

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. habil. Dr. med. Michael Flentje

**Frühe palliativmedizinische Mitbetreuung von Patienten mit
Hirnmetastasen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Michaela Metz
aus Frankfurt am Main

Würzburg, November 2017

Referent: Professor Dr. med. Birgitt van Oorschot

Koreferent: Professor Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Oktober 2018

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern, meinen Schwiegereltern, meinem Mann und meinen Kindern.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Hintergrund.....	1
1.1.1 Bedeutung der Palliativmedizin.....	1
1.1.2 Hirnmetastasen und Bedeutung der Strahlentherapie.....	3
1.1.3 Hirnmetastasen und Lebensqualität.....	5
1.2 Situation am Universitätsklinikum Würzburg.....	6
1.3 Fragestellungen.....	7

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Vorgehen.....	8
2.2 Patientenrekrutierung.....	8
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	9
2.4 Studiendesign.....	9
2.5 Power-Kalkulation und Stichprobenumfang.....	9
2.6 Datenerhebung / Zeitpunkte.....	10
2.6.1 Instrumente.....	10
2.6.1.1 Performance Status nach ECOG.....	10
2.6.1.2 Neurologischer Funktionsstatus.....	11
2.6.1.3 Palliative Care Outcome Scale.....	11
2.6.1.4 Hospital Anxiety and Depression Scale.....	12
2.6.1.5 Frage zum Krankheitsverständnis.....	13
2.6.2 Befragungszeitpunkte.....	13
2.7 Beschreibung der palliativmedizinischen Intervention.....	13
2.8 Statistik.....	14
2.8.1 Allgemein.....	14
2.8.2 Vorgehen bei den einzelnen Fragebögen.....	14
2.8.3 Statistische Methoden.....	15

3. ERGEBNISSE

3.1 Rekrutierung.....	18
-----------------------	----

3.2 Beschreibung der Stichprobe.....	19
3.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung.....	19
3.2.2 Tumorentitäten.....	19
3.2.3 Allgemeinzustand.....	19
3.2.4 Neurologischer Funktionsstatus.....	20
3.2.5 Strahlentherapeutische Parameter.....	21
3.3 Auswertung.....	23
3.3.1 Versorgungsqualität, Angst und Depression.....	23
im Gruppenvergleich am Ende der Bestrahlung	
3.3.2 Krankheitsverständnis zu den vier Befragungszeitpunkten...	25
3.3.3 Vorhandensein von Vorsorgedokumenten zu den vier	
Befragungszeitpunkten.....	26
3.3.4 Patientenausscheiden im Gruppenvergleich über die	
Studienlaufzeit.....	29
4. DISKUSSION.....	31
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	37
6. ANHANG	
6.1 Literaturverzeichnis.....	39
6.2 Abkürzungsverzeichnis.....	47
6.3 Abbildungsverzeichnis.....	48
6.4 Tabellenverzeichnis.....	49
6.5 Patienteninformation zur Studie.....	50
6.6 Einwilligungserklärung.....	51
6.7 Tabelle Umrechnung KPS -> PS ECOG.....	52
6.8 Neurologischer Funktionszustand	53

1. EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

1.1.1 Bedeutung der Palliativmedizin

Im Jahr 1967 gründete Cicely Saunders die erste Hospizstation in London. Sechzehn Jahre später im Jahr 1983 wurde die erste Palliativstation in Deutschland im Universitätsklinikum Köln eröffnet.[1] Heute gibt es etwa 235 stationäre Hospize und über 300 Palliativstationen deutschlandweit (Stand April 2016). Das entspricht etwa 60 Betten (Hospiz- und Palliativstationen zusammen) pro 1 Million Einwohner, wobei die Verteilung in den Bundesländern sehr unterschiedlich ist und auch regional unterliegt sie großen Schwankungen: Ballungszentren sind besser, ländliche Gebiete eher schlechter versorgt. Der Bedarf in Deutschland wird derzeit mit etwa 80 bis 100 Betten pro 1 Million Einwohner angegeben.[2, 38, 39]

Palliativmedizin/Palliativversorgung (oder Palliative Care) verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patienten mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Angehörigen zu verbessern oder zu erhalten. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich.[13,14] Palliative Care bejaht das Leben und sieht das Sterben als natürlichen Prozess, der weder beschleunigt noch hinausgezögert wird.[13,15]

Palliativmedizin als ärztlicher Teilbereich des „Palliative Care“ hat sich in Deutschland inzwischen zu einem eigenständigen Fachbereich entwickelt. Abzulesen ist dies unter anderem an zunehmenden Forschungstätigkeiten und Professuren, der Einführung einer Zusatzbezeichnung für Ärzte im Jahr 2003 (über 9.900 Mediziner führen die Zusatzbezeichnung, Stand 2016) und der Aufnahme ins Curriculum des Medizinstudiums im Jahr 2009.[2, 3, 38]

In der im Mai 2015 veröffentlichten S3 Leitlinie Palliativmedizin ist festgehalten, dass alle Patienten mit einer Krebserkrankung unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben sollen und dass allen Patienten nach der Diagnose einer nicht heilbaren

Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden soll, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.[16] Eine Prognoseeinschätzung bei Tumorpatienten durch die behandelnden Ärzte erweist sich zum Teil als schwierig und ist häufig zu positiv.[36, 37, 71] Eine zu gute Einschätzung kann für den Patienten aber eine nicht adäquate Begleitung des Krankheitsverlaufs bedeuten. Eine einfache und schnelle Abschätzung der Lebenserwartung des Patienten kann durch die Einordnung in den Karnofsky Performance Status (KPS) oder Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) erfolgen.[73, 79] Zusätzlich kann die sogenannte „surprise question“ („Wären Sie überrascht, wenn ihr Patient in den nächsten 6 bis 12 Monaten verstirbt?“) bei onkologischen Patienten ein einfach anzuwendendes, zuverlässiges Messinstrument sein, um Patienten mit einer geringen Lebenserwartung ausfindig zu machen und ihnen rechtzeitigen Zugang zu einer palliativmedizinischen Mitbetreuung zu ermöglichen.[33, 34]

Dass Palliative Care als Gesamtkonzept bereits in frühen Stadien bzw. mit Diagnosestellung einer metastasierten bösartigen Tumorerkrankung gefordert sein kann, zeigt unter anderem die prospektive randomisierte Studie von Jennifer Temel et al., die bei Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, die zusätzlich zur Standardtherapie eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung erhielten, eine Verbesserung der Lebensqualität, weniger depressive Verstimmung, besseres Krankheitsverständnis und, obwohl die Betroffenen am Lebensende weniger aggressive Therapien wie zum Beispiel Chemotherapie oder Strahlentherapie erhielten, eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberleben nachwies.[4, 42]

Bei Patienten mit cerebral metastasierten malignen Tumorerkrankungen könnte sich eine frühe palliativmedizinische Mitbetreuung ähnlich positiv auswirken. Einen wissenschaftlichen Beleg dafür gibt es derzeit noch nicht.

