufen und dem Patienten verhindert werden [16]. Ähnlich den Erkenntnissen aus der vorliegenden Studie werden auch in der Literatur häufig Kommunikationsprobleme innerhalb des Betreuungsteams, Zeitmangel, hoher Arbeitsaufwand und eine große geographische Entfernung zwischen den Teammitgliedern als Hindernisse für eine multiprofessionelle Betreuung genannt [240–243]. Wie bereits in Kap. 5.5.1 erwähnt, ist für eine optimale multiprofessionelle Patientenbetreuung die ständige Anwesenheit des Apothekers vor Ort im Krankenhaus sinnvoll. Dies sollte auch in zukünftigen Projekten beachtet werden. Falls dies nicht möglich ist, wäre eine von der Apothekerin vorgeschlagene Patientenberatung in Form einer regelmäßigen telefonischen Sprechstunde durch die externe Apotheke eine mögliche Alternative für eine verbesserte Betreuung. Eine weitere vorgeschlagene Alternative zur Optimierung der Patientenbetreuung wäre die Übernahme der Arzneimittelanamnese durch entsprechend geschulte Krankenschwestern. So könnte die reine Datenerhebung an Tagen, an denen die Apothekerin nicht vor Ort sein kann, sichergestellt werden. Die eigentliche Analyse der Medikationsdaten könnte dann nach Zusendung per Faxformular in der externen Apotheke durchgeführt werden. Dadurch wäre eine zeitnahe Überprüfung und Anpassung der Medikation auch ohne persönliche Anwesenheit der Apothekerin im Krankenhaus möglich.

Trotz der genannten Probleme wurde der Beitrag der Apothekerin zur Optimierung der Therapie von Ärztin und Krankenschwester geschätzt und anerkannt. Dies konnte bereits in anderen Studien beobachtet werden, welche die Bildung multiprofessioneller Betreuungsteams inklusive Apotheker untersuchten [70, 177]. Neben den genannten Möglichkeiten war ein weiterer Vorschlag zur Optimierung und Ausweitung des Best-Practice-Modells die Integration peroraler Tumorthérapien in die Betreuungsmodule. So könnten die korrekte Anwendung und die Adhärenz gefördert werden.

5.6 Ausblick

In diesem Projekt wurde ein Best-Practice-Modell zum multiprofessionellen Medikationsmanagement bei ambulanten Krebspatienten entwickelt und angewendet, welches auf der Optimierung der multiprofessionellen Zusammenarbeit, der

Supportivtherapie nach neuester Evidenz und der aktiven Beteiligung und Einbeziehung des Patienten beruht. Bei der Entwicklung wurde der Fokus zunächst auf ein multiprofessionelles Kernteam aus Arzt, Apotheker und Krankenschwester gelegt. Im Sinne einer ständigen Weiterentwicklung des Modells sollten in einem potenziellen Folgeprojekt auch weitere Berufsgruppen, wie beispielsweise Psychoonkologen, Ernährungs- oder Physiotherapeuten, mit in das Modell einbezogen werden, um die multiprofessionelle Patientenbetreuung weiter auszubauen. Des Weiteren sollte die modulare Struktur des Modells ergänzt und weitere Module integriert werden. Neben den bereits vorhandenen Modulen zur Mangelernährung und zu den vier beschriebenen UAW wären weitere Module für bestimmte UAW, wie beispielsweise Hautreaktionen oder Schlafprobleme, sowie Module zur optimalen Therapie bei Multimorbidität, Module für geriatrische Patienten, Module zum TDM und Module zur Adhärenzförderung sinnvoll. Letzteres wird bereits in zwei Folgeprojekten dieser Arbeit der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn umgesetzt. So wird das vorliegende Best-Practice-Modell für eine Studie zum multiprofessionellen Medikationsmanagement bei Krebspatienten im Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) am Standort Bonn um ein Modul zur Förderung der Adhärenz bei peroraler Chemotherapie erweitert [173]. Ein weiteres Projekt zum multiprofessionellen Medikationsmanagement im CIO am Standort Köln konzentriert sich vollständig auf die AMTS und die Adhärenz bei peroraler Chemotherapie. Letztlich muss und kann das Modell aufgrund seiner flexiblen Struktur immer individuell an die Gegebenheiten des jeweiligen Krankenhauses angepasst werden.

In Vorbereitung auf die Evaluation des Modells wurde zur Endpunkterhebung die deutsche Version eines Symptomfragebogens in Form der PRO-CTCAE validiert. Da es sich um einen vom NCI vollkommen neu entwickelten Fragenpool handelt, gibt es bisher keine genauen Empfehlungen für die Auswertung der einzelnen Items und Symptomskalen. Für die Analyse des primären und sekundären Endpunktes der Studie zur Evaluation des Best-Practice-Modells wurde jeweils der höchste Wert aller zu einer Symptomskala gehörenden Items betrachtet. Für die Zukunft sollte in Zusammenarbeit mit dem NCI ein Scoring-Manual zur Vereinfachung und Vereinheitlichung der Interpretation der PRO-CTCAE-Items entwickelt werden. In der Validierungsstudie konnte sowohl die Reliabilität als auch die Konstrukt- und Kriteriumsvalidität des deutschen PRO-CTCAE-Kernfragebogens gezeigt werden. Der Fragebogen ist damit auch für den Einsatz in kommenden Studien mit Krebspatienten geeignet und bildet ein wertvolles Instrument zur Erhebung des Nutzens und der

Sicherheit einer Intervention aus Sicht des Patienten in Ergänzung zur ärztlichen Einschätzung. Der validierte PRO-CTCAE-Kernfragebogen wird auch in einem Folgeprojekt der Klinischen Pharmazie der Universität Bonn in Zusammenarbeit mit dem CIO Bonn zur Endpunkterhebung eingesetzt [173].

Die Ergebnisse der Studie zur Evaluation des Modells deuten darauf hin, dass sich das Auftreten schwerwiegender Symptome einer Chemotherapie durch ein multiprofessionelles Medikationsmanagement zumindest verzögern lässt. Auch litten insgesamt im Median weniger Patienten in der Interventionsgruppe unter einer der UAW Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4. Bei der Einzelbetrachtung der Symptome gab es in der Interventionsgruppe insbesondere weniger Patienten mit Übelkeit und Erbrechen sowie Fatigue der Scores 3 oder 4 als in der Kontrollgruppe. Um diese Ergebnisse zu überprüfen und ggf. zu bestätigen, sind jedoch weitere Studien mit einer größeren Patientenanzahl notwendig. Bei Studien mit ausreichend großer Patientenzahl wäre auch die Durchführung valider Subgruppenanalysen möglich, um Patientengruppen zu identifizieren, welche besonders von der Intervention profitieren können. Nach Möglichkeit sollten künftige Studien multizentrisch durchgeführt werden, um eine Cluster-Randomisierung zu ermöglichen und die Validität der Ergebnisse weiter zu erhöhen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind trotz einiger Limitationen ein erster Hinweis auf einen positiven Effekt eines multiprofessionellen Medikationsmanagements und können als Grundlage zur Hypothesengenerierung, zur Planung, insbesondere von Fallzahl und Studiendesign, und zur Durchführung größerer Studien zur Evaluation dieses Betreuungsmodells bei Krebspatienten dienen.

Die Akzeptanzanalyse zeigte eine hohe Zufriedenheit und Akzeptanz der Intervention bei den Patienten und den beteiligten Berufsgruppen. Es offenbarten sich jedoch auch einige Hindernisse in der Durchführung, die bei der Planung künftiger Projekte berücksichtigt werden sollten. Insbesondere sollte bei zukünftigen Projekten die Einbindung eines aus der krankenhausversorgenden Apotheke für die Arbeit auf der Station entsandten Apothekers in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der großen räumlichen Entfernung zwischen der Apotheke und dem Krankenhaus und des hohen zeitlichen Aufwands für die Apothekerin stellte es auch eine große Herausforderung dar, das multiprofessionelle Medikationsmanagement nach Beendigung der Studie aufrechtzuerhalten. In künftigen Projekten sollte daher nach Beseitigung dieser Hindernisse die Nachhaltigkeit der Implementierung des Modells nach Studienende weiter gefördert werden.

6 Zusammenfassung

Eine Chemotherapie birgt hohe Risiken für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Diese können teilweise durch den Einsatz einer Supportivtherapie verhindert oder abgemildert werden. Durch die Kombination von Chemo- und Supportivtherapie und evtl. weiterer Therapien bei bestehender Komorbidität ergibt sich eine sehr komplexe Arzneimitteltherapie für die betroffenen Patienten, welche das Risiko für das Auftreten von arzneimittelbezogenen Problemen erhöhen und die Patientensicherheit gefährden kann. Ziel des Projektes war die Entwicklung und Evaluation eines Modells zum multiprofessionellen Medikationsmanagement zur Erhöhung der AMTS bei Krebspatienten.

Das Modell wurde in Form von patientenindividuell einsetzbaren Modulen entwickelt. Dazu gehören ein Basismodul zur Medikationsanalyse sowie Module für die UAW Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerzen. Jedes Modul setzt sich aus drei Teilen zusammen. Dies sind ein Betreuungsalgorithmus mit Zuordnung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten, evidenzbasierte Empfehlungen für die Supportivtherapie und schriftliche Patienteninformationen. Für die Evaluation des Modells wurde die deutsche Version eines PRO-CTCAE-Kernfragebogens des NCI validiert, mit dem die Symptomlast aus Sicht des Patienten erhoben wird, und eine Basiserhebung zur Untersuchung der Symptomlast bei Krebspatienten durchgeführt. Das Modell wurde dann in Form einer randomisierten, zweiarmigen Interventionsstudie monozentrisch in einer onkologischen Krankenhausambulanz evaluiert. Während Patienten der Kontrollgruppe die übliche Standardbetreuung der onkologischen Ambulanz erhielten, wurde bei Patienten der Interventionsgruppe das modulbasierte multiprofessionelle Medikationsmanagement angewandt. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4, gemessen über fünf Therapiezyklen mit dem PRO-CTCAE-Patientenfragebogen. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit entsprechenden Symptomen je Gruppe und Zyklus, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit mit der Information. Zusätzlich wurde eine Akzeptanzanalyse in Form semistrukturierter Interviews mit Patienten und beteiligten Angehörigen der Heilberufe durchgeführt.

Der deutsche PRO-CTCAE-Kernfragebogen wurde anhand der Daten von 262 Krebspatienten validiert. Dabei konnte die Reliabilität in Form von *Cronbach's Alpha*, die Konstruktvalidität mit Hilfe einer *Multitrait-Multimethod Matrix* (MTMM) und die

Kriteriumsvalidität mit Hilfe einer *Known group Analyse* gezeigt werden. Die Basiserhebung mit insgesamt 79 Patienten bestätigte eine hohe Symptomlast bei Patienten unter Chemotherapie. Insbesondere Fatigue und Schlafprobleme, aber auch Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen waren häufige Symptome. In die Studie zur Evaluation des Modells wurden 26 Patienten in die Interventions- und 25 in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Symptomen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 konnte von zwei Zyklen in der Kontroll- auf drei Zyklen in der Interventionsgruppe verlängert werden. Die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,832$; Log-Rank-Test). Ein Trend zu einem späteren Auftreten schwerwiegender Symptome konnte dennoch für alle vier untersuchten Symptome beobachtet werden. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegender Symptome pro Zyklus lag im Median für Übelkeit und Erbrechen, Fatigue sowie in der Gesamtbetrachtung aller vier Symptome in der Interventionsgruppe jeweils um einen Patienten niedriger als in der Kontrollgruppe. Es ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Ein Einfluss des multiprofessionellen Medikationsmanagements auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit mit der Information konnte nicht gezeigt werden. Die Akzeptanzanalyse zeigte eine hohe Zufriedenheit der Patienten und beteiligten Berufsgruppen. Probleme wurden in der Kommunikation und der Dokumentation gesehen. Verbesserungsvorschläge waren eine digitale Dokumentation, regelmäßige Treffen der beteiligten Heil- und Pflegeberufe zur Fallbesprechung und die Einbeziehung peroraler Chemotherapien.

Das entwickelte Modell lässt sich flexibel und patientenindividuell anwenden und in den Alltag einer onkologischen Ambulanz integrieren. Sowohl Patienten als auch beteiligte Berufsgruppen nehmen das Modell an und zeigen eine hohe Zufriedenheit. Die Ergebnisse deuten auf einen positiven Effekt eines multiprofessionellen Medikationsmanagements in Form einer Verzögerung des Auftretens von schwerwiegenden Symptomen hin. Weiterhin steht nun mit dem PRO-CTCAE-Kernfragebogen ein valider Fragebogen zur Erhebung der Symptomlast unter einer Chemotherapie durch den Patienten zur Verfügung. Um das Potenzial des Modells zu bestätigen, sollten multizentrische Studien mit einer ausreichend großen Patientenzahl und unter Einbeziehung der Ergebnisse der Akzeptanzanalyse durchgeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2013. Berlin, Heidelberg: Springer 2013.
- [2] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Die Apotheke: Zahlen Daten Fakten 2013; 2014. Verfügbar unter: www.abda.de/zdf.html, letzter Zugriff 25. August 2015.
- [3] Amin-Farid A. Terminologie: Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Pharm Ztg 2014; 44.
- [4] Morimoto T. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Qual Saf Health Care 2004; 13: 306–14.
- [5] Reason J. Human error: models and management. BMJ 2000; 320: 768–70.
- [6] Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen. 21. Landesgesundheitskonferenz NRW: Arzneimitteltherapiesicherheit als elementarer Baustein einer guten und sicheren gesundheitlichen Versorgung der Bürgerinnen und Bürger; 2012. Verfügbar unter: <http://www.mgepa.nrw.de/>, letzter Zugriff 22. Februar 2015.
- [7] Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. To error is human: Building a safer health system. Washington, D.C: National Academy Press; 2000.
- [8] Aspden P, Wolcott JA, Boatman JL, Cronenwett LR. Preventing medication errors. Washington, DC: National Academies Press; 2007.
- [9] Jha A, editor. Summary Of The Evidence On Patient Safety: Implications For Research. Genf: WHO Press; 2008, Verfügbar unter: www.who.int/en, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [10] Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic Review of the Incidence and Characteristics of Preventable Adverse Drug Events in Ambulatory Care. Ann Pharmacother 2007; 41: 1411–26.
- [11] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329: 15–9.
- [12] Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland; 2007. Verfügbar unter: www.ap-amts.de, letzter Zugriff 23. August 2015.
- [13] Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. BMC Health Serv Res 2011; 11: 134.
- [14] Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: Dimensions and consequences of a dilemma. Drug Saf 2003; 26: 353–62.

- [15] Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Saljé K, Mueller S et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 626–34.
- [16] Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 9.
- [17] Müller-Oerlinghausen B, Ludwig W. Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland: Allianz von Staat und Ärzteschaft. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2008; 102: 582–6.
- [18] AOK Rheinland/Hamburg. Onkologie-Report 2013. Düsseldorf; 2013, Verfügbar unter: www.aok.de/bundesweit/index.php, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [19] Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin; 2013, Verfügbar unter: www.rki.de, letzter Zugriff 24. August 2014.
- [20] Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of Cancer Incidence in the United States: Burdens Upon an Aging, Changing Nation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2758–65.
- [21] Jaehde U, Liekweg A, Simons S, Westfeld M. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci* 2008; 30: 161–8.
- [22] Glaeske G. Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie: Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Bremen; 2010, Verfügbar unter: www.bmg.bund.de, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [23] Leveque D, Delpeuch A, Gourieux B. New anticancer agents: role of clinical pharmacy services. *Anticancer Res* 2014; 34: 1573–8.
- [24] Womer RB. Multidisciplinary Systems Approach to Chemotherapy Safety: Rebuilding Processes and Holding the Gains. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4705–12.
- [25] Mutschler E. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.; 2012.
- [26] Preiß J, Dornoff W, Schmieder A, Honecker F, Claßen J. Taschenbuch Onkologie: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2014/2015. 17. Auflage. Germering: Zuckschwerdt; 2014.
- [27] 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* 2003; 12: 626–33.
- [28] Westfeld M, Jaehde U. Pharmazeutische Betreuung von Krebspatienten: Der Patient im Mittelpunkt. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 144–9.
- [29] Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 2003; Suppl2: 18–24.

- [30] Feyer P, Ortner P, Jordan K. Supportivtherapie in der Onkologie. *Best Practice Onkologie* 2009; 4: 42–52.
- [31] Krämer I. Onkologische Pharmazie. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Herausgeber: *Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung*. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010. S. 307–36
- [32] Engelhardt M, Berger DP, Duyster J, Mertelsmann R. *Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und internistische Onkologie*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2014.
- [33] Ko C, Chaudhry S. The Need for a Multidisciplinary Approach to Cancer Care. *J Surg Res* 2002; 105: 53–7.
- [34] Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1249–57.
- [35] Cashman J, Wright J, Ring A. The treatment of co-morbidities in older patients with metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2010; 18: 651–5.
- [36] Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer. *Oncologist* 2010; 15: 507–22.
- [37] Molassiotis A. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol* 2005; 16: 655–63.
- [38] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. *Cancer* 2007; 110: 1376–84.
- [39] Launay-Vacher V, Izzedine H, Rey J, Rixe O, Chapalain S, Nourdine S et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR209-12.
- [40] Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Worley A von et al. Medication Errors Among Adults and Children With Cancer in the Outpatient Setting. *J Clin Oncol* 2009; 27: 891–6.
- [41] Müller T. Typical Medication Errors in Oncology: Analysis and Prevention Strategies. *Onkologie* 2003; 26: 539–44.
- [42] Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489–96.
- [43] Blower P, Wit R de, Goodin S, Aapro M. Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 117–42.
- [44] Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz Ò, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 286–90.

- [45] Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 592–600.
- [46] Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 546–58.
- [47] Yap KY, Kuo EY, Lee JJJ, Chui WK, Chan A. An onco-informatics database for anticancer drug interactions with complementary and alternative medicines used in cancer treatment and supportive care: an overview of the OncoRx project. *Support Care Cancer* 2010; 18: 883–91.
- [48] World Health Organization. World Alliance for Patient Safety: forward programme 2005; 2004. Verfügbar unter: www.who.int, letzter Zugriff 25. August 2015.
- [49] Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD007768.
- [50] Leape LL. Errors in medicine. *Clin Chim Acta* 2009; 404: 2–5.
- [51] Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2013 - 2015 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland; 2013. Verfügbar unter: www.ap-amts.de, letzter Zugriff 23. August 2015.
- [52] Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung: Sondergutachten 2012; 2012. Verfügbar unter: www.svr-gesundheit.de, letzter Zugriff 28. August 2014.
- [53] Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. Memorandum zur Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS); 2011, Verfügbar unter: www.akdae.de, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [54] Koordinierungsgruppe zur Umsetzung und Fortschreibung des Aktionsplanes AMTS. Medikationsplan für den Überblick. *Dtsch Arztebl* 2013; 110: A751-A752.
- [55] Bundesministerium für Gesundheit. E-Health-Gesetz und elektronische Gesundheitskarte; 2015. Verfügbar unter: www.bmg.bund.de, letzter Zugriff 01. August 2015.
- [56] Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Krebsplan: Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen; 2012. Verfügbar unter: www.bmg.bund.de, letzter Zugriff 01. September 2014.
- [57] Deutschen Krebshilfe e.V. Netzwerk onkologische Spitzenzentren. Verfügbar unter: www.ccc-netzwerk.de, letzter Zugriff 10. September 2014.
- [58] Deutsche Krebsgesellschaft. Das Zentrenmodell. Verfügbar unter: www.krebsgesellschaft.de, letzter Zugriff 24. August 2015.

- [59] Allemann SS, van Mil JWF, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 544–55.
- [60] Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267–70.
- [61] McLennan DN, Dooley MJ, Brien JE. Beneficial clinical outcomes resulting from pharmacist interventions. *J Oncol Pharm Pract* 1999; 5: 184–9.
- [62] Fertleman M. Improving medication management for patients: the effect of a pharmacist on post-admission ward rounds. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 207–11.
- [63] Murray MD, Ritchey ME, Wu J, Tu W. Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 757–63.
- [64] Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, Pont A de, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care* 2010; 14: R174.
- [65] Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2014–8.
- [66] Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German University Hospital. *Pharm World Sci* 2010; 32: 194–9.
- [67] Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 955–64.
- [68] Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 275–80.
- [69] Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care* 2010; 48: 923–33.
- [70] Bremberg ER, Hising C, Nylen U, Ehrsson H, Eksborg S. An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in a Swedish hospital. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12: 75–81.
- [71] Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1009–18.
- [72] Krolop L, Ko Y, Schwindt PF, Schumacher C, Fimmers R, Jaehde U. Adherence management for patients with cancer taking capecitabine: a prospective two-arm cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e003139.

- [73] Krolop L. Adherence management for cancer patients on capecitabine [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2013.
- [74] Liekweg A, Westfeld M, Braun M, Zivanovic O, Schink T, Kuhn W et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2669–77.
- [75] Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer* 2004; 12: 73–9.
- [76] Carrington C, Weir J, Smith P. The development of a competency framework for pharmacists providing cancer services. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17: 168–78.
- [77] Mitchell P, Wynia M, Golden R, McNellis B, Okun S, Webb CE et al. Core principles & values of effective team-based health care: Institute of Medicine; 2012. Verfügbar unter: www.iom.edu, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [78] American Society of Clinical Oncology and European Society for Medical Oncology. ASCO-ESMO Consensus Statement on Quality Cancer Care. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3498–9.
- [79] Döhler N, Krolop L, Ringsdorf S, Meier K, Ko Y, Kuhn W et al. Task allocation in cancer medication management – Integrating the pharmacist. *Patient Educ Couns* 2011; 83: 367–74.
- [80] Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362: 1225–30.
- [81] Perleth M, Jakubowski E, Busse R. "Best Practice" im Gesundheitswesen - oder warum wir evidenzbasierte Medizin, Leitlinien und Health Technology Assessment brauchen. *Z Ärztl Fortbild Quallsich* 2000; 94: 741–4.
- [82] Roberts L. Gabler Wirtschafts-Lexikon. 17. Auflage. Wiesbaden: Gabler; 2010.
- [83] Krems B. Online-Verwaltungslexikon: Best Practice ("hervorragende Praxis"); 2013. Verfügbar unter: www.olev.de, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [84] Lehmann F. Kriterien guter Praxis in der Gesundheitsförderung bei sozial Benachteiligten. 4. Auflage. Köln: BZgA; 2010.
- [85] Basch E, Bennett A, Pietanza MC. Use of Patient-Reported Outcomes to Improve the Predictive Accuracy of Clinician-Reported Adverse Events. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1808–10.
- [86] Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E. Patient-Reported Outcomes and the Evolution of Adverse Event Reporting in Oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5121–7.
- [87] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.0; 2009. Verfügbar unter: evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html, letzter Zugriff 16. Juli 2014.
- [88] Bruner DW. Should Patient-Reported Outcomes Be Mandatory for Toxicity Reporting in Cancer Clinical Trials? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5345–7.

- [89] Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 903–9.
- [90] Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M et al. Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1624–32.
- [91] Basch E. Toward patient-centered drug development in oncology. *N Engl J Med* 2013; 369: 397–400.
- [92] Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures - Use in medical product development to support labeling claims; 2009, verfügbar unter: www.fda.gov, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [93] Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol* 2009; 20: 1929–35.
- [94] Fromme EK. How Accurate Is Clinician Reporting of Chemotherapy Adverse Effects? A Comparison With Patient-Reported Symptoms From the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3485–90.
- [95] Skinner KM, Miller DR, Lincoln E, Lee A, Kazis LE. Concordance between respondent self-reports and medical records for chronic conditions: experience from the Veterans Health Study. *J Ambul Care Manage* 2005; 28: 102–10.
- [96] Pakhomov SV, Jacobsen SJ, Chute CG, Roger VL. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care* 2008; 14: 530–9.
- [97] Weingart SN, Gandhi TK, Seger AC, Seger DL, Borus J, Burdick E et al. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Arch Intern Med* 2005; 165: 234–40.
- [98] Basch E. Patient-reported outcomes in drug safety evaluation. *Ann Oncol* 2009; 20: 1905–6.
- [99] Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Control Clin Trials* 2004; 25: 535–52.
- [100] Szende Á, Leidy NK, Revicki D. Health-Related Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the European Centralized Drug Regulatory Process: A Review of Guidance Documents and Performed Authorizations of Medicinal Products 1995 to 2003. *Value Health* 2005; 8: 534–48.
- [101] Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported Outcomes in Cancer: A Review of Recent Research and Policy Initiatives. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 278–300.

- [102] Velikova G. Measuring Quality of Life in Routine Oncology Practice Improves Communication and Patient Well-Being: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 714–24.
- [103] Basch E, Iasonos A, Barz A, Culkin A, Kris MG, Artz D et al. Long-Term Toxicity Monitoring via Electronic Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5374–80.
- [104] Judson TJ, Bennett AV, Rogak LJ, Sit L, Barz A, Kris MG et al. Feasibility of Long-Term Patient Self-Reporting of Toxicities From Home via the Internet During Routine Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2580–5.
- [105] National Cancer Institute. Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE): Applied Research Program; 2013. Verfügbar unter: healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [106] Dueck A, Mendoza T, Mitchell S, Reeve B, Castro K, Rogak L et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015; 2639 [Epub ahead of print].
- [107] Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res* 2014; 23: 257–69.
- [108] Yamaguchi T, Iwase S, Kuroda Y, Yamamoto D, Tsubota Y, Goto Y. Introduction and current status of the development program for a Japanese version of the NCI PRO-CTCAE. *Ann Oncol* 2012; 23: xi100.
- [109] Kirsch M, Mitchell SA, Dobbels F, Stussi G, Basch E, Halter JP et al. Linguistic and content validation of a German-language PRO-CTCAE-based patient-reported outcomes instrument to evaluate the late effect symptom experience after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 19: 66–74.
- [110] Virgilio RF, Chiapa AL, Palmarozzi EA. Evidence-based medicine, part 1. An introduction to creating an answerable question and searching the evidence. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107: 295–7.
- [111] Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. *Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung. Band 8: Maligne Erkrankungen*. Eschborn: Govi-Verlag; 2006.
- [112] Klemperer D, Sänger S. *Manual Patienteninformation: Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen*. Köln: ÄZQ; 2006.
- [113] Zagermann-Muncke P. Neue Interaktionsklassifikation: ABDA-Datenbank als Wegweiser im Wechselwirkungsdschungel. *Pharm Ztg* 2009; 154: 26–30.
- [114] Zagermann-Muncke P. ABDA-Datenbank: Interaktionsalarm – na und? *Pharm Ztg* 2009; 154: 30–1.

- [115] Aktionsbündnis Patientensicherheit. Medikamentenplan. Verfügbar unter: <http://www.aps-ev.de>, letzter Zugriff 11. Oktober 2013.
- [116] Bundesministerium für Gesundheit. Tipps für eine sichere Arzneimitteltherapie: Flyer; 2009. Verfügbar unter: www.bmg.bund.de, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [117] Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7: 189–95.
- [118] Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 190–5.
- [119] Gralla RJ, Roila F, Tonato M, Herstedt J. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013; 2013. Verfügbar unter: www.mascc.org/antiemetic-guidelines, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [120] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis; 2014. Verfügbar unter: www.nccn.org, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [121] D'Hondt L, Lonchay C, André M, Canon JL. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 159–68.
- [122] Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010; 46: 452–6.
- [123] Bensinger W, Schubert M, Ang K, Brizel D, Brown E, Eilers JG et al. NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1: S1-21.
- [124] Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100 9 Suppl: 1995–2025.
- [125] Keefe, D. M. K. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2006; 3: 154–7.
- [126] Feyer P, Ortner P, editors. Supportivtherapie in der Onkologie. München: Urban & Vogel; 2009.
- [127] Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004; 26: 77–84.
- [128] Peterson DE, Bensadoun R, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22Supplement 6: vi78-vi84.

- [129] Hartmann JT, Dörr W, Steingraber M, Grötz KA. Leitlinienempfehlungen des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft - Schleimhauttoxizität. *Im Focus Onkologie* 2008; 51–3.
- [130] Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–31.
- [131] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120: 1453–61.
- [132] Höckel M, Wilmer A, Jaehde U. Fatigue-Syndrom bei Krebspatienten. *Med Monatsschr Pharm* 2012; 35: 172–9.
- [133] National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology - cancer-related fatigue. NCCN; 2014. Verfügbar unter: www.nccn.org, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [134] Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695–700.
- [135] Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2236–47.
- [136] Ko YD. Standard zur Schmerztherapie in konservativen Fachabteilungen: Verfahrensanweisung. Version 3-0-0. QM-Handbuch Evangelische Kliniken Bonn 2009.
- [137] Jadad AR. The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management: Stepping Up the Quality of its Evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870.
- [138] Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23suppl 7: vii139-vii154.
- [139] Müssemeier D. Entwicklung und Evaluation einer Ernährungsintervention in der Tumorambulanz [Masterarbeit]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2014.
- [140] Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25: 563–72.
- [141] Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5–15.
- [142] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491–7.
- [143] Beck A. Food and nutritional care in hospitals: how to prevent undernutrition—report and guidelines from the Council of Europe. *Clin Nutr* 2001; 20: 455–60.
- [144] Elia M, Zellipour L, Stratton R. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clin Nutr* 2005; 24: 867–84.

- [145] Hagelein V. Validation of the German Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [Masterarbeit]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2013.
- [146] Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju129.
- [147] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ 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: 365–76.
- [148] Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation: Für Human- und Sozialwissenschaftler*. 4. Auflage. Heidelberg: Springer; 2006.
- [149] Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychol Bull* 1959; 56: 81–105.
- [150] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut. Empfehlungen des BfArM und des PEI zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010; 2010. Verfügbar unter: www.pei.de, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [151] R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2014. Verfügbar unter: www.R-project.org, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [152] Snow G. *Blockrand: Randomization for block random clinical trials*. R package version 1.3; 2013. Verfügbar unter: CRAN.R-project.org/package=blockrand, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [153] Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*; 2001. Verfügbar unter: www.eortc.be/qol, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [154] The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199–208.
- [155] Rabin R, Oemar M, Oppe M. *EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument, Version 4.0*; 2011.
- [156] Pohar KJ, Taylor SCM. Ambulatory Patient Satisfaction with Cancer Treatment Education. *J Oncol Pharm Pract* 2000; 6: 31.
- [157] Eckhardt M. *Adaptation eines kanadischen Fragebogens zur Anwendung im deutschsprachigen Raum und Bestimmung der Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung [Diplomarbeit]*. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2002.
- [158] Liekweg A, Eckhardt M, Taylor SCM, 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.

- [159] Liekweg A. Pharmaceutical care for patients with gynaecological malignancies in the outpatient setting - a pilot study [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2004.
- [160] Westfeld M. Nutzen einer Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinom-Patienten [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2006.
- [161] Döhler N. Integrating the Pharmacist into Cancer Medication Management [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2011.
- [162] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457.
- [163] Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 163–9.
- [164] Field AP. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 4. Auflage. Los Angeles [u.a.]: Sage Publications Ltd.; 2013.
- [165] Hopf C. Qualitative Interviews - ein Überblick. In: Flick U, Kardorff E, Steinke I, Herausgeber: *Qualitative Forschung: Ein Handbuch*. 6. Auflage. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch-Verl.; 2008. S. 349–60.
- [166] Pope C. Qualitative methods in research on healthcare quality. *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 148–52.
- [167] Braun C. *Aufbau eines Interaktionsregisters - Eine qualitative Inhaltsanalyse* [Masterarbeit]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2011.
- [168] Merkens H. Auswahlverfahren, Sampling, Fallkonstruktion. In: Flick U, Kardorff E, Steinke I, Herausgeber: *Qualitative Forschung: Ein Handbuch*. 6. Auflage. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch-Verl.; 2008. S. 286–99.
- [169] Al-Busaidi ZQ. Qualitative research and its uses in health care. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2008; 8: 11–9.
- [170] Mayring P. *Qualitative Inhaltsanalyse: Grundlagen und Techniken*. 11. Auflage. Weinheim: Beltz; 2010.
- [171] Bühner M. *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion*. 2. Auflage. München, Boston [u.a.]: Pearson Studium; 2007.
- [172] Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, Graeff A de, Groenvold M et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values; 2008. Verfügbar unter: www.eortc.be/qol, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [173] Wilmer A, Jansen C, Ko YD, Schmidt-Wolf I, Jaehde U. Multiprofessionelles Medikationsmanagement bei Krebspatienten. *FORUM* 2014; 29: 324–30.
- [174] Doucette WR, Nevins J, McDonough RP. Factors affecting collaborative care between pharmacists and physicians. *Res Social Adm Pharm* 2005; 1: 565–78.
- [175] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). *Erhebungsbogen für Onkologische Spitzenzentren und Onkologische Zentren*; 2013. Verfügbar unter: www.krebsgesellschaft.de, letzter Zugriff 10. November 2014.

- [176] Pituskin E, Fairchild A, Dutka J, Gagnon L, Driga A, Tachynski P et al. Multidisciplinary team contributions within a dedicated outpatient palliative radiotherapy clinic: a prospective descriptive study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 527–32.
- [177] Read H, Ladds S, Rhodes B, Brown D, Portlock J. The impact of a supplementary medication review and counselling service within the oncology outpatient setting. *Br J Cancer* 2007; 96: 744–51.
- [178] Framm J. Anwendungsplan vom Apotheker für den Patienten. *Pharm Ztg* 1997; 08.
- [179] Roila F, Herrstedt J, Apro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v232-43.
- [180] Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny A, Littlewood A et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD000978.
- [181] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Adult Cancer Pain; 2014. Verfügbar unter: www.nccn.org, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [182] Masson E, Zamboni WC. Pharmacokinetic optimisation of cancer chemotherapy. Effect on outcomes. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 324–43.
- [183] Petermann S. Rücklauf und systematische Verzerrungen bei postalischen Befragungen: eine Analyse der Bürgerumfrage Halle 2003. *ZUMA Nachrichten* 2005; 29: 55–78.
- [184] Borg I. Lehrbuch Theorien und Methoden der Skalierung. 4. Auflage. Bern: Huber; 2007.
- [185] American Educational Research Association (AERA), American Psychological Association (APA), National Council on Measurement in Education (NCME). Standards for educational and psychological testing. 1. Auflage. Washington, DC: American Educational Research Association; 2002.
- [186] Sachs L. Angewandte Statistik. 11. Auflage. Berlin [u.a.]: Springer; 2004.
- [187] Coyne KS, Tubaro A, Brubaker L, Bavendam T. Development and validation of patient-reported outcomes measures for overactive bladder: a review of concepts. *Urology* 2006; 682 Suppl: 9–16.
- [188] Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N. Patient-Reported Outcomes: The Example of Health-Related Quality of Life - A European Guidance Document for the Improved Integration of Health-Related Quality of Life Assessment in the Drug Regulatory Process. *Drug Inform Journ* 2002; 36: 209–38.

- [189] Ravindran M, Adewuyi O, Zheng Y, Rayhan RU, Le U, Timbol C et al. Dyspnea in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies. *Glob J Health Sci* 2013; 5: 94–110.
- [190] Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40: 1253–67.
- [191] Neu D, Kajosch H, Peigneux P, Verbanck P, Linkowski P, Le Bon O. Cognitive impairment in fatigue and sleepiness associated conditions. *Psychiatry Res* 2011; 189: 128–34.
- [192] Schnell R, Hill PB, Esser E. *Methoden der empirischen Sozialforschung*. 6. Auflage. München: R. Oldenbourg; 1999.
- [193] Pospeschill M, Spinath FM. *Psychologische Diagnostik*. München [u.a.]: Reinhardt; 2009.
- [194] Fromm S, Akremi L. *Datenanalyse mit SPSS für Fortgeschrittene*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2010.
- [195] Mummendey HD. *Die Fragebogen-Methode*. 5. Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2008.
- [196] Baur N. *Bivariate Statistik, Drittvariablenkontrolle und das Ordinalskalenproblem: eine Einführung in die Kausalanalyse und in den Umgang mit zweidimensionalen Häufigkeitsverteilungen mit SPSS für Windows*. Bamberg: Univ. Bamberg; 2003.
- [197] Gardner PL. Scales and Statistics. *Rev Educ Res* 1975; 45: 43–57.
- [198] Labovitz S. Some Observations on Measurement and Statistics. *Social Forces* 1967; 46: 151–60.
- [199] Schulze G. *Die Interpretation von Ordinalskalen*. Paper 2 zum Hauptseminar "Daten und Theorie II": Universität Bamberg; 2008.
- [200] Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burdens associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the US. *Support Care Cancer* 2008; 16: 791–801.
- [201] Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC et al. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1525–50.
- [202] Lawrence DP. Evidence Report on the Occurrence, Assessment, and Treatment of Fatigue in Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2004; 2004: 40–50.
- [203] Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008; 337: a1655.
- [204] Simons S. *Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten unter Therapie mit Capecitabin [Dissertation]*. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2009.

- [205] Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002; 359: 515–9.
- [206] Graf J. The good, the bad, and the ugly – Qualitätsmerkmale publizierter Studien. In: Kuhlen R, Rossaint R, Herausgeber: Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. S. 13–25.
- [207] Torgerson DJ. Contamination in trials: is cluster randomisation the answer? *BMJ* 2001; 322: 355–7.
- [208] Ukoumunne OC, Gulliford MC, Chinn S, Sterne JA, Burney PG. Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999; 3: iii–xcii.
- [209] Schrappe M, Glaeske G, Gottwik M, Kilian R, Papadimitriou K, Scheidt-Nave C et al. Memorandum II zur Versorgungsforschung in Deutschland: Konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen der Versorgungsforschung. Berlin; 2005, verfügbar unter: www.netzwerk-versorgungsforschung.de, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [210] Günther J. Klinische Studien. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Herausgeber: Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010. S. 125–50.
- [211] Campbell MK, Snowdon C, Francis D, Elbourne D, McDonald AM, Knight R et al. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrollment and participation study. The STEPS study. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii, ix–105.
- [212] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2: IQWiG; 2015. Verfügbar unter: www.iqwig.de, letzter Zugriff 24. August 2015.
- [213] European Medicines Agency. Statistical Principles For Clinical Trials: ICH Harmonised Tripartite Guideline; 1998. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu, letzter Zugriff 30. Oktober 2014.
- [214] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Statist Soc B* 1995; 57: 289–300.
- [215] Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 1988; 75: 800–2.
- [216] Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2: 21–32; discussion 35–6.
- [217] Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12 Suppl 1: 4–10.
- [218] Caraceni A, Weinstein S. Classification of Cancer Pain Syndromes. *Oncology* 2001; 15: 1627–47.
- [219] Goudas L, Bloch R, Gialeli-Goudas M, Lau J, Carr D. The Epidemiology of Cancer Pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 182–90.

- [220] Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482–94.
- [221] Schwartzberg LS. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: clinician and patient perspectives. *J Support Oncol* 2007; 5Suppl 1: 5–12.
- [222] Röhrig B, Du Prel J, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample size calculation in clinical trials: part 13 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 552–6.
- [223] Jahn P, Renz P, Stukenkemper J, Book K, Kuss O, Jordan K et al. Reduction of chemotherapy-induced anorexia, nausea, and emesis through a structured nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1543–52.
- [224] Langford P, Chrisp P. Fosaprepitant and aprepitant: an update of the evidence for their place in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Core Evid* 2010; 5: 77–90.
- [225] Morrow GR. Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management. *Oncologist* 2007; 12 Suppl 1: 1–3.
- [226] Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12 Suppl 1: 22–34.
- [227] Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 32.
- [228] Hassan BA, Yusoff ZB. Negative Impact of Chemotherapy on Breast Cancer Patients QOL - Utility of Antiemetic Treatment Guidelines and the Role of Race. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1523–7.
- [229] Smith AW, Alfano CM, Reeve BB, Irwin ML, Bernstein L, Baumgartner K et al. Race/Ethnicity, Physical Activity, and Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 656–63.
- [230] Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e.V. Stellungnahme zum IQWiG Methodenpapier 4.2; 2014. Verfügbar unter: www.netzwerk-versorgungsforschung.de, letzter Zugriff 11. November 2014.
- [231] Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open* 2013; 3.
- [232] Uema SA, Vega EM, Armando PD, Fontana D. Barriers to pharmaceutical care in Argentina. *Pharm World Sci* 2008; 30: 211–5.
- [233] Fang Y, Yang S, Feng B, Ni Y, Zhang K. Pharmacists' perception of pharmaceutical care in community pharmacy: a questionnaire survey in Northwest China. *Health Soc Care Community* 2011; 19: 189–97.
- [234] Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol* 2006; 7: 935–43.

- [235] Hons A. Arzneimitteltherapiesicherheit bei älteren Patienten in öffentlichen Apotheken [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2014.
- [236] Moosbrugger H. Testtheorie und Fragebogenkonstruktion. 2. Auflage. Berlin: Springer; 2012.
- [237] Ringsdorf S. Cost and outcome assessment of a pharmaceutical care service for cancer patients treated with capecitabine [Dissertation]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2010.
- [238] Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer: a systematic review. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14: E45-55.
- [239] De Lemos, ML. Pharmacist's role in meeting the psychosocial needs of cancer patients using complementary therapy. *Psychooncology* 2005; 14: 204–10.
- [240] Walsh J, Harrison JD, Young JM, Butow PN, Solomon MJ, Masya L. What are the current barriers to effective cancer care coordination? A qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2010; 10.
- [241] Jenkins VA, Fallowfield LJ, Poole K. Are members of multidisciplinary teams in breast cancer aware of each other's informational roles? *Qual Health Care* 2001; 10: 70–5.
- [242] Farris KB. Relationships and responsibilities are critical to team care in medication management. *Res Social Adm Pharm* 2005; 1: 369–74.
- [243] Tripathy D. Multidisciplinary care for breast cancer: barriers and solutions. *Breast J* 2003; 9: 60–3.