1.1.2 Hirnmetastasen und Bedeutung der Strahlentherapie

Zwischen 20% und 40% der Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung entwickeln im Krankheitsverlauf eine cerebrale Metastasierung.[68] Die Inzidenz ist steigend, was durch die Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine Verbesserung der onkologischen Therapie erklärt werden kann.[5, 6, 20, 67, 69] Die Lebenserwartung ist abhängig vom Alter des Patienten, vom Allgemeinzustand bei Diagnosestellung, der Tumorentität, der Metastasenanzahl und dem extracerebralen Tumorstatus. Sie liegt zwischen wenigen Wochen bis zu über einem Jahr, wobei die cerebrale Metastasierung in etwa der Hälfte der Fälle das lebenslimitierende Ereignis ist.[6, 7, 40, 69, 72, 73] Basierend auf einer validierten Recursive partitioning analysis (RPA) von Gaspar et al aus dem Jahr 1997 lassen sich Patienten in drei Klassen aufteilen, die Auskunft über ihre Prognose geben: Klasse 1 mit einem Karnofsky Performance Status (KPS) \geq 70, Lebensalter $<$ 65 Jahre und mit kontrollierter Grunderkrankung ohne extrakranielle Metastasierung mit einem medianen Überleben nach einer Strahlentherapie von 7,2 Monaten, Klasse 3 mit einem KPS $<$ 70 unabhängig von Alter und extrakranieller Tumoraktivität und einem medianen Überleben von 2,3 Monaten und Klasse 2 mit Patienten mit einem KPS $>$ 70, Lebensalter \geq 65 und Progress der extrakraniellen Tumoraktivität und einem medianen Überleben von 4,2 Monaten.[7, 25, 72] Mit alleiniger Kortisonbehandlung und unter supportiver Therapie beträgt das mittlere Überleben etwa zwei Monate, ohne Gabe von Steroiden nur etwa einen Monat.[32]

Die Bestrahlung der Hirnmetastasen kann je nach Größe, Anzahl, extrakranieller Tumoraktivität und Tumorentität mit einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung, einer alleinigen stereotaktischen Strahlentherapie oder einer Kombination aus beidem erfolgen, was die lokale Kontrolle nicht aber das Gesamtüberleben verbessert.[32, 35, 60, 69, 72, 76] Dafür ist die neurokognitive Leistung nach alleiniger stereotaktischer Bestrahlung verbessert.[76] Im Anschluss an eine operative Entfernung einzelner Metastasen verbessert die Ganzhirnbestrahlung ebenfalls die intrazerebrale Kontrolle, nicht aber das Gesamtüberleben.[32]

Die Ganzhirnbestrahlung (Whole Brain Radiation Therapie, WBRT) erfolgt über seitliche Gegenfelder mit ultraharten Röntgenstrahlen, wobei es bezüglich Fraktionierung und Dosierung unterschiedliche Schemata gibt: Die Standarddosis und –fraktionierung liegt bei 5 x 3 Gray (Gy) / Woche bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 30 Gy. Bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (AZ) können 5 x 2 Gy / Woche bis zu einer GD von 40 Gy, bei solchen mit schlechtem AZ gegebenenfalls 4 x 5 Gy bis zu einer GD von 20 Gy appliziert werden.[35]

Vor allem bei einer geringen Anzahl an Hirnmetastasen kann eine stereotaktische Strahlentherapie (Stereotactic Radiosurgery, SRS) eingesetzt werden. Hierbei wird nach dreidimensionaler, computergestützter Bestrahlungsplanung und nach bildgestützter Lagerungskontrolle und Immobilisation des Patienten das Zielvolumen punktgenau aus mehreren Richtungen bestrahlt. Im Tumor bündeln sich die Strahlen wobei das umgebende Gewebe durch den steilen Dosisabfall gut geschont wird. Die stereotaktische Bestrahlung kann fraktioniert, d.h. in mehreren Sitzungen oder einzeitig erfolgen.[30, 31]

Die palliative WBRT mit oder ohne Boost ist die empfohlene Standardtherapie bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen. Sie kann die verbleibende Lebenszeit signifikant verlängern, belastende neurologische Symptome lindern bzw. deren Auftreten verhindern bei relativ guter Verträglichkeit.[8, 28, 74, 75, 76] Allerdings ist das Ansprechen bezüglich der zu Beginn der Bestrahlung angegebenen Symptome unterschiedlich und von verschiedenen Faktoren abhängig. Es reicht von einer kompletten Rückbildung aller zu Beginn vorhandenen neurologischen Symptome über eine partielle Remission oder Nichtansprechen bis zu einer Verschlechterung.[59] Dies gilt insbesondere auch für den Bereich Fatigue, Benommenheit und Appetitverlust.[20] Patienten mit niedrigerem KPS, höherem Alter und stärkeren Schmerzen zu Beginn der Strahlentherapie und Verschlimmerung der Fatigue, der Appetitlosigkeit und Schwäche nach WBRT haben eine schlechtere Prognose [27, 77] und viele Patienten haben eine so kurze Lebenserwartung, dass sie eventuell überhaupt keinen Nutzen von einer WBRT haben.[65, 74, 76] Dennoch fanden Mulvenna

et al. in der sogenannten QUARTZ-Studie, die randomisiert bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom die Gabe von Dexamethason und supportive care mit oder ohne WBRT verglich, einen kleinen Benefit gemessen in quality-adjusted life-years (QALYs) in der Gruppe mit WBRT. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) RPA Klasse 3 Patienten, also solche mit schlechtem Allgemeinzustand (KPS<70), am wenigsten von einer Ganzhirnbestrahlung profitieren und zwar sowohl das Gesamtüberleben als auch die Symptomkontrolle betreffend.[9, 72] Trotzdem haben die zuweisenden und behandelnden Onkologen bzw. Strahlentherapeuten oftmals eine zu optimistische Vorstellung vom Benefit ihrer Patienten von einer WBRT, was zu falschen Vorstellungen und Hoffnungen beim Patienten und dessen Angehörigen führen kann.[71] Eine interdisziplinäre enge Zusammenarbeit der behandelnden Onkologen, Strahlentherapeuten und Palliativmediziner ist bei allen Patientengruppen gefordert, um eine optimale Versorgung und Behandlung am Lebensende zu sichern.[67]

1.1.3 Hirnmetastasen und Lebensqualität

Hinsichtlich der Lebensqualität (LQ) von Patienten mit Hirnmetastasen sind die Ergebnisse in Studien widersprüchlich: In einzelnen Bereichen kann die Bestrahlung eine Verbesserung erreichen, in anderen blieb sie gleich, in manchen verschlechterte sich die Lebensqualität.[20, 27, 70] Insgesamt ist bei Patienten mit schlechterer Prognose von einer Verschlechterung der Lebensqualität nach Ganzhirnbestrahlung auszugehen, während Patienten mit besserer Prognose nach der Bestrahlung eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erfuhren.[5] In einer multizentrischen Studie des LQ-Arbeitskreises der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) im Jahr 2009 zu LQ-Effekten nach der Strahlentherapie von Hirnmetastasen zeigte sich nach drei Monaten bei den noch lebenden Patienten (62%) eine signifikante Verschlechterung in den meisten Bereichen. Für Kopfschmerzen blieb der Score in etwa gleich, in einer Zwischenauswertung war er leicht verbessert.[17] Dabei hatten die Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch lebten einen signifikant besseren Baseline Score im Vergleich zu den verstorbenen

Patienten. Unklar blieb, ob die Verschlechterung der Lebensqualität im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung stand, da Angaben hierzu nicht abgefragt wurden. So ist letztlich nicht geklärt inwieweit die Abnahme der Lebensqualität und Zunahme der Symptomlast als Zeichen eines Krankheitsprogresses oder in Teilen auf Nebenwirkungen der Strahlentherapie zurückzuführen sind.[12, 27] Ungeachtet dessen zeigen die Studien, dass sowohl vor als auch nach der Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen von einer hohen Symptomlast ausgegangen werden kann.

Neben körperlichen Symptomen wie Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Appetitverlust und neurologischen Ausfällen sind auch kognitive Einschränkungen, Verwirrung des Patienten, psychosoziale Probleme und die Überforderung des familiären Umfeldes Gründe für die Aufnahme auf eine Palliativstation. Eine frühe interdisziplinäre Versorgung und Augenmerk auf die Bedürfnisse der Angehörigen und Patienten mit sozialer und psychologischer Unterstützung sind bei Patienten mit Hirnmetastasen demnach von großer Bedeutung.[10]

Konform dazu zeigte sich auch in der qualitativen Studie von Sze et al (2006), dass Patienten vor der Therapieentscheidung eher die gegenwärtige Situation bewältigen müssen und in der Ganzhirnbestrahlung ihre einzig mögliche Wahl erkennen, in die sie große Hoffnungen setzen, während Angehörige frühzeitig Informationen über die Prognose und zukünftige Fragestellungen, wie zu erwartende Symptome und Möglichkeiten der Alltagsbewältigung, benötigen.[19]

1.2 Situation am Universitätsklinikum Würzburg

Im Universitätsklinikum Würzburg ist die Palliativstation der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie angegliedert. Hier wurde bei Patienten mit cerebraler Metastasierung der Bedarf einer Palliativversorgung oft schon vor oder während der Bestrahlung gesehen.