8 Anhang

Anhang A

Module des Best-Practice-Modells

- A1** Basismodul
- A2** Modul Übelkeit und Erbrechen
- A3** Modul Mukositis
- A4** Modul Fatigue
- A5** Modul Schmerz

Anhang B

Allgemeine Studienunterlagen

- B1** Einwilligungserklärung Basiserhebung
- B2** Patienteninformation Basiserhebung
- B3** Einwilligungserklärung Evaluationsstudie
- B4** Patienteninformation Evaluationsstudie
- B5** Faxformular Evaluationsstudie
- B6** Medikationsplan Evaluationsstudie

Anhang C

Fragebogen und Messinstrumente

- C1** PRO-CTCAE-Fragebogen
- C2** EORTC QLQ-C30-Fragebogen
- C3** EQ-5D-Fragebogen
- C4** PS-CaTE-Fragebogen
- C5** Dokumentationsbogen Patientendaten Basiserhebung /
Evaluationsstudie
- C6** Interviewleitfaden Patientenbefragung
- C7** Interviewleitfaden Befragung Heilberufe

Anhang D**Ergebnisse****D1**

Basiserhebung

D2

Evaluationsstudie

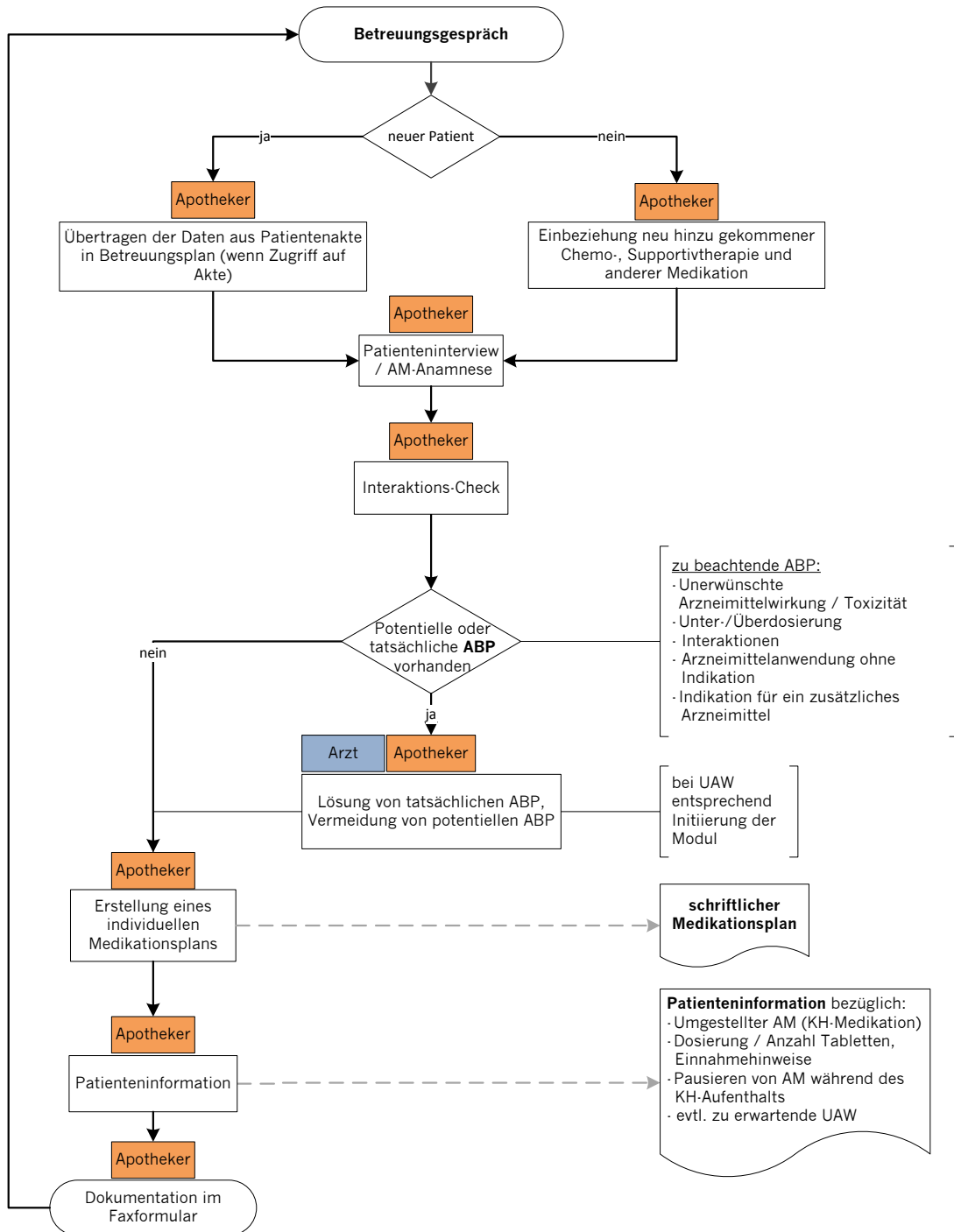
D3

Akzeptanzanalyse

Anhang A

Module des Best-Practice-Modells

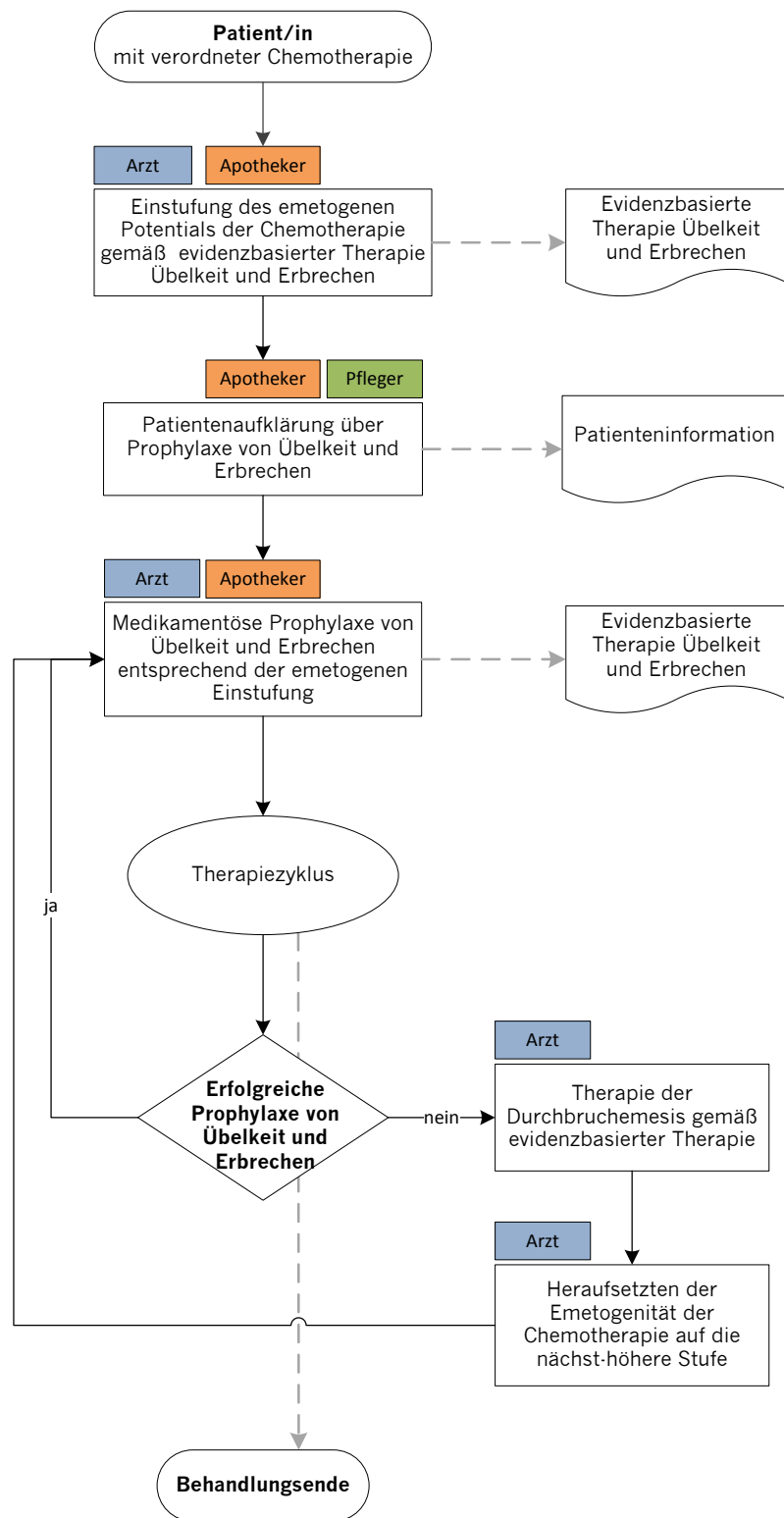
Betreuungsalgorithmus Basismodul



Legende



Betreuungsalgorithmus Modul Übelkeit und Erbrechen



Legende



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen

Evidenzbasierte Therapie

Version vom 08. November 2013

© Klinische Pharmazie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

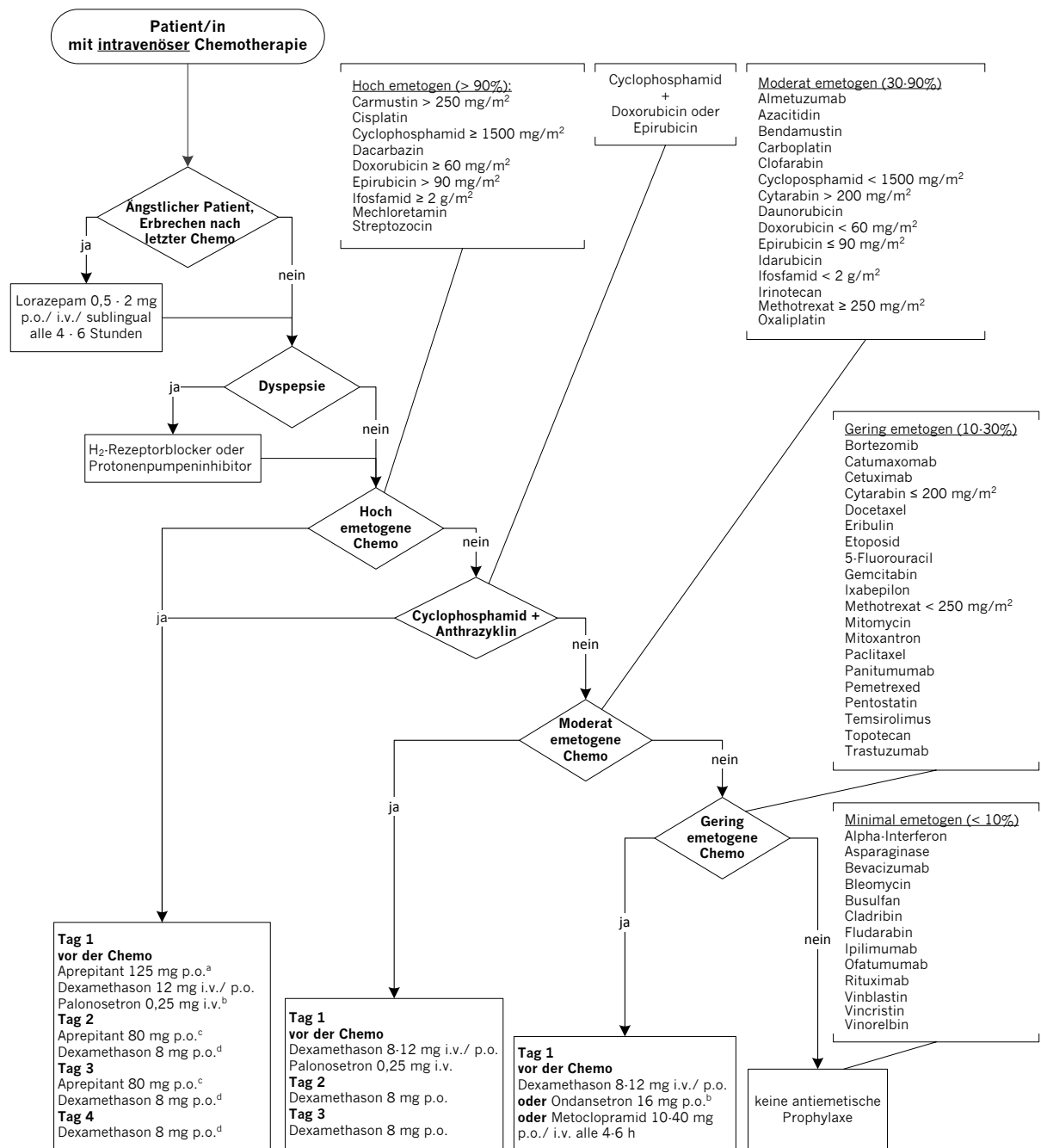


Klinische Pharmazie



universität**bonn**

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen II



Aprepitant (Emend®); Dexamethason (Fortecortin®); Palonosetron (Aloxi®); Ondansetron (Zofran®); Metoclopramid (Paspertin®)

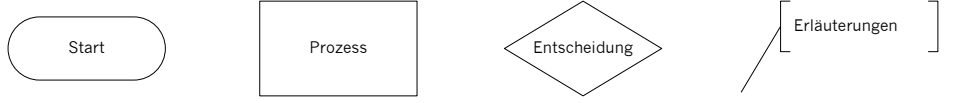
^a oder Fosaprepitant (Ivemed®) 150 mg i.v.

^b oder anderen 5-HT₃-Antagonisten z.B. Granisetron (Kevatril®) 2 mg p.o. oder 0,01 mg/kg KG (maximal 1 mg) i.v.

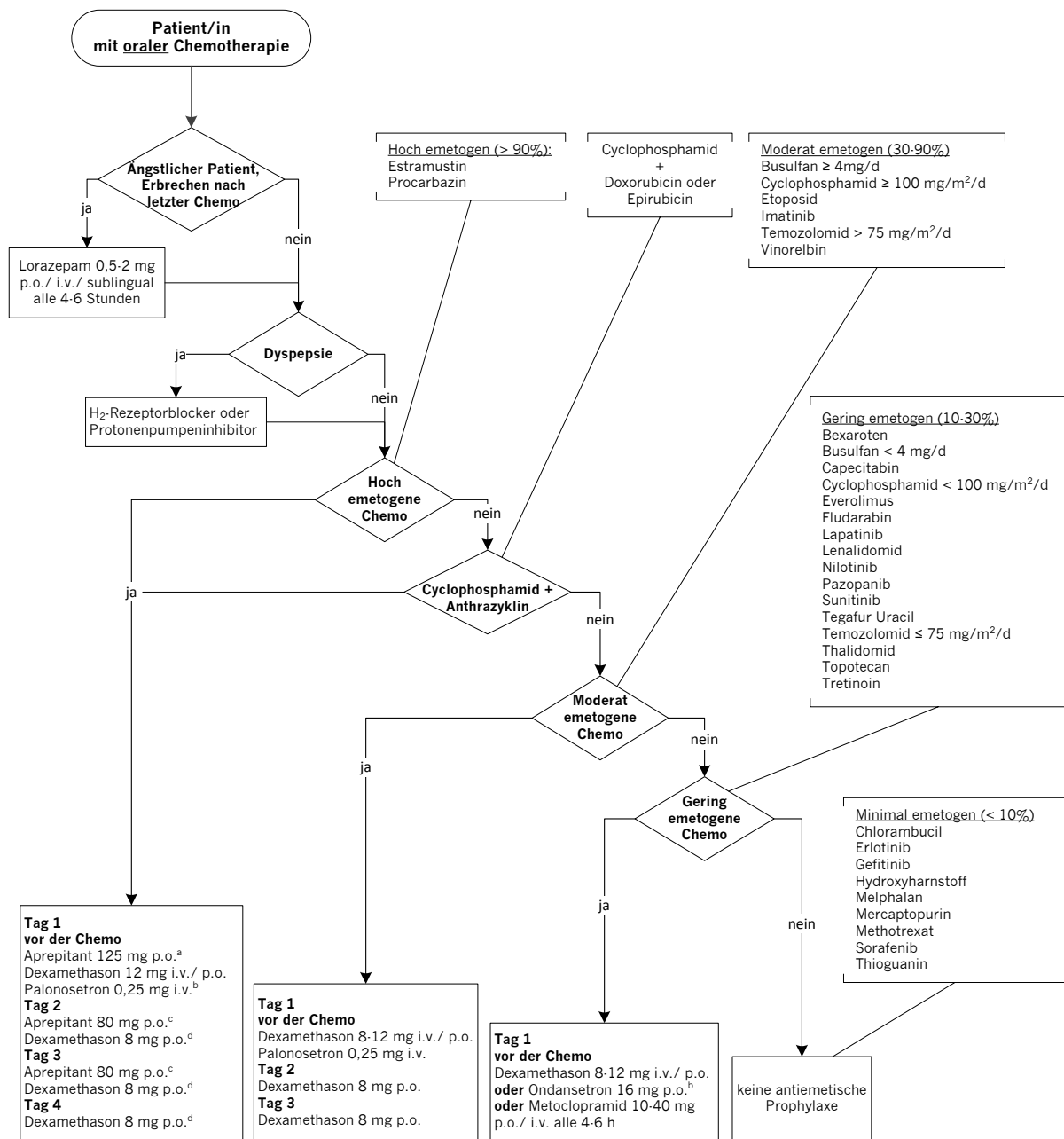
^c kein Einsatz bei Fosaprepitant (Ivemed®) an Tag 1

^d kein Einsatz bei Cyclophosphamid + Anthracyclin

Legende



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen III



Aprepitant (Emend®); Dexamethason (Fortecortin®); Palonosetron (Aloxi®); Ondansetron (Zofran®); Metoclopramid (Paspertin®)

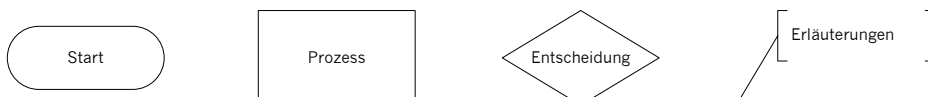
^a oder Fosaprepitant (Ivemed®) 150 mg i.v.

^b oder anderen 5-HT3-Antagonisten z.B. Granisetron (Kevatril®) 2 mg p.o. oder 0,01 mg/kg KG (maximal 1 mg) i.v.

^c kein Einsatz bei Fosaprepitant (Ivemed®) an Tag 1

^d kein Einsatz bei Cyclophosphamid + Anthracyclin

Legende



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen IV

Einleitung

Nausea und Emesis sind sehr häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer intravenösen und oralen Chemotherapie [1]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nausea und Emesis hängt von verschiedenen Faktoren ab beispielsweise von Geschlecht (Frauen haben verstärkt Emesis), Alter (jüngere Patienten leiden verstärkt an Emesis), vorausgegangener Chemotherapie (verstärkt die Emesis) und Alkoholkonsum (Alkoholabusus verringert die Emesis). Der entscheidende Faktor ist jedoch die Emetogenität des verwendeten Chemotherapeutikums beziehungsweise der verwendeten Kombination [2,3]. Die einzelnen Chemotherapeutika werden nach Ihrer Emetogenität in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: hoch emetogen, moderat emetogen, gering emetogen und minimal emetogen [4]. Tabelle 1 gibt die Einteilung der Chemotherapeutika nach Emetogenität wieder.

Für die Bewertung der Emetogenität eines Therapie-Regimes aus mehreren Chemotherapeutika ist das Chemotherapeutikum mit der höchsten Emetogenität entscheidend [5].

Die Bewertung der Emetogenität einer oralen Chemotherapie ist (im Gegensatz zur häufig angewendeten einmaligen Bolusinjektion einer intravenösen Chemotherapie) schwierig, da diese oft über einen längeren Zyklus über mehrere Tage appliziert wird. Die Einteilung nach akuter und verzögerter Emesis kann so nur schwer aufrecht erhalten werden und für die Bewertung der Emetogenität muss die kumulative Dosis beziehungsweise der gesamte Therapiezyklus betrachtet werden [6].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen V

Tabelle 1: Chemotherapeutika nach Emetogenität, modifiziert nach [3,5,6,7]

	Intravenöse Therapie		Orale Therapie
Hoch emetogen (> 90 %)	Carmustin	Epirubicin	Estramustin
	> 250 mg/m ²	> 90 mg/m ²	Procarbazin
	Cisplatin	Ifosfamid	
	Cyclophosphamid	≥ 2 g/m ²	
	≥ 1500 mg/m ²	Mechlorethamin	
	Dacarbazin	Streptozocin	
	Doxorubicin		
≥ 60 mg/m ²			
Moderat emetogen (30-90 %)	Almetuzumab	Doxorubicin	Busulfan
	Azacitidin	< 60 mg/m ²	≥ 4 mg/d
	Bendamustin	Epirubicin	Cyclophosphamid
	Carboplatin	≤ 90 mg/m ²	≥ 100 mg/m ² /d
	Clofarabin	Idarubicin	Etoposid
	Cyclophosphamid	Ifosfamid	Imatinib
	< 1500 mg/m ²	< 2 g/m ²	Temozolomid
	Cytarabin	Irinotecan	> 75 mg/m ² /d
	> 200 mg/m ²	Methotrexat	Vinorelbin
	Daunorubicin	≥ 250 mg/m ²	
	Oxaliplatin		

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen VI

Fortsetzung Tabelle 1

	Intravenöse Therapie		Orale Therapie	
Gering emetogen (10-30 %)	Bortezomib	Methotrexat	Bexaroten	Pazopanib
	Catumaxomab	< 250 mg/m ²	Busulfan	Sunitinib
	Cetuximab	Mitomycin	< 4 mg/d	Tegafur Uracil
	Cytarabin	Mitoxantron	Capecitabin	Temozolomid
	≤ 200 mg/m ²	Paclitaxel	Cyclophosphamid	≤ 75 mg/m ² /d
	Docetaxel	Panitumumab	< 100 mg/m ² /d	Thalidomid
	Eribulin	Pemetrexed	Everolimus	Topotecan
	Etoposid	Pentostatin	Fludarabin	Tretinoin
	5-Fluorouracil	Temsirolimus	Lapatinib	
	Gemcitabin	Topotecan	Lenalidomid	
	Ixabepilon	Trastuzumab	Nilotinib	
Minimal emetogen (< 10 %)	Alpha-Interferon	Ipilimumab	Chlorambucil	Sorafenib
	Asparaginase	Ofatumumab	Erlotinib	Tioguanin
	Bevacizumab	Rituximab	Gefitinib	
	Bleomycin	Vinblastin	Hydroxyharnstoff	
	Busulfan	Vincristin	Melphalan	
	Cladribin	Vinorelbin	Mercaptopurin	
	Fludarabin		Methotrexat	

Hoch emetogene Chemotherapie

Prophylaxe der akuten Emesis

Zur Prophylaxe der akuten Nausea und Emesis bei hoch emetogener Chemotherapie wird an Tag 1 des Zyklus eine Kombinationstherapie bestehend aus einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, einem Neurokinin 1-Rezeptorantagonisten (NK 1-Rezeptorantagonisten) und Dexamethason (Fortecortin®) empfohlen [5,7].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen VII

Als 5-HT₃-Antagonisten kommen Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron oder Palonosetron intravenös oder peroral in Frage. Palonosetron sollte bevorzugt eingesetzt werden, da es den restlichen 5-HT₃-Antagonisten überlegen ist. Insbesondere die signifikant längere Halbwertszeit von 40 Stunden bietet einen Vorteil im Bezug auf die Therapie der verzögerten Emesis [5,8,9].

Die Dosierungsempfehlung für die 5-HT₃-Antagonisten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Dosierung von 5-HT₃-Antagonisten, modifiziert nach [5,7]

5-HT ₃ -Antagonist	Dosierung i.v.	Dosierung p.o.	Präparatebeispiel
Ondansetron	8 mg oder 0,15 mg/kg KG	16 mg (2 x 8 mg)	Zofran®
Granisetron	1 mg oder 0,01 mg/kg KG	2 mg	Kevatril®
Dolasetron	-	100 mg	Anemet®
Tropisetron	5 mg	5 mg	Navoban®
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg	Aloxi®

Als NK 1-Rezeptorantagonist ist Aprepitant (Emend®) oder Fosaprepitant (Ivemend®) einsetzbar. Da Fosaprepitant ein intravenös zu applizierendes Prodrug von Aprepitant ist, ist es nur an Tag 1 des Zyklus zur Substitution von Aprepitant indiziert. Die Dosierungsempfehlung lautet 125 mg p.o. für Aprepitant beziehungsweise 150 mg i.v. für Fosaprepitant an Tag 1 der Chemotherapie [5,7].

Die Dosierung von Dexamethason in Kombination mit einem NK 1-Rezeptorantagonist beträgt 12 mg i.v. oder p.o. [5,7].

Prophylaxe der verzögerten Emesis

Zur Prophylaxe der verzögerten Emesis wird eine Kombinationstherapie aus Aprepitant und Dexamethason empfohlen. Wurde an Tag 1 Fosaprepitant verabreicht, ist nur der Einsatz von Dexamethason indiziert. Die Empfehlung für Aprepitant lautet 80 mg/d p.o. an Tag 2 und 3 des Zyklus. Dexamethason wird an Tag 2 bis 4 zu 8 mg/d p.o. dosiert [7].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen VIII

Moderat emetogene Chemotherapie

Patienten (v.a. weibliche Patienten), die eine Kombination aus **Cyclophosphamid und einem Anthrazyklin** als Chemotherapie erhalten, sind einem besonderen Risiko für das Auftreten von Nausea und Emesis ausgesetzt. Daher sollten diese Patienten eine Prophylaxe der akuten Emesis entsprechend einer hoch emetogenen Chemotherapie erhalten [7,10]. Zur Prophylaxe der verzögerten Emesis wird eine Monotherapie mit Aprepitant 80 mg/d p.o. empfohlen, sofern an Tag 1 nicht Fosaprepitant verabreicht wurde [7].

Prophylaxe der akuten Emesis

Zur Prophylaxe der akuten Nausea und Emesis bei moderat emetogener Chemotherapie wird eine Kombinationstherapie aus einem 5-HT₃-Antagonisten, Palonosetron, und Dexamethason empfohlen. Dabei entspricht die Dosierung des 5-HT₃-Antagonisten der Dosierung bei hoch emetogener Chemotherapie (siehe Tabelle 2). Dexamethason wird mit 8 - 12 mg i.v. oder p.o. dosiert [5,7].

Prophylaxe der verzögerten Emesis

Zur Prophylaxe der verzögerten Emesis wird an Tag 2 und 3 des Zyklus eine Monotherapie mit Dexamethason 8 mg/d p.o. empfohlen [7].

Gering emetogene Chemotherapie

Prophylaxe der akuten Emesis

Zur Prophylaxe der akuten Nausea und Emesis bei gering emetogener Chemotherapie sollten die Patienten eine Monotherapie mit Dexamethason 8 - 12 mg i.v. oder p.o., einem 5-HT₃-Antagonisten außer Palonosetron (Dosierung siehe Tabelle 2) oder Metoclopramid 10 - 40 mg i.v. oder p.o. alle 4 - 6 Stunden erhalten [5,7].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen IX

Bei einer Therapie mit Metoclopramid muss der Patient hinsichtlich des Auftretens einer Dystonie überwacht werden. Beim Auftreten einer Dystonie sollte Diphenhydramin 25 - 50 mg p.o. oder i.v. entsprechend alle 4 - 6 Stunden verabreicht werden [5].

Prophylaxe der verzögerten Emesis

Eine Prophylaxe der verzögerten Emesis bei gering emetogener Chemotherapie wird nicht empfohlen [5,7].

Minimal emetogene Chemotherapie

Der routinemäßige Einsatz von Antiemetika zur Emesis-Prophylaxe bei minimal emetogener Chemotherapie wird nicht empfohlen [5,7].

Zusätzliche Therapieoptionen

Eine **Dyspepsie** kann eine Nausea imitieren. Zur Prävention einer Dyspepsie wird die Behandlung mit einem H₂-Rezeptorblocker oder einem Protonenpumpeninhibitor, beispielsweise Pantoprazol (Pantozol[®]) 20 - 40 mg/d p.o. empfohlen [5].

Zur Therapie der **antizipatorischen Nausea und Emesis** werden Verhaltenstherapien wie progressive Muskelentspannung, systematische Desensibilisierung und Hypnose empfohlen. Auf medikamentöser Ebene reduzieren nur Benzodiazepine antizipatorische Nausea und Emesis. Bei Bedarf kann Lorazepam (Tavor[®]) 0,5 - 2 mg p.o., i.v. oder sublingual alle 4 - 6 Stunden verabreicht werden [5,7].

Bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen trotz antiemetischer Therapie, sogenannter **Durchbruch-Emesis**, entspricht das generelle Vorgehen der Gabe eines zusätzlichen Arzneistoffs einer anderen Arzneistoffgruppe zum aktuellen Therapieregime. Mögliche Arzneistoffe beziehungsweise Arzneistoffgruppen zur Therapie bei Durchbruch-Emesis sind in Tabelle 3 aufgeführt [5].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen X

Tabelle 3: Therapie der Durchbruch-Emesis [5]

Arzneistoff	Dosierung	Präparatebeispiel
Dexamethason	12 mg p.o. oder i.v. täglich	Fortecortin®
Dolasetron	100 mg p.o. täglich	Anemet®
Granisetron	1-2 mg p.o. täglich oder 0,01 mg/kg KG (max. 1 mg) i.v.	Kevatril®
Haloperidol	0,5 - 2 mg p.o. oder i.v. alle 4 bis 6 h	Haldol®
Lorazepam	0,5 - 2 mg p.o. oder i.v. alle 4 oder 6 h	Tavor®
Metoclopramid	10 - 40 mg p.o. oder i.v. alle 4 oder 6 h	Paspertin®
Olanzapin	10 mg p.o. täglich für 3 Tage	Zyprexa®
Ondansetron	16 mg p.o. oder i.v. täglich	Zofran®
Promethazin	12,5 - 25 mg p.o. oder i.v. über Zentralkatheter alle 4 h	Atosil®

Bei unkontrollierter Übelkeit und Erbrechen sollte die Dosisanpassung neu evaluiert und ein Wechsel der antiemetischen Therapie auf die nächst höhere Stufe erwogen werden [5].

Pharmazeutische Betreuung

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie gibt es einige Verhaltensweisen und Hinweise, die man dem Patienten zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen im Zuge einer Pharmazeutischen Betreuung erläutern kann [5,11,12]. Dazu zählen:

- Alle vorbeugenden Medikamente wie verordnet einnehmen, nicht nur im Bedarfsfall.
- Generell darf alles gegessen werden, worauf Appetit besteht.
- Vermeiden großer Mahlzeiten - besser mehrere kleine Mahlzeiten verteilt über den Tag einnehmen.
- Vermeiden von zu heißem Essen - besser Speisen und Getränke mit Zimmertemperatur einnehmen.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen XI

- Vermeiden von sehr süßen und fetten Speisen sowie intensiven Gerüchen
- Vor der Chemotherapie häufig wechselnde, leichte Speisen und Getränke einnehmen, um die Verknüpfung von bestimmten Nahrungsmitteln mit Übelkeit, Erbrechen und der Chemotherapie zu vermeiden.
- Vor dem Essen den Appetit durch säuerliche Bonbons, Speisen und Getränke anregen.
- Nach den Mahlzeiten ausruhen, schlafen oder Spaziergänge im Freien machen.
- Entspannen mit autogenem Training, Yoga oder Musik

Literatur

- [1] Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G et al. Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics. *Cancer* 2004; 100:10:2261.
- [2] Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358:2482-94.
- [3] Forstpointner R. Prophylaxe des chemotherapieinduzierten Erbrechens und der Übelkeit. *Im Focus Onkologie* 2010; 13:7:39.
- [4] Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17:20-8.
- [5] Ettinger DS, Berger MJ, Armstrong DK, Barbour S, Biermann PJ, Bradbury B et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis. Version 1.2014. Verfügbar unter: www.nccn.org, letzter Zugriff 11. Oktober 2013.
- [6] Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-state of the art. *Supp Care Cancer* 2010; 19:1:43-7.
- [7] Gralla RJ, Roila F, Tonato M, Herrstedt J et al. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013. Verfügbar unter: www.mascc.org, letzter Zugriff 11. Oktober 2013.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Übelkeit und Erbrechen XII

- [8] Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A et al. Improved Prevention of Moderately Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Palonosetron, a Pharmacologically Novel 5-HT₃ Receptor Antagonist. *CANCER* 2003; 98:11:2473-82.
- [9] Botrel TEA, Clark OAC, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Epub. Supp Care Cancer* 2010; 21:1-10.
- [10] Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD 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 Onc* 2005; 23:12:2822-30.
- [11] Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. *Maligne Erkrankungen. Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung. Band 8.* Eschborn: Govi-Verlag; 2006.
- [12] Freidank A. Schemata zur Prophylaxe von Zytostatika-induzierter Emesis und Nausea. *Krankenhauspharmazie* 1999; 20:2:49-54.

Patienteninformation Modul Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie

Tipps zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen

Patienteninformation
und
Tagebuch

Patienteninformation Modul Übelkeit und Erbrechen II

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie erhalten im Rahmen Ihrer Behandlung eine Chemotherapie. Diese richtet sich gegen Zellen in Ihrem Körper, die sich häufig teilen und dadurch erneuern. Die Wirkstoffe können nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden. Das führt zu unerwünschten Nebenwirkungen.

Übelkeit und Erbrechen können als Nebenwirkungen einer Chemotherapie auftreten. Durch Kontaktstellen im Magendarm-Trakt werden nach Einnahme der Chemotherapeutika Botenstoffe frei gesetzt, die im Brechzentrum des Gehirns Übelkeit und Erbrechen auslösen. Dies ist ein natürlicher Schutzmechanismus des Körpers gegenüber Stoffen, die im Normalfall giftig und schädlich sind. Wie oft und stark Übelkeit und Erbrechen auftreten, ist von verschiedenen Faktoren abhängig und individuell sehr unterschiedlich.

✓ **Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen**

Das Potenzial, Übelkeit und Erbrechen auszulösen (das sogenannte „emetogene Potenzial“), ist auch bei den verschiedenen Chemotherapeutika sehr unterschiedlich und hängt teilweise von der Dosierung ab. Je nach Stärke dieses emetogenen Potenzials wird der Arzt verschiedene Wirkstoffe einsetzen (sogenannte „Antiemetika“), die das Erbrechen vollständig verhindern können. Diese Antiemetika werden häufig in Kombinationen eingesetzt und müssen meist über mehrere Tage nach der Chemotherapie eingenommen werden.

Zu den Antiemetika gehören u.a. die sog. 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Diese 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, wie beispielsweise Ondansetron, blockieren den Rezeptor für den Botenstoff Serotonin, der u.a. Erbrechen auslösen kann. Die Auslösung eines Brechreflexes wird dadurch unterbunden. Diese Medikamente sind sehr gut wirksam gegen Übelkeit und Erbrechen und haben sich im Rahmen einer Chemo- und Strahlentherapie im Behandlungsalltag sehr gut bewährt. Durch die modernen medikamentösen Therapiemöglichkeiten ist die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen stark zurückgegangen und spielt, im Gegensatz zu früher, nur noch eine sehr untergeordnete Rolle in der Krebstherapie.

Patienteninformation Modul Übelkeit und Erbrechen III

✓ **Verschiedene Arten von Übelkeit und Erbrechen**

Das durch eine Chemotherapie ausgelöste Erbrechen kann sich in drei verschiedenen Arten äußern. Akutes Erbrechen tritt innerhalb von 24 Stunden nach der Chemotherapie auf. Verzögert auftretendes Erbrechen beginnt frühestens 24 Stunden nach der Chemotherapie und kann mehrere Tage andauern. Das sogenannte antizipatorische Erbrechen tritt bereits vor der Chemotherapie auf, besonders wenn es in einem vorausgegangenen Therapiezyklus bereits zu Übelkeit und Erbrechen gekommen ist.

Ihr behandelnder Arzt wird Ihnen Medikamente verschreiben, die das Auftreten dieser drei Arten von Übelkeit und Erbrechen verhindern können. Für die optimale Wirkung ist es sehr wichtig, dass Sie die Medikamente so einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Die regelmäßige und gewissenhafte Einnahme stellt die konstante Wirkung und Unterdrückung von Übelkeit und Erbrechen sicher.



✓ **Tipps zur Vorbeugung und Dokumentation**

Neben der medikamentösen Therapie gibt es auch einige Dinge, die Sie selbst unternehmen können, um das Auftreten und die Schwere von Übelkeit und Erbrechen zu minimieren. Dazu haben wir Ihnen auf der folgenden Seite die wichtigsten und effektivsten Tipps zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen übersichtlich zusammengefasst.

Auf den letzten beiden Seiten finden Sie ein Patienten-Tagebuch. Dieses gibt Ihnen die Möglichkeit, für jeden Tag Ihres Chemotherapie-Zyklus zu dokumentieren, ob und wie stark Übelkeit und Erbrechen bei Ihnen aufgetreten sind. Zusätzlich können Sie die Medikation, die Sie an den jeweiligen Tagen gegen die Symptome eingenommen haben, dokumentieren. Diese Dokumentation hilft dem Arzt, die Wirksamkeit der Therapie gegen Übelkeit und Erbrechen genau zu verfolgen und zu kontrollieren. Sollte während oder nach der Chemotherapie wieder Erbrechen auftreten, kann der Arzt so die Therapie anpassen und für den nächsten Zyklus umstellen. Auch für Sie bietet das Tagebuch eine gute Kontrolle und Übersicht.

Im Zweifel sprechen Sie Ihren betreuenden Arzt oder Apotheker an und erläutern Sie ihm Ihre Fragen und Bedenken.

Patienteninformation Modul Übelkeit und Erbrechen IV

 Vorbeugende Maßnahmen	 Anmerkungen
<p>Generell dürfen Sie alles essen, worauf Sie Appetit haben.</p>	
<p>Vermeiden Sie große Mahlzeiten und nehmen Sie lieber mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag zu sich. Trinken Sie ausreichend.</p>	<p>Kleinere Mahlzeiten sind leichter verdaulich und liegen nicht schwer im Magen. Kauen Sie außerdem sorgfältig und essen Sie langsam.</p>
<p>Vermeiden Sie zu heißes Essen.</p>	<p>Häufig werden kalte Speisen und Getränke (Zimmertemperatur) besser vertragen als warme.</p>
<p>Vermeiden Sie süße oder fette Speisen.</p>	<p>Auch intensive Gerüche können Übelkeit und Erbrechen fördern und sollten vermieden werden.</p>
<p>Es empfiehlt sich, vor der Chemotherapie abwechselnde, leichte Speisen und Getränke einzunehmen. Einige Stunden vor der Chemotherapie sollten Sie nichts mehr essen.</p>	<p>So können Sie vermeiden, dass bestimmte Nahrungsmittel mit Übelkeit, Brechreiz und der Chemotherapie verknüpft werden.</p>
<p>Vordem Essen können Sie Ihren Appetit mit säuerlichen Bonbons, Speisen und Getränken anregen.</p>	
<p>Nach den Mahlzeiten sollten Sie ausruhen, schlafen oder einen Spaziergang an der frischen Luft machen.</p>	<p>Im Liegen sollte der Kopf höher liegen als der Körper.</p>
<p>Entspannen Sie sich mit autogenem Training, Yoga oder Musik.</p>	<p>Vermeiden Sie Stress.</p>
<p>Putzen Sie sich regelmäßig die Zähne.</p>	

Patienteninformation Modul Übelkeit und Erbrechen V

Tagebuch zu Übelkeit und Erbrechen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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. Um einen Eindruck zu bekommen, wie gut die ausgewählte Therapie bei Ihnen wirksam ist und ob es eventuell sinnvoll ist, Veränderungen vorzunehmen, bitten wir Sie, dieses Tagebuch 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).
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.

Alle unmarkierten Felder werden als ereignisfrei gewertet

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

Tagebuch zu Übelkeit und Erbrechen

Pat.-Nr: _____ Diagnose: _____ Therapieschema: _____ Zyklus: _____

		Tag 1 (Tag der Chemotherapie)	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Erbrechen						
Übelkeit	0					
	1					
	2					
	3					
	4					
<u>Medikation</u> (zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen)						
<u>Notfallmedikation</u> (zur akuten Behandlung von auftretender Übelkeit und Erbrechen)						

Patienteninformation Modul Übelkeit und Erbrechen VII

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Information weitestgehend auf die Verwendung weiblicher Schreibformen verzichtet, alle entsprechenden Bezeichnungen beinhalten jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

Kontakt

24-Stunden-Notfallnummer des Johanniter-Krankenhauses:

Tel.: 0228-543-0

Kontakt in der Apotheke:

Kronen-Apotheke Marxen

Kronenweg 82

50389 Wesseling

Sterillabor

Tel.: 02236-94-34-0900

Herausgeber

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut

Klinische Pharmazie

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Text und Redaktion

Apotheker André Wilmer

Klinische Pharmazie

Tel.: 0228-73-5229

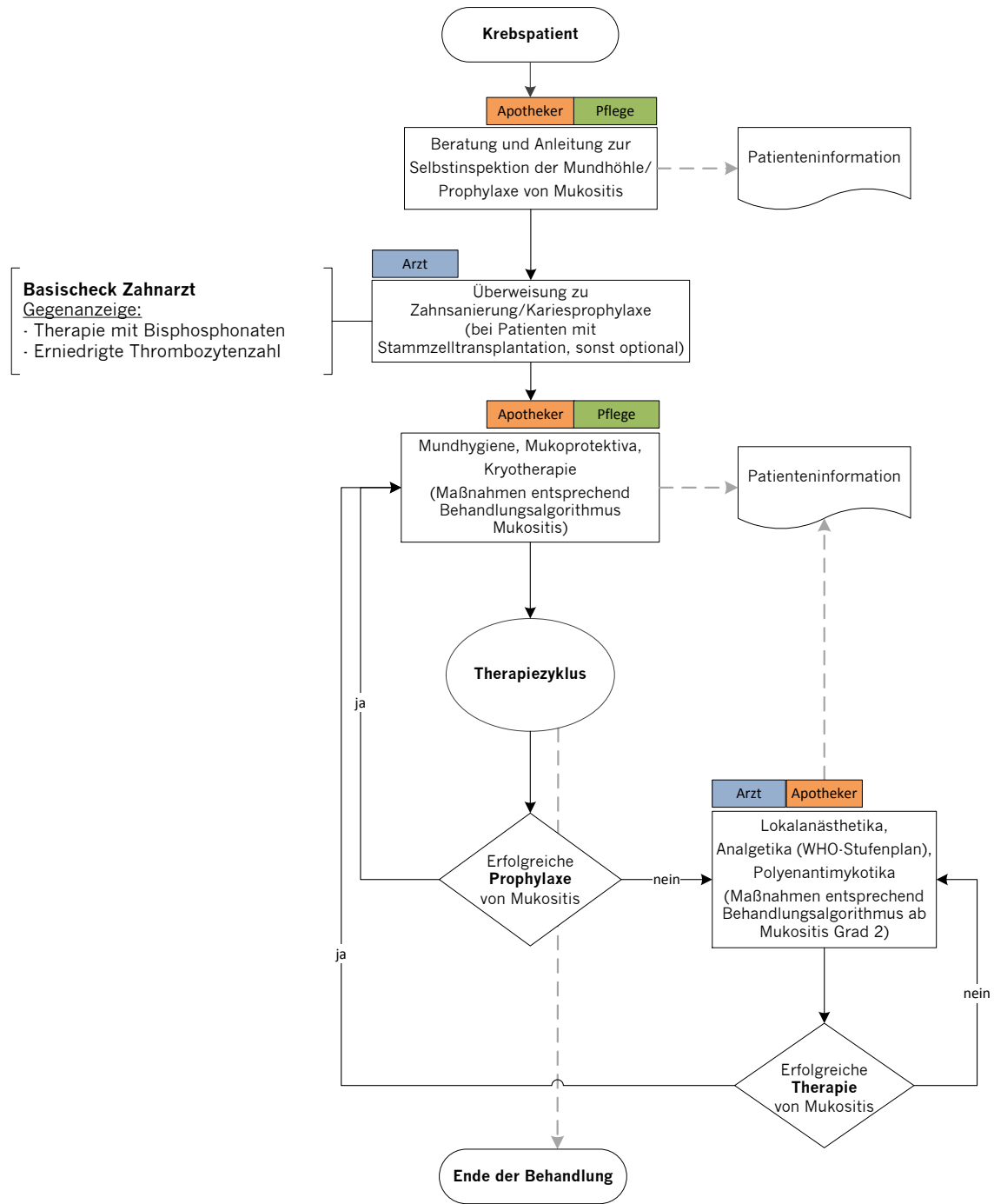
Fax: 0228-73-9757

E-Mail: a.wilmer@uni-bonn.de

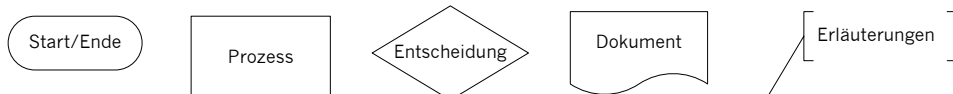
Stand 10/2012



Betreuungsalgorithmus Modul Mukositis



Legende



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis

Mukositis

Evidenzbasierte Therapie

Version vom 24. Oktober 2012

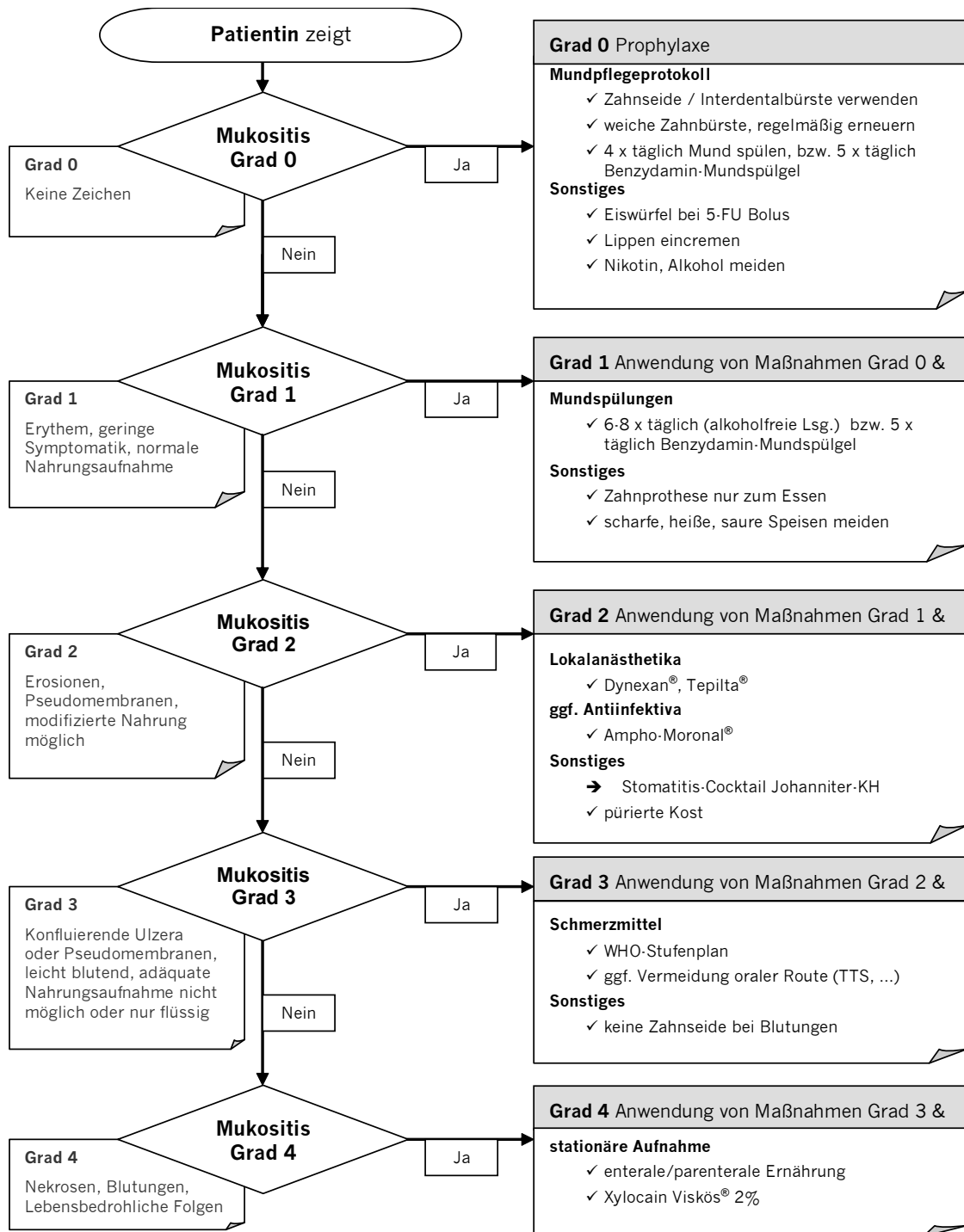
© Klinische Pharmazie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,
vertreten durch Prof. Dr. Ulriche Jaehde und André Wilmer



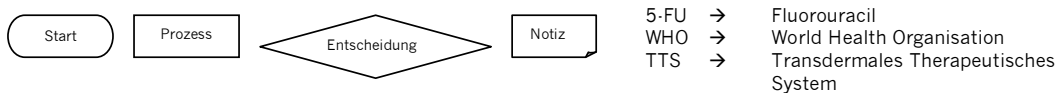
Klinische Pharmazie



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis II



Legende



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis III

Prophylaxe der Mukositis

Eine direkte Schädigung der Mundschleimhaut tritt etwa fünf bis zehn Tage nach Beginn einer Chemotherapie auf [1]. Aufgrund der geschwächten Immunabwehr kann die vorbelastete Schleimhaut durch Viren, Pilze oder Bakterien infiziert werden. Mangelhafte Mundhygiene, schlecht angepasste Zahnprothesen sowie Nikotin- und Alkoholabusus gelten als zusätzliche Risikofaktoren, die eine Mukositis begünstigen [2-5].

Da eine kausale Behandlung von Mundschleimhautschäden unter Chemotherapie in der Regel nicht möglich ist, kommt der Prophylaxe eine ganz besondere Bedeutung zu. Eine intensive Mundpflege unter Chemotherapie ist besonders wichtig.

Generelle Maßnahmen

- Der Zahnarzt sollte zur Betreuung von Patienten unter Chemotherapie hinzugezogen werden, um den Mundraum zu beurteilen und problematische Stellen im Mundraum (z.B. scharfe Kanten an Zähnen, Zahnersatz) zu therapieren [2,3,5,6]. Professionelle Zahnreinigungen beim Zahnarzt können den Patienten dabei unterstützen, die Keimbesiedelung im Mund- und Rachenraum zu minimieren. Milde fluoridhaltige Zahnpasta unterstützt die Pflege und den Erhalt gesunder Zähne der Patienten.
- Bei einer Fluorouracil-Bolus Gabe sollen die Patienten 5 Minuten vor Beginn und über 30 Minuten Eiswürfel lutschen, um das Mukositis-Risiko durch die lokale Vasokonstriktion zu vermindern [2,7-14]. Die Eiswürfel dürfen keine scharfen Kanten haben, um das Verletzungsrisiko der Mundschleimhaut zu minimieren. Eventuell kann Ananassaft zur Eiswürfelherstellung verwendet werden, da dieser entzündungshemmende Bromelaine enthält [15]. Wegen der in Ananas enthaltenen Säure ist allerdings auch Vorsicht geboten.
- Die Patienten sollen ihre Lippen mit einem Lippenpflegestift schützen, damit sie nicht austrocknen [5,16]. Eine Austrocknung kann zum „Lippenkauen“ und somit zu einem erhöhten Verletzungsrisiko führen.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis IV

- Die Patienten sollen ausreichend trinken (2-3 Liter am Tag), um die Schleimhäute zu befeuchten und so in ihrer Funktion zu stärken [16]. Patienten mit trockenem Mund hilft neben regelmäßigem Befeuchten der Schleimhäute mit Flüssigkeit auch das Kauen von zuckerfreien Kaugummis, um den Speichelfluss anzuregen [17]. Außerdem hilft künstlicher Speichel (z.B. Saliva natura®) [5].
- Die Patienten sollen Folgendes meiden:
 - Nikotin und Alkohol meiden bzw. deren Konsum verringern, da sie die Schleimhäute zusätzlich reizen bzw. austrocknen [4,18].
 - Aciclovir und Analoga sollen nicht in der Prophylaxe verwendet werden [2,7,11,14].
 - Systemisches Glutamin soll nicht in der Routine-Prophylaxe verwendet werden [7].

Mundpflegeprotokoll [1,6,7,11,13,17]

- Die Patienten sollen täglich Zahnseide (beziehungsweise bei größeren Zahnzwischenräumen eine Interdentalbürste) verwenden [19]. Patienten, die bereits Zahnseide anwenden, sollen ihre Zahnseide und Technik beibehalten. Patienten, die bisher keine Zahnseide angewendet haben, sollen mit gewachster Zahnseide arbeiten und sich gegebenenfalls die Technik zeigen lassen (z.B. beim Zahnarzt). Sie sollen schonend vorgehen damit keine Blutungen entstehen. Die Zahnseide bzw. Interdentalbürste sollte vor dem Zähneputzen verwendet werden.
- Die Patienten sollen die Zähne regelmäßig putzen, mindestens nach jeder Hauptmahlzeit und abends vor dem Schlafengehen. Sie sollen eine weiche Zahnbürste verwenden, um das Zahnfleisch nicht zusätzlich zu verletzen [2,5,6]. Des Weiteren sollen sie eine neue Zahnbürste verwenden und diese alle 4 Wochen ersetzen sowie nach jeder Benutzung gut ausspülen, um die Keimbesiedelung und -vermehrung auf der Zahnbürste möglichst gering zu halten [5-7,16].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis V

- Die Patienten sollen 4-mal täglich für eine Minute mit Salbeitee, isotonischer Kochsalzlösung, oder Wasser den Mund spülen, um die Keimbesiedelung und Bakterienvermehrung im Mundraum möglichst gering zu halten [2,3,5,19]. Kamillentee ist wegen einer möglichen Verstärkung der Xerostomie zu vermeiden [3].
- Bis zu 5-mal täglich sollten sie alkoholfreies Benzydamin-Mundspülgel (z.B. Tantum[®] verde) verwenden [2,13,20]. Benzydamin wirkt entzündungshemmend.
- Die Patienten sollen die eigene Mundhöhle regelmäßig (2-mal täglich) vor dem Spiegel beurteilen [2,21]. Dabei können sie einen Spatel oder Löffelstiel zu Hilfe nehmen und alle Bereiche mit einer Taschenlampe ausleuchten [2,15].
- Zahnprothesen sollen mit verdünnter (3 prozentiger) Wasserstoffperoxid-Lösung gereinigt werden. Die Zahnprothese soll für 15 Minuten in der verdünnten Wasserstoffperoxid-Lösung belassen und anschließend über Nacht in der normalen Reinigungsflüssigkeit aufbewahrt werden. Der Wechsel zur normalen Reinigungsflüssigkeit und damit das Abspülen der verdünnten Wasserstoffperoxid-Lösung ist wichtig, da Wasserstoffperoxid die Wundheilung stören kann [8,19].

Therapie der Mukositis

Bei manifester Mukositis hat die Therapie lediglich supportiv-palliativen Charakter. Die Symptome müssen gelindert und Komplikationen vermieden werden, damit die Chemotherapie nach Plan fortgeführt werden kann [22]. Außerdem kann so eine Verschlechterung des Ernährungszustandes und Allgemeinzustandes vermieden werden. Die Maßnahmen der Prophylaxe sollen fortgeführt werden [4]. Die folgenden zusätzlichen Maßnahmen bauen aufeinander auf.

Generelle Maßnahmen

- Den Zahnarzt hinzuziehen, wenn die Patienten während der Chemotherapie stärkere Beschwerden im Mundraum entwickeln [2,6].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis VI

- Die Patienten sollen Folgendes meiden:
 - Scharf gewürzte, harte, knusprige oder grob geschnittene sowie ganz heiße Speisen sollten die Patienten vermeiden. Säurehaltige Nahrungsmittel wie Obst mit hohem Fruchtsäuregehalt (z.B. Johannisbeeren, Orangen, Grapefruit, Rhabarber) sollten sie ebenfalls meiden, denn sie reizen die Schleimhäute [16,18].
 - Chlorhexidin sollte nicht verwendet werden, um eine bestehende Mukositis zu behandeln [7,8,14,19].

bei Grad 1 zusätzlich

- Die Patienten sollten die Frequenz der Mundspülungen erhöhen [5]. Sie sollten 6- bis 8-mal täglich mit einer alkoholfreien Mundspüllösung (z.B. Meridol®) den Mund spülen [2].
- Bis zu 5-mal täglich sollten sie alkoholfreies Benzydamin-Mundspülgel verwenden. Topisch angewendetes Benzydamin zeigt einen antiinflammatorischen, analgetischen und antimikrobiellen Effekt [2,18,20,23].
- Falls die Patienten eine Zahnprothese tragen, sollen sie diese nur zum Essen verwenden, um den Druck auf das Zahnfleisch zu minimieren [3].

bei Grad 2 zusätzlich

- Die Anwendung von Lokalanästhetika kann den Patienten einen entscheidenden Beitrag zur Schmerzlinderung bei Aphten, Druckstellen und Ulzerationen liefern [2]. Dynexan® Mundgel (Lidocain) wird auf Aphten aufgetragen und lindert den Schmerz [5]. Die Tepilta® Suspension (Oxetacain, Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid) wird angewendet, um Schmerzen beim Schlucken zu lindern [5].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis VII

- Bei nachgewiesenem Kandida-Befall der Mundhöhle der Patienten sind Lösungen, Gele bzw. Lutschtabletten mit Amphotericin B (Ampho-Moronal®), Nystatin (Moronal®, Nystaderm®) oder Natamycin (Pimafucin®) geeignet [23]. Bei Patienten, die durch weitere Therapien zusätzlich immunsupprimiert sind (z.B. Transplantat-Patienten), ist auch eine prophylaktische Anwendung dieser Wirkstoffe möglich. Als Alternative kann auch die Kombination von Amphotericin und einem Lokalanästhetikum in Form der Stomatitis-Lösung des Johanniter-Krankenhauses verwendet werden.
- Um den Heilungsprozess zu fördern, sollte den Patienten das Spülen mit einer Dexpanthenol- Lösung (z.B. Bepanthen®) empfohlen werden [19].
- Um den Mundraum zu schonen, ist es den Patienten zu empfehlen, ihre Kost zu pürieren, bzw. Suppen und Breie (z.B. Säuglingsnahrung) zu verzehren [15,18].

bei Grad 3 zusätzlich

- Um die Schmerzen der Patienten zu lindern sind Schmerzmittel nach WHO-Stufenplan (s. dazu Tabelle 1 sowie Abbildung 2 und Modul Schmerz) anzuwenden [2,5,6,11].
- Bei Patienten mit starken Schmerzen und beeinträchtigenden Schluckstörungen sollte die orale Route umgangen werden, z.B. durch Anwendung von Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS), Suppositorien, etc. Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung eines morphinhaltigen Mundgels (NRF) [5].
- Patienten mit stärkeren Blutungen im Mundraum sollten keine Zahnseide / Interdentalbürsten anwenden. Falls das Zahnfleisch extrem empfindlich ist, sollten sie die Zähne mit einem Wattestäbchen säubern [15].

bei Grad 4 zusätzlich

- Die Patienten sind aufgrund der lebensbedrohlichen Folgen stationär aufzunehmen.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis VIII

- Wenn möglich sollte die Ernährung der Patienten enteral erfolgen. Ansonsten ist der Flüssigkeits- und Nährstoffbedarf parenteral zu sichern [4].

Vor therapeutischen Maßnahmen im Mundraum kann das lokalanästhetisch wirksame Lidocain als Mundspüllösung angewendet werden (Xylocain Viskös® 2%). Diese sollte auf der gesamten Oberfläche des Mund- und Rachenraumes verteilt, für eine Minute einwirken und dann ausgespuckt werden.

Die Schmerztherapie sollte „nach der Uhr“ also in einem vorgegebenen Rhythmus und nicht nach Bedarf erfolgen. Es wird schrittweise die jeweils nächst höhere Stufe angewendet, bis der Patient schmerzfrei ist. Zusätzlich können Adjuvantien wie z.B. Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Glucocorticoide eingesetzt werden (siehe Modul Schmerz).

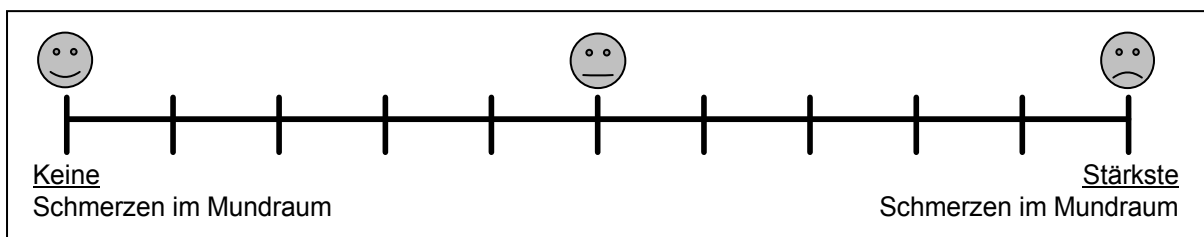


Abbildung 1: Visuelle Analogskala für Schmerzen im Mundraum

Mit Hilfe einer visuellen Analogskala kann der Patient seine Schmerzintensität im Mundraum durch Ankreuzen angeben. Durch wiederholtes Ankreuzen des Patienten lässt sich so der Erfolg der Schmerztherapie aufzeigen und überwachen [6].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis IX

Stufe 1: Nicht-Opioide-Analgetika ± Adjuvantien			Stufe 2: schwache Opioide ± Nicht-Opioide-Analgetika ± Adjuvantien			Stufe 3: starke Opioide ± Nicht-Opioide-Analgetika ± Adjuvantien		
Wirkstoff (Beispiel)	Präparat (Beispiel)	Darreichungsform (Auswahl)	Wirkstoff (Beispiel)	Präparat (Beispiel)	Darreichungsform (Auswahl)	Wirkstoff (Beispiel)	Präparat (Beispiel)	Darreichungsform (Auswahl)
Paracetamol	Benuron®	Tabletten, Brausetabletten Zäpfchen, Saft	Tramadol (kein BTM)	Tramal®	Tabletten, Brausetablette, Trinktabs, Tropfen, Zäpfchen, Lösung	Morphin (BTM)	MST®	Tabl., Brausetabl., Zäpfchen, Tropfen, Lösung
Ibuprofen	Imbun®	Tabletten, Granulat, Saft, Zäpfchen				Buprenorphin (BTM)	Temgesic®	Sublingualtabletten, TTS, Lösung
Diclofenac	Voltaren®	Tabletten, Trinktabletten, Zäpfchen, Kapseln	Tilidin/ Naloxon (kein BTM)	Valoron N®	Tabletten, Tropfen	Hydromorphon (BTM)	Palladon®	Tabletten, Kapseln, Lösung
						Oxycodon (BTM)	Oxygesic®	Tabletten, Kapseln, Lösung
Metamizol	Novalgin®	Tabletten, Brausetabletten, Tropfen, Zäpfchen, Injektionslösung	Dihydrocodein (kein BTM)	DHC- Mundipharma®	Tabletten	Fentanyl (BTM)	Durogesic®	TTS, Lutschtablette, Nasenspray, Lösung

Abbildung 2: Analgetika-Auswahl zur Behandlung von Schmerzen nach WHO Stufenschema

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis X**Literatur**

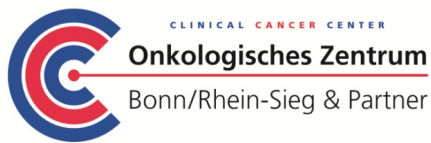
- [1] Keefe DM. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2006; 3:154-7.
- [2] Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG et al. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1:S1-21.
- [3] Hartmann JT, Dörr W, Steingraber M, Grötz KA. Schleimhauttoxizität-Leitlinienempfehlung des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft. *Im Focus Onkologie* 2008; 3:51-3.
- [4] D'Hondt L, Lonchay C, André M, Canon JL. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2:159-68.
- [5] Dunne M, Rodriguez ES. Mucositis management. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22:20-3.
- [6] McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006.
- [7] Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109:820-31.
- [8] Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:290-315.
- [9] Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63:239-51.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis XI

- [10] Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26:5618-29.
- [11] Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100:2026-46.
- [12] Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003; 25:1057-70.
- [13] Worthington HV, Clarkson JE, Eden TOB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2009; 1-88.
- [14] Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6:78-84.
- [15] Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. Maligne Erkrankungen. *Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung*. 8 ed. Govi Verlag; 2006.
- [16] Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2:251-8.
- [17] Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52:61-77, viii.
- [18] Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004; 26:77-84.
- [19] Barth J. Mukositis - Bewährtes und Neues. *Onkologische Pharmazie* 2007; 9:10-8.
- [20] Keiner D, Pöhlmann R, Stefan D, Möller C. Alkoholfreies Benzylamin-Mundspülgel: Herstellung und klinische Empfehlung bei oraler Mukositis. *Krankenhauspharmazie* 2008; 29:90-6.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Mukositis XII

- [21] McGowan D. Chemotherapy-induced oral dysfunction: a literature review. *Br J Nurs* 2008; 17:1422-6.
- [22] Niscola P, Scaramucci L, Romani C, Cupelli L, Tendas A, Dentamaro T et al. Mucositis in the treatment of haematological malignancies. *Annals of Oncology* 2008; 19:141-5.
- [23] Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2:21-32.

Patienteninformation Modul Mukositis

Chemotherapie und Mundschleimhaut-Probleme (Mukositis)

*Tipps zur Vorbeugung und Abmilderung von
Entzündungen der Mundschleimhaut*

Patienteninformation

und

Tagebuch

Patienteninformation Modul Mukositis II

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie erhalten im Rahmen Ihrer Behandlung eine Chemotherapie. Diese richtet sich gegen Zellen in Ihrem Körper, die sich häufig teilen und dadurch erneuern. Die Wirkstoffe können nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden. Das führt zu unerwünschten Nebenwirkungen.

Die orale Mukositis, eine entzündliche Veränderung der Mundschleimhaut, kann in der Folge einer Chemotherapie entstehen. Die gesunde Mundschleimhaut dient als Schutz vor äußeren Verletzungen z.B. Verbrennungen durch zu heiße Speisen. Des Weiteren dient die gesunde Mundschleimhaut als Schutz vor dem Eindringen von Krankheitserregern. Im Rahmen einer Chemotherapie werden geschädigte Zellen der Mundschleimhaut seltener erneuert, was die Schleimhaut gegenüber äußeren Reizen empfindlicher macht und das Eindringen von Mikroorganismen in die darunter liegenden Gewebe erleichtert.

Orale Mukositis äußert sich in Irritationen im Mundraum, die sich in Rötungen, empfindlichen bis hin zu offenen Stellen zeigen können. Die möglicherweise entstehenden Schmerzen können zusätzlich die Nahrungsaufnahme (Essen und Trinken) beeinflussen und so Ihren Allgemeinzustand beeinträchtigen.

Diese Broschüre soll Ihnen helfen, diesen Symptomen vorzubeugen. Zusätzlich erhalten Sie hilfreiche Tipps zur Behandlung, wenn es doch zu Symptomen kommen sollte.

Außerdem gibt Ihnen die Broschüre im zweiten Teil die Möglichkeit, für jeden Zyklus Ihrer Chemotherapie zu dokumentieren, welche Probleme an Ihrer Mundschleimhaut aufgetreten sind.

Im Zweifel sprechen Sie Ihren betreuenden Arzt an und unterrichten ihn genau über die Nebenwirkung und die Maßnahmen, die Sie dagegen eingeleitet haben.





















Vorbeugung

Vorbeugende Maßnahmen	Anmerkungen
Verwenden Sie täglich <u>Zahnseide</u> (gewachst / ungewachst) oder eine Interdentalbürste.	Dies minimiert die Beläge in den Zahnzwischenräumen. Gehen Sie schonend vor, Blutungen sollten vermieden werden.
Verwenden Sie die Zahnseide oder Interdentalbürste vor dem Zähneputzen.	So putzt die Zahnbürste die hervorgebrachten Beläge weg.
Betreiben Sie eine gründliche und schonende Mundhygiene nach jeder Mahlzeit und abends vor dem Schlafengehen. Verwenden Sie dazu eine <u>weiche, neue Zahnbürste</u> . Diese sollten Sie alle 4 Wochen ersetzen und nach dem Gebrauch ausspülen.	Diese Maßnahme führt dazu, dass sowohl im Mundraum als auch auf der Zahnbürste, die Keimbesiedelung und -vermehrung möglichst gering ist.
4 x täglich sollten Sie Ihren <u>Mund spülen</u> . Verwenden Sie dazu Salbeitee, isotonische Kochsalzlösung oder Wasser und spülen Sie Ihren Mund für ca. 1 Minute.	Auch diese Maßnahme verringert die Keimbesiedelung und entfernt Beläge sowie abgestorbene Zellen.
Verwenden Sie bis zu 5-mal täglich <u>Benzydamin-Mundspülgel</u> . Den Mund für ca. 1 Minute spülen, das Gel ausspucken und dann ca. ½ bis 1 Stunde nichts essen.	Benzydamin beugt Entzündungen vor.
Trinken Sie ausreichend, das heißt <u>2 bis 3 Liter</u> am Tag.	Dies unterstützt die Befeuchtung und Funktion der Schleimhäute.
Je <u>weniger Nikotin und Alkohol</u> Sie zu sich nehmen, desto besser.	Denn Nikotin und Alkohol reizen die Schleimhäute und trocknen sie zusätzlich aus.
Beurteilen Sie zweimal täglich die eigene Mundhöhle im Spiegel, z.B. mit Hilfe eines Spatels und einer Taschenlampe.	Dadurch können Sie Veränderungen der Mundschleimhaut zeitnah feststellen und schnell eingreifen, um weiteren Schäden vorzubeugen.
Cremen Sie Ihre Lippen mit einem Fettstift ein.	Dies schützt Ihre Lippen vor dem Austrocknen.
Wenden Sie sich auch an Ihren Zahnarzt.	Dieser kann z.B. durch eine professionelle Zahnreinigung die Keimbesiedelung minimieren.

Schema Vorbeugung

Schematische Zusammenfassung der Empfehlungen zur Vorbeugung von Mukositis.

morgens	mittags	abends	zur Nacht
 <p>Mund spülen</p>  <p>normales Essen</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>	 <p>Mund spülen</p>  <p>normales Essen</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>	 <p>Mund spülen</p>  <p>normales Essen</p>  <p>Zahnseide/ Interdentalbürste</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>	 <p>Mund spülen</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>
<p>Zusätzlich</p>  <p>Inspektion der Mundhöhle</p>  <p>viel trinken</p>  <p>Lippenpflege- stift</p>			
<p>Generell</p>  <p>Zahnarzt</p>   <p>Alkohol- und Nikotin- Konsum verringern</p>			



















Therapie



Therapeutische Maßnahmen	Anmerkungen
Setzen Sie Ihre Mundhygiene entsprechend der Vorbeugung fort.	Die konsequente Mundhygiene entfernt Krankheitserreger von den beschädigten Schleimhäuten und beugt so weiteren Schäden vor.
Wenden Sie 6- bis 8-mal täglich <u>alkoholfreie</u> Mundspüllösungen (z.B. Meridol®, Bepanthen®-Lösung) an.	Alkohol brennt auf entzündeten / offenen Stellen und trocknet die Schleimhäute zusätzlich aus.
Verwenden Sie bis zu 5-mal täglich <u>Benzydamin-Mundspülgel</u> . <ul style="list-style-type: none"> - Den Mund für ca. 1 Minute spülen, - das Gel ausspucken und - dann ca. ½ bis 1 Stunde nichts essen. 	Benzydamin wirkt nicht nur entzündungshemmend und schmerzlindernd, sondern zusätzlich gegen bestimmte Keime.
Bei Blutungen im Mundraum <u>keine</u> Zahnseide/Interdentalbürsten verwenden.	Dies dient dazu, die Blutung und damit die Infektionsgefahr nicht zu verstärken.
<u>Weiche Speisen</u> bevorzugen, gegebenenfalls Speisen pürieren oder Suppen und Breie (z.B. Säuglingsnahrung) essen.	Dieses Vorgehen schont die Schleimhäute, denn scharfe Kanten (z.B. frisches Brot) können die Schleimhäute zusätzlich verletzen.
Falls vorhanden, die Zahnprothese nur zum Essen einsetzen.	Dies minimiert den Druck auf die Schleimhäute.
Scharf gewürzte, heiße und sehr saure (Orangen, Zitronen, etc.) Speisen vermeiden.	Diese Nahrungsmittel reizen die Schleimhäute.
Informieren Sie bei Anzeichen einer Mundschleimhaut-Entzündung rechtzeitig den Arzt.	Dieser kann entsprechende Arzneimittel verordnen / Maßnahmen einleiten.

Schema Therapie

Schematische Zusammenfassung der Empfehlungen zur Therapie von Mukositis.

morgens	mittags	abends	zur Nacht
 <p>alkoholfreie Mundspülung</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>  <p>Zahnprothese nur zum Essen</p>	 <p>alkoholfreie Mundspülung</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>  <p>Zahnprothese nur zum Essen</p>	 <p>alkoholfreie Mundspülung</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>  <p>Zahnprothese nur zum Essen</p>	 <p>alkoholfreie Mundspülung</p>  <p>weiche Zahnbürste</p>
<p>Zusätzlich</p>  <p>alkoholfreie Mundspülung</p>  <p>Inspektion der Mundhöhle</p>  <p>viel trinken</p>  <p>Lippenpflege-stift</p>			
<p>Generell</p>  <p>Zahnarzt</p>  <p>Alkohol- und Nikotin-Konsum verringern</p>  <p>scharfes, heißes Essen meiden</p>			

Patienteninformation Modul Mukositis VII

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bitte kreuzen Sie auf diesem Bogen für den **vorangegangenen** Zyklus Ihrer Chemotherapie an, welche Probleme Sie mit der Mundschleimhaut hatten. Kreuzen Sie bitte weiterhin an, wie stark Sie Schmerzen im Mundraum hatten.

Woche (Datum des Ausfüllens)	Keine Probleme	Rötungen, geringe Symptome, normale Nahrung	nässende Stellen, festhaftende Zungen-Beläge, pürierte Nahrung	offene Stellen, leicht blutend, nur flüssige Nahrung	stationäre Aufnahme, stark blutend, nur künstliche Nahrung
Woche 1 Chemo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(_____)					
Woche 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(_____)					
Woche 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(_____)					

Bitte geben Sie an, welche Maßnahmen Sie angewendet / welche Mundpflege Sie durchgeführt haben.

Patienteninformation Modul Mukositis VIII

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Information weitestgehend auf die Verwendung weiblicher Schreibformen verzichtet, alle entsprechenden Bezeichnungen beinhalten jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

Kontakt

24-Stunden-Notfallnummer des Johanniter-Krankenhauses: Tel.: 0228-543-0

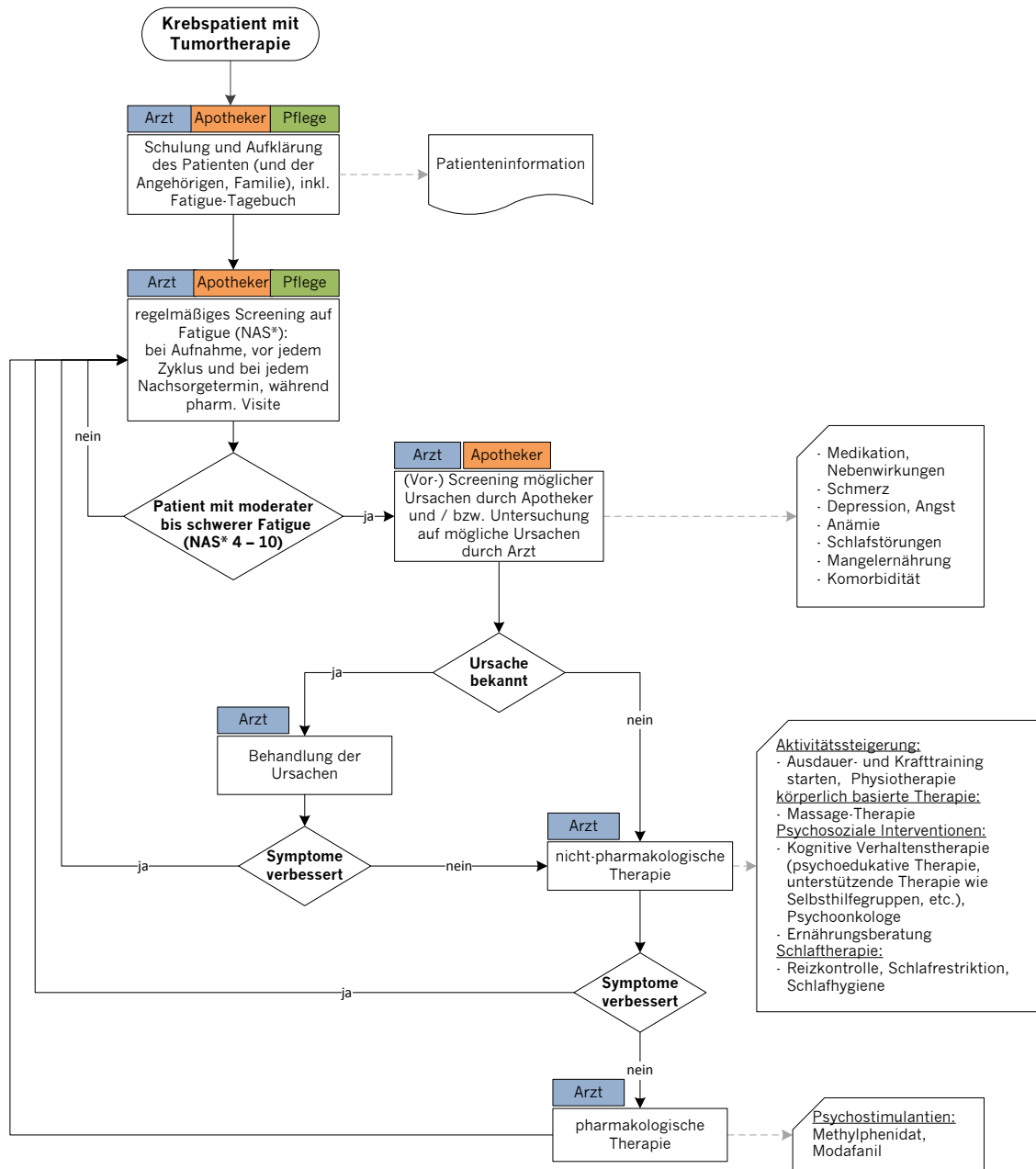
Kontakt in der Apotheke: Kronen-Apotheke Marxen
Kronenweg 82
50389 Wesseling
Sterillabor
Tel.: 02236-94-34-0900

Herausgeber: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
An der Immenburg 4
53121 Bonn

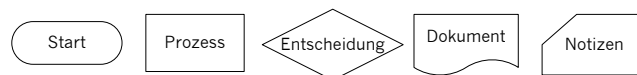
Text und Redaktion: Apotheker André Wilmer
Klinische Pharmazie
Tel.: 0228-73-5229
Fax: 0228-73-9757
E-Mail: a.wilmer@uni-bonn.de

Stand 10/2012

Betreuungsalgorithmus Modul Fatigue



Legende



*NAS = Numerische Analogskala

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue

Fatigue

Evidenzbasierte Therapie

Version vom 24. September 2012

© Klinische Pharmazie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,
vertreten durch Prof. Dr. Ulrich Jaehde und André Wilmer



Klinische Pharmazie



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue II

Einleitung

Fatigue bezeichnet eine quälende, anhaltende, körperliche, emotionale und/oder kognitive Müdigkeit oder Erschöpfung aufgrund einer Krebserkrankung oder deren Therapie, die die Aktivitäten des normalen Alltags und die Lebensqualität des Patienten stark belastet [1,2].

Fatigue ist neben Übelkeit und Erbrechen eine der häufigsten Nebenwirkungen einer Krebstherapie und trat in einem Survey mit 1569 Patienten bei 80 % der Tumorpatienten auf [3]. Andere Untersuchungen ergaben ebenfalls einen Anteil der Tumorpatienten, die unter Fatigue leiden, von 80 bis 90 % [4,5].

Gewöhnlich beginnt die Fatigue drei bis vier Tage nach der ersten Chemotherapie. Die Ursachen und beeinflussenden Faktoren einer Fatigue sind sehr vielfältig und nicht immer klar erkennbar [1,6].

Untersuchung auf Fatigue

Die empfohlene Methode für das Screening auf Fatigue ist die subjektive Bewertung von Müdigkeit und Erschöpfung in den letzten sieben Tagen durch den Patienten auf einer numerischen Analog-Skala (NAS) von 0 bis 10 (mit 0 = keine Fatigue und 10 = schlimmste vorstellbare Fatigue) [2]. Milde Fatigue ist definiert im Bereich von 1 – 3 auf der NAS. Der Bereich 4 – 6 auf der NAS entspricht einer mäßigen und 7 – 10 einer schweren Fatigue.

Bei einer Bewertung der Fatigue auf der NAS im Bereich von 0 – 3 durch den Patienten ist eine Aufklärung und Schulung des Patienten (siehe „Aufklärung und Schulung des Patienten und der Angehörigen“) sowie eine regelmäßige erneute Untersuchung des Patienten auf Fatigue ausreichend. Bewertet der Patient die Fatigue in einem Bereich von 4 – 10 auf der NAS, muss eine weiterführende Untersuchung (siehe „Mögliche Ursachen und beteiligte Faktoren der Fatigue“) und Behandlung stattfinden.

Das Screening auf Fatigue sollte bei Aufnahme des Patienten, vor jedem Zyklus und bei jedem Nachsorgetermin stattfinden.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue III

Mögliche Ursachen und beteiligte Faktoren der Fatigue

Häufig liegen einer Fatigue verschiedene Ursachen zugrunde. Deshalb ist der erste Schritt nach Diagnose einer Fatigue die Untersuchung des Patienten auf mögliche Ursachen und mögliche verstärkend wirkende Faktoren sowie gegebenenfalls die Behandlung dieser. Im Folgenden werden bekannte Ursachen und beteiligte Faktoren einer Fatigue bei Krebspatienten erläutert [2].

Schlafstörungen

Schlafstörungen kommen bei 30 bis 75 % der Krebspatienten vor. Es kann sich um Hypersomnie ebenso wie um Hyposomnie handeln. Auch eine Depression und Schmerzen können Ursache einer Schlafstörung sein [7,8,9].

Bei vorliegenden Schlafstörungen sollte der Patient aufgeklärt und geschult werden. Eine Schlafrestriktion beinhaltet die Begrenzung eines Mittagsschlafs auf maximal eine Stunde und die Begrenzung der gesamten im Bett verbrachten Zeit. Unter Stimuluskontrolle versteht man das Einhalten fester Zeiten für das Zubettgehen und das Aufstehen sowie das konsequente Aufstehen, wenn nach 20 Minuten kein Schlaf eintritt. Die Einhaltung der Schlafhygiene kann ebenfalls eine deutliche Verbesserung bringen. Dazu gehören das Vermeiden von Koffein am Nachmittag und Abend und die Schaffung eines schlaffördernden Umfeldes (z.B. dunkel, ruhig und bequem; siehe auch Schlafhygiene aus: „Schlafstörungen und ihre Behandlungsmethoden - Ratgeber für Patienten“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) auf der Homepage der Charité: www.charite.de/dgsm/rat/hygiene.html) [32,33].