Trotzdem erfolgte in vielen Fällen eine, am Krankheitsverlauf gemessen, sehr späte Vorstellung der Patienten auf der Palliativstation, meist kurz vor dem

Lebensende, so dass ein ambulantes Vorgehen nicht mehr möglich und eine rasche stationäre Aufnahme erforderlich wurde.

Es interessierte hier zunächst die Frage, welche Symptome und Belastungen die Patienten bereits bei Erstvorstellung zeigen und ob sich daraus Parameter ableiten lassen, die den Unterstützungsbedarf aufzeigen.

1.3 Fragestellungen

- Profitieren Patienten mit multiplen Hirnmetastasen bzgl. Symptombelastung (gemessen mit POS), Angst und Depression (gemessen mit HADS) sowie dem Krankheitsverständnis (gemessen mit dem kanadischen Fragebogen zum Krankheitsverständnis) von einer frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung?
- Wie hoch ist in den beiden Vergleichsgruppen der Anteil der Patienten, bei denen Vorsorgedokumente (Patientenverfügung und/oder Vorsorgevollmacht) vorhanden sind?
- Unterscheidet sich die Anzahl der vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Patienten in der Kontroll- und Interventionsgruppe?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Vorgehen

Die Frage nach dem patientenberichteten Nutzen der frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung sollte in einer prospektiv-randomisierten Studie (Ethikvotum Nummer 197/11) untersucht werden. Mit der Patientenrekrutierung wurde am 1.6.2012 begonnen. Im Verlauf zeigte sich, dass insgesamt weniger Patienten als erwartet zur Ganzhirnbestrahlung vorgestellt wurden, was die Rekrutierung verzögerte. Darüber hinaus nahmen viele Patienten der Kontrollgruppe aus eigenem Antrieb nach Studienaufklärung und Mitteilung des Ergebnisses der Randomisation Kontakt zur spezialisierten Palliativmedizin auf und einige Interventionspatienten lehnten den Einbezug des Palliativmedizinischen Dienstes ab. Die Drop-out-Rate war deutlich höher als erwartet (n=52, 65%): Nur n=28 (35%) Patienten konnten zum vierten Zeitpunkt befragt werden. 39 Patienten waren zum Studienende bereits verstorben oder nicht befragungsfähig. Fünf Patienten brachen die Studie im Verlauf von sich aus ab. Wegen dieser Probleme wurde die Studie am 15.1.2014 vorzeitig nach 80 eingeschlossenen von 240 geplanten Patienten abgebrochen. Nun ist eine Intent-to-treat-Auswertung und eine Sekundärdatenanalyse geplant (keine Einwände seitens der Ethikkommission, Vorgangsnummer 2017072701).

2.2 Patientenrekrutierung

Alle Patienten, die sich zwischen dem 1.6.2012 und dem 15.1.2014 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum Würzburg zur Ganzhirnbestrahlung vorstellten, wurden auf das Zutreffen der Einschlusskriterien für die Studie geprüft. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten und auf die keines der Ausschlusskriterien zutraf, wurden über die Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und die Einwilligung schriftlich eingeholt. Das Screening, die ausführliche Aufklärung über die Studie und der Einschluss der Patienten erfolgten hauptsächlich durch die Ärztin der Studienambulanz der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- Volljährigkeit
- Einwilligungsfähigkeit
- Diagnose cerebraler Metastasen, die mit einer Ganzhirnbestrahlung mit oder ohne Boost behandelt werden sollen

Ausschlusskriterien waren:

- Unzureichende Deutschkenntnisse
- Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bei kleinzelligem Bronchialkarzinom
- Alleinige stereotaktische Bestrahlung solitärer Hirnmetastasen

2.4 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive randomisierte Studie mit einem Behandlungsarm (Interventionsarm) und einem Kontrollarm. Die Randomisation erfolgte über eine Randomisationsliste per Zufallsverfahren.

Dem Behandlungsarm gehörten diejenigen Patienten an, die zusätzlich zur onkologischen Standardtherapie eine frühe palliativmedizinische Mitbetreuung erhielten, dem Kontrollarm die Patienten mit onkologischer Standardtherapie und Einbezug der Palliativmedizin nach arzteingeschätztem Bedarf wie üblich.

2.5 Power-Kalkulation und Stichprobenumfang

Analog zu den Annahmen in der vergleichbaren Studie von Temel et al 2010 [4] war in dieser Studie ebenfalls ein mittlerer Effekt von $d=0,4$ erwartet. Um diesen nachzuweisen, wären 100 Probanden pro Arm, also insgesamt 200 Patienten, benötigt worden. Ausgehend von 10 potentiellen Studienpatienten pro Monat war bei einer Zustimmungsrate von 80% von 8 Studienpatienten pro Monat auszugehen. Bei einer erwarteten Drop-out-Rate von 20% (Versterben oder

anders begründeter unvollständiger Datensatz) sollten 240 Patienten rekrutiert werden. Ausgehend von einer möglichen Kontamination von 10% (Patienten der Kontrollgruppe, die von sich aus oder auf ärztlichen Rat hin eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung erhalten) würden 264 rekrutierte Patienten benötigt. Der Rekrutierungszeitraum war damit auf mindestens 33 Monate, die Projektlaufzeit einschließlich der Abschlussbefragung auf 36 Monate angelegt worden.

2.6 Datenerhebung / Zeitpunkte

2.6.1 Instrumente

Zur Datenerhebung wurden die folgenden Fragebögen genutzt:

- Die Palliative Care Outcome Scale (POS), zur Beurteilung der Versorgungsqualität. [21, 22, 51-56]
- Die Hospital Anxiety and Depression Scale in der deutschen Fassung (HADS-D), zur Einschätzung des Vorhandenseins von Angst und Depression. [23, 24, 43-50]
- Frage zum Krankheitsverständnis modifiziert nach Temel (2011). [66]

Soziodemographische Daten, krankheits- und behandlungsbezogene Daten, Allgemeinzustand (AZ) und Neurologischer Funktionsstatus (NF) wurden aus der Akte erhoben. Das Vorhandensein von Vorsorgedokumenten wurde jeweils erfragt.

2.6.1.1 Performance Status nach ECOG

Der Allgemeinzustand (AZ) wurde nach der Klassifikation des Performance Status (PS) der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) angegeben, wobei 0 für einen asymptomatischen Zustand des Patienten, 1 für einen symptomatischen, aber komplett ambulanten Patienten, 2 für einen weniger als die Hälfte des Tages bettlägerigen, 3 für einen mehr als die Hälfte des Tages bettlägerigen und 4 für einen komplett an Bett oder Stuhl gebundenen Patienten steht.[57, 58] Bei Angabe des Karnofsky Performance Status (KPS)

erfolgte die Umrechnung in den ECOG Performance Status, wobei ein KPS von 100% einem ECOG PS von 0, ein KPS von 80-90% einem ECOG PS von 1, ein KPS von 60-70% einem ECOG PS von 2, ein KPS von 40-50% einem ECOG PS von 3 und ein KPS von 10-30% einem ECOG PS von 4 entsprach.[29, 57] (Tabelle zur Umrechnung siehe Anhang)

2.6.1.2 Neurologischer Funktionsstatus

Der Neurologische Funktionsstatus (NF) wurde nach der von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) entwickelten Klassifikation wie folgt eingeteilt und dokumentiert: Klasse 1 = Normalzustand mit normaler Leistungsfähigkeit und keinen oder minimalen neurologische Ausfällen, Klasse 2 mit leichten Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, keine Hilfestellung/Pflege erforderlich, Klasse 3 mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit mit Pflegebedarf oder stationärer Versorgung, Bettlägerigkeit oder signifikante intellektuelle Einschränkung und Klasse 4 mit erforderlicher kontinuierlicher Pflege bzw. stationärer Versorgung mit Hilfe bei der Nahrungsaufnahme.[26]

2.6.1.3 Palliative Care Outcome Scale

Die Palliative Care Outcome Scale (POS) dient mit ihren Fragen, die sich auf die vergangenen drei Tage beziehen, der Einschätzung des physischen, psychosozialen und emotionalen Wohlbefinden des Patienten und erfasst zudem eventuelle organisatorische und spirituelle Probleme.[53, 54, 55] Er umfasst also nicht nur Symptome, Wohlbefinden, oder Lebensqualität, sondern zudem die Versorgungsqualität.[51] Die POS ist sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Arbeit mit Palliativpatienten das mit am häufigsten verwendete „patient reported outcome measure“ (PROM) und liegt in einer validierten deutschen Fassung vor.[52, 55, 56]

Der Fragebogen besteht aus zehn Multiple-Choice-Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten mit Punktwerten zwischen null und vier (0 = sehr gut bis 4= sehr schlecht).

In Form einer offenen Frage werden außerdem die Probleme erfragt, die für den Patienten, ebenfalls bezogen auf die vergangenen drei Tagen, im

Vordergrund standen. In der letzten Frage soll der Patient angeben, wie er den Fragebogen ausgefüllt hat. Vorgegebene Antwortmöglichkeiten sind hier „alleine“, „mit Hilfe von Freunden/Angehörigen“ oder „mit Hilfe des Personals“. Nach Addition der Punktwerte der einzelnen Fragen kann sich eine maximale Punktzahl von 40 Punkten ergeben. Wenige Punkte stehen also für eine bessere, eine hohe Punktzahl für eine schlechtere Situation des Patienten. Die POS liegt außerdem unter anderem in einer Version zur Fremdeinschätzung für Angehörige beziehungsweise betreuende Personen vor.[18, 56] In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich die Version zur Selbsteinschätzung verwendet.

2.6.1.4 Hospital Anxiety and Depression Scale

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein weit verbreitetes validiertes Screeninginstrument in der somatischen Medizin, um die psychische Belastung unter anderem von Patienten mit einer Krebserkrankung zu erfassen [23, 24, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 83, 84]. Die HADS besteht aus zwei Teilskalen, mit deren Hilfe das Ausmaß von Angst (HADS-A) und Depression (HADS-D) abgeschätzt werden kann. Sie enthält insgesamt 14 Fragen, wovon sich sieben auf Angst und sieben auf Depression beziehen und dem Patienten in wechselnder Reihenfolge dargeboten werden. Die Antwortmöglichkeiten sind in einem Multiple-Choice-Verfahren angeboten. Der Patient trägt die auf ihn am besten zutreffende Zahl in ein Kästchen ein. Die Einschätzung bezieht sich, wenn in der Frage nicht anders angegeben, auf den jeweiligen Zustand in der letzten Woche. Pro Frage werden Punktwerte von 0 bis 3 vergeben. Somit ist ein Summenscore von 0 bis 21 für die jeweils 7 Fragen für Angst und Depression möglich, wobei 0 keine Belastung und 21 die größtmögliche Belastung des jeweiligen Items abbildet. In der vorliegenden Studie wurde die HADS in der deutschen Fassung (HADS-D für Angst und Depression) verwendet.

2.6.1.5 Frage zum Krankheitsverständnis

Die Frage zum Krankheitsverständnis modifiziert nach Temel (2011) dient der Selbsteinschätzung der Heilbarkeit der Erkrankung. Sie lautet „Glauben Sie, dass Ihre Erkrankung heilbar ist?“ und kann mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden.[66]

2.6.2 Befragungszeitpunkte

Die Patienten wurden zu vier Zeitpunkten befragt: Bei Erstvorstellung in der Strahlentherapie (Zeitpunkt 1 = T1), am Ende der Bestrahlung (Zeitpunkt 2 = T2) sowie 6 und 12 Wochen nach Ende der Strahlentherapie im Rahmen der Nachsorge (Zeitpunkte 3 = T3 und 4 = T4). Die Befragungen wurden überwiegend persönlich-mündlich von der Ärztin der Studienambulanz der Strahlentherapie, selten (auf Wunsch des Patienten) telefonisch oder auf postalischem Weg durchgeführt.

2.7 Beschreibung der palliativmedizinischen Intervention

Innerhalb einer Woche nach Randomisierung hatten die Patienten der Interventionsgruppe einen ersten Kontakt mit dem Palliativmedizinischen Dienst (PMD) des Interdisziplinären Zentrums Palliativmedizin des Uniklinikum Würzburg. Bei diesem Erstkontakt wurde von einem palliativmedizinisch qualifizierten Arzt das im PMD übliche standardisierte palliativmedizinische Basisassessment (PBA) erhoben, das körperliche Symptome, psychosoziale Belastungen sowie weiteren Beratungsbedarf z.B. zur Patientenverfügung oder Vorsorgevollmacht erfasst. Der Zeitaufwand hierfür ist vor allem dem Symptommanagement, der Krankheitsbewältigung von Patient und Angehörigen und dem Krankheitsverständnis gewidmet und beträgt etwa eine Stunde. Je niedriger die aktuelle Lebensqualität des Patienten desto größer der Zeitaufwand für das PBA, was in erster Linie dem erhöhten Aufwand bei der Symptomkontrolle geschuldet ist.[11] Auf Basis des PBA wurde dann im Einverständnis mit dem Patienten ein bedarfsgerechter Interventionsplan erarbeitet, der in den Folgewochen umgesetzt und gegebenenfalls an neue Bedürfnisse angepasst wurde. Die Vorgehensweise orientierte sich dabei an

international üblichen Standards, umfasste ein- oder mehrmalige Beratungen, die Einbeziehung weiterer Dienste (z.B. Hospizdienst, Ernährungsberatung, psychosoziale Beratung) oder auch eine kontinuierliche Mitbetreuung zur Optimierung der Symptomlinderung bzw. psychosozialen Unterstützung im Behandlungsverlauf. Im Bedarfsfall waren also weitere Kontakte im Rahmen der Palliativsprechstunde möglich.[12, 41]

2.8 Statistik

2.8.1 Allgemein

Für die Auswertung wurden die erhobenen Daten in anonymisierter Form zunächst in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel übertragen.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS in der Version 24. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Professor Dr. Dr. Hermann Faller aus der Abteilung für Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften der Universität Würzburg.

2.8.2 Vorgehen bei den einzelnen Fragebögen

Aus den Zahlenwerten der POS wurde ein Summenscore zur Beurteilung der Lebensqualität berechnet (0 = sehr gut bis 40 = schlecht). Analog zur Dissertation aus der medizinischen Fakultät der Universität Bonn von Anna Burghardt aus dem Jahr 2016 wurde bei fünf Patienten mit jeweils einer fehlenden Angabe, das heißt einem fehlenden Zahlenwert, dieser durch den patientenspezifischen Mittelwert ersetzt.[82] Insgesamt fünf Fragebögen mit mehr als einer fehlenden Angabe gingen nicht in die Auswertung des POS mit ein, davon zwei zum ersten und drei zum zweiten Befragungszeitpunkt.

Auf die Auswertung der offenen Frage nach weiteren Problemen in der POS wurde aufgrund lückenhafter Daten verzichtet. Ein Großteil der Patienten hatte diese Frage mit Freitext nicht beantwortet. Ebenfalls nicht mit ausgewertet wurde die letzte Frage der POS nach der Hilfestellung beim Ausfüllen des Fragebogens.

Bei der HADS-D für Angst und Depression wurde bei lückenhaftem Ausfüllen einzelner Fragebögen auf das Einsetzen eines patientenspezifischen

Mittelwertes aufgrund der geringen Anzahl an Fragen (jeweils sieben) verzichtet. Lückenhaft ausgefüllte Fragebögen wurden nicht ausgewertet, dies war bei einem Patient zum ersten Befragungszeitpunkt und bei vier Patienten zum zweiten Befragungszeitpunkt der Fall.