Emotionale Notlage/Verzweiflung, z.B. Depressionen, Angstzustände

Depression ist ein häufiger Begleitfaktor einer Fatigue [10,11,12]. Ob eine Depression eine Fatigue bedingt oder anders herum und ob beide Symptomkomplexe korrelieren oder unabhängig voneinander entstehen, wird wissenschaftlich widersprüchlich diskutiert. Eine diagnostizierte Depression sollte in jedem Fall behandelt werden (siehe aktuelle Leitlinien zur Behandlung der Depression).

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue IV

Schmerz

Die adäquate Behandlung von Schmerzen ist bei Patienten mit Fatigue wie bei jedem Tumorpatienten essentiell. Schmerzen sind häufig Ursache für Schlafstörungen und können so eine Fatigue fördern. Zur Behandlung von krebsbedingten Schmerzen siehe Modul Schmerz.

Anämie

Die therapie- oder tumorassoziierte Anämie ist ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung einer Fatigue. Dementsprechend ist die Behandlung einer Anämie eine der wichtigsten Maßnahmen bei Fatigue. Liegt die Hämoglobin-Konzentration unter 8 g/dL (bzw. 10 g/dL bei herzkranken Patienten), kann sie durch Gabe von Erythropoetin-Präparaten erhöht werden (Standard-Prozedere der onkologischen Station Johanniter Krankenhaus Bonn) [1,34]. Ein aktueller Review zeigte ebenfalls einen positiven Effekt von Erythropoetin gegenüber Placebo und Standardtherapie in der Behandlung von Fatigue [39]. Eine aktuelle Metaanalyse zur Erythropoetin-Behandlung von Krebspatienten und Mortalität beschreibt jedoch eine erhöhte Mortalität und verschlechtertes Gesamtüberleben für Krebspatienten, die mit Erythropoetin behandelt wurden [40]. Die Gabe von Erythropoetin sollte deshalb immer nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden und die Hämoglobin-Konzentration sollte 12 g/dL nicht überschreiten.

Ernährungsstatus

Der Ernährungsstatus jedes Patienten mit Fatigue sollte in Hinblick auf Gewichtsgewinn und -verlust, Veränderungen in der Kalorienaufnahme, Behinderungen der Nahrungsaufnahme und Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewichte untersucht werden. Durch Verbesserung des Ernährungszustandes kann häufig auch die Fatigue gemildert werden. Faktoren, die die Nahrungsaufnahme behindern können, sind beispielsweise Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Mucositis, Kachexie, Appetitlosigkeit und die Lokalisation des Tumors. Auch durch Behebung einer Imbalanz in den Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumblutspiegeln kann die Fatigue-Symptomatik verbessert werden [2].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue V

Mangelnde körperliche Aktivität

Der funktionelle Status von Patienten mit moderater bis schwerer Fatigue sollte mit Augenmerk auf Änderungen in den alltäglichen Betätigungen und Aktivitäten abgefragt werden. Tumorpatienten mit Fatigue sollten außerdem nach der Fähigkeit zur Bewältigung alltäglicher Aufgaben und zur Teilnahme an Bewegungsprogrammen sowie deren Umfang befragt werden. Dies ist wichtig zur Aufstellung eines Behandlungsplans, welcher körperliche Aktivitäten und Übungen, d.h. ein angepasstes körperliches Training, einschließt. Es konnte gezeigt werden, dass körperliche Betätigung den Grad einer Fatigue senken kann (siehe auch Abschnitt Nicht-pharmakologische Therapie) [13,14].

Nebenwirkungen/Interaktionen von Komedikation

Einige Arzneimittel oder bestimmte Interaktionen von Arzneimittelkombinationen können eine Fatigue-Symptomatik verschlimmern. So können beispielsweise Betablocker zu einer Bradykardie und so indirekt zu einer Fatigue führen. Auch Kombinationen von Narkotika, Antidepressiva, Antiemetika oder Antihistaminika können zu Müdigkeit und Schläfrigkeit führen und eine Fatigue verstärken. In bestimmten Fällen kann eine Anpassung von Medikation und Dosierung angezeigt sein, um die Symptome einer Fatigue zu mildern [2].

Alkoholabusus

Auf Anzeichen eines Alkoholabusus sollte bei Fatigue-Patienten geachtet werden. Alkohol kann beispielsweise Schlafstörungen verstärken und so zu der Entwicklung einer Fatigue beisteuern.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue VI

Andere Komorbidität

Bestimmte, neben der Krebserkrankung bestehende, Komorbidität können die Symptome einer Fatigue wesentlich verstärken. Die Behandlung der Komorbidität sollte stets optimiert werden. Beispielsweise kann eine nicht ausreichend therapierte Herzinsuffizienz mit Dyspnoe und Angina eine Fatigue verstärken. Die Patienten sollten auf kardiale, pulmonale, renale, gastrointestinale, hepatische, neurologische und endokrine Dysfunktionen (inklusive Hypothyreodismus [15], Hypogonadismus [16] und adrenale Insuffizienz) sowie Infektionen untersucht werden.

Therapie

Wurde eine der oben genannten Ursachen oder verstärkende Faktoren diagnostiziert, steht die Beseitigung bzw. Behandlung dieser im Vordergrund. Verschiedene Therapie-Leitlinien, z.B. zur Behandlung von Tumorschmerzen, Depressionen und Anämie, sind verfügbar. Bei anhaltender Symptomatik werden verschiedene nicht-pharmakologische und pharmakologische Maßnahmen empfohlen. Pharmakologische Maßnahmen sollten nur als Mittel der letzten Wahl gelten [2].

Aufklärung und Schulung des Patienten und der Angehörigen

Die Patienten sollten über die Symptomatik der Fatigue, die Ursachen und unterstützende Maßnahmen aufgeklärt und geschult werden. Die tägliche Selbstkontrolle durch den Patienten, beispielsweise mit einem Fatigue-Tagebuch, kann hilfreich sein [1]. Wichtig ist auch die Einbeziehung der Partner bzw. Familie der Betroffenen, da die physische und emotionale Unterstützung aus dem sozialen Umfeld essentiell für Tumorpatienten mit Fatigue ist [38]. Allgemeine Tipps für den Alltag werden im Folgenden erläutert (weitere Tipps für die Patienten finden sich in der Patienteninformation).

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue VII

- Die Strukturierung und Planung aller Aktivitäten des Alltages erlaubt den effektiven und kraftsparenden Einsatz der persönlichen Energiereserven. Es ist hilfreich, Aktivitäten zu priorisieren und zu verlangsamen bzw. zu verkürzen oder zu delegieren [17,18].
- Mit Hilfe eines Tagebuches können Tageszeiten mit höheren Energiereserven ausfindig gemacht und Aktivitäten entsprechen geplant werden [19].
- Ablenkung und Zerstreuung durch Musik, Spiele oder Lesen können hilfreich sein [20,21].
- Mittagsschlaf sollte auf eine Dauer von unter einer Stunde begrenzt werden. Außerdem sollten feste Schlafzeiten eingehalten werden. Häufiges Ausruhen und Pausen werden in jedem Fall empfohlen.
- Regelmäßige Bewegung in Form von Spaziergängen, Fahrradfahren oder Ähnlichem sind sehr wichtig und wirksam gegen die Müdigkeit und Erschöpfung.
- Mindestens 1 – 1,5 Liter Flüssigkeitsaufnahme pro Tag und häufige kleinere Mahlzeiten mit viel Obst und Gemüse sind Dinge, auf die im Alltag geachtet werden sollte.

Nicht-pharmakologische Therapie

Unter die nicht-pharmakologische Therapie fallen die Aktivitätssteigerung, die physisch-basierte Therapie und die psychosoziale Intervention. Zusätzlich unterstützenden Charakter haben die Ernährungsberatung und die kognitive Verhaltenstherapie bei Schlafstörungen [2].

Es gibt mehrere Reviews zur Durchführbarkeit und Auswirkung der **Steigerung der körperlichen Aktivität** bei Tumorpatienten mit Fatigue [22, 23]. In vielen der darin untersuchten Studien konnte eine Verbesserung der Fatigue-Symptomatik, zum Teil für bestimmte Patientengruppen (v.a. Brust- und Prostatakrebspatienten), durch regelmäßige körperliche Betätigung gezeigt werden. Eine Metaanalyse ergab eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue durch die Durchführung eines Trainingsprogrammes [22]. Für die Häufigkeit und Dauer der körperlichen Betätigung wird ein Bereich von 3 - 5 Stunden pro Woche angegeben [13,14,24-26].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue VIII

Für Zeitpunkt und Intensität des Trainings kann aufgrund der sehr heterogenen Datenlage keine Empfehlung gegeben werden. Körperliches Training sollte immer individuell an das Alter, Geschlecht, Tumorentität und die körperliche Fitness sowie Zustand des Patienten angepasst sein und mit niedriger Intensität und Dauer beginnen und langsam gesteigert werden. Es kann unter professioneller Aufsicht oder je nach individueller Patientensituation auch alleine zu Hause oder in Sportvereinen durchgeführt werden.

Zum Bereich der **physisch-basierten Therapie** gehören Akupunktur und Massagen. Die positive Wirkung von Akupunktur bei Fatigue wurde bisher nur in kleinen Studien gezeigt. Große kontrollierte Studien wären wünschenswert [27,28]. Positive Effekte einer Massagetherapie auf die Fatigue wurden in einem retrospektiven Review gezeigt [29].

Studien zu (kognitiver) Verhaltenstherapie und aufklärenden, schulenden Therapien (psycho-educational) als **psychosoziale Intervention** zeigen positive Effekte bei Tumorpatienten mit Fatigue [30,31]. Zu den Maßnahmen gehört die bereits erwähnte Aufklärung über Fatigue, Selbstmanagement, Bewältigungstechniken und Planung von Aktivitäten. Dem Patient sollen Wege aufgezeigt werden, wie er die Krankheits- und Therapielast besser verarbeiten und reduzieren kann. Die professionelle Unterstützung durch Psychoonkologen ist hier sehr sinnvoll.

Eine **Ernährungsberatung** kann für einzelne Patienten sinnvoll sein, um eine Mangelernährung, resultierend aus Anorexie, Diarrhoe oder Nausea und Emesis, zu mildern und einer Fatigue entgegenzuwirken.

Auf die **Therapie von Schlafstörungen** bei Fatigue wurde bereits im Abschnitt der möglichen Ursachen und beteiligten Faktoren eingegangen.

Pharmakologische Therapie

Die Behandlung von Schmerz, Depression, Anämie und Mangelernährung sowie von Komorbidität wurde im Abschnitt der möglichen Ursachen und beteiligten Faktoren erläutert. In der palliativen Behandlung können zusätzlich Glucocorticoide wie Prednison oder Dexamethason zur Symptomlinderung in Betracht gezogen werden.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue IX

Darüber hinaus gibt es nur wenige symptomatische, medikamentöse Therapiemöglichkeiten, die sich bisher alle noch in der Phase der Erprobung befinden. Es gibt zurzeit kein für die Behandlung der Fatigue zugelassenes Arzneimittel.

Eine Metaanalyse zu zwei randomisierten Studien über **Methylphenidat** bei krebserkrankter Fatigue zeigte eine Überlegenheit von Methylphenidat gegenüber Placebo bei der Besserung der Symptome einer Fatigue bei Tumorpatienten nach durchschnittlich 5 Behandlungswochen. Die Dosierung schwankte zwischen 5 mg nach Bedarf und bis zu 20 mg täglich [34]. Andere Studien konnten jedoch keinen Unterschied zu Placebo feststellen bzw. nur bei Patienten mit schwerer Fatigue und/oder fortgeschrittener Erkrankung [35, 36]. Die neueste Metaanalyse aus dem Jahr 2010 beschreibt einen signifikanten Effekt von Methylphenidat gegenüber Placebo in der Behandlung der Fatigue [39].

Ebenfalls bei Patienten mit schwerer Fatigue konnte ein positiver Effekt von **Modafinil** gezeigt werden. Bei Patienten mit milder bis moderater Fatigue konnte kein Effekt beobachtet werden. Die Dosierung lag bei 100 mg/d Modafinil zu Beginn und wurde nach drei Tagen auf 200 mg/d gesteigert [37]. Modafinil (Vigil®) ist ein Psychoanaleptikum zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit.

Nach Ausschluss anderer Ursachen einer Fatigue und nur nach erfolgloser nicht-pharmakologischer Therapie wird die Erwägung einer Therapie mit Psychostimulantien bei Tumorpatienten mit aktiver Therapie empfohlen [2].

Re-Evaluationsphase

Zu einer effektiven, ganzheitlichen Fatigue-Therapie gehört die regelmäßige Re-Evaluation des Fatigue-Status des Patienten und ggf. die Anpassung der Therapie.

Literatur

- [1] Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. Maligne Erkrankungen. Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung. Band 8. Eschborn: Govi-Verlag; 2006

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue X

- [2] Berger AM et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related Fatigue. Version 1.2011. Verfügbar unter www.nccn.org, letzter Zugriff 15.03.11
- [3] Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S et al. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer* 2008; 16: 791–801
- [4] Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D et al. Evidence Report on the Occurrence, Assessment, and Treatment of Fatigue in Cancer Patients. *Jour. of the Nat. Can. Inst. Monog.* 2004; 32: 40–50.
- [5] Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrowa GR et al. Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *The Oncologist* 2007; 12(Suppl 1): 4–10
- [6] Feyer P, Steingraber M. Fatigue – ein neues therapeutisches Problem in der Onkologie? *Im Focus Onkologie* 2001; 4(7): 59-64
- [7] Savard J, Morin CM. Insomnia in the Context of Cancer: A Review of a Neglected Problem. *J Clin Oncol* 19:895-908
- [8] Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S, Perlis ML, Morrowa GR. Cancer-Related Fatigue and Sleep Disorders. *The Oncologist* 2007;12(suppl 1):35–42
- [9] Palesh OG, Collie K, Batiuchok D, Tilston J, Koopman C, Perlis ML. A longitudinal study of depression, pain, and stress as predictors of sleep disturbance among women with metastatic breast cancer. *Biological Psychology* 2007; 75:37-44
- [10] Hopwood P, Stephens RJ. Depression in Patients With Lung Cancer: Prevalence and Risk Factors Derived From Quality-of-Life Data. *J Clin Oncol* 2000;18:893-903.
- [11] Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg Ø, Kaasa S. Fatigue and Psychiatric Morbidity Among Hodgkin's Disease Survivors. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:91–99
- [12] Visser MRM, Smets EMA. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer* 1998;6:101–108

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue XI

- [13] Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of Physical Activity on the Fatigue and Psychologic Status of Cancer Patients during Chemotherapy. *Cancer* 1999;85:2273–7
- [14] Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, Pickett M, Poniatowski B. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment. *Psycho-Oncology* 2005;14:464–477
- [15] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534
- [16] Strasser F, Palmer JL, Schover LR, Yusuf SW, Pisters K, Vassilopoulou-Sellin R. The Impact of Hypogonadism and Autonomic Dysfunction on Fatigue, Emotional Function, and Sexual Desire in Male Patients With Advanced Cancer. *Cancer* 2006;107:2949–57
- [17] Barsevick AM, Whitmer K, Sweeney C, Nail LM. A Pilot Study Examining Energy Conservation for Cancer Treatment–related Fatigue. *Cancer Nurs.* 2002;25:5:333-41
- [18] Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A Randomized Clinical Trial of Energy Conservation for Patients with Cancer-Related Fatigue. *Cancer* 2004;100:1302–10
- [19] Richardson A, Ream E, Wilson-Barnett J. Fatigue in patients receiving chemotherapy: Patterns of change. *Cancer Nurs.* 1998;21:1:17-30
- [20] Graydon JE, Bubela N, Irvine D, Vincent L. Fatigue-reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs.* 1995;18:1:23-28
- [21] Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *int. J. Nurs. Stud.* 1997;34:1:35-43
- [22] Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006145. DOI: 10.1002/14651858.CD006145.pub2.
- [23] Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-Related Fatigue: A Systematic and Meta-Analytic Review of Non-Pharmacological Therapies for Cancer Patients. *Psychological Bulletin* 2008;134:5:700–741

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue XII

- [24] Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE, Handman M. The group psychotherapy and home-based physical exercise (group hope) trial in cancer survivors: physical fitness and quality of life outcomes. *Psycho-Oncology* 2003;12:357–374
- [25] Drouin JS, Young TJ, Beeler J, Byrne K, Birk TJ, Hryniuk WM et al. Random Control Clinical Trial on the Effects of Aerobic Exercise Training on Erythrocyte Levels During Radiation Treatment for Breast Cancer. *Cancer* 2006;107:2490–5
- [26] Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001;33:5:718-23
- [27] Sood A, Barton DL, Bauer BA, Loprinzi CL. A Critical Review of Complementary Therapies for Cancer-Related Fatigue. *Integr Cancer Ther* 2007;6:1:8-13
- [28] Molassiotis A, Sylt P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: A randomised controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* 2007;15:228-237
- [29] Cassileth BR, Vickers AJ. Massage Therapy for Symptom Control: Outcome Study at a Major Cancer Center. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:244–249
- [30] Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen CAHHVM, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006953. DOI:10.1002/14651858.CD006953.pub2.
- [31] Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue. *Health Psychol.* 2007;26:6:660–667.
- [32] Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T et al. Practice Parameters for the Psychological and Behavioral Treatment of Insomnia: An Update. *An American Academy of Sleep Medicine Report. SLEEP* 2006;29:11:1415-1419

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Fatigue XIII

- [33] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:5:487-504
- [34] Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Pharmacological Treatment of Cancer-Related Fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1155-1166
- [35] Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ et al. Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Long-Acting Methylphenidate for Cancer-Related Fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3673-79
- [36] Butler JM, Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P et al. A Phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007;69:5:1496-1501
- [37] Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M et al. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Clinical Trial of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue Among 631 Patients Receiving Chemotherapy. *Cancer* 2010;116:3513–20
- [38] Given BA, Given CW, Kozachik S. Family Support in Advanced Cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:213-231
- [39] Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD006704
- [40] Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–42

Patienteninformation Modul Fatigue

Chemotherapie und chronische Müdigkeit (Fatigue)

*Tipps zum Umgang mit Müdigkeit und Erschöpfung
während der Krebstherapie*

Patienteninformation
und
Tagebuch

Patienteninformation Modul Fatigue II

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie erhalten im Rahmen Ihrer Behandlung eine Chemotherapie. Diese richtet sich gegen Zellen in Ihrem Körper, die sich häufig teilen und dadurch erneuern. Die Wirkstoffe können nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden. Das führt zu unerwünschten Nebenwirkungen. Eine dieser möglichen Nebenwirkungen wird in der Fachsprache als Fatigue bezeichnet.

Definition der Fatigue

Fatigue bedeutet eine anhaltende, körperliche und/oder geistige Müdigkeit und Erschöpfung, die die Aktivitäten des normalen Alltags und Ihre Lebensqualität stark belasten.

Wie die Definition bereits sagt, handelt es sich hierbei nicht um eine herkömmliche Müdigkeit, die jeder hin und wieder empfindet, sondern um eine sehr ausgeprägte, unübliche Form. Diese steht in keinem Verhältnis zur vorangegangenen körperlichen Belastung und Anstrengung und lässt sich durch Ausruhen und Schlafen nicht beseitigen.

Mögliche Symptome

Die möglichen Symptome sind sehr vielfältig und können sich individuell unterscheiden. Unter anderem treten folgende Symptome häufig auf:

- Müdigkeit
- Schwäche
- Verlust der körperlichen Belastbarkeit
- Lustlosigkeit
- geistige Erschöpfung
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Interessenverlust
- Verlust und Belastung sozialer Kontakte

Patienteninformation Modul Fatigue III

✓ Mögliche Ursachen

Die Fatigue kann aufgrund der Krebserkrankung oder in Folge der Chemotherapie entstehen. Verschiedene Ursachen und beeinflussende Faktoren sind bekannt. Zum Beispiel kann durch die Chemotherapie das blutbildende System im Knochenmark des Körpers gestört sein. So werden nicht ausreichend rote Blutkörperchen für den Sauerstofftransport gebildet. Diese sogenannte Anämie (Blutarmut) kann zu einer starken Müdigkeit und Schwäche führen. Auch intensive Tumor-Therapien wie Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation können den Körper vorübergehend stark schwächen und eine Fatigue auslösen. Weitere Gründe für Müdigkeit können sein:

- Eiweiß- und kalorienarme Ernährung
- Schlafstörungen
- andere Begleiterkrankungen
- Schmerzen
- Muskelabbau durch Bewegungsarmut
- die allgemeine psychische Belastung durch die Krankheit

In manchen Fällen lässt sich aber auch keine direkte Ursache feststellen und es ist nicht genau bekannt, woher die Müdigkeit kommt. Das Auftreten einer Fatigue bedeutet jedoch nicht, dass die Behandlung nicht wirkt oder die Krankheit voranschreitet. Wann, wie lange und wie schlimm Müdigkeit und Erschöpfung auftreten, ist von Mensch zu Mensch und je nach Art der Therapie sehr unterschiedlich. Nach der Behandlung kehren die Kräfte allmählich zurück.

Ihr Arzt wird Sie auf alle möglichen Ursachen einer Fatigue untersuchen und dementsprechend die beste mögliche Therapie für Sie einleiten. Da eine Fatigue sehr subjektiv ist, d.h. nicht objektiv messbar wie z.B. der Blutdruck, ist Ihr Mitwirken bei der ärztlichen Untersuchung sehr wichtig. Die Symptome so genau wie möglich zu beschreiben hilft dem Arzt sehr bei der Diagnosestellung.

Der Arzt wird dann mit Ihnen gemeinsam über die für Sie persönlich beste Therapie beraten.

Im Zweifel sprechen Sie Ihren betreuenden Arzt oder Apotheker an und erläutern Sie mit ihm Ihre Fragen und Bedenken.

Patienteninformation Modul Fatigue IV

✓ Nützliche Informationsquellen im Internet:

Weitere Informationen zum Thema Krebs und Fatigue finden Sie auf der Homepage der **Deutschen Fatigue-Gesellschaft** (www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de). Beispielsweise gibt es dort den kostenlosen Ratgeber „Fitness trotz Fatigue - Bewegung und Sport bei tumorbedingtem Müdigkeitssyndrom“ zum Bestellen oder Herunterladen. Auch die **Deutsche Krebshilfe** (www.krebshilfe.de) stellt Informationsmaterial kostenlos zur Verfügung. Dort finden Sie unter der Reihe „Die blauen Ratgeber“ u.a. Patientenratgeber zu Fatigue, Bewegung und Sport bei Krebs und auch zur Hilfe für Angehörige.

✓ Tipps zum Umgang mit Müdigkeit und Erschöpfung:

Im Folgenden finden Sie einige Vorschläge und Tipps, die Ihnen helfen sollen, Müdigkeit und Erschöpfung vorzubeugen oder diese abzumildern, wenn die Symptome auftreten.

- ✓ Wenn Ihnen aufgrund von Müdigkeit und Erschöpfung nur ein geringer Teil der üblichen Kraftreserven zur Verfügung stehen, ist das Haushalten mit der übrigen Energie sehr wichtig.
- ✓ Es ist sinnvoll, tagsüber regelmäßig Ruhepausen einzuplanen, damit sich der Körper erholen kann. Allerdings sollten Sie einen eventuellen Mittagsschlaf auf maximal eine Stunde begrenzen. So stellen Sie einerseits die körperliche Erholung sicher und verhindern andererseits, dass Sie abends nicht mehr einschlafen können. Ein zu langer Mittagsschlaf kann zur Verstärkung der Müdigkeit und gleichzeitig zu nächtlichen Schlafproblemen führen.
- ✓ Um nachts gut schlafen zu können, ist ein für Sie angenehmes Schlafumfeld wichtig. Dazu gehört ein abgedunkeltes, ruhiges Zimmer mit nicht zu warmer Temperatur. Es ist hilfreich, regelmäßig zu festen Zeiten ins Bett zu gehen und auch wieder aufzustehen. Auch am Wochenende sollten Sie diese gewohnten Zeiten einhalten.

Patienteninformation Modul Fatigue V

- ✓ Planen Sie Ihren Alltag entsprechend Ihren Kräften. Legen Sie wichtige Aufgaben auf Tageszeiten, an denen Sie sich besonders gut fühlen. Versuchen Sie, an den gewohnten Alltagsaktivitäten teilzuhaben, passen Sie sie jedoch an Ihr Befinden an, d.h. verkürzen oder verlangsamen Sie die Abläufe. Überfordern Sie sich und Ihren Körper nicht. Jedoch sollten Sie sich auch nicht unterfordern und jegliche Anstrengung vermeiden. Stattdessen ist es hilfreich, im Rahmen Ihrer Möglichkeiten geistig und körperlich aktiv zu sein.
- ✓ Kontrolliertes und wohl dosiertes körperliches Training hat eine positive Wirkung und lindert Müdigkeit und Erschöpfung. Durch Sport bauen Sie Anspannung und Stress ab und helfen Ihrem Körper so, sich aktiv zu entspannen. Dies beugt u.a. der Entstehung von Schlafstörungen, Übelkeit, Schmerzen und Gereiztheit vor. Informationen zu speziellen Kursen für Krebspatienten im Krankenhaus erhalten Sie von ihrem Arzt.
- ✓ Wichtig ist auch ein offener Umgang mit Angehörigen, Verwandten und Bekannten aus Ihrem Umkreis. Da Müdigkeit und Erschöpfung für andere von außen nicht immer offensichtlich sind, hilft es sehr, Ihren Mitmenschen Ihre persönliche Situation und Ihr Befinden mitzuteilen. So können Angehörige mit Rücksicht und Verständnis reagieren und Sie im Alltag unterstützen. Lassen Sie sich ruhig bei alltäglichen Arbeiten von Verwandten und Freunden helfen. Vielleicht können Sie manche Tätigkeiten auch kräfteschonender gestalten und beispielsweise im Sitzen bügeln.
- ✓ Eine ausgewogene und ausreichende Ernährung ist ebenfalls sehr wichtig für den Erhalt der Leistungsfähigkeit. Sie sollten viel trinken und öfters kleinere Portionen über den Tag verteilt essen, anstatt dreimal täglich eine große Portion zu sich zu nehmen. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Pfleger nach der Möglichkeit einer Ernährungsberatung im Krankenhaus.

Auf der nächsten Seite haben wir die wichtigsten Tipps noch einmal für Sie übersichtlich zusammen gestellt.



Vorbeugung und Therapie

Vorbeugende und therapeutische Maßnahmen	Anmerkungen
Ruhren Sie sich häufig aus.	
Versuchen Sie, feste Schlafzeiten einzuhalten und einen eventuellen Mittagsschlaf auf maximal eine Stunde zu begrenzen.	
Sorgen Sie bei Schlafstörungen für absolute Ruhe.	Ein dunkles und bequemes Umfeld ist schlaffördernd.
Machen Sie Entspannungsübungen oder autogenes Training.	
Geben Sie gewohnte Aktivitäten nicht auf, sondern verlangsamen und verkürzen Sie diese und passen Sie sie Ihren Kräften an.	
Teilen Sie sich Ihre Kräfte ein. Planen Sie Ihren Tag im Voraus und legen Sie wichtige Arbeiten auf aktive Zeiten.	Mit Hilfe eines Tagebuches können Sie sich beobachten und notieren, zu welchen Tageszeiten Sie sich am kräftigsten fühlen. (siehe nächste Seite)
Stellen Sie sich ein regelmäßiges Bewegungsprogramm auf und versuchen Sie, dieses einzuhalten.	Akzeptieren Sie Ihre Grenzen, unterfordern Sie sich aber auch nicht.
Überlassen Sie Haushaltspflichten anderen Familienmitgliedern und Freunden.	Überfordern Sie sich nicht. Bewahren Sie sich Ihr Recht darauf, sich eine (vorübergehende) Entlastung vom Alltag zuzugestehen und nehmen Sie Hilfe in Anspruch.
Achten Sie auf Ihre Ernährung und trinken Sie wenigstens 1 bis 1,5 Liter Flüssigkeit pro Tag.	Häufiger kleine Mahlzeiten einnehmen, viel Obst und Gemüse
Versuchen Sie, durch Ablenkung und positive Stimmung Ihr Leben zu gestalten.	

Patienteninformation Modul Fatigue VII

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bitte vermerken Sie in unten stehender Tabelle in den eckigen Klammern zu welcher Uhrzeit Sie eine Tätigkeit als normal, anstrengend oder sehr anstrengend empfunden haben. So erhalten Sie eine Übersicht, welche Tageszeiten sich für bestimmte Aktivitäten am besten eignen und können dementsprechend den Tagesablauf nach Ihrem persönlichen Rhythmus planen.

Tätigkeit	Normal	Anstrengend	Sehr anstrengend
Körperpflege			
Duschen	[:]	[:]	[:]
Baden	[:]	[:]	[:]
Haarewaschen	[:]	[:]	[:]
Anziehen	[:]	[:]	[:]
Haushalt			
Wäschewaschen	[:]	[:]	[:]
Bügeln	[:]	[:]	[:]
Aufräumen	[:]	[:]	[:]
Staubsaugen	[:]	[:]	[:]
Staubwischen	[:]	[:]	[:]
Fensterputzen	[:]	[:]	[:]
Kochen	[:]	[:]	[:]
Spülen	[:]	[:]	[:]
Müll wegbringen	[:]	[:]	[:]
Außer Haus			
Autofahren	[:]	[:]	[:]
Einkaufen	[:]	[:]	[:]
Arztbesuche	[:]	[:]	[:]
Behördengänge	[:]	[:]	[:]
Hobbys			
Lesen	[:]	[:]	[:]
Fernsehen	[:]	[:]	[:]
Radio	[:]	[:]	[:]
Sonstiges			
_____	[:]	[:]	[:]
_____	[:]	[:]	[:]
_____	[:]	[:]	[:]
_____	[:]	[:]	[:]
_____	[:]	[:]	[:]

Fatigue-Tagebuch aus Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. Maligne Erkrankungen.

Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung. Band 8. Eschborn: Govi-Verlag; 2006

Patienteninformation Modul Fatigue VIII

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Information weitestgehend auf die Verwendung weiblicher Schreibformen verzichtet, alle entsprechenden Bezeichnungen beinhalten jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

Kontakt

24-Stunden-Notfallnummer des Johanniter-Krankenhauses: Tel.: 0228-543-0

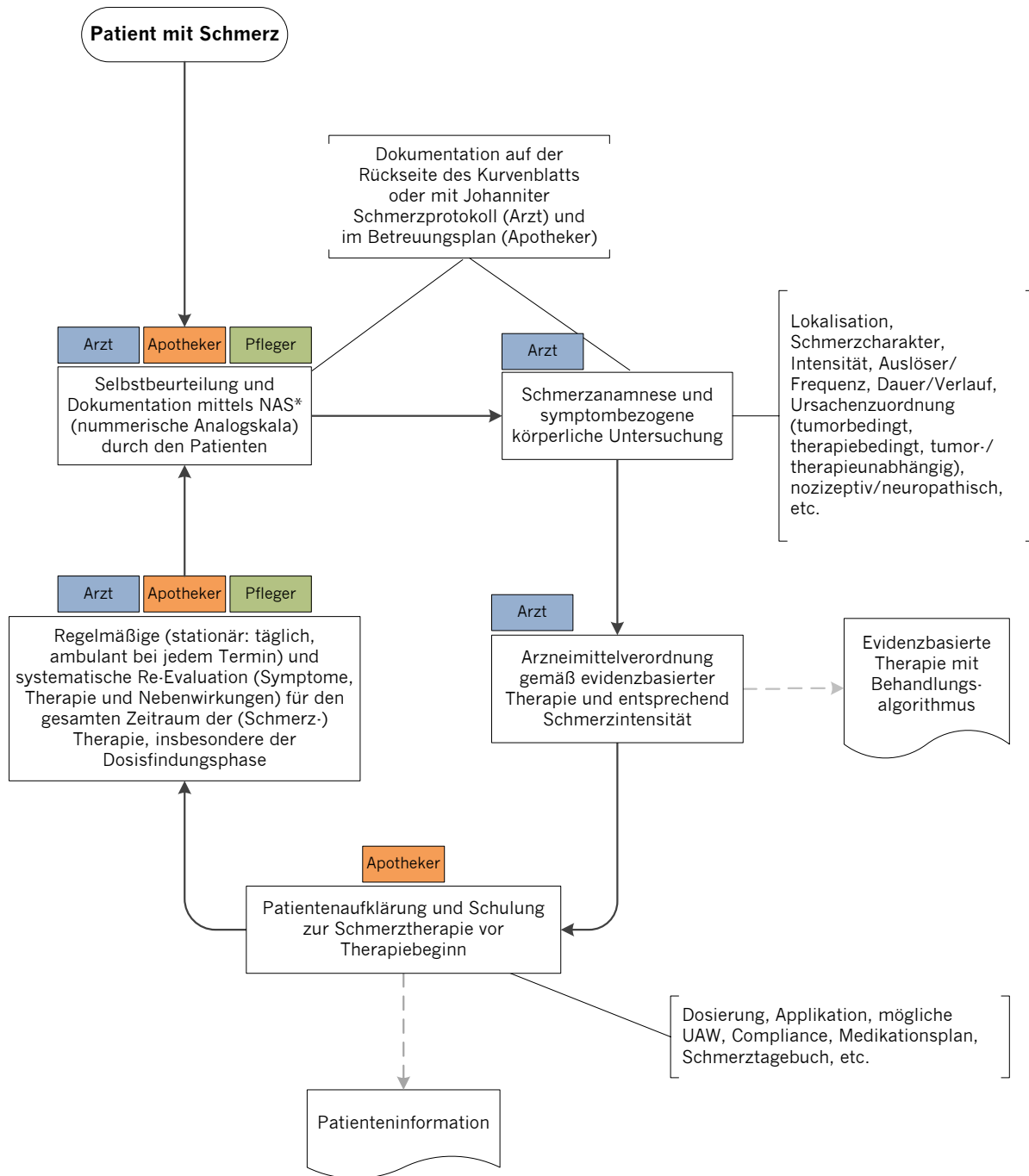
Kontakt in der Apotheke: Kronen-Apotheke Marxen
Kronenweg 82
50389 Wesseling
Sterillabor
Tel.: 02236-94-34-0900

Herausgeber: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Text und Redaktion: Apotheker André Wilmer
Klinische Pharmazie
Tel.: 0228-73-5229
Fax: 0228-73-9757
E-Mail: a.wilmer@uni-bonn.de

Stand 10/2012

Betreuungsalgorithmus Modul Schmerz



Legende



*NAS = Numerische Analogskala

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz

Tumorbedingter Schmerz

Evidenzbasierte Therapie

Version vom 24.09.2012

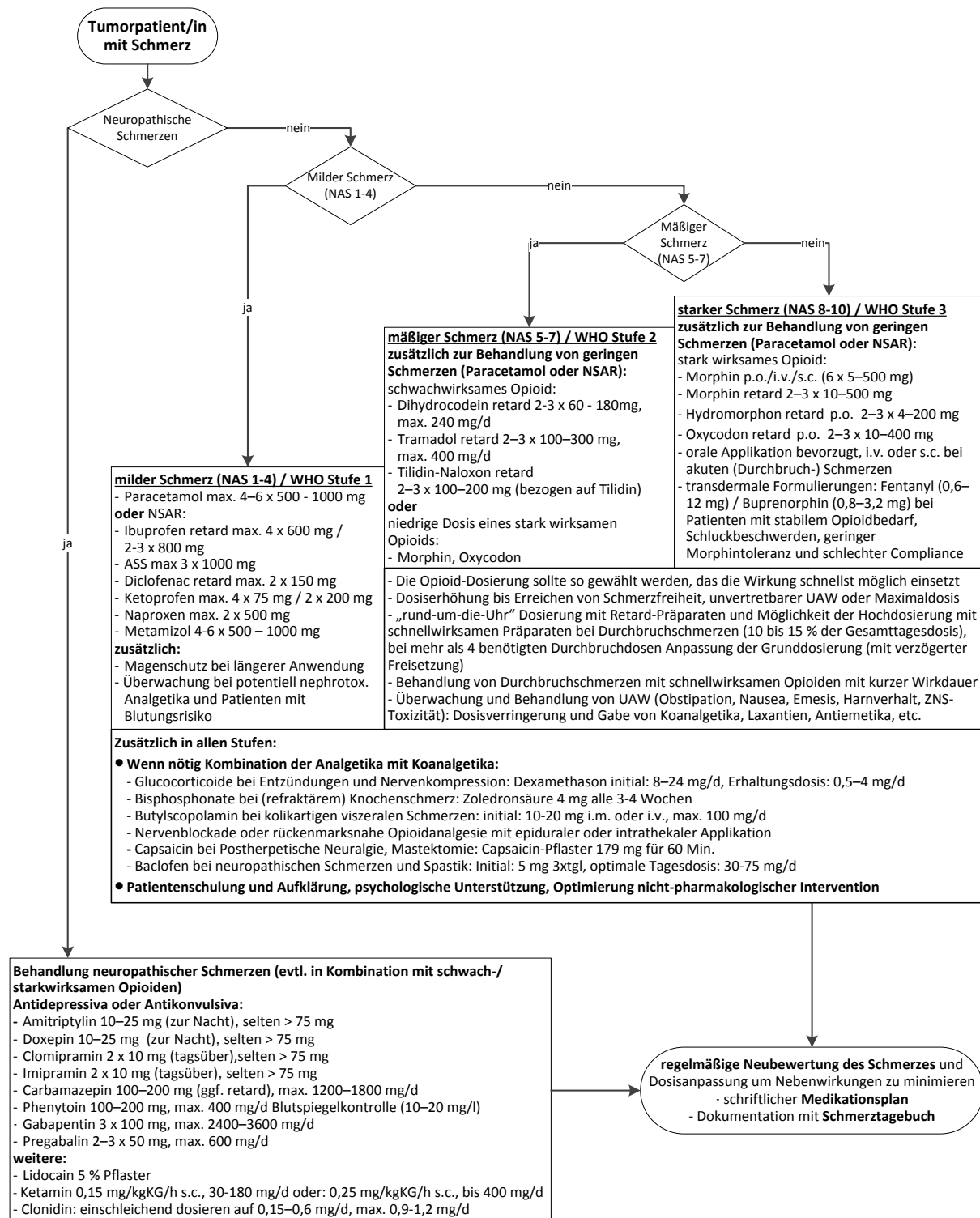
© Klinische Pharmazie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,
vertreten durch André Wilmer und Prof. Dr. Ulrich Jaehde



Klinische Pharmazie



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz II



Legende



Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz III

Einleitung

Die Prävalenz von Schmerz bei Krebspatienten mit aktiver antineoplastischer Behandlung liegt bei 30 bis 50 %. Bei fortgeschrittener Erkrankung liegt der Anteil der Patienten mit Schmerz sogar bei bis zu 70 %. [1] Unbehandelter Schmerz beeinträchtigt sehr stark die Lebensqualität der Patienten und muss umgehend therapiert werden. Schmerz bei Krebspatienten muss in Bezug auf die Therapie unterschieden werden in nozizeptiven (Sensibilisierung peripherer Schmerzrezeptoren durch Schädigung von Haut, Muskeln, Knochen, Eingeweiden [14,15]) und neuropathischen Schmerz (durch Verletzungen von peripheren oder zentralen Nerven, z.B. durch diabetische Neuropathie oder UAW einer Chemotherapie mit Vincristin) [3,4]. In der Onkologie kann Schmerz außerdem in folgende Kategorien unterschieden werden: Tumorbedingte Schmerzen (z.B. Metastasenschmerzen in der Wirbelsäule), therapiebedingte Schmerzen (z.B. Polyneuropathie-Schmerz), tumorassoziierte Schmerzen (z.B. Mukositis), tumor-/therapieunabhängige Schmerzen (z.B. Migräne) [15].

Der etablierte Standard in der Schmerztherapie bei Krebs ist der dreistufige Behandlungs-Algorithmus der WHO [2], in dem die Schmerztherapie schrittweise eskaliert wird. Begonnen wird mit schwächeren Analgetika wie Paracetamol oder NSAR. Bleibt der Schmerz bestehen, kommen dann stufenweise erst schwachwirksame Opioide und dann starke Opioide hinzu, bis der Schmerz optimal unter Kontrolle ist. Das Stufenschema ist auch Grundlage der Handlungsleitlinie Tumorschmerz der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [16]. Dieses starre Schema wird in der modernen Tumorschmerztherapie jedoch kritisch bewertet und eine Umkehr des Stufenschemas mit frühzeitiger Gabe von starkwirksamen Analgetika zur schnellen und effektiven Schmerzreduktion wird diskutiert [15]. Diesen Ansatz verfolgt auch die aktuelle Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zu Tumorschmerzen bei Erwachsenen von 2011 [3] sowie die aktuelle klinische Praxisleitlinie zum Management von Tumorschmerz der European Society of Medical Oncology (ESMO) [5]. Für die medikamentöse Behandlung wird die Schmerzintensität hier in die drei Gruppen milder Schmerz, mäßiger Schmerz und starker Schmerz differenziert.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz IV

Milder Schmerz ist definiert durch einen Wert von 1 bis 4 auf einer numerischen Analogskala (NAS) von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen). Mäßiger Schmerz entspricht den Werten 5 bis 7 und starker Schmerz den Werten 8 bis 10 auf der NAS. Alternativ zur NAS kann auch eine kategorische Skala oder eine piktographische Skala verwendet werden [3]. Entsprechend der Einstufung der Schmerzintensität durch den Patienten wird die Therapie dann direkt mit der entsprechenden Stufe des WHO-Stufenschemas begonnen.

Schmerz-Screening/-Anamnese

Alle Patienten sollten bei jeder Visite bezüglich Schmerzen untersucht werden. Die geeignetste Art Schmerz zu erfassen ist die subjektive Bewertung durch den Patienten selbst, unterstützt durch eine visuelle (VAS) oder numerische Analogskala (NAS). Zusätzlich sollte eine Schmerzanamnese entsprechend dem Allgemeinzustand des Patienten und für eine angemessene Schmerzbehandlung im Hinblick auf die Art des Schmerzes (brennend, stechend, etc.), Beginn und Dauer, Zeitpunkt des Auftretens (in Ruhe, in Bewegung, etc.), Ort, Ausstrahlung, schmerzmildernden oder verstärkenden Faktoren, derzeitiger Schmerzbehandlung, vorhergehenden Schmerztherapien und psychosozialen Faktoren (z.B. Stress, familiäre Unterstützung) durchgeführt werden.

Durch die sorgfältige körperliche Untersuchung und die Betrachtung der Laborwerte sowie der vorhandenen Daten aus bildgebenden Verfahren können dem Schmerz möglicherweise zugrunde liegende Ursachen erkannt und ggf. behandelt werden.

Bei Aufnahme eines neuen Patienten wird das Ergebnis der Schmerzabfrage durch den Aufnahmearzt, die aufnehmende Pflegekraft oder den Apotheker im Aufnahmeformular (Form 85) dokumentiert. Im Verlauf der Therapie geschieht die Dokumentation durch den Stationsarzt/Visite, Dienstarzt, Pflegekraft oder Apotheker im Kurvenblatt F94 auf der Rückseite (siehe Konzept Schmerztherapie im QM-Handbuch des Johanniter-Krankenhauses) [15].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz V

Therapie

Milder Schmerz (NAS 1 – 4) / WHO Stufe 1

Schmerz mit einer Stärke von 1 bis 4 auf der NAS sollte mit nicht-opioiden Analgetika wie NSAR oder Paracetamol behandelt werden [2,3,5]. Empfohlene Arzneimittel und Dosierungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierung von nicht-opioiden Analgetika nach [3,5,14,16]

Analgetikum	Arzneiform und Stärke	Maximaldosierung	Präparatebeispiel
Paracetamol	Tabletten, Suppositorien 250 – 1000 mg	4 x 500–1000 mg/d	Benuron®
Acetylsalicylsäure	Tabletten 500 mg	3 x 1000 mg/d	Aspirin®
Ibuprofen	Tabletten, Suppositorien 200 – 800 mg, Retardpräparate und topische Gele	4 x 600 mg/d oder 3 x 800 mg/d	Imbun®
Diclofenac	Tabletten 12,5 – 75 mg, Retardpräparate 100 – 150 mg, Pflaster	2 x 50–150 mg/d	Voltaren®
Ketoprofen	Tabletten 25 – 75 mg, Retardpräparate 100 – 200 mg	4 x 75 mg/d oder 2 x 200 mg/d	Gabrilin®
Naproxen	Tabletten 250 – 500 mg	2 x 500 mg/d	Dolormin®
Metamizol	Tabletten 500 mg, Tropfen	4–6 x 500–1000 mg/d	Novalgin®

Risikopatienten für Nierenschäden (älter als 60 Jahre, Diabetiker, Multiples Myelom, nephrotoxische Begleitmedikation inklusive Cyclosporin oder Cisplatin) und für Blutungen (Marcumar-Patienten) müssen bei Anwendung eines NSAR sorgfältig überwacht werden (Blutdruck, Serum-Harnstoff, Serum-Kreatinin, INR). Wird Paracetamol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet, müssen die Leberenzymwerte überwacht werden.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz VI

Bei Anwendung von Metamizol muss auf Anzeichen einer Agranulozytose (hohes Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, etc.) geachtet werden und regelmäßig die Lymphozyten überwacht werden. Die zusätzliche Gabe von Antacida, H₂-Antagonisten (Ranitidin, Famotidin), Misoprostol, Omeprazol oder Pantoprazol zum Schutz vor peptischen Ulcera wird bei längerer Anwendung von NSAR empfohlen.

Mäßiger Schmerz (NAS 5 – 7) / WHO Stufe 2

Patienten mit mäßigem Schmerz sollten mit einer Kombination aus Paracetamol oder einem NSAR und einem schwachwirksamen Opioid wie Codein, Dihydrocodein oder Tramadol (siehe Tabelle 2) oder einem starkwirksamen Opioid wie Morphin oder Oxycodon in geringer Dosis behandelt werden. Diese Kombinationen können bis zum Erreichen der jeweiligen Maximaldosen (z.B. 4000 mg Paracetamol, 240 mg Codein) aufdosiert werden.

Tabelle 2: Schwachwirksame Opioide zur Anwendung bei mäßigem Schmerz nach [5,14,15,16]

Opioid	Maximaldosis	Wirkungsdauer	Präparat/Formulierung
Tramadol	2–3 x 100–300 mg/d	(8–)12 h	Tramal®/retard
Tilidin/Naloxon	2–3 x 100–200 mg/d (bezogen auf Tilidin)	8–12 h	Valoron®
Codein	2–3 x 60–180 mg/d	8–12 h	Codi OPT®
Dihydrocodein	2–3 x 60–180 mg/d	8–12 h	DHC-Mundipharma®/retard

Neuere Opioid-Formulierungen wie Präparate mit kontrollierter Freisetzung von Codein, Dihydrocodein, Tramadol oder Morphin und Oxycodon in angemessener Dosierung für mäßigen Schmerz können die Einnahmehäufigkeit senken und somit den Komfort für die Patienten steigern. Zusätzliche Optionen sind niedrig dosiertes transdermales Fentanyl oder Buprenorphin.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz VII

Starker Schmerz (NAS 8 – 10) / WHO Stufe 3

Das Mittel der Wahl zur Schmerzbehandlung bei starkem Schmerz ist Morphin (z.B. Morphin Merck®) [3,5,6]. Die Verabreichungsform (i.v., p.o., s.c.) sollte nach den Bedürfnissen des Patienten ausgerichtet werden, die orale Applikation ist jedoch die bevorzugte Anwendung. Ist ein schneller Wirkungseintritt gefordert und/oder der Patient nicht fähig zu schlucken, bzw. der Gastrointestinaltrakt nicht aktiv, ist eine intravenöse oder subkutane Applikation zu bevorzugen. Die äquivalente intravenöse Dosis entspricht einem Drittel der oralen Dosis.

Alternativen zu Morphin sind Hydromorphon (Palladon®) und Oxycodon (Oxygesic®) oral mit schnellwirksamer oder verzögerter, kontrollierter Freisetzung. Transdermale Applikationsformen von Fentanyl oder Buprenorphin sind nur für Patienten mit stabilem Opioidbedarf geeignet. Sie sind Mittel der Wahl bei Patienten mit Schluckbeschwerden, geringer Morphintoleranz oder schlechter Compliance. Tabelle 3 zeigt eine Auswahl von geeigneten Opioiden zur Behandlung starker Schmerzen.

Tabelle 3: Opiode zur Behandlung starker Schmerzen nach [5,15,16]

Opioid	Dosierung ohne Opioid-Vorbehandlung	Wirkungsdauer	Präparat/Formulierung
Morphin Sulfat p.o.	6 x 5–500 mg/d	4 h	Sevredol®
Morphin Sulfat i.v.	5 – 10 mg/d	4 h	Morphin Hexal®
Oxycodon p.o.	2–3 x 10–400 mg/d	8–12 h (retard)	Oxygesic®
Hydromorphon p.o.	2–3 x 4–200 mg/d	8–12 h (retard)	Palladon®
Fentanyl transdermal	0,6–12 mg/d	48–72 h	Durogesic SMAT®
Fentanyl sublingual	0,2 mg		Actiq®
Buprenorphin sublingual	0,4 mg	6–8 h	Temgesic sublingual®
Buprenorphin i.v.	0,3 – 0,6 mg	6–8 h	Temgesic®
Buprenorphin transdermal	0,8–3,2 mg/d	48–96 h	Transtec PRO®

Dosis abhängig von Tachyphylaxie und Auftreten unvertretbarer UWA (Obstipation, etc.)

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz VIII

Äquivalenzdosierung starker oraler Opioide

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht von Äquivalenzdosierungen für die Änderung der Applikationsform oder Opioidrotation.

Tabelle 4: Äquivalenzdosierungen starker oraler Opioide nach [16]

	Tagesdosis	Beispiel Tagesdosis	Umrechnungsfaktoren von der oralen zu anderen Applikationsformen von Morphin oder zu anderen Opioiden
Morphin	60 mg	3 x 20 mg (retardiert I) 1 x 60 mg (retardiert II)	
Alternativen zur oralen Verabreichungsform von Morphin:			
rektal	60 mg	6 x 10 mg	1 : 1
s.c.	20–30 mg	6 x 3 (–5) mg	2–3 : 1
i.v.	20–30 mg	20–30 mg per Infusion	2–3 : 1
epidural	6 mg	3 x 2 mg	10 : 1
intrathekal	0,6 mg	3 x 0,2 mg	100 : 1
Oxycodon (oral)	30–40 mg	2 x 20 mg (retardiert)	1,5 : 1
Hydromorphon (oral)*	8 mg	2–3 x 4 mg (retardiert)	7,5 : 1
Äquivalenzdosierungen bei alternativen Applikationsformen:			
Buprenorphin sublingual	1,2 mg	3 x 0,4 mg	70–100 : 1
Buprenorphin transdermal	(0,8 –) 1,2 mg	(35–) 52,5 µg/Std. für (48–) 96 Std.	70–100 : 1
Fentanyl transdermal	0,6 mg	25 µg/Std. für 48–72 Std.	100 : 1

*auch zur i.v.- und s.c.-Anwendung (wegen höherer Injektionsrisiken, aber gleicher Wirksamkeit, wird die i.m.-Injektion der Opioide als obsolet angesehen)

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz IX

Anschluss therapie

Wird eine Schmerzkontrolle mit stabiler Opioid-Dosierung erreicht, wird eine orale „rund-um-die-Uhr“ („round the clock“) Therapie mit Morphin-Retardformulierungen (z.B. MST®, MST-Continus®) oder eine konstante transdermale Therapie mit Fentanyl (Durogesic®) empfohlen. [3,5,10] Eine schnellwirksame orale Formulierung des verwendeten Retardpräparats muss für Durchbruchschmerzen im Notfall verfügbar sein (Rescue-Medikation). Die Dosierung der Rescue-Medikation sollte 10-20 % der Gesamttagesdosis betragen. Bei einem Bedarf von mehr als 4 Rescue-Dosierungen pro Tag muss die Grunddosierung des Opioids entsprechend erhöht werden.

Jeder Patient sollte einen schriftlichen Medikationsplan erhalten und über die Wichtigkeit der Einhaltung dieses Plans aufgeklärt werden. Bei Anwendung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) muss der Patient über deren Handhabung aufgeklärt werden. Eine regelmäßige Überprüfung der Schmerzkontrolle muss durchgeführt werden.

Zur Äquivalenzdosis-Bestimmung bei Wechsel der Applikationsform/-Weg oder Opioidrotation siehe [15].

Behandlung von opioid-spezifischen UAW

Häufige Nebenwirkungen einer Opioid-Therapie sind Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, Harnretention, Pruritus und ZNS-Toxizität (Verwirrung, Halluzinationen, etc.). Mit Ausnahme der Obstipation nehmen die meisten Nebenwirkungen einige Tage nach Therapiebeginn stark ab. Eine Opioid-Dosisreduktion durch Einsatz von Co-Analgetika oder alternativen Ansätzen wie Nervenblockade kann in einigen Fällen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) abmildern. Auch ein Wechsel des Opioids oder der Applikationsform kann das Erreichen von Schmerzfreiheit ohne gravierende Nebenwirkungen möglich machen [5]. Weitere Strategien für spezifische opioid-bedingte UAW werden im Folgenden aufgezeigt.

Zur Obstipationsprophylaxe wird Polyethylenglykol (Macrogol) zur oralen Einnahme empfohlen [3]. Bei Erhöhung der Opioid-Dosis muss auch die Dosierung der Laxantien erhöht werden.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz X

Auf ausreichende Flüssigkeits- und Ballaststoffaufnahme und, wenn möglich, Bewegung muss ebenfalls geachtet werden. Bei anhaltender Obstipation müssen weitere Laxantien in Betracht gezogen werden. Ein Stufenschema für die Laxantiengabe ist in Tabelle 5 beschrieben.

Der Gebrauch von Prokinetika wie Metoclopramid 10-20 mg p.o. viermal täglich wird ebenfalls empfohlen. Ein Darmverschluss muss bei anhaltender Obstipation ausgeschlossen werden.

Tabelle 5: Stufenschema Laxantiengabe bei opioidbedingter Obstipation nach [15]

Stufe	Medikation
1	Macrogol 3500 (Movicol®) 1-3(-6) Beutel/Tag + ausreichend Flüssigkeit
2	Macrogol 3500 1-3 Btl./d + Natriumpicosulfat (Laxoberal® 10-15Tr./Tag)
3	Macrogol 3500 1-3 Btl./d + Natriumpicosulfat 10-15 Tr./d + Paraffin (Obstinol mild®)
	falls weiter Defäkationsschwierigkeiten: Bisacodyl (Dulcolax®) supp. oder/und
4	salinisches Klyisma (PractoKlyss®), hoher Einlauf/Milch-Honig-Einlauf, manuelle Ausräumung unter Analgesie

Eine prophylaktische Behandlung von **opioid-induzierter Übelkeit und Erbrechen** wird besonders bei Patienten empfohlen, bei denen diese UAW bereits in der Vergangenheit aufgetreten ist. Ein geeignetes Arzneimittel ist Metoclopramid 10-20 mg p.o. alle 6 Stunden [13]. Ein Serotonin-Antagonist und Dexamethason kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Die Dosierung einzelner Serotonin-Antagonisten ist in Tabelle 6 dargestellt. Eine Behandlung mit Serotonin-Antagonisten muss mit Vorsicht durchgeführt werden, da als UAW eine Obstipation auftreten kann. Bei persistierender Übelkeit und Erbrechen sollte das Opioid gewechselt werden.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz XI

Tabelle 6: Serotonin-Antagonisten zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach [3]

Serotonin-Antagonist	Dosierung	Präparat
Granisetron	2 mg p.o. täglich	Kevatril®
Ondansetron	8 mg p.o. dreimal täglich	Zofran®
Dolasetron	100-200 mg p.o.täglich	Anemet®
Palonosetron	300 µg/kg i.v.	Aloxi®

Tritt ein **Delirium (Verwirrtheit und Halluzinationen)** auf, sollte der Patient auf Ursachen (z.B. Hyperkalzämie, andere psychoaktive Medikation, etc.) untersucht werden. Kann keine mögliche Ursache entdeckt werden, sollte ein Wechsel des Opioids oder der Einsatz von nicht-opioiden-Analgetika zur Reduktion der Opioiddosis in Betracht gezogen werden. Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz von Haloperidol 0,5 - 2 mg p.o. oder i.v. alle 4 – 6 h, Olanzapin 2,5 – 5 mg p.o. oder sublingual alle 6 – 8 h oder Risperidon 0,25 – 0,5 mg ein- bis zweimal täglich [11,12].

Bei Auftritt einer **Sedierung** unter Opioid-Therapie sollten ebenfalls andere Ursachen, wie eine ZNS-Pathologie, andere sedierende Medikation, Hyperkalzämie, Dehydratation, Sepsis oder Hypoxie in Betracht gezogen werden. Wenn möglich sollte die Opioiddosis reduziert werden. Ein Wechsel des Opioids oder der Einsatz von nicht-opioiden-Analgetika zur Reduktion der Opioiddosis sollten in Betracht gezogen werden. Um Spitzen-Konzentrationen zu verhindern, kann eine niedrigere Opioiddosis in höherer Frequenz gegeben werden. Zur medikamentösen Behandlung der Sedierung eignen sich Koffein 100 – 200 mg p.o. alle 6 h, Methylphenidat 5 – 10 mg ein- bis dreimal pro Tag oder Modafinil 100 – 200 mg pro Tag. Die Dosierung von ZNS-stimulierenden Substanzen sollte sich auf den Morgen und den Nachmittag beschränken, um Schlaflosigkeit in der Nacht zu verhindern [3,11].

Zur Behandlung einer versehentlichen schweren Opioid-Überdosierung mit **Atemdepression** kann der kurzwirksame Opioid-Antagonist Naloxon intravenös (Narcanti® Amp. 0,4-2mg i.v., wiederholte Gabe) eingesetzt werden.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz XII

Neuropathische Schmerzen / Persistierender Schmerz

Die klassischen Analgetika wie NSAR und Opioide haben oft nur eine begrenzte Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen. Es wird empfohlen, für diese Indikation sowie bei unbefriedigender Schmerzkontrolle durch Opioide oder unverträglichen UAW von Opioiden zusätzlich Arzneistoffe aus den Klassen der Antidepressiva oder Antikonvulsiva einzusetzen. Geeignete Arzneistoffe und Dosierungen von Antidepressiva und Antikonvulsiva sind in Tabelle 7 aufgeführt [3,5,14-17].

Tabelle 7: Antidepressiva und Antikonvulsiva zur Therapie neuropathischer Schmerzen nach [16]

Arzneistoff	Startdosis / Dosierung	Maximaldosis	Präparatebeispiel
Antidepressiva			
Mit niedriger Dosierung beginnen und je nach Tolerierung durch den Patienten alle 3 – 14 Tage erhöhen			
Amitriptylin	10–25 mg/d (zur Nacht)	selten > 75 mg/d	Saroten®
Doxepin	10–25 mg/d (zur Nacht)	selten > 75 mg/d	Aponal®, Doneurin®
Clomipramin	2 x 10 mg/d (tagsüber)	selten > 75 mg/d	Anafranil®
Imipramin	2 x 10 mg/d (tagsüber)	selten > 75 mg/d	Tofranil®
Antikonvulsiva			
Mit niedriger Dosierung beginnen und je nach Tolerierung durch den Patienten alle 3 – 14 Tage erhöhen			
Gabapentin	3 x 100 mg/d	2400–3600 mg/d	Neurontin®
Phenytoin	100–200 mg/d	400 mg/d, Blutspiegelkontrolle (10–20 mg/l)	Phenhydantol®
Carbamazepin	100–200 mg/d (ggf. retard)	1200–1800 mg/d	Tegretal®
Pregabalin	2–3 x 50 mg/d	600 mg/d	Lyrica®

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz XIII

Koanalgetika

Koanalgetika sind selbst keine Analgetika, können jedoch deren Wirkung verstärken oder ergänzen. Darunter fallen beispielsweise Glucocorticoide bei Entzündungen und Nervenkompression, Bisphosphonate bei Knochenschmerz oder Lokalanästhetika. Als topische Therapie mit einem Lokalanästhetikum eignet sich beispielsweise ein Lidocain-Pflaster. Auch interventionelle Verfahren wie beispielsweise eine Nervenblockade oder rückenmarksnahe Opioidanalgesie mit epiduraler oder intrathekaler Applikation sollten bei persistierenden Schmerzen in Erwägung gezogen werden [3,5,14,15,16]. Einen Überblick über die möglichen Koanalgetika gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Koanalgetika zur unterstützenden Schmerztherapie nach [3,15-17]

Arzneistoff (-Klasse)	Indikation	Dosierung	Präparatebeispiel
Glucocorticoide, v.a. Dexamethason	Entzündungen, Nervenkompression, Organkapseldehnung, Lymphödem, Weichteilinfiltration, Hirndruck	Initial: 8–24 mg/d Erhaltungsdosis: 0,5–4 mg/d	Fortecortin®
Bisphosphonate, z.B. Zoledronsäure	(refraktärer) Knochenschmerz	4 mg alle 3-4 Wochen	Zometa®
Lokalanästhetika, v.a. Lidocain	Neuropathische Schmerzen	Lidocain 5 % Pflaster	Versatis®
Butylscopolamin	kolikartige viszerale Schmerzen	Initial: 10-20 mg i.m. oder i.v. max. 100 mg/d	BS-Ratiopharm®
Capsaicin	Postherpetische Neuralgie, Mastektomie	Capsaicin-Pflaster 179 mg für 60 Min.	Qutenza® 179 mg kutanen Pflaster

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz XIV

Fortsetzung Tabelle 8

Arzneistoff (-Klasse)	Indikation	Dosierung	Präparatebeispiel
Baclofen	Neuropathische Schmerzen, Schmerzen bei Spastik	Initial: 5 mg 3xtgl optimale Tagesdosis: 30-75 mg/d	Baclofen-ratipharm®
Ketamin	Neuropathische Schmerzen, Reduktion der Opioiddosis	0,15 mg/kgKG/h s.c., 30-180 mg/d oder: 0,25 mg/kgKG/h s.c., bis 400 mg/d	Ketanest S®
Clonidin	Neuropathische Schmerzen	Niedrig dosiert einschleichen auf 0,15–0,6 mg/d, max. 0,9-1,2 mg/d	Clonidin-ratiopharm®

Zusätzliche nicht-pharmakologische Maßnahmen

Wenn möglich, sollte Schmerz immer kausal, z.B. durch Entfernung oder Verkleinerung des Tumors durch Operation, Chemo- oder Strahlentherapie, behandelt werden. Zusätzlich sollte immer eine symptomatische Schmerztherapie erfolgen [14]. Neben der pharmakologischen Therapie existieren weitere Maßnahmen, die immer oder nach Bedarf zusätzlich angewendet werden sollten.

Der Erfolg einer Schmerztherapie hängt zu einem großen Teil auch von der psychischen Verfassung des Patienten ab. Patienten werden Schmerzen besser ertragen, wenn sie sich damit auseinandergesetzt haben [14].

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz XV

Deshalb sollte die Behandlung aller Schmerzintensitätsstufen eine psychosoziale Unterstützung und Maßnahmen zur Schulung und Aufklärung des Patienten und den Angehörigen beinhalten. Dazu gehört die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen über die therapeutischen Maßnahmen und wann und mit welchem Erfolg zu rechnen ist sowie die Information, dass es immer noch eine alternative Therapieoption für die Behandlung der Schmerzen gibt. Die Angst vor einer Abhängigkeit durch Opioid-Behandlung sollte dem Patient genommen werden. Er sollte über mögliche UAW und die Wichtigkeit der Einhaltung der Einnahmeintervalle sowie die Charakteristik von Retardpräparaten Bescheid wissen. Die Führung eines Schmerztagebuches durch den Patienten ermöglicht das Nachvollziehen von Verlauf und Erfolg der Schmerztherapie für Arzt, Apotheker und Patient.

Weitere Maßnahmen, die nach Bedarf zusätzlich angewendet werden können, sind physische und kognitive Unterstützung. Zur physischen Unterstützung gehören: Hilfe und Unterstützung im Bett, beim Bad und beim Gehen, Schulung zur Körperhaltung, Physiotherapie, Massagen, Hitze- und Kältetherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Akupunktur und Akupressur sowie Ultraschallstimulation. Zur kognitiven Unterstützung zählen Hypnose, Zerstreuungs- und Entspannungsübungen, aktive Bewältigungsübungen (z.B. Atemübungen), Hilfe bei Priorisierung und Zielsetzung sowie Verlangsamung des Alltags und Beratung und Hilfe bei Stress [3].

Unterstützend kann auch der kostenlose Blaue Ratgeber „Schmerzen bei Krebs“ der Deutschen Krebshilfe (www.krebshilfe.de/blaue-ratgeber.html) eingesetzt werden.

Literatur

- [1] Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353:1695–1700
- [2] Jadad AR, Browman GP. The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management. *JAMA* 1995;274:1870-73
- [3] Swarm R. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Adult cancer pain. Version 2.2011. Verfügbar unter www.nccn.org, letzter Zugriff 03.02.12

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz XVI

- [4] Caraceni A, Weinstein SM. Classification of Cancer Pain Syndromes. *Oncology* 2001;15:1627-1647
- [5] Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22:supp 6:69–77
- [6] Klepstad P, Kaasa S, Skauge M, Borchgrevink PC. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:656–664
- [7] Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley KM. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 1995;61:47-54
- [8] Portenoy RK, Foley KM, Stulman J, Khan E, Adelhardt J, Layman M et al. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. *Pain* 1991;47:13-19
- [9] Stevens RA, Ghazi SM. Routes of Opioid Analgesic Therapy in the Management of Cancer Pain. *Cancer Control* 2000;7:2:132-41
- [10] Hanks GW, de Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HC et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer* 2001;84:5:587–593
- [11] McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J et al. Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *The Journal of Pain* 2003;4:5:231-256
- [12] Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: A review of the empirical literature. *Palliative and Supportive Care* 2005;3:227–238
- [13] Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A Double-Blind, Crossover Study of Controlled-Release Metoclopramide and Placebo for the Chronic Nausea and Dyspepsia of Advanced Cancer. *J Pain Syptom Manage* 2000;19:427–435.

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen Modul Schmerz XVII

- [14] Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. Maligne Erkrankungen. Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung. Band 8. Eschborn: Govi-Verlag; 2006
- [15] Ko YD. Standard zur Schmerztherapie in konservativen Fachabteilungen. Verfahrensanweisung. QM-Handbuch Evangelisch Kliniken Bonn 2009
- [16] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Handlungsleitlinie Tumorschmerzen. Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. Arzneiverordnung in der Praxis 2007; 34: 1
- [17] Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management. The Oncologist 2004;9:571-591

Patienteninformation Modul Schmerz

Tumorbedingter Schmerz

*Tipps zum Umgang mit Schmerzen während der
Krebstherapie*

Patienteninformation
und
Tagebuch

Patienteninformation Modul Schmerz II

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Schmerz ist eine der häufigsten Begleiterscheinungen bei Krebserkrankungen. Im Durchschnitt leiden etwa 50 % aller Krebspatienten an Schmerzen. Die Schmerzen werden oft durch die Erkrankung selbst verursacht. Sie können jedoch auch Folgen der Therapie (z.B. einer Operation oder Bestrahlung) sein oder aber andere, von der Krebserkrankung unabhängige Ursachen haben (z.B. Migräne oder Rückenschmerzen, Muskelverspannungen).

Entstehung chronischer Schmerzen

Schmerz hat unter normalen Umständen die lebensnotwendige Aufgabe, auf Verletzungen aufmerksam zu machen, zu warnen und schlimmere Folgen zu verhindern. Ohne das Empfinden von Schmerz könnten wir nicht überleben. Bei anhaltendem Schmerz geht die Warnfunktion jedoch verloren und das Wohlbefinden, Denken und Handeln wird stark beeinträchtigt.

Wird der Schmerz nicht ausreichend behandelt, kann es außerdem zur Entstehung eines sogenannten Schmerzgedächtnisses kommen. Dabei wird das Nervensystem aufgrund der anhaltenden ständigen Reizung überempfindlich und reagiert danach selbst auf harmlose Reize mit einem Schmerzsignal. Der Schmerz wird so zu einem chronischen Schmerz.

Diese Chronifizierung zu verhindern, den Schmerz zu lindern und Ihnen ein möglichst normales, aktives Leben mit mehr Lebensqualität zu ermöglichen, ist das Ziel der modernen Schmerztherapie.

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Zur Behandlung der Schmerzen stehen dem Arzt verschiedene Medikamente mit verschiedenen Wirkstärken zur Verfügung. Grob kann man sie in drei Hauptgruppen unterteilen: nicht-opioide Schmerzmittel, opioide Schmerzmittel und sogenannte Ko-Analgetika. Nicht-opioide Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Paracetamol werden meist bei milden Schmerzen eingesetzt. Opioide Schmerzmittel werden je nach Wirkstärke bei mäßigen bis starken Schmerzen eingesetzt. Ko-Analgetika unterstützen und verstärken die schmerzlindernde Wirkung der Schmerzmittel und werden oft in Kombination mit den anderen Schmerzmitteln bei starken oder andauernden Schmerzen eingesetzt.

Patienteninformation Modul Schmerz III

Viele Patienten haben Bedenken gegen die Einnahme von Opiaten, da sie eine physische und psychische Abhängigkeit befürchten. Bei einer gezielten, dem Schmerz angepassten Schmerztherapie mit modernen Arzneiformen wie Retard-Tabletten (Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung), wie sie heutzutage praktiziert wird, ist diese Angst jedoch unbegründet und eine Schmerztherapie mit Opiaten gut verträglich.

Eine häufig auftretende Nebenwirkung der Therapie mit opioiden Schmerzmitteln ist die Darmträgheit, bzw. Verstopfung. Ihr Arzt wird Ihnen deshalb im Falle einer Schmerztherapie mit starken Opiaten bei Bedarf ein Abführmittel verabreichen. Sie sollten jedoch auch selber auf Symptome einer Verstopfung achten und den Arzt rechtzeitig informieren.

Ihre aktive Mitarbeit für eine optimale Schmerztherapie

Prinzipiell sollten Sie Schmerzen nie hinnehmen und erdulden. Sie sollten sich auch bei leichten Schmerzen immer an den Arzt oder die Krankenschwester wenden. Da nur Sie allein den Schmerz spüren und Schmerz nicht mit Geräten „messbar“ ist, ist Ihre aktive Mitarbeit sehr wichtig für den Erfolg der Schmerztherapie.

Ihr behandelnder Arzt wird Sie genau untersuchen und zu Ihren Schmerzen befragen, um die bestmögliche Behandlung für Sie sicherzustellen.

Um den Verlauf der Schmerzen und den Erfolg der Behandlung besser verfolgen zu können und um Arzt und Apotheker bei der Schmerztherapie zu unterstützen, ist es hilfreich, das in dieser Broschüre enthaltene Schmerztagebuch täglich auszufüllen. Dabei hilft Ihnen auch die aufgedruckte Schmerzskala, auf der Sie den momentanen Schmerz auf einer Skala zwischen „kein Schmerz“ (0) und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ (10) bestimmen können. Da jeder Mensch Schmerz anders wahrnimmt, ist diese persönliche Einschätzung sehr wichtig für den Erfolg der Schmerztherapie.

Für die optimale Wirkung ist es außerdem sehr wichtig, dass Sie die Medikamente so einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Die Schmerzmittel werden per Tablette, Tropfen oder durch eine Spritze oder Infusion verabreicht. Durch die regelmäßige Einnahme stellen Sie die gleichbleibende schmerzlindernde Wirkung der Schmerzmedikamente sicher.


Bitte sprechen Sie Ihren betreuenden Arzt oder Apotheker an, wenn Sie Fragen und Zweifel haben und unterrichten Sie ihn genau über auftretende Schmerzen oder Nebenwirkungen der Schmerztherapie.

Patienteninformation Modul Schmerz IV

Wenn Sie weitere Literatur zu diesem Thema lesen möchten, empfehlen wir Ihnen die Homepage der Deutschen Schmerzliga (www.schmerzliga.de) sowie der Deutschen Krebshilfe (www.krebshilfe.de). Dort finden Sie weiteres Informationsmaterial speziell zum Thema Schmerz und allgemein zum Thema Krebs.

Schmerztagebuch

Name, Vorname: _____ Woche: _____

		Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
	Datum							
	Schlimmster vorstellbarer Schmerz	10	10	10	10	10	10	10
		9	9	9	9	9	9	9
		8	8	8	8	8	8	8
		7	7	7	7	7	7	7
	Schmerzintensität	6	6	6	6	6	6	6
		5	5	5	5	5	5	5
		4	4	4	4	4	4	4
		3	3	3	3	3	3	3
		2	2	2	2	2	2	2
		1	1	1	1	1	1	1
Kein Schmerz	0	0	0	0	0	0	0	
Stuhlgang	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	
Dauermedikation gegen Schmerzen (Dosierung z.B. 1-0-1)								
Bedarfsmedikation								
Sonstige Beschwerden / Beeinträchtigungen oder Bemerkungen (z.B. Übelkeit)								

Patienteninformation Modul Schmerz VI

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Information weitestgehend auf die Verwendung weiblicher Schreibformen verzichtet, alle entsprechenden Bezeichnungen beinhalten jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

Kontakt

24-Stunden-Notfallnummer des Johanniter-Krankenhauses: Tel.: 0228-543-0

Kontakt in der Apotheke: Kronen-Apotheke Marxen
Kronenweg 82
50389 Wesseling
Sterillabor
Tel.: 02236-94-34-0900

Herausgeber: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Text und Redaktion: Apotheker André Wilmer
Klinische Pharmazie
Tel.: 0228-73-5229
Fax: 0228-73-9757
E-Mail: a.wilmer@uni-bonn.de

Stand 10/2012



Anhang B

Allgemeine Studienunterlagen

Einwilligungserklärung Basiserhebung

Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut

Prof. Dr. U. Jaehde

Klinische Pharmazie

Einwilligungserklärung

Name: _____

Geburtsdatum: _____

 Ansprechpartner:
 André Wilmer
 An der Immenburg 4
 53121 Bonn
 Tel.: 0228-73-5229
 awilmer@uni-bonn.de

Ich erkläre, dass ich die Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung

**Beobachtungsstudie zu Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter
 Arzneimittelereignisse bei onkologischen Patienten mit Chemotherapie**

und diese Einwilligungserklärung in Kopie erhalten habe.

- Ich wurde ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.
- Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angabe von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Krankheitsdaten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Zu diesem Zwecke willige ich ein, dass diese Daten vom wissenschaftlichen Mitarbeiter verschlüsselt und gespeichert werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.**
- Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

_____, den _____

Ort

Datum

Unterschrift

 Name wissenschaftlicher
 Mitarbeiter

 Unterschrift wissenschaftlicher
 Mitarbeiter

Patienteninformation Basiserhebung

Klinische Pharmazie

**Beobachtungsstudie zu Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter
Arzneimittelereignisse
bei onkologischen Patienten**

-Querschnittserhebung-

Patienteninformation

Version vom 18. Januar 2012

Verantwortliche Leiter:

Prof. Dr. Y. Ko, Johanniter-Krankenhaus Bonn (Medizin)

Prof. Dr. U. Jaehde, Klinische Pharmazie, Universität Bonn (Pharmazie)

Projektgruppe:

A. Wilmer, Apotheker, Klinische Pharmazie, Universität Bonn

K. Ruberg, Apotheker, Kronen-Apotheke Marxen, Wesseling

Kontaktadresse

André Wilmer
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Tel.: 0228-73-5229

Fax: 0228-73-9757

E-Mail: awilmer@uni-bonn.de

Patienteninformation Basiserhebung II

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Im Rahmen einer Kooperation der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses und der Universität Bonn möchten wir in einem Projekt die Sicherheit der Arzneimitteltherapie bei Krebspatienten mit Chemotherapie untersuchen.

Dabei sind wir auf Ihre Hilfe angewiesen.

In dem Ihnen vorliegenden Informationsmaterial wird Ihnen das geplante Projekt genau vorgestellt. Es wird beschrieben, welche Überlegungen zur Planung der Studie geführt haben, wie das Projekt ablaufen soll und was eine Teilnahme für Sie als Patient/-in 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 in dieser Information 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 wissenschaftlichen Mitarbeiter anzusprechen.

Wir danken Ihnen im Voraus für Ihr Interesse an unserer Studie.

Prof. Dr. Y. Ko
(Projektleiter)

Prof. Dr. U. Jaehde
(Projektleiter)

Apotheker André Wilmer
(Wiss. Mitarbeiter)

Patienteninformation Basiserhebung III

Hintergründe und Zielsetzung

Sie erhalten im Rahmen Ihrer Behandlung eine Chemotherapie. Diese richtet sich gegen Zellen in Ihrem Körper, die sich häufig teilen und dadurch erneuern. Die Wirkstoffe können nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden. Das führt zu Nebenwirkungen. Einige dieser unerwünschten Wirkungen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, können heutzutage sehr gut mit Medikamenten therapiert werden. Diese Behandlung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen nennt man Supportivtherapie. Um die auftretenden Nebenwirkungen (auch Toxizität genannt) bestmöglich vermeiden oder lindern zu können, ist eine optimale Einstellung der Supportivtherapie und eine umfassende Betreuung und Überwachung der Krebspatienten (d.h. von Ihnen) nötig.

Hinzu kommt, dass vor allem ältere Patienten neben der Krebserkrankung häufig noch an weiteren Erkrankungen leiden (z.B. Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz), für die Medikamente eingenommen werden müssen. Die Kombination aus Chemotherapie, Supportivtherapie und weiteren Medikamenten gegen bestehende Erkrankungen führt zu einer Vielzahl von Medikamenten, die gleichzeitig eingenommen werden müssen. Leider steigt mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente auch das Risiko für das Auftreten von arzneimittelbezogenen Problemen, wie Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder Einnahmefehlern.

Die Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen (Toxizität), die aus arzneimittelbezogenen Problemen entstehen können, haben einen wesentlichen Einfluss auf die Arzneimitteltherapiesicherheit (abgekürzt: AMTS).

Das Bundesministerium für Gesundheit hat im Herbst 2007 einen umfangreichen Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie-sicherheit in Deutschland vorgelegt, welcher 2010 noch einmal aktualisiert wurde und nun kontinuierlich umgesetzt wird. Angelehnt an diesen Aktionsplan führt die Internistische Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn zusammen mit der Universität Bonn ein Projekt zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Krebspatienten mit Chemotherapie durch.

Ziele

In dieser Studie soll der aktuelle Stand der Arzneimitteltherapiesicherheit auf der onkologischen Station und der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses untersucht werden. Deshalb werden in einem gewissen Zeitraum die Häufigkeit und die Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und von arzneimittelbezogenen Problemen bei den teilnehmenden Patienten erfasst.

Patienteninformation Basiserhebung IV

Ablauf des Projekts

Wir möchten Sie herzlich einladen, an dieser Studie teilzunehmen. Im Falle Ihrer Einwilligung wird ein wissenschaftlicher Mitarbeiter der Universität Bonn, der gleichzeitig die Approbation als Apotheker besitzt, in einem etwa 15-minütigen Gespräch im Krankenhaus Ihre Medikation erfassen und Ihnen einige Fragen zu Ihrem Befinden und Ihren Medikamenten stellen. Um Ihren Ernährungszustand abschätzen zu können, werden Ihnen auch Fragen zur derzeitigen Kalorienaufnahme und zu einem evtl. Gewichtsverlust in letzter Zeit gestellt.

Außerdem erhalten Sie insgesamt drei Fragebogen. In einem Fragebogen werden Fragen zu bestimmten, häufig vorkommenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie und zu häufigen Symptomen einer Krebserkrankung gestellt. Das Ausfüllen des Fragebogens nimmt etwa 10 Minuten in Anspruch. Ein weiterer Fragebogen, den wir Sie bitten auszufüllen, fragt Ihre derzeitige Lebensqualität ab und nimmt etwa 5 bis 10 Minuten in Anspruch. Der letzte Fragebogen fragt Ihre Zufriedenheit der Information ab, die Sie zu Ihrer Erkrankung und Therapie erhalten haben. Auch das Ausfüllen dieses Fragebogens dauert etwa 10 Minuten.

Zusätzlich ist im Rahmen dieser Untersuchungen auch geplant, Ihre krankheitsbezogenen Daten aus der Patientenakte zu erheben. Diese Daten sind nötig und wichtig, um evtl. vorhandene arzneimittelbezogene Probleme und Nebenwirkungen zu erkennen sowie richtig und individuell beurteilen zu können. Es handelt sich hierbei um Angaben zu Alter, Geschlecht, Gewicht, Diagnose und Therapie sowie in der Akte vermerkte Nebenwirkungen und Laborwerte von Blutuntersuchungen. Da die Daten nur aus Ihrer Patientenakte erhoben werden, ist keine zusätzliche Untersuchung notwendig.

Die Befragung und das Ausfüllen der Fragebogen finden im Rahmen Ihres geplanten Aufenthalts im Johanniter-Krankenhaus für die Chemotherapie statt. **Es ist also kein zusätzlicher Termin erforderlich.**

Information zum Datenschutz

Die Information, die Sie bisher über dieses Projekt erhalten haben, lässt schon vermuten, dass im Zusammenhang mit diesem Projekt eine Vielzahl von Daten über Ihre Person erfasst werden sollen. Dies geschieht allerdings erst dann, wenn Ihre schriftliche Einwilligung dazu vorliegt.

Zum einen sollen bestimmte, für die Einschätzung und Auswertung notwendige Daten aus Ihrer vom Arzt geführten Patientenakte übertragen werden (z.B. Laborwerte u.ä.). Weiterhin sollen hilfreiche Informationen, die gemeinsam mit Ihnen im Gespräch erörtert werden, gespeichert werden (z.B. Unsicherheiten oder Schwierigkeiten mit der Arzneimitteltherapie). Ebenso sollen Daten gespeichert werden, die speziell zur Auswertung des Projekts benötigt werden. Das sind zum Beispiel die Ergebnisse der Fragebogen.

Patienteninformation Basiserhebung V

Die gewonnenen Daten werden entsprechend der geltenden gesetzlichen Vorschriften **pseudonymisiert**. Das heißt, dass Ihr Name nicht genannt wird (jedem Patienten wird eine Patientennummer zugewiesen) und nur solche persönlichen Daten erhoben werden, mit denen Einzelheiten über Sie oder Ihre Erkrankung nicht mehr oder Ihnen nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft zugeordnet werden könnten.

Sollte der Mitarbeiter bei Ihnen wichtige Probleme entdecken, wird er diese dem Krankenhauspersonal mitteilen, damit Ihre Therapie in Absprache mit Ihrem Arzt überprüft werden kann.

Durch Ihre Teilnahme an der Studie können Sie mithelfen, die Arzneimitteltherapie für Krebspatienten sicherer zu machen. Auf der Grundlage der Ergebnisse wird ein Konzept erarbeitet, um vorhandene Probleme wie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und arzneimittelbezogene Probleme zu vermeiden, bzw. zu reduzieren und die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

Falls Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, bitten wir Sie, die beiliegende Einwilligungserklärung auszufüllen und zu unterschreiben. Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme freiwillig. Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden sollten, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.

Für Ihre Bemühungen und Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen recht herzlich!!!

Projektzentrale

Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
Prof. Dr. Ulrich Jaehde
An der Immenburg 4
53121 Bonn
Tel.: 0228-73-5252
Fax: 0228-73-9757
E-Mail: u.jaehde@uni-bonn.de

Ansprechpartner

André Wilmer
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
An der Immenburg 4
53121 Bonn
Tel.: 0228-73-5229
Fax: 0228-73-9757
E-Mail: awilmer@uni-bonn.de

Einwilligungserklärung Evaluationsstudie

Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut

Prof. Dr. U. Jaehde

Klinische Pharmazie

Einwilligungserklärung

Name: _____

Geburtsdatum: _____

 Ansprechpartner:
 André Wilmer
 An der Immenburg 4
 53121 Bonn
 Tel.: 0228-73-5229
 a.wilmer@uni-bonn.de

Ich erkläre, dass ich die Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung

**Evaluation eines „Best-Practice-Modells“ zum multiprofessionellen
 Medikationsmanagement onkologischer Patienten**

und diese Einwilligungserklärung in Kopie erhalten habe.