Aus den Zahlenwerten der HADS-D wurde ein Summenscore berechnet, der pro Item Angst und Depression zwischen 0 bis 21 liegt. Ein hoher Summenscore bedeutet hierbei mehr Belastung, ein niedriger weniger Belastung bezüglich Angst oder Depression.

Bei der HADS-D wurden keine Cut-off-Werte für Angst und Depression angelegt, da die optimalen praxisrelevanten Cut-off-Werte bezüglich Sensitivität und Spezifität kontrovers diskutiert werden.[46, 47, 83, 84]

Die Frage zum Krankheitsverständnis modifiziert nach Temel (2011) wurde insgesamt achtmal von den Patienten nicht beantwortet. Dies war zum ersten Befragungszeitpunkt dreimal, zum zweiten viermal und zum dritten bei einem Patienten der Fall. Zum letzten Befragungszeitpunkt beantworteten alle 28 Patienten die Frage nach der Heilbarkeit ihrer Erkrankung.

2.8.3 Statistische Methoden

Deskriptive Auswertungen wurden durchgeführt zur Anzahl der Studienteilnehmer, deren Alters- und Geschlechterverteilung sowie ihrer Primärtumordiagnosen, der Parameter der Bestrahlung und deren planmäßige Durchführung, des Allgemeinzustandes und des neurologischen Zustandes bei Erstbefragung und zur jeweils teilnehmenden Patientenzahl zu den vier Befragungszeitpunkten; außerdem, ob die Patienten eine Palliativberatung erhalten hatten oder nicht.

Die Auswertung der HADS-D für Angst und Depression und der POS am ersten Befragungszeitpunkt erfolgte ebenfalls deskriptiv. Zum zweiten Befragungszeitpunkt am Ende der Bestrahlung wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben zum Gruppenvergleich angewendet. Zur Einschätzung der Relevanz eines Mittelwertunterschiedes am zweiten Befragungszeitpunkt wurden Effektstärken für die POS und die HADS-D jeweils für Depression und Angst berechnet. Nach Cohen wird ein kleiner Effekt bei

einem d um 0,2, ein mittlerer Effekt bei einem d um 0,5 und ein großer Effekt bei einem Wert um 0,8 interpretiert. [80]

Die Möglichkeit eines Unterschiedes des subjektiven Krankheitsverständnisses in den beiden Gruppen wurde zu den vier Befragungszeitpunkten mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet, ebenso wie die Möglichkeit eines Unterschiedes der Drop-out-Rate in der jeweiligen Gruppe zum zweiten, dritten und vierten Befragungszeitpunkt.

Die mögliche Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Patientenverfügung und/oder Vorsorgevollmacht von der Zugehörigkeit zur Interventions- oder Kontrollgruppe zu den vier Befragungszeitpunkten wurde mit dem Exakten Test nach Fisher berechnet.

In der Auswertung galt ein Testergebnis als statistisch signifikant bei einem p-Wert < 0,05.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verwendeten Tests:

Beschreibung	Antwortmöglichkeiten	Als fehlend gewertet	Maß	Test
Geschlecht	Männlich, weiblich	keine Angabe	nominal	deskriptiv (n, %)
Alter	In Jahren	keine Angabe	ordinal	deskriptiv: Mittelwert, Median, Range
Tumorentität	Lunge, Mamma, Melanom, Nierenzell-Ca, kolorektale, gyn. Karzinome, Sonstige	Histologie fehlend	nominal	deskriptiv (n, %)
ECOG	0 bis 4	keine Angabe	Nominal	deskriptiv
Neurologischer Funktionsstatus	Normalzustand, Einschränkung, Pflegebedarf	keine Angabe	nominal	deskriptiv
Strahlentherapie Konzept	Ganzhirn, Ganzhirn + Boost, Stereotaxie, keine Bestrahlung wegen Tod	Keine Bestrahlung wegen Tod	nominal	deskriptiv
Strahlentherapieparameter: Fraktionierung, GD	Numerisch, Gray	Keine Angabe	ordinal	deskriptiv

Vorzeitiger Abbruch	Ja / nein	Keine Angabe	nominal	deskriptiv
Abbruchgrund	Tod, AZ-Verschlechterung, keine Angabe	Keine Angabe	nominal	deskriptiv
HADS-D Angst	Summenscore	Nicht vollständig ausgefüllt	ordinal	Deskriptiv zu T1 t-Test, KG vs. IG zu T2
HADS-D Depression	Summenscore	Nicht vollständig ausgefüllt	ordinal	Deskriptiv zu T1 t-Test KG vs. IG zu T2
Palliative Outcome Scale	Summenscore	Nicht vollständig ausgefüllt	ordinal	Deskriptiv zu T1 t-Test KG vs. IG zu T2
Krankheitsverständnis: „Glauben Sie, dass Ihre Erkrankung heilbar ist?“	Ja, nein, nicht ausgefüllt	Nicht ausgefüllt	nominal	Chi ² -Test KG vs. IG zu T1 – T4
Vorhandensein von Vorsorgedokumenten	Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht, keine Vorsorgedokumente	Keine Angabe	nominal	Exakter Test nach Fisher
Drop-out-Rate	Patientenausscheiden T2-T4	Keine Angabe	Ordinal	Chi ² -Test KG vs. IG zu T2 - T4

Tab. 1: Übersicht über Antwortmöglichkeiten, Datenmaße und statistische Tests

3. ERGEBNISSE

3.1 Rekrutierung

Von 202 Patienten, die sich zwischen dem 01.06.2012 und dem 15.01.2014 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie zur perkutanen Ganzhirnbestrahlung bei cerebralen Metastasen vorstellten, wurden 115 Patienten über die Studie aufgeklärt. 37 Patienten waren wegen kognitiver Einschränkungen, Sprachproblemen, fehlender Einwilligungsfähigkeit oder wegen eines zu schlechten Allgemeinzustand (Karnofsky Performance Status \leq 40 %) nicht befragungsfähig. 22 Patienten konnten aus logistischen Gründen nicht über die Studie aufgeklärt werden, da die Bestrahlung ohne vorherige Vorstellung in der Poliklinik direkt am Bestrahlungsgerät begonnen wurde und bei 28 Patienten war eine alleinige stereotaktische Bestrahlung geplant, so dass die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren.