- Ich wurde ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.
- Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angabe von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Krankheitsdaten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Zu diesem Zwecke willige ich ein, dass diese Daten vom wissenschaftlichen Mitarbeiter verschlüsselt und gespeichert werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.**
- Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

_____, den _____

Ort

Datum

Unterschrift

 Name wissenschaftlicher
 Mitarbeiter

 Unterschrift wissenschaftlicher
 Mitarbeiter

Patienteninformation Evaluationsstudie

Klinische Pharmazie

**Evaluation eines Best-Practice-Modells
zum multiprofessionellen Medikationsmanagement
onkologischer Patienten**

- Beobachtungsstudie -

Patienteninformation

Version vom 29.10.2012

Verantwortliche Leiter:

Prof. Dr. Y. Ko, Johanniter-Krankenhaus Bonn (Medizin)

Prof. Dr. U. Jaehde, Klinische Pharmazie, Universität Bonn (Pharmazie)

Projektgruppe:

A. Wilmer, Apotheker, Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Dr. K. Ruberg und Dr. A. Tasar, Apotheker, Kronen-Apotheke Marxen, Wesseling

KontaktadresseAndré Wilmer
Pharmazeutisches Institut
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Tel.: 0228-73-5229

Fax: 0228-73-9757

E-Mail: a.wilmer@uni-bonn.de

Patienteninformation Evaluationsstudie II

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Im Rahmen einer Kooperation der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses und der Universität Bonn möchten wir in einem Projekt die Auswirkung einer intensivierten Zusammenarbeit von Ärzten, Apothekern und Pflegekräften auf die Verträglichkeit der Arzneimitteltherapie bei Krebspatienten untersuchen.

Dabei sind wir auf Ihre Hilfe angewiesen.

In dem Ihnen vorliegenden Informationsmaterial wird Ihnen das geplante Projekt genau vorgestellt. Es wird beschrieben, welche Überlegungen zur Planung der Studie geführt haben, wie das Projekt ablaufen soll und was eine Teilnahme für Sie als Patient/-in 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 in dieser Information 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 wissenschaftlichen Mitarbeiter anzusprechen.

Wir danken Ihnen für Ihr Interesse an unserer Studie.

Prof. Dr. Ko
(Projektleiter Medizin)

Prof. Dr. Ulrich Jaehde
(Projektleiter Pharmazie)

Apotheker André Wilmer
(Wiss. Mitarbeiter)

Patienteninformation Evaluationsstudie III

Hintergrund und Zielsetzung

Sie erhalten im Rahmen Ihrer Behandlung eine Chemotherapie. Diese richtet sich gegen Zellen in Ihrem Körper, die sich häufig teilen und dadurch erneuern. Die Wirkstoffe können zumeist nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden. Das führt zu Nebenwirkungen. Einige dieser unerwünschten Wirkungen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, können heutzutage sehr gut mit Medikamenten therapiert werden. Diese Behandlung von Chemotherapiebedingten Nebenwirkungen nennt man **Supportivtherapie** („Supportiv“ bedeutet im eigentlichen Sinne „unterstützend“). Um die auftretenden Nebenwirkungen bestmöglich vermeiden oder lindern zu können, ist eine optimale Einstellung der Supportivtherapie und eine umfassende Betreuung und Überwachung der Krebspatienten (d.h. von Ihnen) nötig.

Hinzu kommt, dass vor allem ältere Patienten neben der Krebserkrankung häufig noch an weiteren Erkrankungen leiden (z.B. Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz), für die Medikamente eingenommen werden müssen. Die Kombination aus Chemotherapie, Supportivtherapie und weiteren Medikamenten gegen bestehende Erkrankungen führt zu einer Vielzahl von Medikamenten, die gleichzeitig eingenommen werden müssen. Leider steigt mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente auch das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder Einnahmefehlern.

Durch die Komplexität der Therapie ist es sinnvoll, dass Ihre gesamte Medikation regelmäßig überprüft wird. Dies geschieht auch jetzt schon standardmäßig in der klinischen Routine. Neu ist der Ansatz eines strukturierten **„Medikationsmanagements“**, das von Ihren Ärzten, Apothekern und Pflegekräften gemeinsam durchgeführt wird und auch eine erweiterte Information, Beratung und Mitarbeit der Patienten beinhaltet. Da noch nicht bekannt ist, ob diese neue Form der Zusammenarbeit auch tatsächlich zu einer besseren Verträglichkeit der Therapie führt, wurde dieses Projekt von der Internistischen Onkologie des Johanniter-Krankenhauses Bonn gemeinsam mit der Universität Bonn konzipiert. Im Rahmen dieser Studie wird also der Nutzen eines fachübergreifenden, strukturierten Medikationsmanagements untersucht.

Was bedeutet das konkret für Sie?

Im Rahmen des Projekts werden Sie und alle anderen teilnehmenden Patienten/-innen gleichmäßig in zwei verschiedene Gruppen, die **Standard- und Intensivbetreuungsgruppe**, aufgeteilt. Die Zuteilung geschieht nach einem reinen Zufallsmechanismus (genannt „Randomisierung“), d.h. weder Sie, noch Arzt, Apotheker oder wissenschaftlicher Mitarbeiter wissen vorher, welcher der beiden Gruppen Sie zugeteilt werden und niemand kann die Zuteilung beeinflussen. Dies geschieht, um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen herzustellen. Die Wahrscheinlichkeit, einer der beiden Gruppen zugeteilt zu werden, liegt bei 50 % (vergleichbar mit einem Münzwurf).

Standardbetreuungsgruppe

Werden Sie per Zufall der Standardbetreuungsgruppe zugeteilt, so wird sich am Ablauf Ihrer Behandlung und Betreuung in der onkologischen Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses im Vergleich zur momentanen Behandlung nichts ändern. Sie werden wie gewohnt von Ihrem Onkologen und den Pflegekräften der Ambulanz nach den neuesten Erkenntnissen der Medizin behandelt und betreut. Wie gewohnt, stehen Ihnen Ärzte und Pflegekräfte jederzeit für Fragen zu Ihrer Erkrankung oder der Therapie zur Verfügung.

Patienteninformation Evaluationsstudie IV

Intensivbetreuungsgruppe

Wenn Sie der Intensivbetreuungsgruppe zugeteilt werden, werden Sie das strukturierte Medikationsmanagement erhalten. Zusätzlich zu Arzt und Pflege werden Sie dabei von einer Apothekerin mit besonderer Erfahrung im Umgang mit Patienten im Krankenhaus betreut. Der Kontakt zur Apothekerin wird über den behandelnden Arzt hergestellt, der Sie auch über die Möglichkeit informiert hat, an diesem Projekt teilzunehmen.

Das Medikationsmanagement besteht aus mehreren Modulen. Alle Patienten erhalten die so genannten **Basismodule**, welche Informationsgespräche zu Ihrer Therapie, die Aufnahme Ihrer gesamten Medikation und die Überprüfung der Arzneimittel hinsichtlich Wechselwirkungen, Dosierungen, Gegenanzeigen und anderen möglichen Problemen umfassen. Außerdem wird ein persönlicher Einnahmeplan mit Hinweisen zur Einnahme der Arzneimittel erstellt. Die Betreuungsgespräche mit der Apothekerin finden während Ihrer regulären Aufenthalte im Krankenhaus statt, z.B. wenn Sie zur Infusion der Medikamente ohnehin dort sind. Die Gespräche können auch per Telefon stattfinden, falls ein persönliches Gespräch vor Ort im Krankenhaus aus terminlichen Gründen nicht möglich ist. Zusätzliche Besuche in der Ambulanz des Johanniter-Krankenhauses aufgrund der Studie sind also auf keinen Fall notwendig.

Treten bei Ihnen Nebenwirkungen, wie z.B. Erbrechen oder Müdigkeit und Erschöpfung, auf oder sind ggf. bestimmte Nebenwirkungen aufgrund der Art Ihrer Chemotherapie wahrscheinlich (z.B. Entzündungen der Mundschleimhaut), so werden bei Ihnen zusätzlich Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Abschwächung genau dieser Nebenwirkungen ergriffen (**Ergänzungsmodule**). Dieses beinhaltet die Aushändigung von schriftlichem Informationsmaterial, Information und Beratung zu vorbeugenden Maßnahmen gegen Nebenwirkungen und die Behandlung der tatsächlich auftretenden Nebenwirkungen.

Ende Ihrer Studienteilnahme

Egal, welcher Gruppe Sie zugeordnet wurden, endet Ihre Teilnahme an dem Projekt nach dem sechsten Zyklus Ihrer verordneten Chemotherapie oder selbstverständlich jederzeit, wenn Sie dies wünschen.

Welche Daten werden von Ihnen erhoben?

Die Information, die Sie bisher über dieses Projekt erhalten haben, lässt schon vermuten, dass im Zusammenhang mit diesem Projekt eine Vielzahl von Daten über Ihre Person erfasst werden sollen. Dies geschieht allerdings erst dann, wenn Ihre schriftliche Einwilligung dazu vorliegt.

Persönliche Daten

Zu Beginn der Studie werden Ihre persönlichen Daten (Alter, Geschlecht und Größe), Angaben zu Diagnose und Therapie, evtl. vorhandenen Begleiterkrankungen und Allergien erfasst. Darüber hinaus sollen bestimmte, für die Einschätzung und Auswertung notwendige Daten aus Ihrer vom Arzt geführten Patientenakte übertragen werden (z.B. Laborwerte). Eine fortlaufende Dokumentation der aktuellen Medikation ist erforderlich, um einen Überblick zu bekommen, wie die Arzneimittel vertragen werden. Wenn Sie der Intensivbetreuungsgruppe zugeordnet wurden, werden weitere Informationen, die gemeinsam mit Ihnen im Gespräch erörtert werden, gespeichert (z.B. Unsicherheiten oder Schwierigkeiten mit der Arzneimitteltherapie).

Patienteninformation Evaluationsstudie V

Fragebogen

Um die bei Ihnen tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen zu erfassen, werden Sie gebeten, den Schweregrad einiger Nebenwirkungen einzustufen. Dies geschieht mit Hilfe eines Fragebogens, den wir Ihnen regelmäßig (etwa 1 x im Monat) zum Ausfüllen aushändigen werden. Zudem werden Sie Fragebogen zu Ihrer Lebensqualität und Zufriedenheit erhalten. Die Bögen können alle jeweils innerhalb von 5 bis 10 Minuten in der Klinik ausgefüllt werden.

Ernährungszustand

Der Ernährungszustand wird ebenfalls anhand eines Fragebogens eingeschätzt, in dem u.a. Gewicht und Körpergröße, Gewichtsveränderungen der letzten Monate, die aktuelle Nahrungszufuhr und die körperliche Leistungsfähigkeit abgefragt werden. Sollte bei Ihnen ein Risiko für eine Mangelernährung festgestellt werden, so kann eine weitere Untersuchung sinnvoll sein. Diese Untersuchung nennt sich Bioelektrische Impedanzanalyse oder kurz BIA. Bei diesem elektrischen Messverfahren wird durch einen schwachen elektrischen Strom, von dem Sie nichts merken werden und der für Sie völlig ungefährlich ist, Ihre Körperzusammensetzung im Bezug auf Fettanteil, Zellanteil und Wasseranteil gemessen (ähnlich einer Körperfettwaage). Für die Messung müssen lediglich für einen kurzen Moment zwei Kontaktelektroden an Ihrem Arm und Bein angebracht werden und die Methode erlaubt eine sehr genaue Erfolgskontrolle der angewendeten Maßnahme zur Gewichtszunahme. Der Fragebogen wird regelmäßig bei den Betreuungsgesprächen von der Apothekerin oder vom Arzt oder einer Ernährungsberaterin ausgefüllt.

Information zum Datenschutz

Die gewonnenen Daten unterliegen den Bestimmungen des Datenschutzes und werden entsprechend der geltenden gesetzlichen Vorschriften pseudonymisiert. Das heißt, dass Ihr Name nicht genannt wird (jedem Patienten wird eine Patientennummer zugewiesen) und nur solche persönlichen Daten erhoben werden, mit denen Einzelheiten über Sie oder Ihre Erkrankung nicht mehr oder Ihnen nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft zugeordnet werden könnten. Die Daten werden außerdem ausschließlich zum Zweck der Durchführung des Projekts erhoben und ausgewertet. Das bedeutet, dass Sie der Verwendung Ihrer Daten für Projektzwecke zustimmen müssen, bevor mit der Dokumentation begonnen wird. Außerdem ist gewährleistet, dass aus Veröffentlichungen der in dem Projekt erhobenen Daten Ihr Name nicht hervorgeht. Die Ergebnisse des Projekts werden anonymisiert veröffentlicht und stehen Ihnen dann selbstverständlich auf Anfrage zur Verfügung. Die Teilnahme an diesem Projekt birgt für Sie keine zusätzlichen Risiken. Im Gegenteil können Sie möglicherweise durch das strukturierte Medikationsmanagement profitieren. In jedem Fall helfen Sie durch Ihre Teilnahme mit, die Arzneimitteltherapie für Krebspatienten in Zukunft sicherer und verträglicher zu machen.

Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme an diesem Projekt freiwillig und Sie haben das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme zurückzutreten. Es entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile in Ihrer Behandlung!

Wenn Sie dieses Informationsmaterial eingehend gelesen haben und Ihre Fragen beantwortet wurden, können Sie frei über die Teilnahme am Projekt entscheiden. Ihre Teilnahme und Ihr Einverständnis mit den erläuterten Bestimmungen zum Datenschutz bestätigen Sie bitte schriftlich mit der beiliegenden **Einwilligungserklärung**.

Patienteninformation Evaluationsstudie VI

Für Ihre Bemühungen und Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen recht herzlich!

Prof. Dr. Y. Ko

Prof. Dr. Ulrich Jaehde

André Wilmer

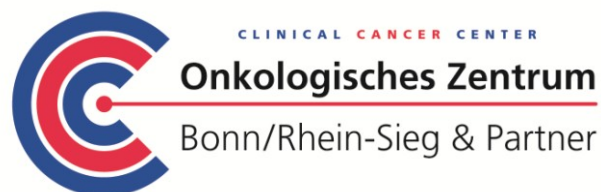
Kontaktadresse:

André Wilmer
Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Tel.: 0228-73-5229

Fax: 0228-73-9757

E-Mail: a.wilmer@uni-bonn.de



Faxformular Evaluationsstudie

Nachname	Vorname	Geburtsdatum
----------	---------	--------------

Patienten-Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	KOF [m ²]	Datum
Diagnose:			Chemotherapie-Regime, Zyklen, aktueller Zyklus:			
Bekannte Arzneimittelallergien / Unverträglichkeiten:						
Alkoholkonsum:			Zigarettenkonsum:			
aktive Module:			Gesprächsanlass:			
<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Fatigue	<input type="checkbox"/> Nausea & Emesis	<input type="checkbox"/> Schmerz	<input type="checkbox"/> Basismodul	<input type="checkbox"/> von Arzt gewünscht	<input type="checkbox"/> von Pflegekraft gewünscht
<input type="checkbox"/> Mukositis	<input type="checkbox"/> Mangelernährung			<input type="checkbox"/> Modul(e): _____	<input type="checkbox"/> _____	

UAW / Symptome	Maßnahme	Datum Kürzel
<input type="checkbox"/> Nausea und Emesis <input type="checkbox"/> Chemotherapie gering, moderat oder hoch emetogen	<input type="checkbox"/> Modulbeginn (siehe Modulblatt) <input type="checkbox"/> Anderes:	
<input type="checkbox"/> Mukositis <input type="checkbox"/> Chemotherapie mit Risiko Grad 3 – 4 Mukositis >10 %	<input type="checkbox"/> Modulbeginn (siehe Modulblatt) <input type="checkbox"/> Anderes:	
<input type="checkbox"/> Fatigue NAS:	<input type="checkbox"/> Modulbeginn (siehe Modulblatt) <input type="checkbox"/> Anderes:	
<input type="checkbox"/> Schmerz NAS:	<input type="checkbox"/> Modulbeginn (siehe Modulblatt) <input type="checkbox"/> Anderes:	
<input type="checkbox"/> Diarrhoe / <input type="checkbox"/> Obstipation		
<input type="checkbox"/>		

* vor Entnahme aus der Patientenakte zu Forschungszwecken/Datenauswertung bitte abschneiden

Faxformular Evaluationsstudie II

Weiteres:

Interaktionen / Individuelle Betreuungsprobleme (ABP)		
Gefundene Interaktion / Problem	Maßnahme / Intervention	Datum Kürzel

FAX-ANTWORT

Bitte an entsprechenden Stellen Kenntnisnahme durch Arzt per Kürzel bestätigen, ggf. durchgeführte Maßnahmen im Freitext ergänzen, und beide Seiten **an die Kronen-Apotheke zurück faxen!**

Fax-Nr.: _____

Anmerkungen / Kommentare / durchgeführte Maßnahmen	DATUM: _____

Anhang C

Fragebogen und Messinstrumente

PRO-CTCAE-Fragebogen

Patienten-Nr.:	Zyklus:	Datum:
----------------	---------	--------



Klinische Pharmazie



PRO-CTCAE: Fragebogen zu Symptomen bei Krebspatienten mit Chemotherapie

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zu häufig vorkommenden Symptomen während einer Krebstherapie selbst, indem Sie die Antwort ankreuzen, die für Sie am besten zutrifft. Bitte beziehen Sie sich bei der Antwort immer auf **die schwerste Ausprägung** des jeweiligen Symptoms **in den letzten 7 Tagen** (gemeint ist nicht der Durchschnittswert).

1. Während der letzten 7 Tage: wie STARK waren Ihre **Schwierigkeiten beim Schlucken** im schlimmsten Fall?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

2. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Mundtrockenheit** im schlimmsten Fall?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

3. Während der letzten 7 Tage: wie STARK hatten Sie **wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals** im schlimmsten Fall?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

4. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals** Sie in ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

5. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG hatten Sie **Schmerzen**?

Nie Selten Gelegentlich Häufig Fast immer

6. Während der letzten 7 Tage: wie STARK waren Ihre **Schmerzen** im schlimmsten Fall?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

7. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **Schmerzen** Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

8. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihr **Appetitmangel** im schlimmsten Fall?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

9. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR hat Ihr **Appetitmangel** Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht Ein wenig Mäßig Ziemlich Sehr

PRO-CTCAE-Fragebogen II

10. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Verstopfung** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG hatten Sie **Durchfall**?

Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG hatten Sie **Übelkeit**?

Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Übelkeit** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Während der letzten 7 Tage: wie HÄUFIG mussten Sie **erbrechen**?

Nie	Selten	Gelegentlich	Häufig	Fast immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihr **Erbrechen** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Während der letzten 7 Tage: wie STARK waren Ihre **Probleme beim Schlafen** (wie z.B. Schwierigkeiten beim Einschlafen, Durchschlafen oder zu frühes Aufwachen) im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **Probleme beim Schlafen** (wie z.B. Schwierigkeiten beim Einschlafen, Durchschlafen oder zu frühes Aufwachen) Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Während der letzten 7 Tage: wie STARK war Ihre **Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie** im schlimmsten Fall?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Während der letzten 7 Tage: wie SEHR haben **Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie** Sie in Ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Patienten-Nr.:	Zyklus:	Datum:
----------------	---------	--------



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.

	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

EQ-5D-Fragebogen**EQ - 5D****Gesundheitsfragebogen****(Deutsche Version)***(German version)*

EQ-5D-Fragebogen II

Patienten-Nr.:	Zyklus:	Datum:
----------------	---------	--------

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

EQ-5D-Fragebogen III

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**

Best
denkbarer
Gesundheitszustand

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Schlechtest
denkbarer
Gesundheitszustand

PS-CaTE-Fragebogen

Patienten-Nr.:	Zyklus:	Datum:
----------------	---------	--------



Klinische Pharmazie



**Fragebogen zur Patientenzufriedenheit
mit der Information zur Krebsbehandlung
(Ver. 1.1 - 03/2006)**

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 **sämtliche** Informationen mit, die Sie bis zum **heutigen Tage** erhalten haben. Datum:

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft eher zu	trifft voll zu
1) Mit der Information, die ich zu meiner Krebsbehandlung insgesamt 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) Man hat mich zufrieden stellend über ergänzende Therapien informiert. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5
5) Über mögliche Wechselwirkungen zwischen meiner Krebsbehandlung und anderen Medikamenten wurde ich zufrieden stellend aufgeklärt.	1	2	3	4	5
6) Die mir vermittelten Informationen zu meiner Krebsbehandlung sind klar und einfach zu verstehen.	1	2	3	4	5

PS-CaTE-Fragebogen II

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft eher zu	trifft voll zu
7) Man hat mich freundlich und respektvoll informiert.	1	2	3	4	5
8) Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu meiner Krebsbehandlung zu stellen.	1	2	3	4	5
9) Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen darüber zu stellen, wie ich mich im Falle auftretender Nebenwirkungen verhalten soll.	1	2	3	4	5
10) Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu ergänzenden Therapien zu stellen. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5
11) Mir stehen ausreichend viele Informations-Quellen zur Verfügung.	1	2	3	4	5
12) Mit der Qualität der Informationsquellen, die mir zur Verfügung stehen, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
13) Man hat mich unvoreingenommen informiert.	1	2	3	4	5
14) Ich fühle mich ausreichend informiert, um Entscheidungen über meine Krebsbehandlung mittreffen zu können.	1	2	3	4	5
15) Ich fühle mich ausreichend informiert, um Entscheidungen zur Behandlung möglicher Nebenwirkungen mittreffen zu können.	1	2	3	4	5
16) Ich fühle mich ausreichend informiert, um Entscheidungen zum Einsatz ergänzender Therapien mittreffen zu können. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5

PS-CaTE-Fragebogen III

Bitte beantworten Sie hier kurz ein paar Fragen zu Ihrem persönlichen Informationsbedarf und den von Ihnen verwendeten Informationsquellen.

1) Woher haben Sie bisher Informationen zu Krebsbehandlungen erhalten?

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

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt/-ärztin | <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"/> Studien-Apotheker/-in |
| <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe | <input type="checkbox"/> Radiologe/-in |
| <input type="checkbox"/> krankenhausinterne Patientenbibliothek | <input type="checkbox"/> Chirurg/-in |
| <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/-ärztin | <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"/> Studien-Apotheker/in |
| <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe | <input type="checkbox"/> Radiologe/-in |
| <input type="checkbox"/> krankenhausinterne Patientenbibliothek | <input type="checkbox"/> Chirurg/-in |
| <input type="checkbox"/> Reformhaus | <input type="checkbox"/> Ich habe keine Information erhalten |

PS-CaTE-Fragebogen IV

3) Ich hatte Fragen bezüglich meiner Krebsbehandlung.

ja

nein

4) Ich hatte Fragen bezüglich ergänzender Therapien. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)

ja

nein

5) Ich möchte an den Entscheidungen im Rahmen meiner Krebsbehandlung beteiligt sein.

trifft auf keinen Fall zu

trifft eher nicht zu

unsicher

trifft eher zu

trifft voll zu

PS-CaTE-Fragebogen V

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) Höchster Ausbildungsabschluss (Zutreffendes bitte ankreuzen):

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

6) Aktueller Beruf (Zutreffendes bitte ankreuzen):

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

PS-CaTE-Fragebogen VI

7) Man hat bei mir **folgende Krebsart** festgestellt: _____

8) Ich weiß seit _____ von meiner Erkrankung.

9) **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 tätigen Onkologen

10) **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 zum Ausfüllen genommen haben.

Sie helfen damit auch anderen Patientinnen und Patienten!

Prof. Dr. U. Jaehde
Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie

Dokumentationsbogen Patientendaten Basiserhebung / Evaluationsstudie

Nachname	Vorname	Geburtsdatum
----------	---------	--------------



Patienten-Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	KOF [m ²]	<input type="checkbox"/> Ambulanz <input type="checkbox"/> Station	Datum
Diagnose:				Chemotherapie-Regime, Zyklen, aktueller Zyklus:			

1. Aktuelle (Begleit-) Erkrankungen und OPs / Probleme in der Vergangenheit (z.B. Thrombosen)

Datum	Diagnose / Problembeschreibung	Datum	Diagnose / Problembeschreibung

Bekannte Arzneimittelallergien / Unverträglichkeiten:

2. GFR (Cockcroft-Gault / MDRD):	Alkoholkonsum:	Zigarettenkonsum:
---	-----------------------	--------------------------

3. Aktuelle Medikation

Abfrage von:

<input type="checkbox"/> Rx-AM	<input type="checkbox"/> NEM	<input type="checkbox"/> besondere Arzneiformen (z.B. Inhalativa, TTS, Augentropfen)
<input type="checkbox"/> OTC-AM	<input type="checkbox"/> pflanzl. AM	<input type="checkbox"/> wöchentl. / monatl. eingenommene AM (z.B. Bisphosphonate)
		<input type="checkbox"/> kürzlich abgesetzte AM (z.B. ASS, Phenprocoumon)

Arzneimittel / Form / Stärke	Datum / Dosierungsintervall, z.B. 1-0-1						
	Dat:						
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							

Anmerkungen:

* vor Entnahme aus der Patientenakte zu Forschungszwecken/Datenauswertung bitte abschneiden

Dokumentationsbogen Patientendaten Basiserhebung / Evaluationsstudie II

Patienten-Nr.	Zyklus	Datum
----------------------	---------------	--------------

aktive Module:		Gesprächsanlass:	
<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Fatigue	<input type="checkbox"/> Basismodul (Modul 1+2)	<input type="checkbox"/> von Arzt gewünscht
<input type="checkbox"/> Nausea & Ermesis	<input type="checkbox"/> Schmerz	<input type="checkbox"/> Modul(e) _____	<input type="checkbox"/> von Pflegekraft gewünscht
<input type="checkbox"/> Mukositis	<input type="checkbox"/> Mangelernährung	_____	_____

Relevante Vital- und Laborparameter			
Puls:	RR:	Körpertemp.:	MDRD/GFR:
AST:	K ⁺ :	Häm:	
ALT:	Na ⁺ :	Leukozyten:	
GGT:	Albumin:	Lymphozyten:	
Ser.- Bilirubin:	CRP:	Thrombozyten:	
Ser.-Kreatinin:	Erythrozyten:	INR:	

Weiteres / Gesprächsinhalt:

Interviewleitfaden Patientenbefragung**Akzeptanzanalyse****Interview-Leitfaden Patienten**

Datum: _____ Patienten-Nr.: _____ Gesprächsbeginn: _____

Darf das Interview aufgenommen werden, um alle Aussagen erfassen zu können?

- Ja Nein

-
- Wie empfanden Sie die Gespräche mit der Apothekerin in der Ambulanz des Johannter-Krankenhauses?
- Wie empfanden Sie die Länge der Gespräche
- War die Anzahl der Gespräche mit der Apothekerin Ihrer Meinung nach
- zu gering, genau richtig, zu groß?
- Wo haben die Gespräche stattgefunden?
- Wie empfanden Sie die Atmosphäre / den Gesprächsort?
- Wie empfanden Sie die Telefongespräche mit der Apothekerin?
- Gab es Dinge, die Sie an den Gesprächen gestört haben?
- Wie empfanden Sie die Betreuung durch die Ärztin während des Projektes?
- Wie empfanden Sie die Betreuung durch die Schwester während des Projektes?
- Wie haben Sie die Betreuung durch Ärztin, Schwester und Apothekerin während des Projektes insgesamt empfunden?
- Woran machen Sie dieses Empfinden fest?

Interviewleitfaden Patientenbefragung II

- Was war für Sie der entscheidende Grund, an diesem Projekt teilzunehmen?
- Welche Fragen und Aspekte zur Ihrer Therapie haben Sie besonders interessiert, empfanden Sie als besonders klärungsbedürftig?
- Waren die Gespräche mit der Apothekerin hilfreich für Sie?
 - Konnten während der Gespräche alle Ihre Fragen beantwortet werden?
- Haben Sie die Patienteninformationen der Broschüren und die Tipps aus den Gesprächen aktiv genutzt?
 - Waren die Tipps und Hilfestellungen in den schriftlichen Patienteninformationen hilfreich für Sie?
 - Welche weiteren Informationen hätten Sie sich gerne gewünscht?
- Fühlen Sie sich im Umgang mit Ihrer Chemotherapie und evtl. auftretenden Nebenwirkungen nach der Projektteilnahme sicherer?
 - Was fehlt Ihnen, um noch sicherer zu werden?
- Welche Einstellung / Erwartungen hatten Sie zu diesem Projekt vor Beginn?
- Welche Einstellung haben Sie zu dem Projekt nach der Teilnahme?
 - Was hat Ihre Einstellung geändert?
- Wie sehen Sie die Rolle der Apothekerin / Ärztin / Schwester in diesem Projekt?
 - Apothekerin:
 - Ärztin:
 - Krankenschwester:

pers. Nutzen

Pers. Einstellung / Erwartungen

Interviewleitfaden Patientenbefragung III

- Was hat Ihnen an dem Projekt / der Betreuung besonders gut gefallen?

- Wo sehen Sie Verbesserungsbedarf für das Projekt?

- Würden Sie sich für die Zukunft eine Betreuung in ähnlicher Art wünschen?

- Wären Sie bereit, für diesen Service / diese Betreuung zu bezahlen?
 - Wenn ja, wie viel?

- Wie hoch ist Ihr Haushaltseinkommen (monatlich oder jährlich) in Euro?
 - brutto netto
 - monatlich: ≤2000 2000-4000 4000-6000 >6000
 - jährlich: ≤20.000 20.000-40.000 40.000-60.000 >60.000

- Wie viele Personen leben in Ihrem Haushalt?

Gesprächsende: _____

Interviewleitfaden Befragung Heilberufe

Akzeptanzanalyse

Interview-Leitfaden Personal

Datum: _____

Gesprächsbeginn: _____

Mit wem wird das Interview durchgeführt?

- Krankenschwester
 Apotheker
 Arzt

Darf das Interview aufgenommen werden, um alle Aussagen erfassen zu können?

- Ja
 Nein

-
- Wie empfanden Sie Ihre Möglichkeiten, die Module in den Qualitätszirkeln selbst mitzugestalten?
- Konnten Sie Ihre eigenen Vorstellungen / Ideen in die Modulentwicklung einbringen?
- Waren die Erläuterungen und die Vorbereitung vor dem Start des Modells ausreichend für Sie?
- Was hat Ihrer Meinung nach für die optimale Vorbereitung gefehlt?
- Wie kommen Sie mit den einzelnen Modulen zurecht?
- Was wäre Ihrer Meinung nach nötig, um im Umgang mit den Modulen sicherer zu werden?
- Haben Sie von sich aus Module initiiert?
- Ja
 Nein, warum nicht?
- Haben Sie den Algorithmus der einzelnen Module genutzt, um den Modulablauf und die Verantwortlichkeiten nachzuvollziehen?
- Ja
 Nein, warum nicht?
- War der Algorithmus hilfreich für Sie in der Durchführung der Module?

Vorbereitung / Implementierung

Durchführung

Interviewleitfaden Befragung Heilberufe II

- Haben Sie die Kurzzusammenfassungen zur evidenzbasierten Therapie der einzelnen Module genutzt?
 - Ja
 - Nein, warum nicht?

- War die evidenzbasierte Zusammenfassung hilfreich für Sie in der Durchführung der Module?

- Haben Sie aus Eigeninitiative Patienteninformations-Broschüren ausgegeben?
 - Ja
 - Nein, warum nicht?

- Wie schätzen Sie den zusätzlichen Zeit- und Arbeitsaufwand für die Ausführung des Modells ein?
 - Wie schätzen Sie den Zeit- und Arbeitsaufwand für die Dokumentation ein?

- Was sehen Sie Ihre Rolle / Hauptverantwortlichkeit in diesem Projekt?
 - Wo sehen Sie die Verantwortlichkeiten der anderen beteiligten Berufsgruppen im Projekt?
 - Arzt:
 - Apotheker:
 - Krankenschwester:

- Wie empfanden Sie die Zusammenarbeit / Kommunikation mit der Ärztin/Apothekerin/Schwester im Rahmen des Modells?
 - Was behindert die Zusammenarbeit / Kommunikation mit den anderen Beteiligten Ihrer Meinung nach?
 - Wie könnte man die Zusammenarbeit / Kommunikation zwischen den einzelnen Beteiligten optimieren?

Durchführung

Rollenverteilung / Teamansatz

Interviewleitfaden Befragung Heilberufe III

- Lässt sich das Modell ihrer Meinung nach gut in den alltäglichen Arbeitsablauf integrieren?
 - Wenn nein, warum nicht?
- Was hat Ihrer Meinung nach noch nicht optimal funktioniert im Ablauf des Modells?
- Welche Probleme sind während der Durchführung der Module aufgetreten?
- Welche weiteren Maßnahmen / Hilfsmittel / strukturellen Veränderungen sind Ihrer Meinung nach nötig, um das Modell erfolgreich durchzuführen?
- Was denken Sie ist nötig, um das Modell auf lange Sicht erfolgreich zu etablieren?

- Wie war Ihre Einstellung zu einem solchen Modell vor der Etablierung?
- Wie ist Ihre Einstellung zu einem solchen Modell nach der Etablierung?
 - Was hat Ihre Einstellung geändert?
- Wie schätzen Sie die Wirkung des Modells auf die Sicherheit, Zufriedenheit, Lebensqualität und Betreuung der Patienten ein?

- Haben Sie noch Fragen, Anregungen oder Ideen zu dem Projekt?

Hindernisse (Barriers)

Pers. Einstellung

Gesprächsende: _____

Anhang D

Ergebnisse

Ergebnisse Basiserhebung

Tab. 8-1: Patienten mit Symptom und jeweiliger PRO-CTCAE-Score in der Basiserhebung (alle Patienten)

Symptom	n	Score 0		Score 1		Score 2		Score 3		Score 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Obstipation	51	30	58,8	13	25,5	2	3,9	4	7,8	2	3,9
Diarrhoe	51	30	58,8	10	19,6	4	7,8	6	11,8	1	2,0
Fatigue	51	4	7,8	10	19,6	16	31,4	16	31,4	5	9,8
Übelkeit und Erbrechen	51	22	43,1	10	19,6	8	15,7	7	13,7	4	7,8
Schmerzen	51	24	47,1	9	17,6	8	15,7	6	11,8	4	7,8
Schlafprobleme	50	13	26,0	15	30,0	12	24,0	5	10,0	5	10,0
Mukositis	51	38	74,5	3	5,9	7	13,7	1	2,0	2	3,9
Appetitlosigkeit	51	23	45,1	9	17,6	8	15,7	6	11,8	5	9,8

Tab. 8-2: Patienten mit Symptom und jeweiliger PRO-CTCAE-Score in der Basiserhebung (Subgruppe der ambulanten Patienten mit soliden Tumoren)

Symptom	n	Score 0		Score 1		Score 2		Score 3		Score 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Obstipation	30	19	63,3	8	26,7	1	3,3	2	6,7	0	0,0
Diarrhoe	30	16	53,3	6	20,0	1	3,3	6	20,0	1	3,3
Fatigue	30	4	13,3	7	23,3	6	20,0	10	33,3	3	10,0
Übelkeit und Erbrechen	30	13	43,3	6	20,0	5	16,7	2	6,7	4	13,3
Schmerzen	30	14	46,7	5	16,7	3	10,0	5	16,7	3	10,0
Schlafprobleme	30	9	30,0	9	30,0	7	23,3	4	13,3	1	3,3
Mukositis	30	25	83,3	1	3,3	3	10,0	0	0,0	1	3,3
Appetitlosigkeit	30	15	50,0	3	10,0	5	16,7	3	10,0	4	13,3

Tab. 8-3: EORTC QLQ-C30 Funktions- und Symptomskalen und Gesamtgesundheitszustand/Lebensqualität aller Patienten der Basiserhebung

QLQ-C30 Dimension	n	Mittelwert	SA	Median	IQA
Funktionsskalen					
Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität	77	56,0	20,8	58,3	25,0
Körperliche Funktionalität	78	69,3	20,7	66,7	33,3
Rollenfunktionalität	78	49,4	33,4	50,0	45,8
Emotionale Funktionalität	77	68,8	26,3	75,0	41,7
Kognitive Funktionalität	78	78,2	25,2	83,3	33,3
Soziale Funktionalität	77	61,0	30,9	66,7	33,3
Symptomskalen					
Fatigue	77	52,6	27,6	55,6	44,5
Übelkeit & Erbrechen	78	16,5	24,5	0,0	33,3
Schmerzen	78	22,9	29,3	8,3	33,3
Dyspnoe	78	33,3	36,0	33,3	66,7
Schlafprobleme	78	37,2	33,5	33,3	66,7
Appetitlosigkeit	78	29,1	36,2	0,0	66,7
Obstipation	78	20,1	31,0	0,0	33,3
Diarrhoe	78	18,0	30,2	0,0	33,3
Finanzielle Probleme	76	21,9	30,6	0,0	33,3

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

Ergebnisse Evaluationsstudie

Tab. 8-4: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 („Ereigniszeitanalyse“)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	22
	2	1,0	ja	0,955	0,044	1	21
	3	1,0	nein			1	20
	4	1,0	nein			1	19
	5	2,0	ja	0,904	0,065	2	18
	6	2,0	nein			2	17
	7	2,0	nein			2	16
	8	2,0	nein			2	15
	9	3,0	ja			3	14
	10	3,0	ja			4	13
	11	3,0	ja	0,723	0,107	5	12
	12	3,0	nein			5	11
	13	3,0	nein			5	10
	14	5,0	nein			5	9
	15	5,0	nein			5	8
	16	5,0	nein			5	7
	17	5,0	nein			5	6
	18	5,0	nein			5	5
	19	5,0	nein			5	4
	20	5,0	nein			5	3
	21	5,0	nein			5	2
	22	5,0	nein			5	1
	23	5,0	nein			5	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensurierung

Fortsetzung Tab. 8-4

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
Kontroll- gruppe	1	1,0	ja			1	23
	2	1,0	ja			2	22
	3	1,0	ja			3	21
	4	1,0	ja			4	20
	5	1,0	ja	0,792	0,083	5	19
	6	1,0	nein			5	18
	7	2,0	ja	0,748	0,089	6	17
	8	2,0	nein			6	16
	9	3,0	nein			6	15
	10	3,0	nein			6	14
	11	4,0	ja	0,694	0,098	7	13
	12	4,0	nein			7	12
	13	5,0	nein			7	11
	14	5,0	nein			7	10
	15	5,0	nein			7	9
	16	5,0	nein			7	8
	17	5,0	nein			7	7
	18	5,0	nein			7	6
	19	5,0	nein			7	5
	20	5,0	nein			7	4
	21	5,0	nein			7	3
	22	5,0	nein			7	2
	23	5,0	nein			7	1
	24	5,0	nein			7	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Tab. 8-5: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 („Ereigniszeitanalyse“)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventions- gruppe	1	0,0	nein			0	23
	2	0,0	nein			0	22
	3	1,0	ja			1	21
	4	1,0	ja	0,909	0,061	2	20
	5	1,0	nein			2	19
	6	2,0	nein			2	18
	7	2,0	nein			2	17
	8	2,0	nein			2	16
	9	3,0	ja	0,852	0,080	3	15
	10	3,0	nein			3	14
	11	3,0	nein			3	13
	12	4,0	nein			3	12
	13	4,0	nein			3	11
	14	5,0	nein			3	10
	15	5,0	nein			3	9
	16	5,0	nein			3	8
	17	5,0	nein			3	7
	18	5,0	nein			3	6
	19	5,0	nein			3	5
	20	5,0	nein			3	4
	21	5,0	nein			3	3
	22	5,0	nein			3	2
	23	5,0	nein			3	1
	24	5,0	nein			3	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-5

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
	1	1,0	ja			1	23
	2	1,0	ja			2	22
	3	1,0	ja			3	21
	4	1,0	ja			4	20
	5	1,0	ja	0,792	0,083	5	19
	6	1,0	nein			5	18
	7	1,0	nein			5	17
	8	3,0	nein			5	16
	9	3,0	nein			5	15
	10	4,0	nein			5	14
	11	5,0	nein			5	13
Kontroll- gruppe	12	5,0	nein			5	12
	13	5,0	nein			5	11
	14	5,0	nein			5	10
	15	5,0	nein			5	9
	16	5,0	nein			5	8
	17	5,0	nein			5	7
	18	5,0	nein			5	6
	19	5,0	nein			5	5
	20	5,0	nein			5	4
	21	5,0	nein			5	3
	22	5,0	nein			5	2
	23	5,0	nein			5	1
	24	5,0	nein			5	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Tab. 8-6: Zeit bis zum Auftreten von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 („Ereigniszeitanalyse“)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
	1	0,0	nein			0	21
	2	0,0	nein			0	20
	3	1,0	ja			1	19
	4	1,0	ja	0,900	0,067	2	18
	5	1,0	nein			2	17
	6	2,0	ja			3	16
	7	2,0	ja	0,794	0,092	4	15
	8	2,0	nein			4	14
	9	2,0	nein			4	13
	10	3,0	ja	0,733	0,103	5	12
Interventions- gruppe	11	3,0	nein			5	11
	12	4,0	nein			5	10
	13	5,0	ja			6	9
	14	5,0	ja	0,586	0,124	7	8
	15	5,0	nein			7	7
	16	5,0	nein			7	6
	17	5,0	nein			7	5
	18	5,0	nein			7	4
	19	5,0	nein			7	3
	20	5,0	nein			7	2
	21	5,0	nein			7	1
	22	5,0	nein			7	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-6

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
Kontroll- gruppe	1	1,0	ja			1	19
	2	1,0	ja			2	18
	3	1,0	ja			3	17
	4	1,0	ja	0,800	0,089	4	16
	5	2,0	ja			5	15
	6	2,0	ja	0,700	0,102	6	14
	7	2,0	nein			6	13
	8	3,0	ja	0,646	0,108	7	12
	9	3,0	nein			7	11
	10	3,0	nein			7	10
	11	5,0	nein			7	9
	12	5,0	nein			7	8
	13	5,0	nein			7	7
	14	5,0	nein			7	6
	15	5,0	nein			7	5
	16	5,0	nein			7	4
	17	5,0	nein			7	3
	18	5,0	nein			7	2
	19	5,0	nein			7	1
	20	5,0	nein			7	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Tab. 8-7: Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen des PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 („Ereigniszeitanalyse“)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventions- gruppe	1	0,0	nein			0	17
	2	1,0	ja	0,941	0,057	1	16
	3	1,0	nein			1	15
	4	2,0	ja			2	14
	5	2,0	ja			3	13
	6	2,0	ja	0,753	0,107	4	12
	7	2,0	nein			4	11
	8	2,0	nein			4	10
	9	3,0	nein			4	9
	10	3,0	nein			4	8
	11	4,0	ja			5	7
	12	4,0	ja	0,565	0,141	6	6
	13	4,0	nein			6	5
	14	5,0	nein			6	4
	15	5,0	nein			6	3
	16	5,0	nein			6	2
	17	5,0	nein			6	1
	18	5,0	nein			6	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-7

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
Kontroll- gruppe	1	1,0	ja			1	19
	2	1,0	ja			2	18
	3	1,0	ja			3	17
	4	1,0	ja	0,800	0,089	4	16
	5	1,0	nein			4	15
	6	2,0	ja	0,747	0,098	5	14
	7	2,0	nein			5	13
	8	3,0	ja	0,689	0,106	6	12
	9	3,0	nein			6	11
	10	4,0	ja			7	10
	11	4,0	ja	0,564	0,118	8	9
	12	5,0	nein			8	8
	13	5,0	nein			8	7
	14	5,0	nein			8	6
	15	5,0	nein			8	5
	16	5,0	nein			8	4
	17	5,0	nein			8	3
	18	5,0	nein			8	2
	19	5,0	nein			8	1
	20	5,0	nein			8	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Tab. 8-8: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 („Ereigniszeitanalyse“)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	16
	2	1,0	ja			1	15
	3	1,0	ja			2	14
	4	1,0	ja	0,813	0,098	3	13
	5	2,0	ja			4	12
	6	2,0	ja			5	11
	7	2,0	ja	0,625	0,121	6	10
	8	2,0	nein			6	9
	9	3,0	ja			7	8
	10	3,0	ja	0,486	0,128	8	7
	11	3,0	nein			8	6
	12	4,0	ja			9	5
	13	4,0	ja	0,324	0,127	10	4
	14	5,0	nein			10	3
	15	5,0	nein			10	2
	16	5,0	nein			10	1
	17	5,0	nein			10	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-8

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
Kontroll- gruppe	1	1,0	ja			1	16
	2	1,0	ja			2	15
	3	1,0	ja			3	14
	4	1,0	ja			4	13
	5	1,0	ja			5	12
	6	1,0	ja			6	11
	7	1,0	ja			7	10
	8	1,0	ja	0,529	0,121	8	9
	9	2,0	ja			9	8
	10	2,0	ja	0,412	0,119	10	7
	11	3,0	nein			10	6
	12	5,0	nein			10	5
	13	5,0	nein			10	4
	14	5,0	nein			10	3
	15	5,0	nein			10	2
	16	5,0	nein			10	1
	17	5,0	nein			10	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

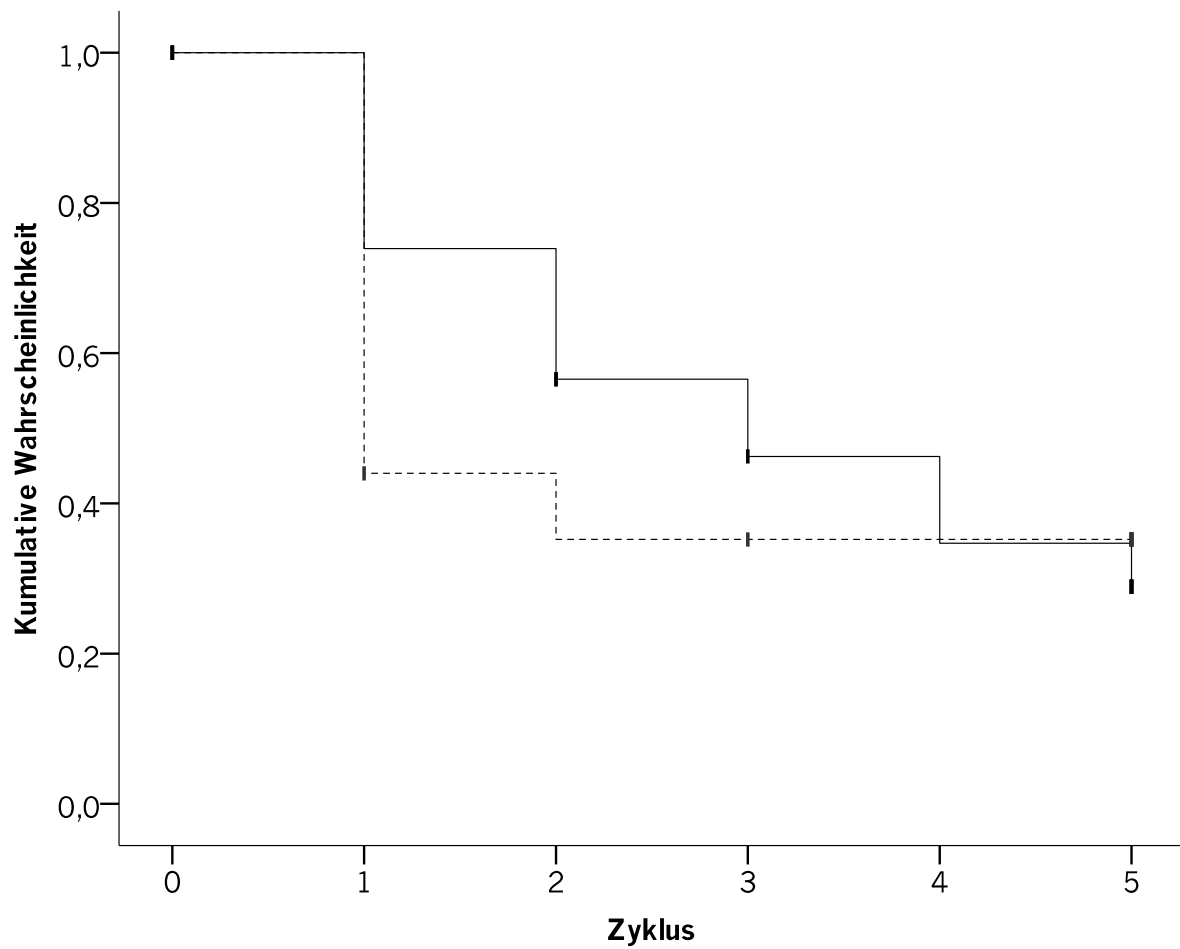


Abb. 8-1: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4; ergänzende Analyse mit allen in die Studie eingeschlossenen Patienten; $p=0,648$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n = 26$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n = 25$)

Tab. 8-9: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 („Ereigniszeitanalyse“); ergänzende Analyse mit allen in die Studie eingeschlossenen Patienten

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
	1	0,0	nein			0	25
	2	0,0	nein			0	24
	3	0,0	nein			0	23
	4	1,0	ja			1	22
	5	1,0	ja			2	21
	6	1,0	ja			3	20
	7	1,0	ja			4	19
	8	1,0	ja			5	18
	9	1,0	ja	0,739	0,092	6	17
	10	2,0	ja			7	16
	11	2,0	ja			8	15
	12	2,0	ja			9	14
Interventions- gruppe	13	2,0	ja	0,565	0,103	10	13
	14	2,0	nein			10	12
	15	2,0	nein			10	11
	16	3,0	ja			11	10
	17	3,0	ja	0,462	0,107	12	9
	18	3,0	nein			12	8
	19	4,0	ja			13	7
	20	4,0	ja	0,347	0,107	14	6
	21	5,0	ja	0,289	0,104	15	5
	22	5,0	nein			15	4
	23	5,0	nein			15	3
	24	5,0	nein			15	2
	25	5,0	nein			15	1
	26	5,0	nein			15	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-9

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
	1	1,0	ja			1	24
	2	1,0	ja			2	23
	3	1,0	ja			3	22
	4	1,0	ja			4	21
	5	1,0	ja			5	20
	6	1,0	ja			6	19
	7	1,0	ja			7	18
	8	1,0	ja			8	17
	9	1,0	ja			9	16
	10	1,0	ja			10	15
	11	1,0	ja			11	14
	12	1,0	ja			12	13
Kontroll- gruppe	13	1,0	ja			13	12
	14	1,0	ja	0,440	0,099	14	11
	15	1,0	nein			14	10
	16	2,0	ja			15	9
	17	2,0	ja	0,352	0,097	16	8
	18	3,0	nein			16	7
	19	5,0	nein			16	6
	20	5,0	nein			16	5
	21	5,0	nein			16	4
	22	5,0	nein			16	3
	23	5,0	nein			16	2
	24	5,0	nein			16	1
	25	5,0	nein			16	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

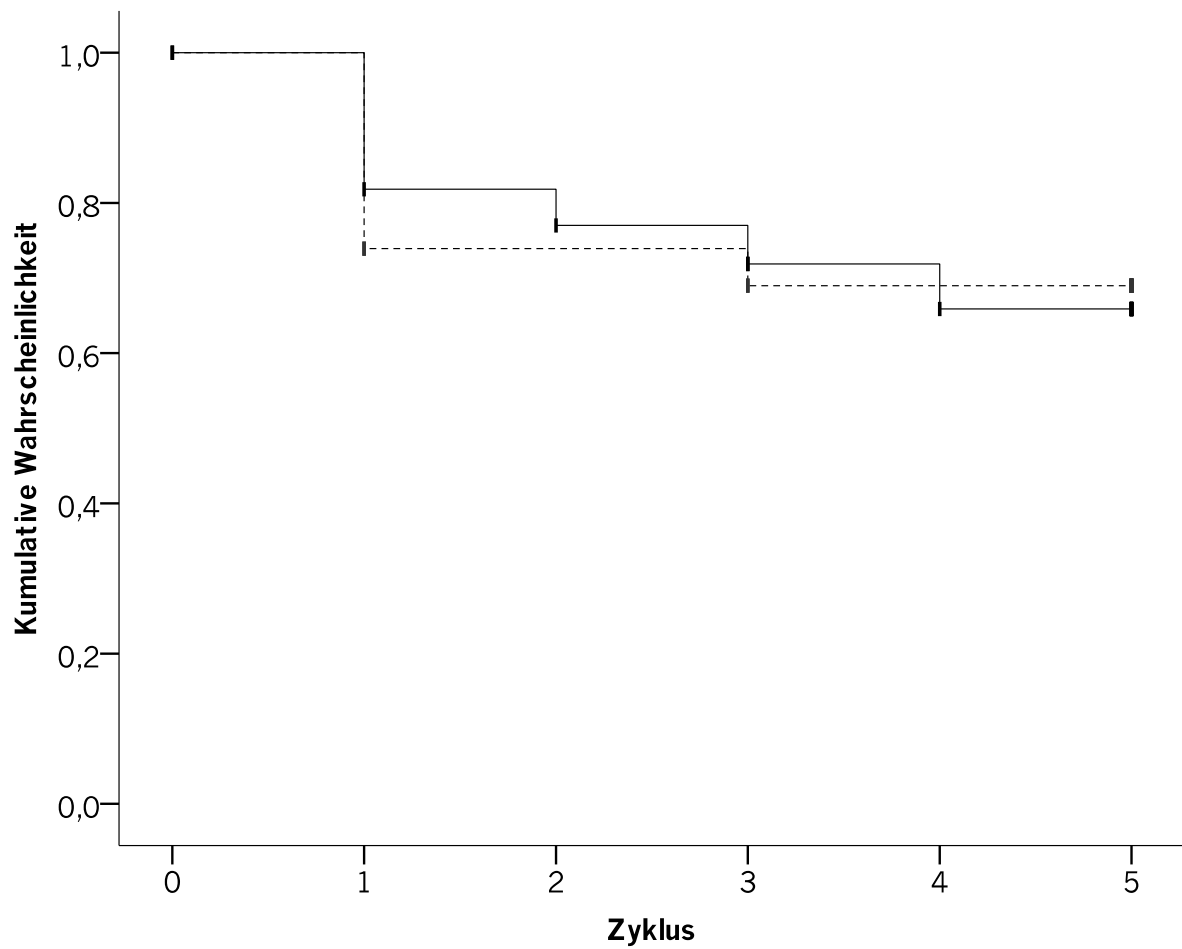


Abb. 8-2: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 unter Einbeziehung von Mundtrockenheit und Schluckbeschwerden; $p=0,963$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=24$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=23$)

Tab. 8-10: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 unter Einbeziehung von Mundtrockenheit und Schluckbeschwerden (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	23
	2	0,0	nein			0	22
	3	1,0	ja			1	21
	4	1,0	ja			2	20
	5	1,0	ja			3	19
	6	1,0	ja	0,818	0,082	4	18
	7	1,0	nein			4	17
	8	2,0	ja	0,770	0,090	5	16
	9	2,0	nein			5	15
	10	3,0	ja	0,719	0,098	6	14
	11	3,0	nein			6	13
	12	3,0	nein			6	12
	13	4,0	ja	0,659	0,106	7	11
	14	4,0	nein			7	10
	15	5,0	nein			7	9
	16	5,0	nein			7	8
	17	5,0	nein			7	7
	18	5,0	nein			7	6
	19	5,0	nein			7	5
	20	5,0	nein			7	4
	21	5,0	nein			7	3
	22	5,0	nein			7	2
	23	5,0	nein			7	1
	24	5,0	nein			7	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-10

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle	
				Schätzung	Standard- fehler			
Kontroll- gruppe	1	1,0	ja			1	22	
	2	1,0	ja			2	21	
	3	1,0	ja			3	20	
	4	1,0	ja			4	19	
	5	1,0	ja			5	18	
	6	1,0	ja		0,739	0,092	6	17
	7	1,0	nein			6	16	
	8	1,0	nein			6	15	
	9	3,0	ja		0,690	0,098	7	14
	10	3,0	nein			7	13	
	11	3,0	nein			7	12	
	12	5,0	nein			7	11	
	13	5,0	nein			7	10	
	14	5,0	nein			7	9	
	15	5,0	nein			7	8	
	16	5,0	nein			7	7	
	17	5,0	nein			7	6	
	18	5,0	nein			7	5	
	19	5,0	nein			7	4	
	20	5,0	nein			7	3	
	21	5,0	nein			7	2	
	22	5,0	nein			7	1	
	23	5,0	nein			7	0	

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

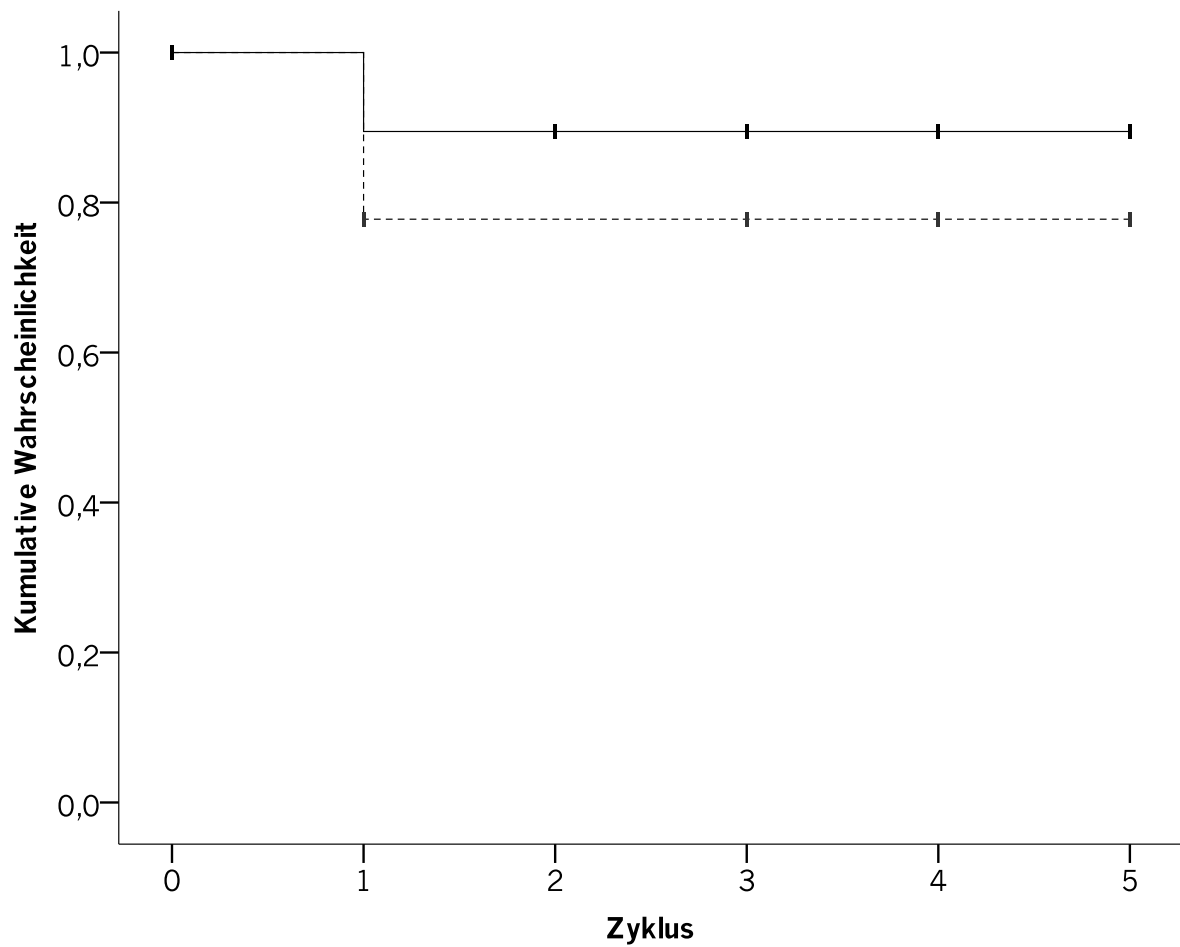


Abb. 8-3: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Patienten mit Risiko für Mukositis $\geq 10\%$; $p=0,341$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=21$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=18$)

Tab. 8-11: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Patienten mit Risiko für Mukositis $\geq 10\%$ (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	20
	2	0,0	nein			0	19
	3	1,0	ja			1	18
	4	1,0	ja	0,895	0,070	2	17
	5	2,0	nein			2	16
	6	2,0	nein			2	15
	7	2,0	nein			2	14
	8	3,0	nein			2	13
	9	3,0	nein			2	12
	10	4,0	nein			2	11
	11	5,0	nein			2	10
	12	5,0	nein			2	9
	13	5,0	nein			2	8
	14	5,0	nein			2	7
	15	5,0	nein			2	6
	16	5,0	nein			2	5
	17	5,0	nein			2	4
	18	5,0	nein			2	3
	19	5,0	nein			2	2
	20	5,0	nein			2	1
	21	5,0	nein			2	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-11

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
	1	1,0	ja			1	17
	2	1,0	ja			2	16
	3	1,0	ja			3	15
	4	1,0	ja	0,778	0,098	4	14
	5	1,0	nein			4	13
	6	3,0	nein			4	12
	7	3,0	nein			4	11
	8	4,0	nein			4	10
Kontroll- gruppe	9	5,0	nein			4	9
	10	5,0	nein			4	8
	11	5,0	nein			4	7
	12	5,0	nein			4	6
	13	5,0	nein			4	5
	14	5,0	nein			4	4
	15	5,0	nein			4	3
	16	5,0	nein			4	2
	17	5,0	nein			4	1
	18	5,0	nein			4	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

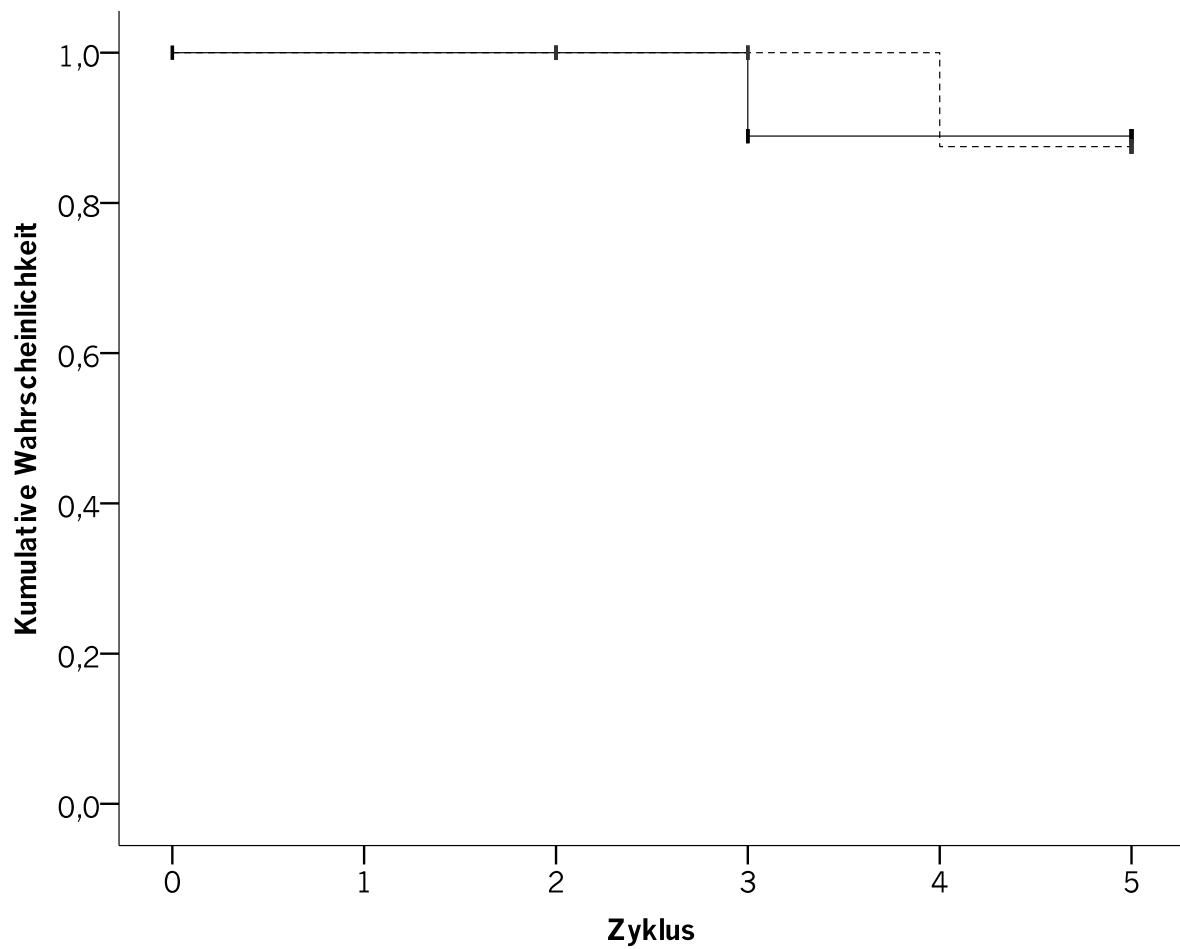


Abb. 8-4: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen; $p=0,889$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=11$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=11$)

Tab. 8-12: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	10
	2	2,0	nein			0	9
	3	3,0	ja	0,889	0,105	1	8
	4	3,0	nein			1	7
	5	3,0	nein			1	6
	6	5,0	nein			1	5
	7	5,0	nein			1	4
	8	5,0	nein			1	3
	9	5,0	nein			1	2
	10	5,0	nein			1	1
	11	5,0	nein			1	0
Kontrollgruppe	1	2,0	nein			0	10
	2	3,0	nein			0	9
	3	3,0	nein			0	8
	4	4,0	ja	0,875	0,117	1	7
	5	5,0	nein			1	6
	6	5,0	nein			1	5
	7	5,0	nein			1	4
	8	5,0	nein			1	3
	9	5,0	nein			1	2
	10	5,0	nein			1	1
	11	5,0	nein			1	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

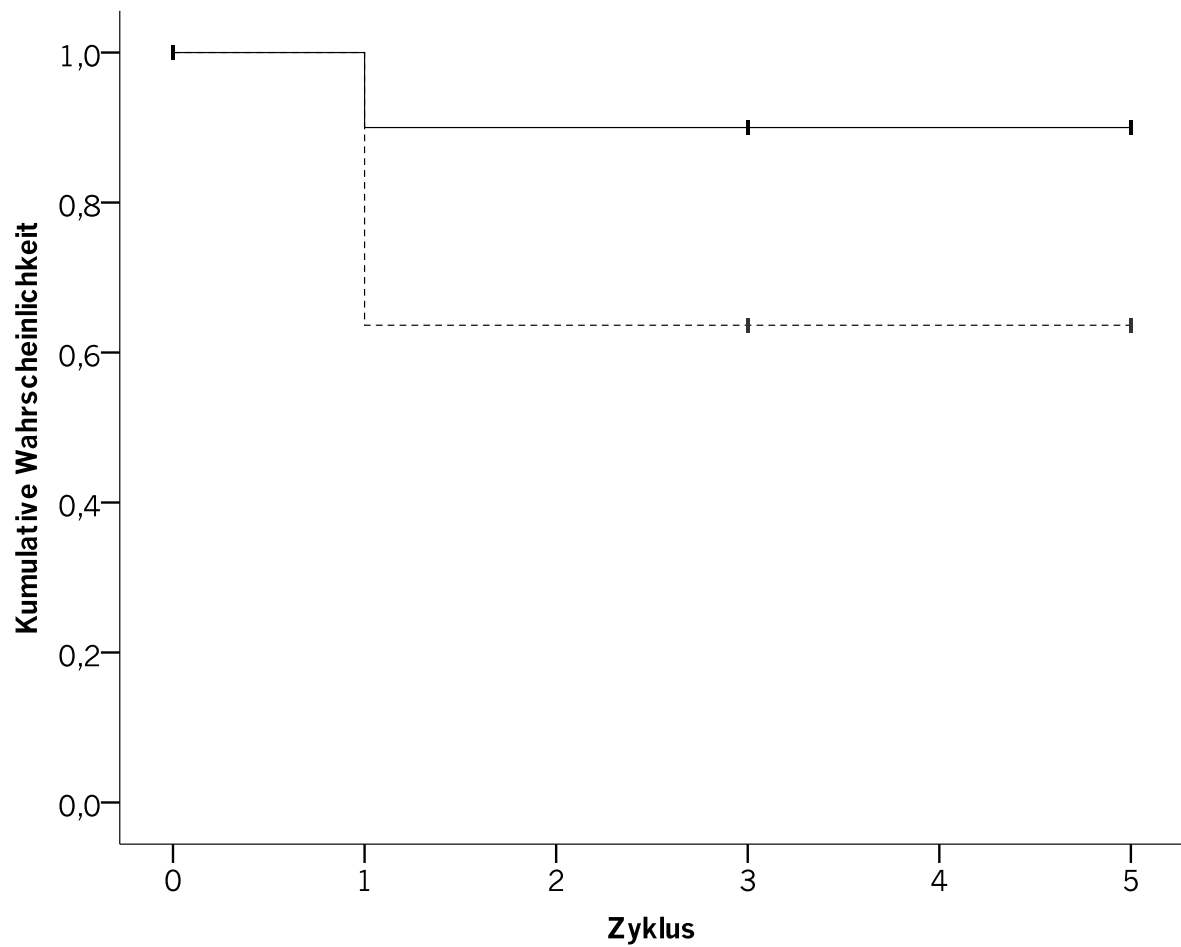


Abb. 8-5: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen; $p=0,167$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=11$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=11$)

Tab. 8-13: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	10
	2	1,0	ja	0,900	0,095	1	9
	3	3,0	nein			1	8
	4	3,0	nein			1	7
	5	5,0	nein			1	6
	6	5,0	nein			1	5
	7	5,0	nein			1	4
	8	5,0	nein			1	3
	9	5,0	nein			1	2
	10	5,0	nein			1	1
	11	5,0	nein			1	0
Kontrollgruppe	1	1,0	ja			1	10
	2	1,0	ja			2	9
	3	1,0	ja			3	8
	4	1,0	ja	0,636	0,145	4	7
	5	3,0	nein			4	6
	6	3,0	nein			4	5
	7	5,0	nein			4	4
	8	5,0	nein			4	3
	9	5,0	nein			4	2
	10	5,0	nein			4	1
	11	5,0	nein			4	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

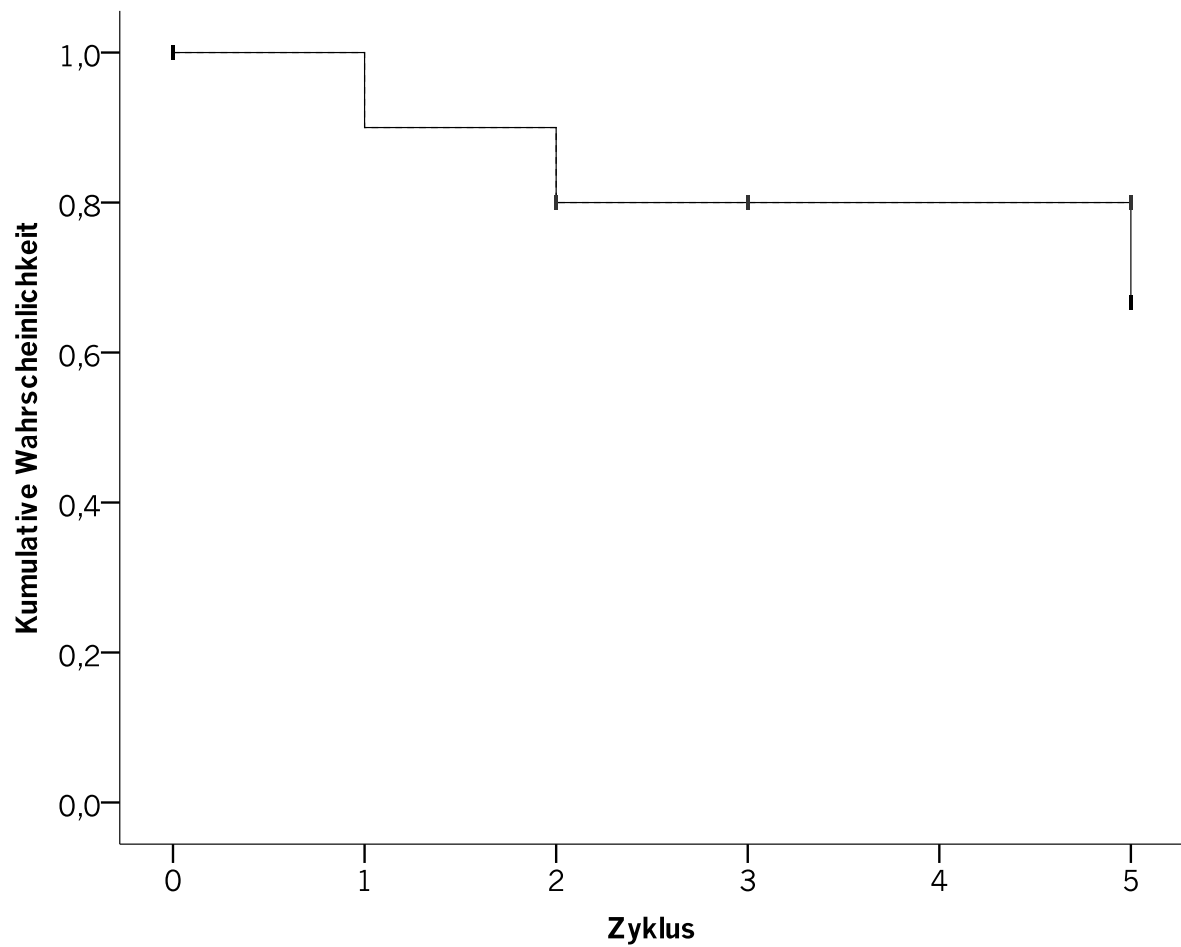


Abb. 8-6: Zeit bis zum Auftreten von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen; $p=0,677$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=11$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=10$)

Tab. 8-14: Zeit bis zum Auftreten von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	10
	2	1,0	ja	0,900	0,095	1	9
	3	2,0	ja	0,800	0,126	2	8
	4	2,0	nein			2	7
	5	3,0	nein			2	6
	6	5,0	ja	0,667	0,161	3	5
	7	5,0	nein			3	4
	8	5,0	nein			3	3
	9	5,0	nein			3	2
	10	5,0	nein			3	1
	11	5,0	nein			3	0
Kontrollgruppe	1	1,0	ja	0,900	0,095	1	9
	2	2,0	ja	0,800	0,126	2	8
	3	2,0	nein			2	7
	4	3,0	nein			2	6
	5	3,0	nein			2	5
	6	5,0	nein			2	4
	7	5,0	nein			2	3
	8	5,0	nein			2	2
	9	5,0	nein			2	1
	10	5,0	nein			2	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

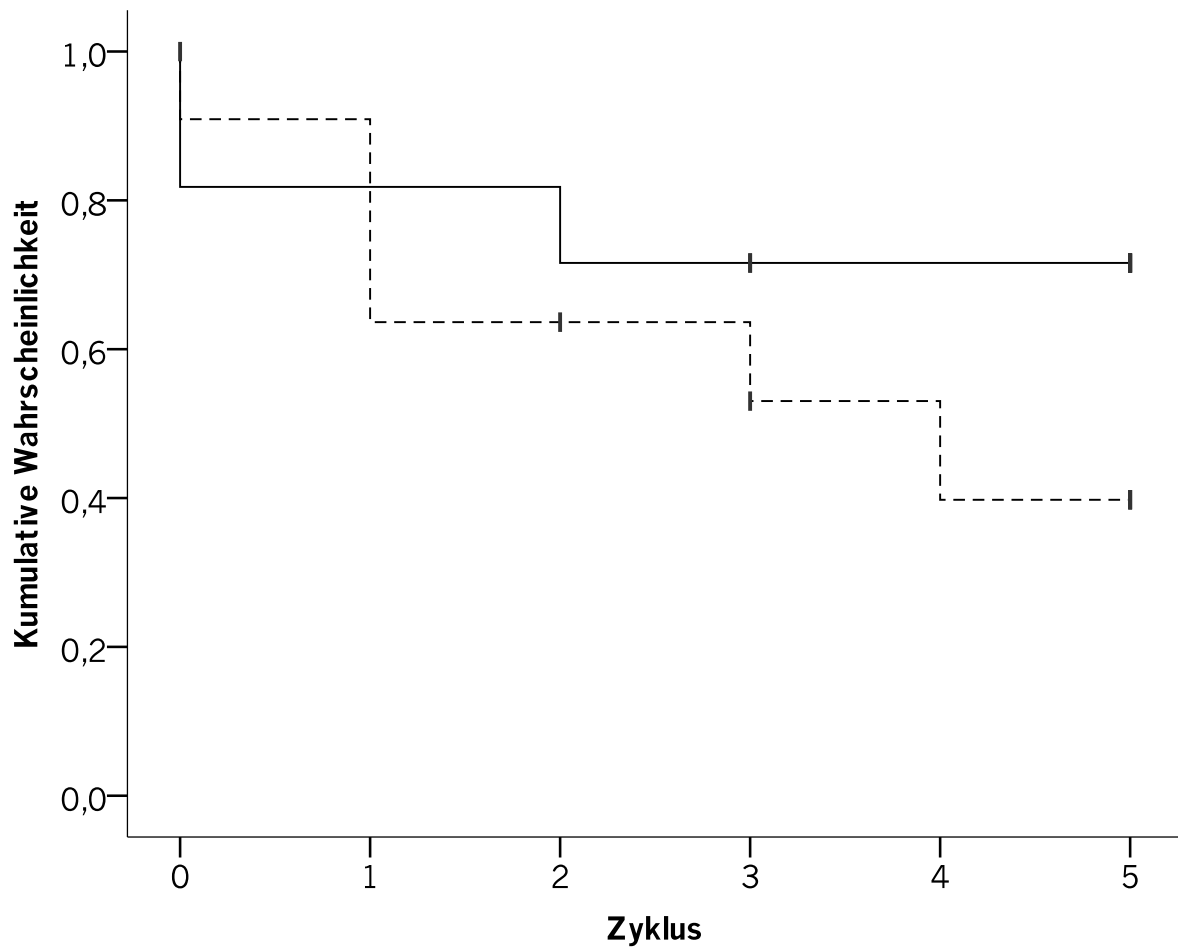


Abb. 8-7: Zeit bis zum Auftreten von Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen; $p=0,311$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=11$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=11$)

Tab. 8-15: Zeit bis zum Auftreten von Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventions- gruppe	1	0,0	ja			1	10
	2	0,0	ja	0,818	0,116	2	9
	3	0,0	nein			2	8
	4	2,0	ja	0,716	0,140	3	7
	5	3,0	nein			3	6
	6	3,0	nein			3	5
	7	5,0	nein			3	4
	8	5,0	nein			3	3
	9	5,0	nein			3	2
	10	5,0	nein			3	1
	11	5,0	nein			3	0
Kontroll- gruppe	1	0,0	ja	0,909	0,087	1	10
	2	1,0	ja			2	9
	3	1,0	ja			3	8
	4	1,0	ja	0,636	0,145	4	7
	5	2,0	nein			4	6
	6	3,0	ja	0,530	0,155	5	5
	7	3,0	nein			5	4
	8	4,0	ja	0,398	0,163	6	3
	9	5,0	nein			6	2
	10	5,0	nein			6	1
	11	5,0	nein			6	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensurierung

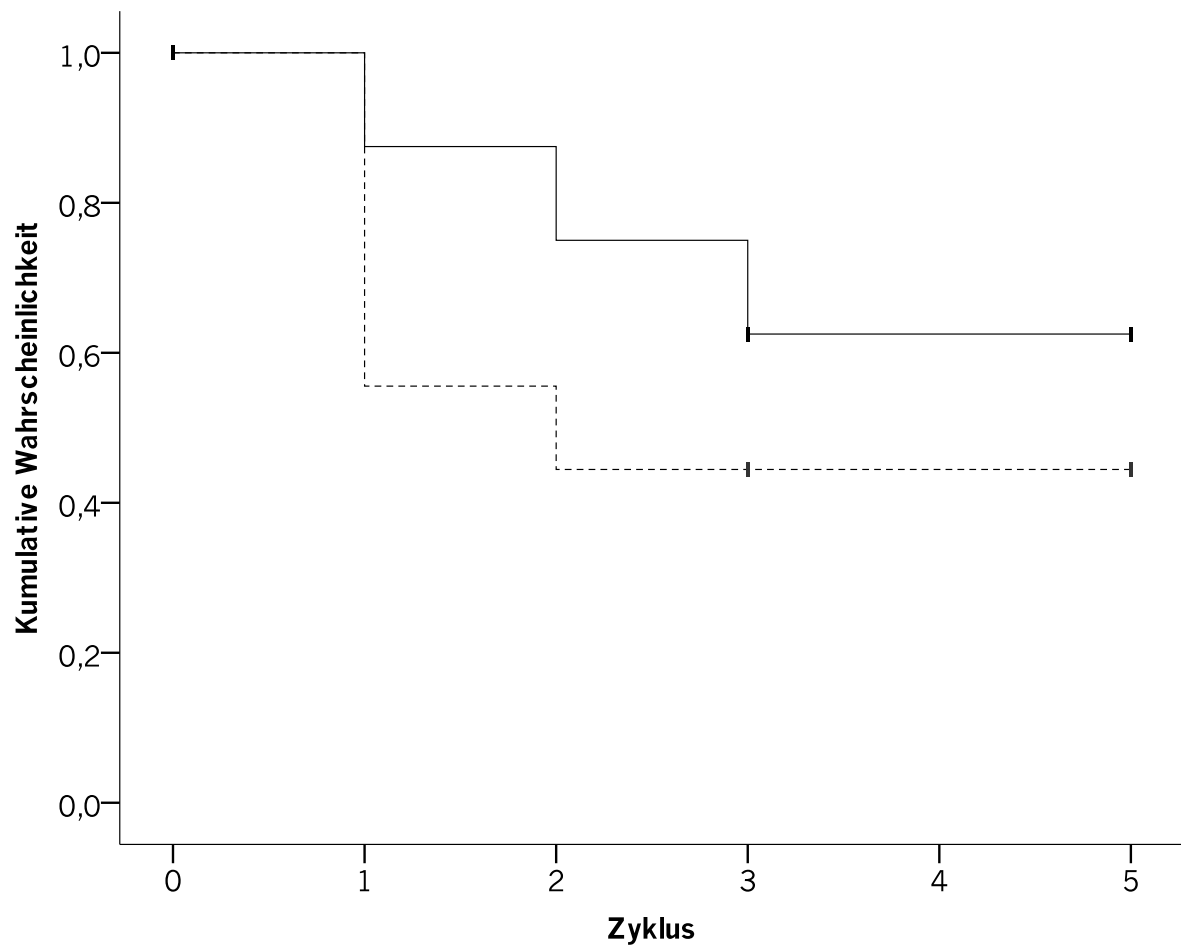


Abb. 8-8: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen; $p=0,378$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe (n=9); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe (n=9)