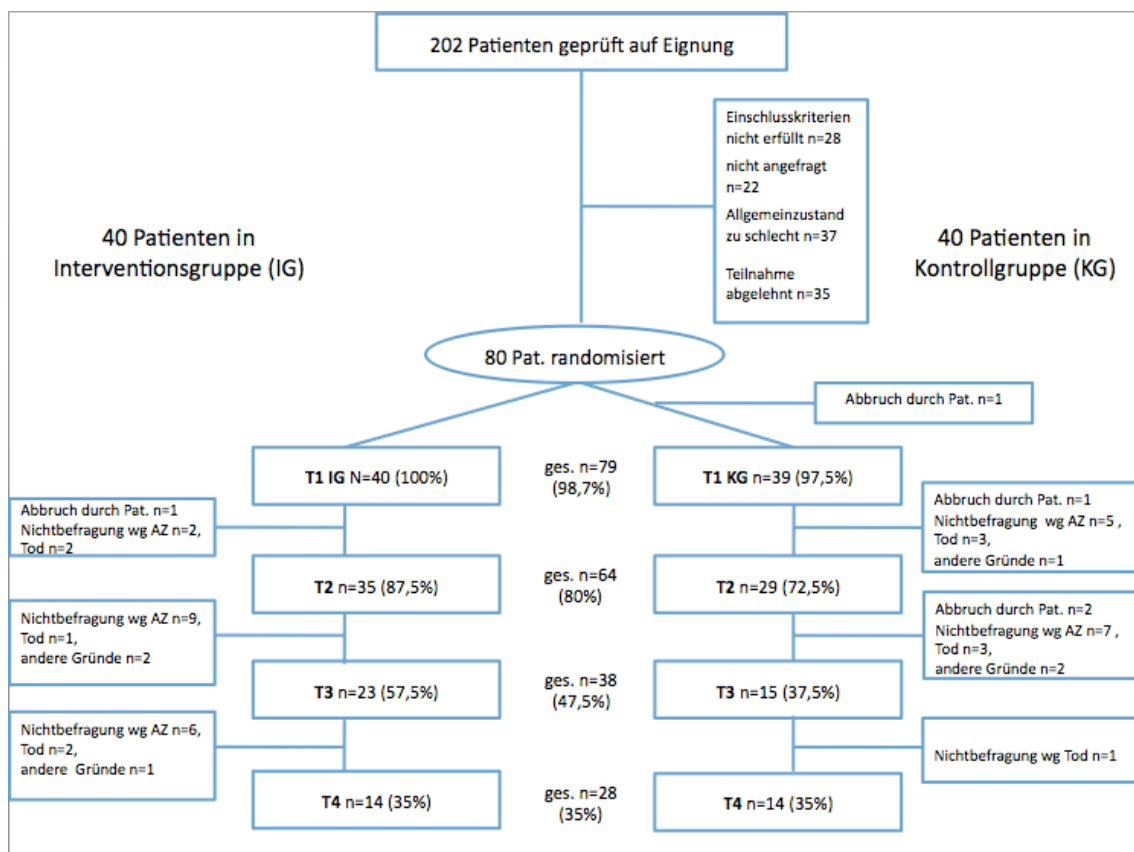


Abb. 1: Rekrutierung und Studienablauf, Befragung 1 bis 4

Von den 115 über die Studie aufgeklärten Patienten gaben 80 ihre Einwilligung zur Studienteilnahme, 35 Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab. Die Gründe hierfür waren unterschiedlich: Der am häufigsten genannte Grund war Überforderung mit der Gesamtsituation, gefolgt von Berührungsängsten mit der Palliativmedizin, die von den Patienten oft mit „Sterbemedizin“ gleichgesetzt wurde. Von den 80 eingeschlossenen Patienten wurden 40 in die Kontrollgruppe (KG) und 40 Patienten in die Interventionsgruppe (IG) randomisiert.

3.2 Beschreibung der Stichprobe

3.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den 80 Studienpatienten waren 44 weiblich (55%) und 36 männlich (45%) mit einem Durchschnittsalter von 60,34 Jahren und einem Median von 61 Jahren (range von 31 bis 86 Jahre).

3.2.2 Tumorentitäten

Die überwiegende Anzahl (n=37) der Patienten hatte als Primärtumor einen bösartigen Lungentumor, davon histologisch ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom in 42,5% der Fälle (n=34) und ein kleinzelliges Bronchialkarzinom in 3,75% der Fälle (n=3), gefolgt vom Mammakarzinom (n=16, 20%).

3.2.3 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand nach ECOG bei Erstvorstellung lag beim Großteil der Patienten bei 1 (n=41, 51,2%), bei 19 Patienten (23,8%) bei 2, bei 16 Patienten (20%) bei 0 und bei vier Patienten (5%) lag der ECOG bei Erstvorstellung bereits bei 3.

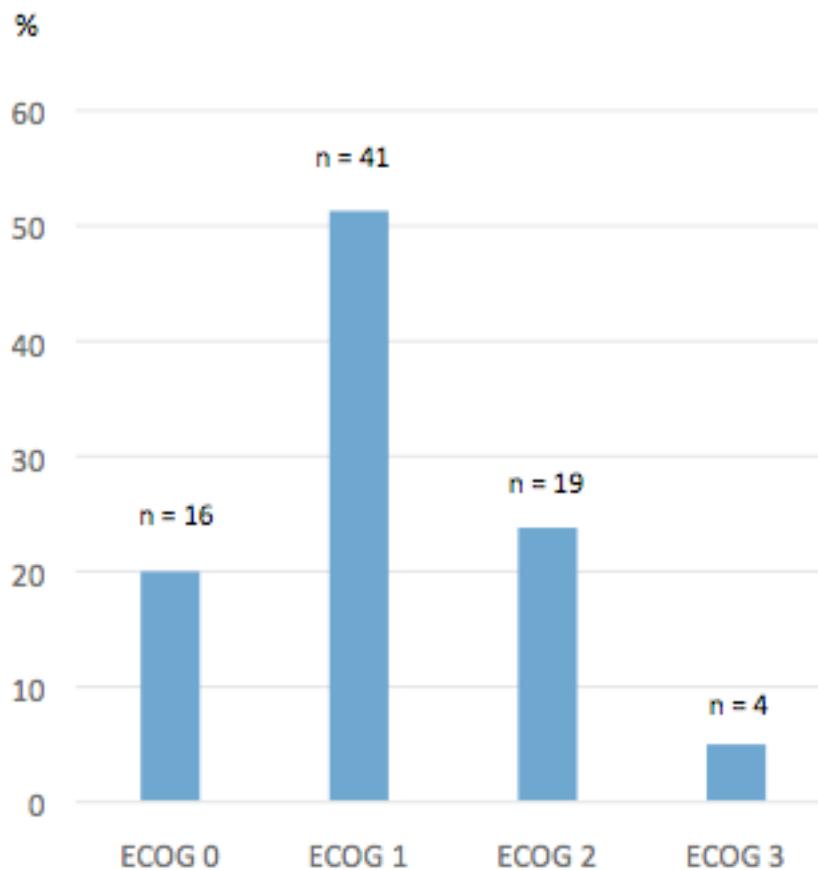


Abb. 2: ECOG Performance Status bei Erstvorstellung (Anteil in Prozent)

3.2.4 Neurologischer Funktionsstatus

Der Neurologische Funktionsstatus war bei 43,8% der Patienten (n=35) leicht (Klasse 2), bei 15% (n=12) bereits mit Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Pflegebedarf (Klasse 3) reduziert. 41,3% (n=33) hatten einen neurologischen Normalzustand ohne oder mit minimalen neurologischen Auffälligkeiten (Klasse1).

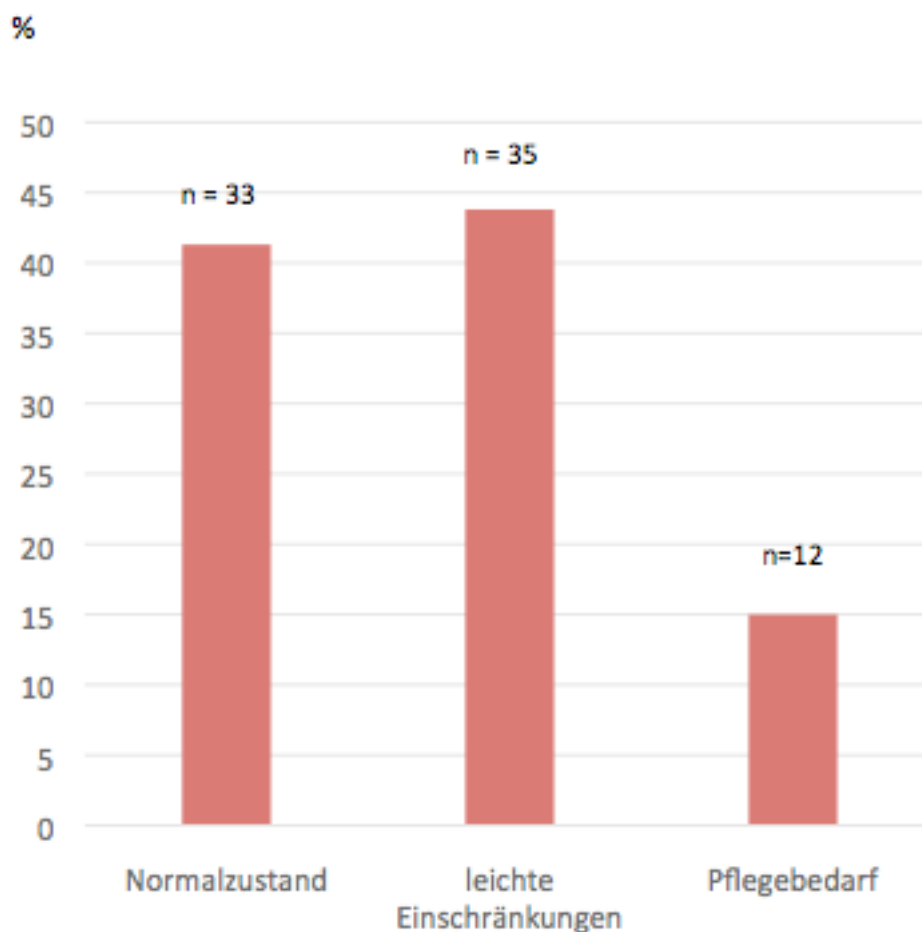


Abb. 3: Neurologischer Funktionsstatus bei Erstvorstellung (Anteil in Prozent)

3.2.5 Strahlentherapeutische Parameter

Eine perkutane Ganzhirnbestrahlung (WBRT) erhielten n=56 (70%) Patienten, n=19 (23,8%) zusätzlich zur WBRT einen sequentiellen Boost auf eine oder mehrere Hirnmetastasen. Die Mehrheit der Patienten mit WBRT ohne Boost erhielt 30 Gy in 10 Fraktionen (45%, n=36), n=15 (18,8%) Patienten erhielten 37,5 Gy in 15 Fraktionen und andere Dosierungen n=5 (6,3%). Die Patienten (n=19, 23,8%), die zusätzlich zur WBRT mit sequentiellem Boost bestrahlt wurden, erhielten eine kumulative Gesamtdosis von durchschnittlich 45,3 Gy (Median 45 Gy, range 36 bis 55,5 Gy). Drei Patienten waren zu einer perkutanen Ganzhirnbestrahlung vorgestellt worden, das Strahlentherapiekonzept wurde jedoch in der internen Besprechung dahingehend geändert, dass sie allein stereotaktisch bestrahlt wurden (jeweils

einzeitig mit 18 Gy). Diese Patienten waren zu dem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen. Ein nachträglicher Ausschluss erfolgte nicht und die Patienten wurden mit ausgewertet.

Zwei Patienten verstarben bereits innerhalb weniger Tage nach Erstvorstellung, so dass die Bestrahlung nicht begonnen werden konnte; drei Patienten verstarben während des Behandlungszeitraums. Bei weiteren drei Patienten musste die Bestrahlung wegen einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes vorzeitig abgebrochen werden.

Charakteristik (%)	Anzahl Patienten (%) N=80	Interventionsgruppe (%) n=40	Kontrollgruppe n=40
Geschlecht			
männlich	36 (45)	24 (60)	12 (30)
weiblich	44 (55)	16 (40)	28 (70)
Alter bei Erstvorstellung (in Jahren)			
Median	61	61,5	60
Range	31-86	38-80	31-86
Primarius			
Lunge	37 (46,3)	17 (42,5)	20 (50)
Mamma	16 (20)	8 (20)	8 (20)
Melanom	5 (6,3)	3 (7,5)	2 (5)
Nierenzell Ca	3 (3,8)	3 (7,5)	0 (0)
Kolorektale Tumore	3 (3,8)	1 (2,5)	2 (5)
gyn. Tumore	3 (3,8)	1 (2,5)	2 (5)
Sonstige	13 (16)	7 (17,5)	6 (15)
ECOG bei Erstvorstellung			
0	16 (20)	12 (30)	4 (10)
1	41 (51,2)	19 (47,5)	22 (55)
2	19 (23,8)	7 (17,5)	12 (30)
3	4 (5)	2 (5)	2 (5)
Neurologischer Funktionsstatus			
Normalzustand	33 (41,3)	21 (52,5)	12 (30)
Leichte Einschränkungen	35 (43,8)	14 (35)	21 (52,5)
Einschränkungen mit Pflegebedarf	12 (15)	5 (12,5)	7 (17,5)
Planmäßige Durchführung der Bestrahlung	72 (90)	36 (90)	36 (90)
Palliativberatung erhalten	51 (63,8)	34 (85)	17 (42,6)

Abb. 4: Patientencharakteristika Gesamtkollektiv und nach Gruppen unterteilt

3.3 Auswertung

3.3.1 Versorgungsqualität, Angst und Depression im Gruppenvergleich am Ende der Strahlentherapie

Bei der POS zur Einschätzung der Versorgungsqualität lagen zum zweiten Befragungszeitpunkt, also zum Ende der Strahlentherapie, 61 auswertbare Fragebögen vor (davon 27 aus der KG und 34 aus der IG). Zwei Fragebögen von Patienten der KG und ein Fragebogen der IG konnten aufgrund lückenhafter Antworten nicht ausgewertet werden.

Zum ersten Befragungszeitpunkt lagen jeweils 39 auswertbare Fragebögen vor.

Die folgenden zwei Tabellen zeigen die Mittelwerte mit Standardabweichung und Spannweite der POS zum ersten und zweiten Befragungszeitpunkt:

1. Befragung	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Spannweite (range)
POS IG	39	11,23	7,26	1-32
POS KG	39	14,13	6,20	4-28

Tab. 2: POS Mittelwerte zum ersten Befragungszeitpunkt

2. Befragung	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Spannweite (range)
POS IG	34	10,41	6,57	2-25
POS KG	27	10,52	6,12	1-29

Tab. 3: POS Mittelwerte zum zweiten Befragungszeitpunkt

Im Mittelwertvergleich der Interventions- mit der Kontrollgruppe zum zweiten Befragungszeitpunkt für die Versorgungsqualität war kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,948$, df 59).

Zum zweiten Befragungszeitpunkt lagen 60 auswertbare Fragebögen für die HADS-D für Angst und Depression vor (davon 26 aus der KG und 34 aus der IG).

Die Mittelwerte mit Standardabweichung und Spannweite der HADS-D für die Unteritems Angst und Depression zum ersten und zweiten Befragungszeitpunkt sind in den nachfolgenden vier Tabellen dargestellt.

1. Befragung	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Spannweite (range)
HADS-D Angst IG	40	7,80	5,18	0-19
HADS-D Angst KG	39	7,38	5,72	0-17

Tab. 4: HADS-D Angst: Mittelwerte zum ersten Befragungszeitpunkt

2. Befragung	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Spannweite (range)
HADS-D Angst IG	34	6,06	4,71	0-16
HADS-D Angst KG	26	7,38	6,15	0-19

Tab. 5: HADS-D Angst: Mittelwerte zum zweiten Befragungszeitpunkt

1. Befragung	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Spannweite (range)
HADS-D Depression IG	34	6,73	4,57	1-17
HADS-D Depression KG	26	7,87	5,24	0-21

Tab. 6: HADS-D Depression: Mittelwerte zum ersten Befragungszeitpunkt

2. Befragung	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Spannweite (range)
HADS-D Depression IG	34	6,18	4,97	1-19
HADS-D Depression KG	26	7,92	5,68	0-21

Tab. 7: HADS-D Depression: Mittelwerte zum zweiten Befragungszeitpunkt

Sowohl für die Angst ($p=0,348$, df 58) als auch für die Depression ($p=0,210$, df 58) konnten im Mittelwertvergleich der beiden Gruppen zum zweiten Befragungszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Trotzdem wurden die Effektstärken nach Cohen berechnet: Die Effektstärke für die HADS-D-Angst beträgt $d=-0,25$ (95%-KI: -0,76 bis 0,27) und für die HADS-D-Depression $d=-0,33$ (95%-KI -0,84 bis 0,18). Dies entspricht einem kleinen Effekt für die Angst und einem kleinen bis mittelgroßen Effekt für die Depression. Für die POS errechnete sich ein $d=-0,02$ (95%-KI -0,52 bis 0,49). Dies entspricht einem Null-Effekt.