Tab. 8-16: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 bei Brustkrebspatientinnen (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	0,0	nein			0	8
	2	1,0	ja	0,875	0,117	1	7
	3	2,0	ja	0,750	0,153	2	6
	4	3,0	ja	0,625	0,171	3	5
	5	3,0	nein			3	4
	6	5,0	nein			3	3
	7	5,0	nein			3	2
	8	5,0	nein			3	1
	9	5,0	nein			3	0
Kontrollgruppe	1	1,0	ja			1	8
	2	1,0	ja			2	7
	3	1,0	ja			3	6
	4	1,0	ja	0,556	0,166	4	5
	5	2,0	ja	0,444	0,166	5	4
	6	3,0	nein			5	3
	7	5,0	nein			5	2
	8	5,0	nein			5	1
	9	5,0	nein			5	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

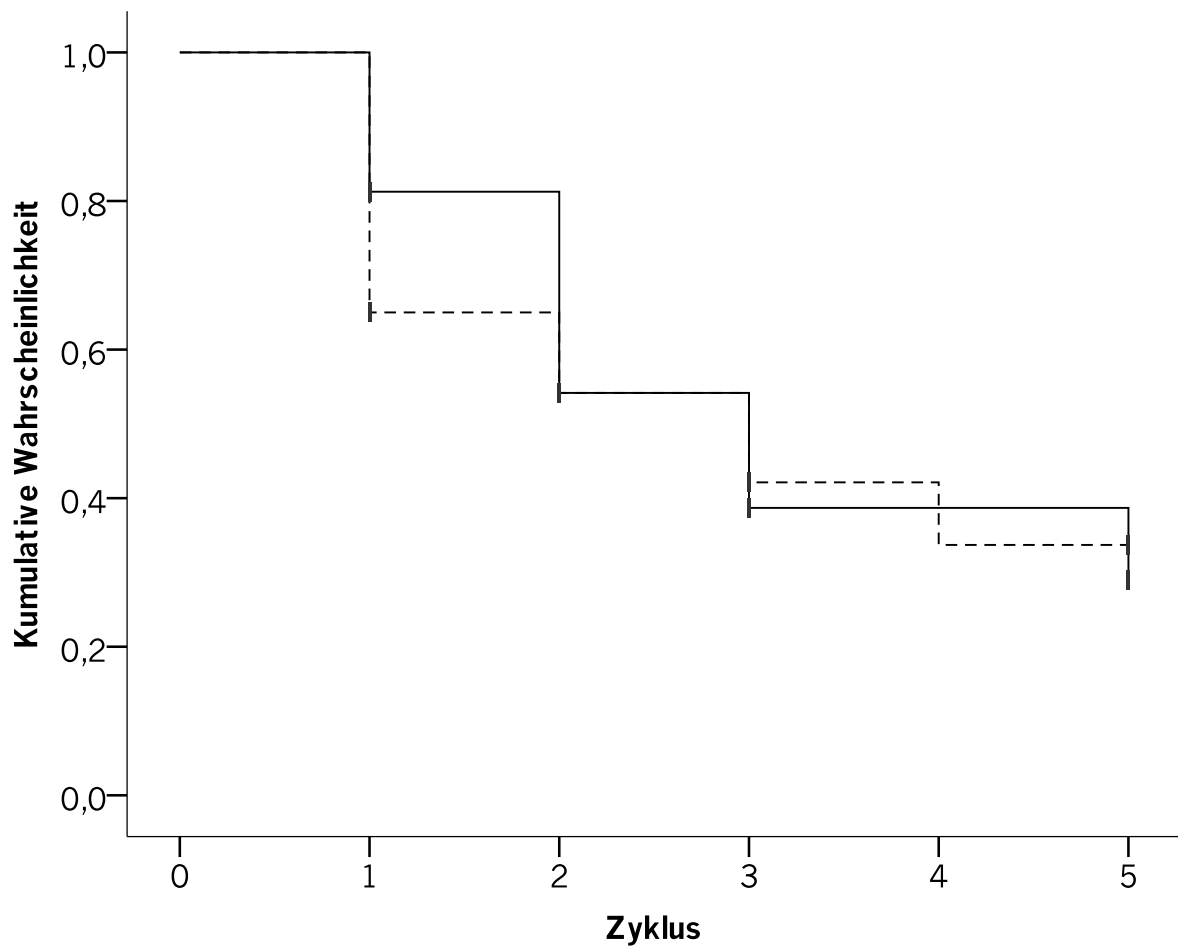


Abb. 8-9: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4; $p=0,947$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=16$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=20$)

Tab. 8-17: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	1,0	ja			1	15
	2	1,0	ja			2	14
	3	1,0	ja	0,813	0,098	3	13
	4	1,0	nein			3	12
	5	2,0	ja			4	11
	6	2,0	ja			5	10
	7	2,0	ja			6	9
	8	2,0	ja	0,542	0,128	7	8
	9	2,0	nein			7	7
	10	3,0	ja			8	6
	11	3,0	ja	0,387	0,130	9	5
	12	3,0	nein			9	4
	13	5,0	ja	0,290	0,129	10	3
	14	5,0	nein			10	2
	15	5,0	nein			10	1
	16	5,0	nein			10	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Fortsetzung Tab. 8-17

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
Kontroll- gruppe	1	1,0	ja			1	19
	2	1,0	ja			2	18
	3	1,0	ja			3	17
	4	1,0	ja			4	16
	5	1,0	ja			5	15
	6	1,0	ja			6	14
	7	1,0	ja	0,650	0,107	7	13
	8	1,0	nein			7	12
	9	2,0	ja			8	11
	10	2,0	ja	0,542	0,113	9	10
	11	2,0	nein			9	9
	12	3,0	ja			10	8
	13	3,0	ja	0,421	0,116	11	7
	14	3,0	nein			11	6
	15	3,0	nein			11	5
	16	4,0	ja	0,337	0,119	12	4
	17	5,0	nein			12	3
	18	5,0	nein			12	2
	19	5,0	nein			12	1
	20	5,0	nein			12	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

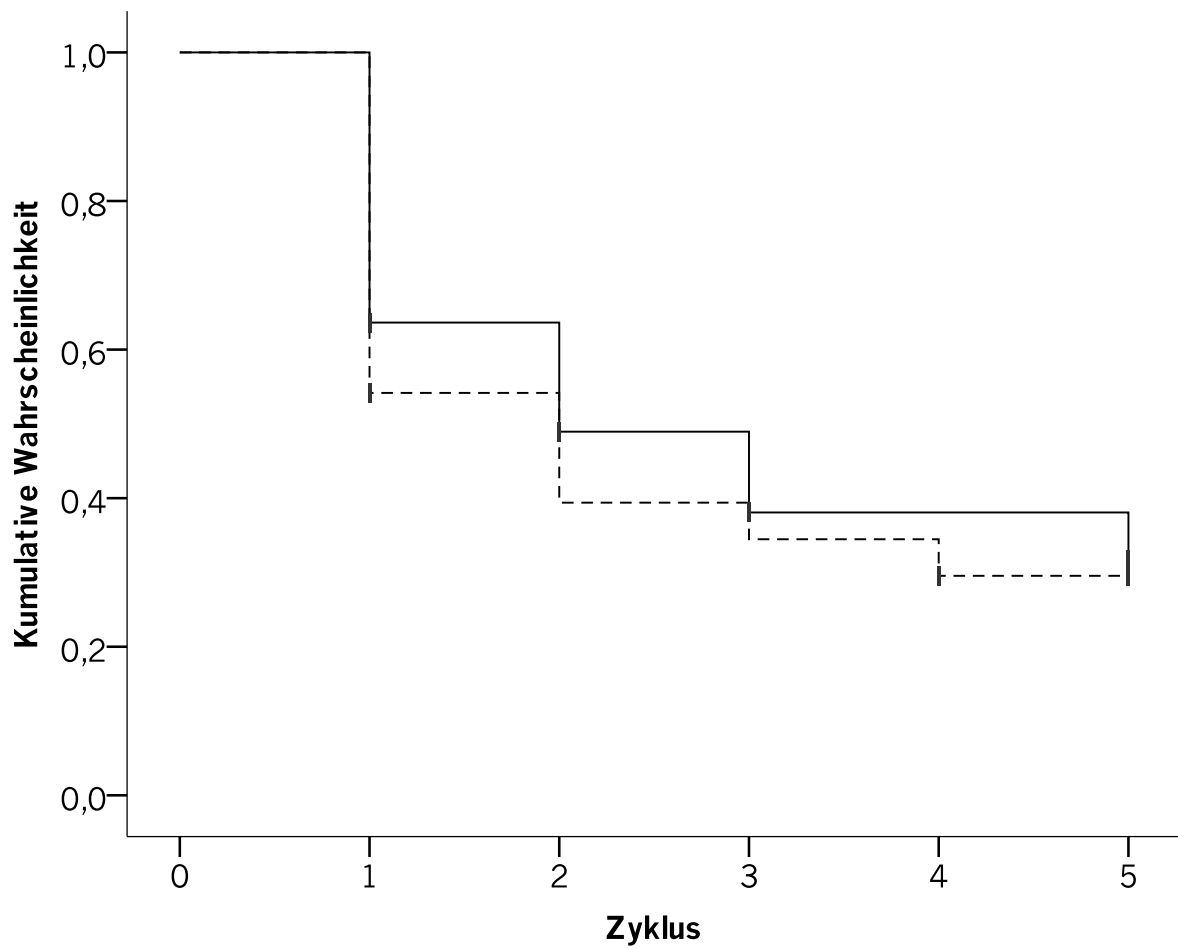


Abb. 8-10: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4; $p=0,682$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=22$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=24$)

Tab. 8-18: Zeit bis zum Auftreten von Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbleibenden Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	1,0	ja			1	21
	2	1,0	ja			2	20
	3	1,0	ja			3	19
	4	1,0	ja			4	18
	5	1,0	ja			5	17
	6	1,0	ja			6	16
	7	1,0	ja			7	15
	8	1,0	ja	0,636	0,103	8	14
	9	1,0	nein			8	13
	10	2,0	ja			9	12
	11	2,0	ja			10	11
	12	2,0	ja	0,490	0,108	11	10
	13	2,0	nein			11	9
	14	3,0	ja			12	8
	15	3,0	ja	0,381	0,108	13	7
	16	3,0	nein			13	6
	17	5,0	ja	0,317	0,107	14	5
	18	5,0	nein			14	4
	19	5,0	nein			14	3
	20	5,0	nein			14	2
	21	5,0	nein			14	1
	22	5,0	nein			14	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensurierung

Fortsetzung Tab. 8-18

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standard- fehler		
	1	1,0	ja			1	23
	2	1,0	ja			2	22
	3	1,0	ja			3	21
	4	1,0	ja			4	20
	5	1,0	ja			5	19
	6	1,0	ja			6	18
	7	1,0	ja			7	17
	8	1,0	ja			8	16
	9	1,0	ja			9	15
	10	1,0	ja			10	14
	11	1,0	ja	0,542	0,102	11	13
Kontroll- gruppe	12	1,0	nein			11	12
	13	1,0	nein			11	11
	14	2,0	ja			12	10
	15	2,0	ja			13	9
	16	2,0	ja	0,394	0,104	14	8
	17	3,0	ja	0,345	0,102	15	7
	18	4,0	ja	0,295	0,098	16	6
	19	4,0	nein			16	5
	20	5,0	nein			16	4
	21	5,0	nein			16	3
	22	5,0	nein			16	2
	23	5,0	nein			16	1
	24	5,0	nein			16	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

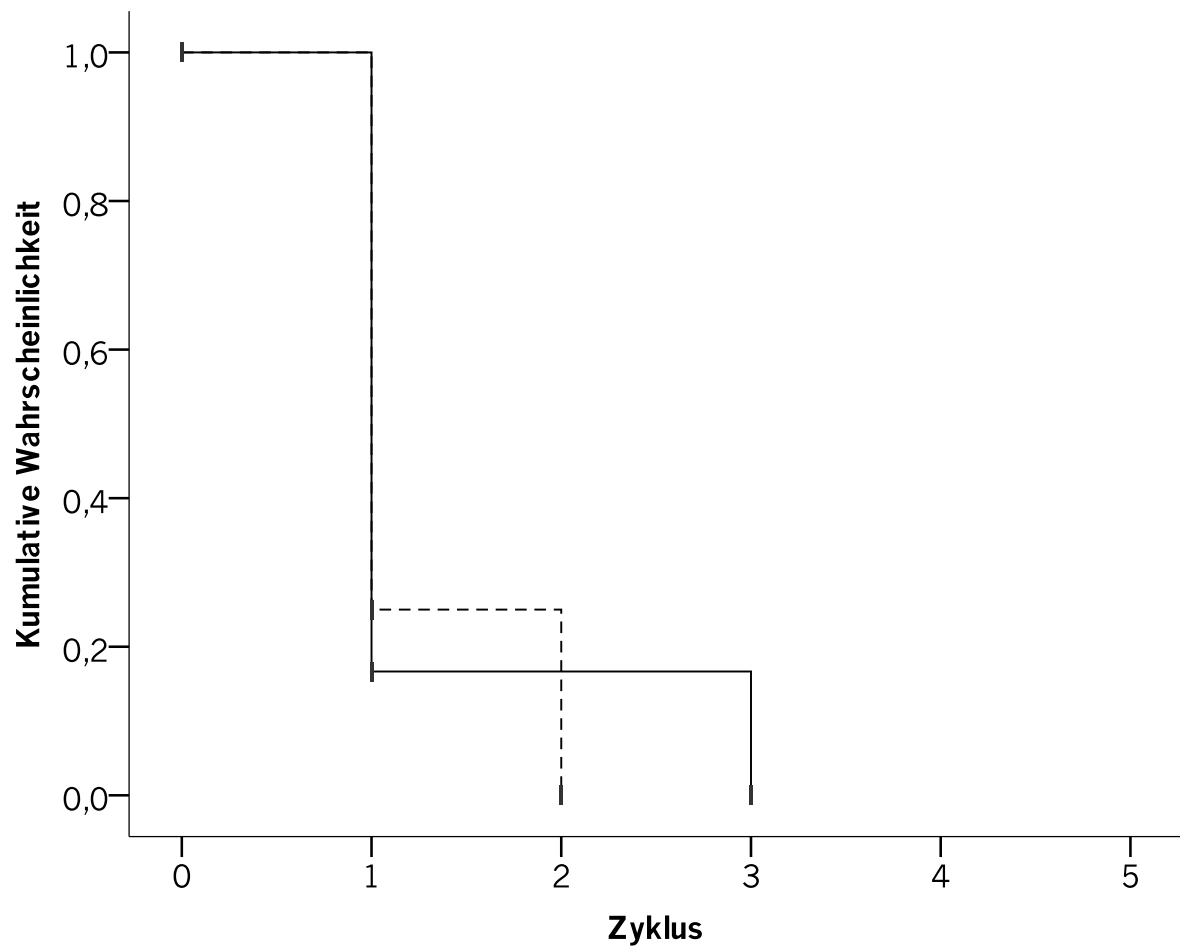


Abb. 8-11: Zeit bis zum Auftreten von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4; $p=0,715$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=6$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=4$)

Tab. 8-19: Zeit bis zum Auftreten von Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventions- gruppe	1	1,0	ja			1	5
	2	1,0	ja			2	4
	3	1,0	ja			3	3
	4	1,0	ja			4	2
	5	1,0	ja	0,167	0,152	5	1
	6	3,0	ja	0,000	0,000	6	0
Kontroll- gruppe	1	1,0	ja			1	3
	2	1,0	ja			2	2
	3	1,0	ja	0,250	0,217	3	1
	4	2,0	ja	0,000	0,000	4	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

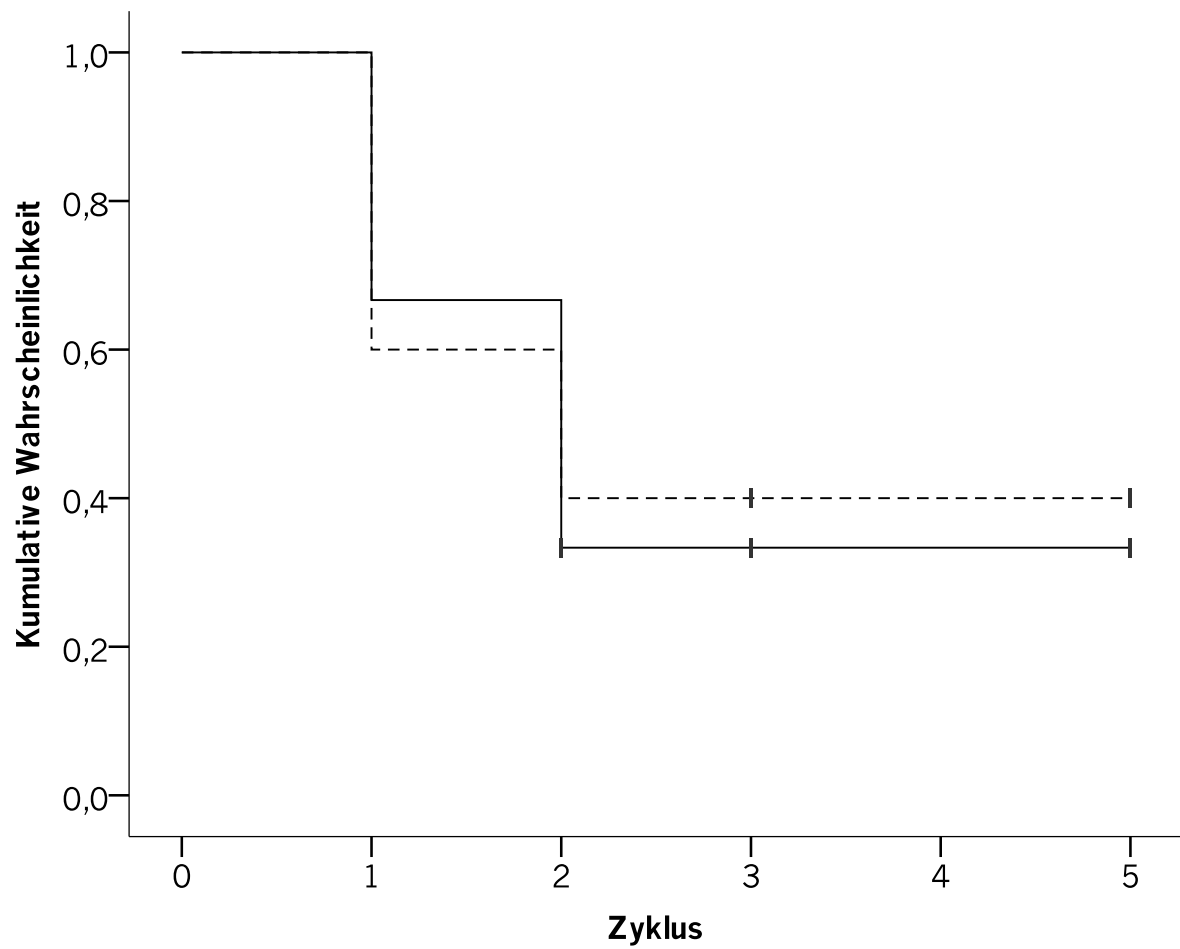


Abb. 8-12: Zeit bis zum Auftreten von Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4; $p=0,918$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=9$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=5$)

Tab. 8-20: Zeit bis zum Auftreten von Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	1,0	ja			1	8
	2	1,0	ja			2	7
	3	1,0	ja	0,667	0,157	3	6
	4	2,0	ja			4	5
	5	2,0	ja			5	4
	6	2,0	ja	0,333	0,157	6	3
	7	2,0	nein			6	2
	8	3,0	nein			6	1
	9	5,0	nein			6	0
Kontrollgruppe	1	1,0	ja			1	4
	2	1,0	ja	0,600	0,219	2	3
	3	2,0	ja	0,400	0,219	3	2
	4	3,0	nein			3	1
	5	5,0	nein			3	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

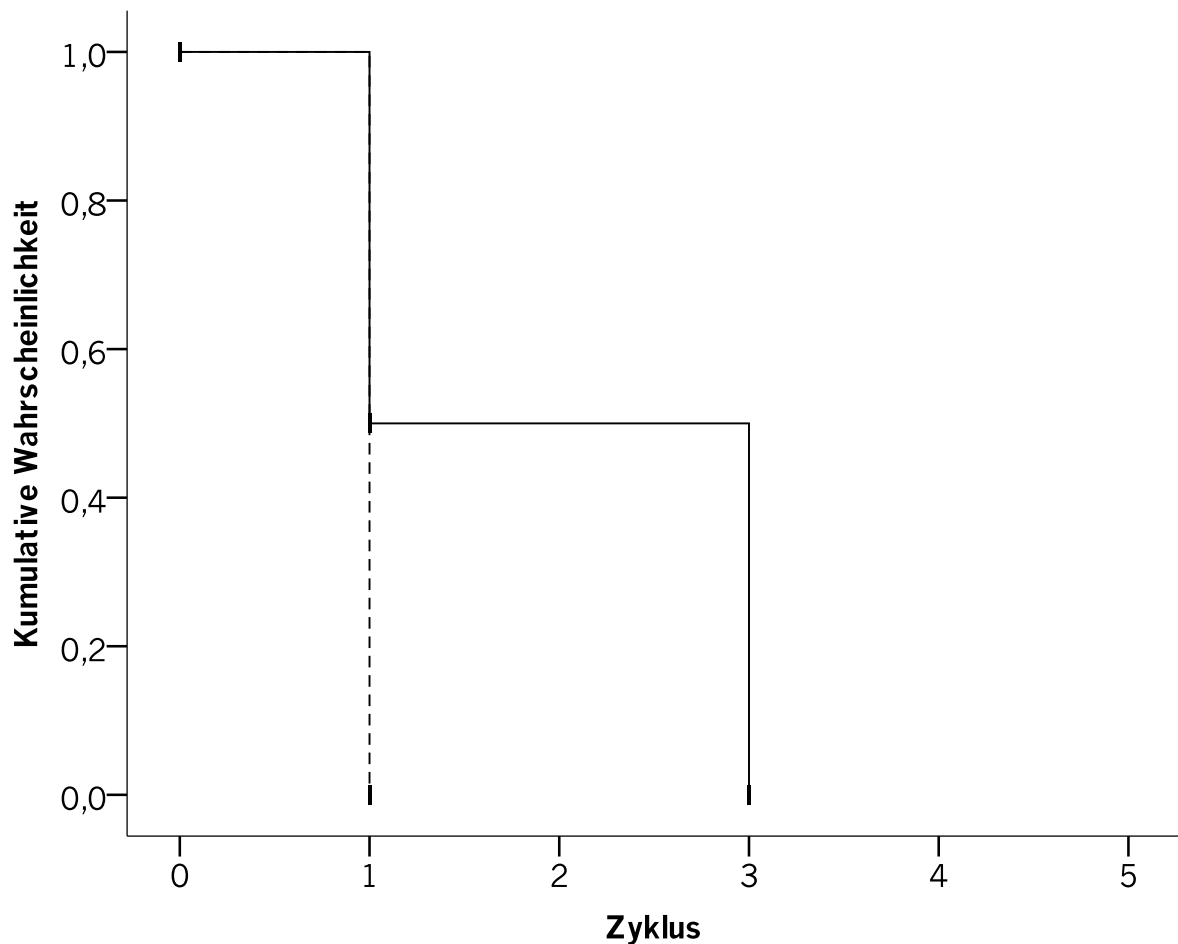


Abb. 8-13: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4; $p=0,317$ (Log-Rank-Test); durchgezogene Linie: Interventionsgruppe ($n=2$); gestrichelte Linie: Kontrollgruppe ($n=2$)

Tab. 8-21: Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue und Schmerz der PRO-CTCAE-Scores 1 bis 4 (Ereigniszeitanalyse)

Gruppe	Patient	Zyklus	Ereignis*	Kumulativer Anteil Patienten ohne PRO-CTCAE-Score 3/4		Anzahl kumulative Ereignisse	Anzahl verbleibende Fälle
				Schätzung	Standardfehler		
Interventionsgruppe	1	1,0	ja	0,500	0,354	1	1
	2	3,0	ja	0,000	0,000	2	0
Kontrollgruppe	1	1,0	ja			1	1
	2	1,0	ja	0,000	0,000	2	0

* ja: Ereignis eingetreten; nein: Zensierung

Tab. 8-22: Patienten mit Übelkeit und Erbrechen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus und Gruppe

Symptom	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	Zyklus (n)	n	%	Zyklus (n)	n	%	
Übelkeit und Erbrechen	0 (24)	1	4,2	0 (25)	1	4,0	1,000
	1 (23)	1	4,3	1 (25)	6	24,0	0,099
	2 (21)	2	9,5	2 (21)	4	19,0	0,663
	3 (18)	2	11,1	3 (20)	2	10,0	1,000
	4 (16)	0	0,0	4 (17)	2	11,8	0,485
	5 (15)	1	6,7	5 (16)	1	6,3	1,000

*Exakter Test nach Fischer

Tab. 8-23: Patienten mit Mukositis der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus und Gruppe

Symptom	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	Zyklus (n)	n	%	Zyklus (n)	n	%	
Mukositis	0 (24)	0	0,0	0 (25)	1	4,0	1,000
	1 (24)	2	8,3	1 (25)	5	20,0	0,417
	2 (21)	0	0,0	2 (21)	0	0,0	n.a.
	3 (19)	1	5,3	3 (20)	0	0,0	0,487
	4 (16)	0	0,0	4 (18)	0	0,0	n.a.
	5 (15)	2	13,3	5 (16)	0	0,0	0,226

*Exakter Test nach Fischer; n.a.: nicht anwendbar

Tab. 8-24: Patienten mit Fatigue der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus und Gruppe

Symptom	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	Zyklus (n)	n	%	Zyklus (n)	n	%	
Fatigue	0 (24)	2	8,3	0 (25)	5	20,0	0,417
	1 (23)	4	17,4	1 (25)	8	32,0	0,324
	2 (21)	6	28,6	2 (21)	5	23,8	1,000
	3 (18)	5	27,8	3 (20)	6	30,0	1,000
	4 (16)	1	6,3	4 (17)	4	23,5	0,335
	5 (15)	4	26,7	5 (16)	5	31,3	1,000

*Exakter Test nach Fischer

Tab. 8-25: Patienten mit Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus und Gruppe

Symptom	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	Zyklus (n)	n	%	Zyklus (n)	n	%	
Schmerzen	0 (24)	6	25,0	0 (25)	5	20,0	0,742
	1 (24)	3	12,5	1 (25)	8	32,0	0,171
	2 (21)	4	19,0	2 (21)	3	14,3	1,000
	3 (19)	5	26,3	3 (20)	3	15,0	0,451
	4 (16)	5	31,3	4 (18)	5	27,8	1,000
	5 (15)	3	20,0	5 (16)	2	12,5	0,654

*Exakter Test nach Fischer

Tab. 8-26: Patienten mit Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen der PRO-CTCAE-Scores 3 oder 4 je Zyklus und Gruppe

Symptom	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			p-Wert*
	Zyklus (n)	n	%	Zyklus (n)	n	%	
Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Fatigue oder Schmerzen	0 (24)	7	29,2	0 (25)	8	32,0	0,830
	1 (24)	7	29,2	1 (25)	14	56,0	0,074
	2 (21)	9	42,9	2 (21)	8	38,1	0,944
	3 (19)	7	36,8	3 (20)	10	50,0	0,408
	4 (16)	5	31,3	4 (15)	7	46,7	0,642
	5 (15)	5	33,3	5 (16)	6	37,5	0,809

* Chi-Quadrat-Test

Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D

Tab. 8-27: Mittelwert, Standardabweichung, Median und Interquartilsabstand der EQ-5D-Dimensionen für beide Gruppen zu allen Zeitpunkten

Zyklus	Interventionsgruppe					Kontrollgruppe				
	n	Mittelwert	SA	Median	IQA	n	Mittelwert	SA	Median	IQA
Beweglichkeit/Mobilität										
0	24	1,3	0,4	1,0	0,3	25	1,2	0,4	1,0	0,0
1	24	1,1	0,3	1,0	0,0	25	1,2	0,4	1,0	0,0
2	23	1,3	0,5	1,0	0,0	21	1,0	0,2	1,0	0,0
3	18	1,1	0,2	1,0	0,0	20	1,1	0,2	1,0	0,0
4	18	1,1	0,3	1,0	0,0	20	1,1	0,3	1,0	0,0
5	17	1,1	0,2	1,0	0,0	18	1,2	0,4	1,0	0,0
Für sich selbst sorgen										
0	24	1,0	0,0	1,0	0,0	25	1,0	0,0	1,0	0,0
1	24	1,0	0,0	1,0	0,0	25	1,0	0,0	1,0	0,0
2	23	1,0	0,0	1,0	0,0	21	1,0	0,0	1,0	0,0
3	19	1,0	0,0	1,0	0,0	20	1,0	0,0	1,0	0,0
4	18	1,0	0,0	1,0	0,0	20	1,0	0,0	1,0	0,0
5	17	1,0	0,0	1,0	0,0	18	1,0	0,0	1,0	0,0
Alltägliche Tätigkeiten										
0	24	1,3	0,5	1,0	1,0	25	1,5	0,5	1,0	1,0
1	24	1,3	0,4	1,0	0,3	25	1,6	0,6	2,0	1,0
2	23	1,5	0,6	1,0	1,0	21	1,4	0,6	1,0	1,0
3	19	1,2	0,4	1,0	0,0	20	1,6	0,6	1,5	1,0
4	18	1,3	0,5	1,0	1,0	20	1,5	0,6	1,0	1,0
5	17	1,3	0,5	1,0	1,0	18	1,6	0,5	2,0	1,0

Fortsetzung Tab. 8-27

Zyklus	Interventionsgruppe					Kontrollgruppe				
	n	Mittelwert	SA	Median	IQA	n	Mittelwert	SA	Median	IQA
Schmerzen / körperliche Beschwerden										
0	24	1,6	0,5	2,0	1,0	25	1,7	0,5	2,0	1,0
1	24	1,7	0,6	2,0	1,0	25	1,6	0,6	2,0	1,0
2	21	1,8	0,4	2,0	0,0	21	1,6	0,5	2,0	1,0
3	18	1,7	0,7	2,0	1,0	20	1,6	0,5	2,0	1,0
4	18	1,6	0,5	2,0	1,0	20	1,6	0,5	2,0	1,0
5	16	1,7	0,5	2,0	1,0	18	1,7	0,5	2,0	0,8
Angst / Niedergeschlagenheit										
0	23	1,7	0,6	2,0	1,0	25	1,5	0,6	1,0	1,0
1	23	1,4	0,6	1,0	1,0	25	1,6	0,6	2,0	1,0
2	22	1,5	0,5	1,5	1,0	21	1,5	0,6	1,0	1,0
3	19	1,4	0,6	1,0	1,0	20	1,5	0,6	1,0	1,0
4	18	1,4	0,5	1,0	1,0	20	1,6	0,6	1,5	1,0
5	17	1,6	0,6	2,0	1,0	18	1,6	0,6	1,5	1,0

SA: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

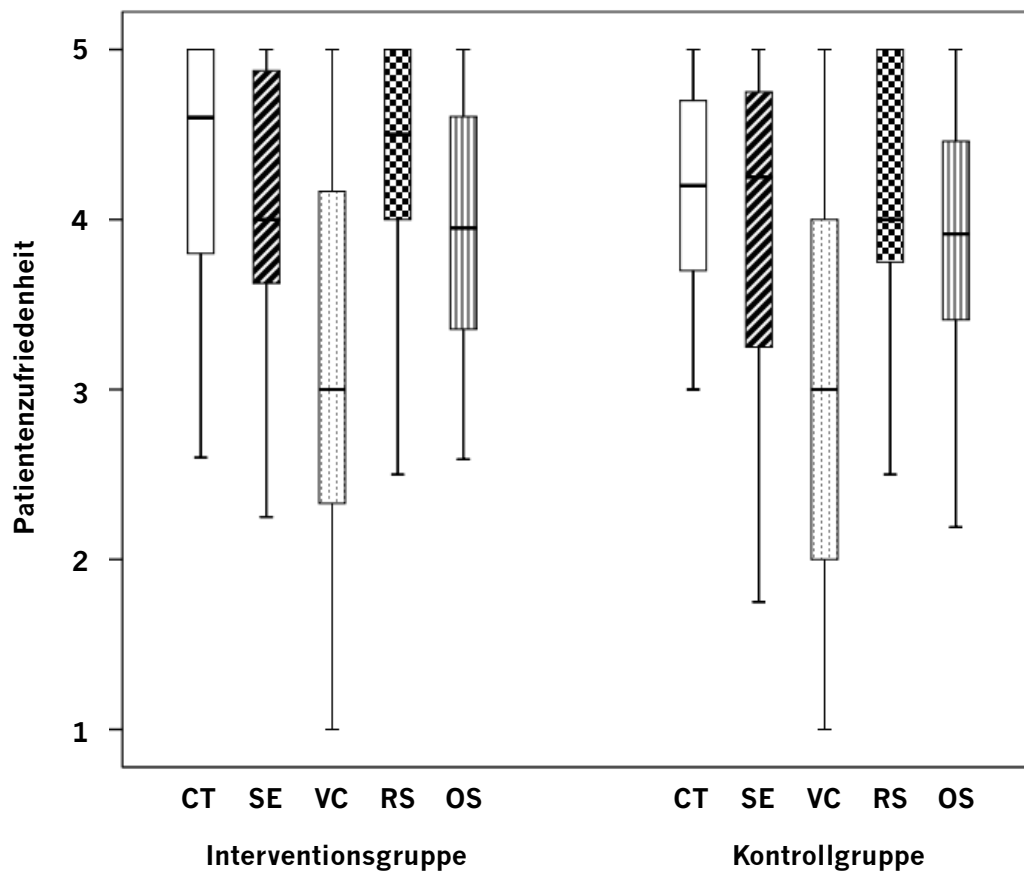
Patientenzufriedenheit mit der Information vor dem ersten Zyklus (t_0)

Abb. 8-14: Patientenzufriedenheit mit der erhaltenen Information vor dem ersten Zyklus (t_0) nach PS-CaTE ($n=24$); CT = Krebsbehandlung; SE = unerwünschten Arzneimittelwirkungen; VC = Vitamine, pflanzliche Arzneimittel und komplementäre Therapieoptionen; RS = Informationsquellen; OS = Gesamtzufriedenheit

Patientenzufriedenheit mit der Information nach dem letzten Zyklus (max. t_5)

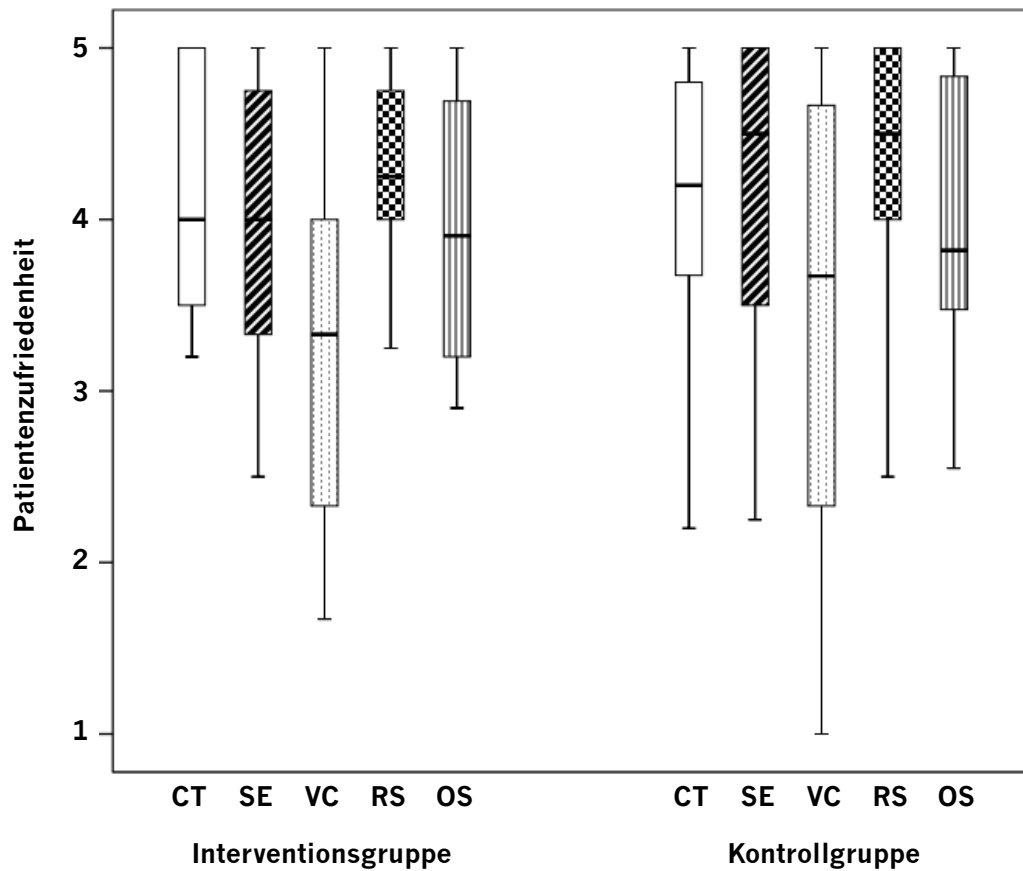


Abb. 8-15: Patientenzufriedenheit mit der erhaltenen Information nach dem letzten Zyklus (max. t_5) nach PS-CaTE ($n=19$); CT = Krebsbehandlung; SE = unerwünschten Arzneimittelwirkungen; VC = Vitamine, pflanzliche Arzneimittel und komplementäre Therapieoptionen; RS = Informationsquelle

Ergebnisse der Analyse der Arzneimittelwechselwirkungen

Tab. 8-28: Anteil der einzelnen Arzneistoffgruppen als Interaktionspartner an den identifizierten Interaktionen

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
Interaktionspartner gesamt	62	100,0	56	100,0
Interagierende Arzneistoffgruppe				
NSAR	15	24,2	14	25,0
Glukokortikoide	10	16,1	11	19,6
Antihypertensiva	10	16,1	7	12,5
Antidepressiva	6	9,7	5	8,9
Antiemetika	5	8,1	6	10,7
Zytostatika	4	6,5	2	3,6
Antibiotika	3	4,8	6	10,7
Antimykotika	2	3,2	1	1,8
Nahrungsergänzungsmittel	2	3,2	1	1,8
Andere	5	8,1	3	5,4

Ergebnisse Akzeptanzanalyse

Codesystem Interviewtranskripte der Patienten

Zahlen in eckigen Klammern geben die Anzahl der Codierungen pro Kategorie an.

Patienten [242]

- Durchführung [0]
 - Betreuungsgespräche Apotheker [0]
 - keine Kritik [7]
 - Atmosphäre/Gesprächsführung positiv [16]
 - Störfaktoren [1]
 - Länge Betreuungsgespräch [0]
 - zu lang [1]
 - angemessen [9]
 - Anzahl Betreuungsgespräche [0]
 - Regelmäßigkeit/Anzahl [6]
 - ausreichend [5]
 - öfters [4]
 - Ort Betreuungsgespräch [0]
 - Therapieraum ausreichend [9]
 - mehr Privatsphäre [1]
 - Betreuung Arzt / Schwester [0]
 - Betreuung gesamt [9]
 - aktives Nachfragen nötig [2]
 - Betreuung Ärztin [3]
 - kein Kontakt [2]
 - Betreuung Schwester [2]
 - kein Kontakt [3]
- Persönlicher Nutzen [0]
 - Umgang mit UAW [0]
 - mehr Infos zu Beginn [4]
 - sicherer [4]
 - unsicher [3]
 - Nutzen Patientenbroschüren [0]
 - fehlende Inhalte [0]
 - fehlende Informationen [1]
 - nichts vermisst [8]
 - Anwendung Pat.-Broschüren [0]
 - angewendet [3]
 - nicht angewendet [8]
 - Nutzen Betreuungsgespräche [0]
 - spezielle Fragen [4]
 - keine speziellen Fragen [5]
 - hilfreich [10]
 - nicht hilfreich [3]
 - offen gebliebene Fragen [1]
 - keine offenen Fragen [10]

Codesystem Interviewtranskripte der Patienten II

Zahlen in eckigen Klammern geben die Anzahl der Codierungen pro Kategorie an.

Fortsetzung

- Gründe für Teilnahme [0]
 - für die Wissenschaft [4]
 - für sich selbst [7]
 - um anderen zu helfen [6]
 - Tabuthema Krebs [1]
- Erwartungen / Einstellung [0]
 - Rollenverständnis [5]
 - erster Ansprechpartner [0]
 - egal [1]
 - Apotheker [3]
 - Arzt [8]
 - Schwester [3]
 - Einstellung vorher - nachher [0]
 - geändert [5]
 - gleich geblieben [5]
- Bewertung [0]
 - Zahlungsbereitschaft [0]
 - ja [6]
 - nein [2]
 - Betrag, wenn ja [8]
 - Betreuung zukünftig gewünscht [9]
 - Kritik [0]
 - Verbesserungen [13]
 - zufrieden [3]
 - positive Hervorhebung [9]

Codesystem Interviewtranskripte der Heilberufe

Zahlen in eckigen Klammern geben die Anzahl der Codierungen pro Kategorie an.

Heilberufe [71]

- Persönliche Bewertung [0]
 - o Verbesserungen / Kritik [13]
 - o Vorteile / positive Aspekte [4]
 - o Patientenzufriedenheit [2]
 - o Patientensicherheit [3]
 - o Einstellung vorher - nachher [3]
 - o Praxisintegration [0]
 - Hindernisse [5]

- Rollenverteilung [0]
 - o Zusammenarbeit allgemein [2]
 - Hindernisse [6]
 - o Rolle Schwester [5]
 - o Rolle Arzt [1]
 - o Rolle Apotheker [4]

- Durchführung [0]
 - o Zeit- und Arbeitsaufwand [3]
 - o Nutzung evidenzbasierte Empfehlungen [1]
 - o Ausgabe Patienteninfos [3]
 - o Nutzung Algorithmus [3]
 - o Modulnitiierung [4]

- Implementierung [0]
 - o praktische Umsetzung [3]
 - o Erläuterungen zum Projekt [3]
 - o Einbringung eigener Ideen [3]