3.3.2 Krankheitsverständnis zu den vier Befragungszeitpunkten

Die Frage nach dem Krankheitsverständnis wurde zu allen vier Befragungszeitpunkten untersucht. Zu Beginn war in beiden Gruppen der prozentuale Anteil der Patienten, die an ihre Heilbarkeit glaubten in etwa gleich (51,4% in der KG und 57,5% in der IG). Am Ende der Bestrahlung glaubten nur noch 38,5% in der KG und mit 58,8% in der IG, etwa gleich viele wie vor der Strahlentherapie, an die Heilbarkeit der Erkrankung. Nach drei Monaten waren es bei sehr geringen Absolutzahlen in der KG 50% und in der IG 71%, die an die Heilbarkeit glaubten.

„Glauben Sie, dass Ihre Erkrankung heilbar ist?“ Antwort: „Ja“

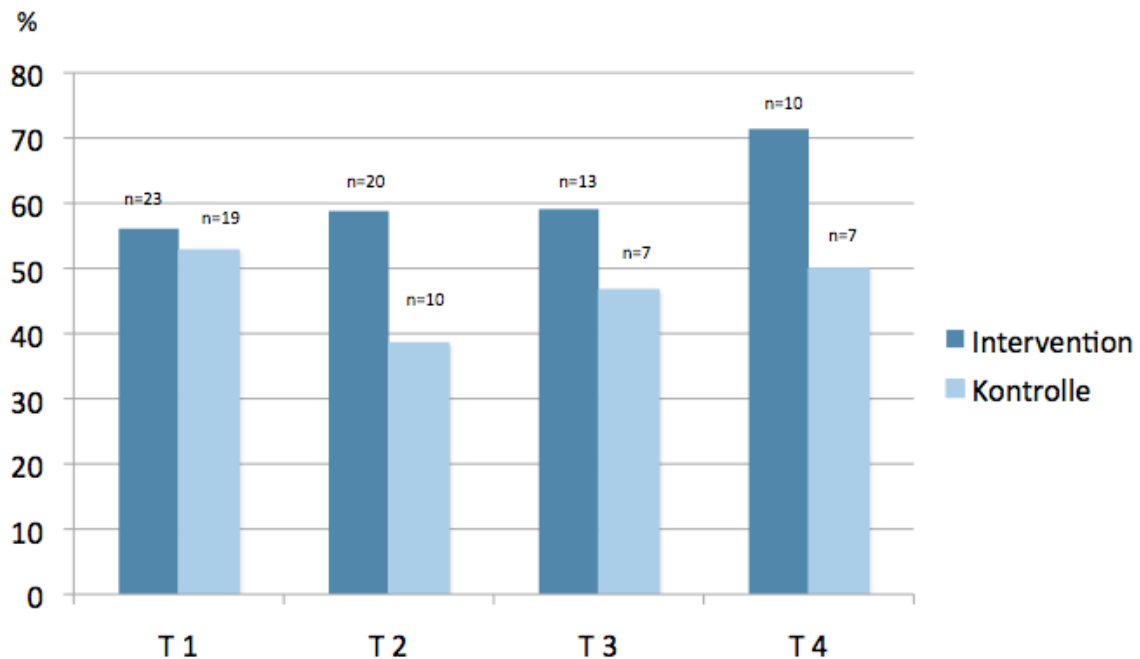


Abb. 6: Krankheitsverständnis: Patient glaubt an die Heilbarkeit seiner Erkrankung zu den vier Befragungszeitpunkten (in Prozent)

Es konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe nachgewiesen werden.

Zeitpunkte	χ^2	df	N	p
T1	0,29	1	77	0,588
T2	2,44	1	60	0,118
T3	0,55	1	37	0,457
T4	1,35	1	28	0,246

Tab. 8 Zusammenhang Krankheitsverständnis und Gruppenzugehörigkeit

3.3.3 Vorhandensein von Vorsorgedokumenten zu den vier Befragungszeitpunkten

Das Vorhandensein einer Patientenverfügung (PV) und einer Vorsorgevollmacht (VV) im Gruppenvergleich wurde zu allen vier Befragungszeitpunkten untersucht.

In der Tabelle sind jeweils die absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten des Vorhandenseins einer Patientenverfügung innerhalb der jeweiligen Gruppe angegeben.

PV	T1		T2		T3		T4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Intervention	19	47,5	16	47,1	15	65,2	9	69,2
Kontrolle	12	30,8	13	48,1	9	56,3	8	61,0

Tab. 9: Häufigkeit des Vorhandenseins einer Patientenverfügung zu den vier Befragungszeitpunkten (T1 bis T4)

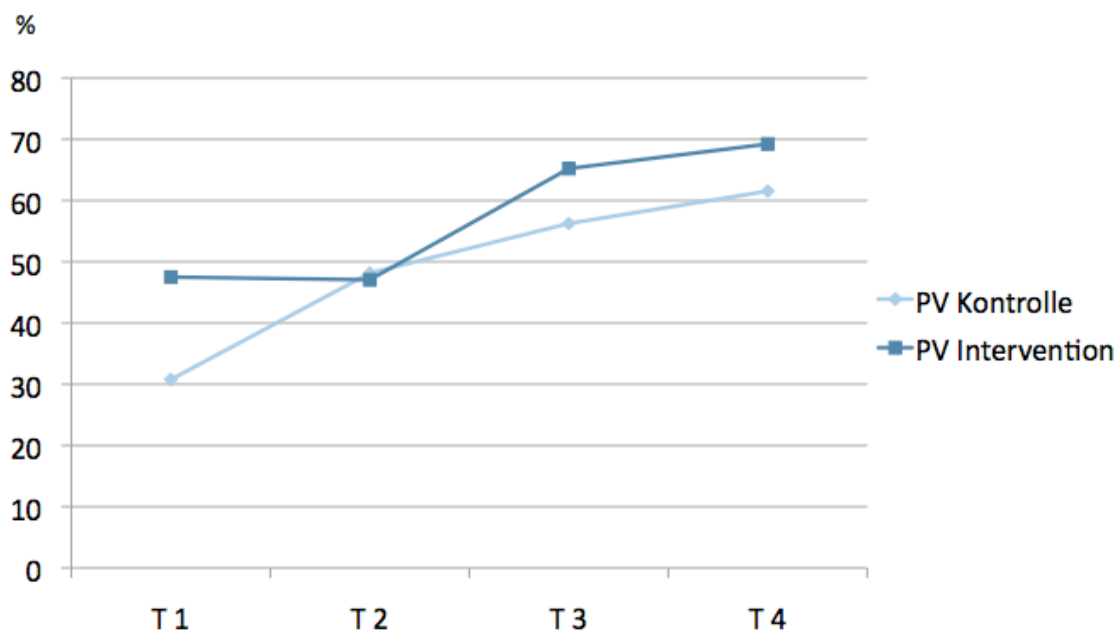


Abb. 7: Vorhandensein einer Patientenverfügung (PV) zu den vier Befragungszeitpunkten (in Prozent)

Ein signifikanter Unterschied des Vorhandenseins einer Patientenverfügung zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe konnte zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

Befragungszeitpunkte	p-Wert nach Fishers Exaktem Test
T1	0,168
T2	1,00
T3	0,74
T4	1,00

Tab. 10: Korrelation Patientenverfügung vorhanden und Gruppenzugehörigkeit

Ähnlich waren die Ergebnisse beim Vorhandensein einer Vorsorgevollmacht: Während bei Bestrahlungsbeginn 30,8% (n=12) der Patienten der KG und 42,5% (n=17) der Patienten der IG eine Vorsorgevollmacht (VV) hatten, stieg der prozentuale Anteil zum letzten Befragungszeitpunkt in der KG auf 46,2% (n=6) und in der IG auf 69,2% (n=9).

VV	T1		T2		T3		T4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Intervention	17	42,5	15	44,1	13	56,5	9	69,2
Kontrolle	12	30,8	14	51,9	8	50	6	46,2

Tab. 11: Häufigkeit des Vorhandenseins einer Vorsorgevollmacht zu den vier Befragungszeitpunkten (T1 bis T4)

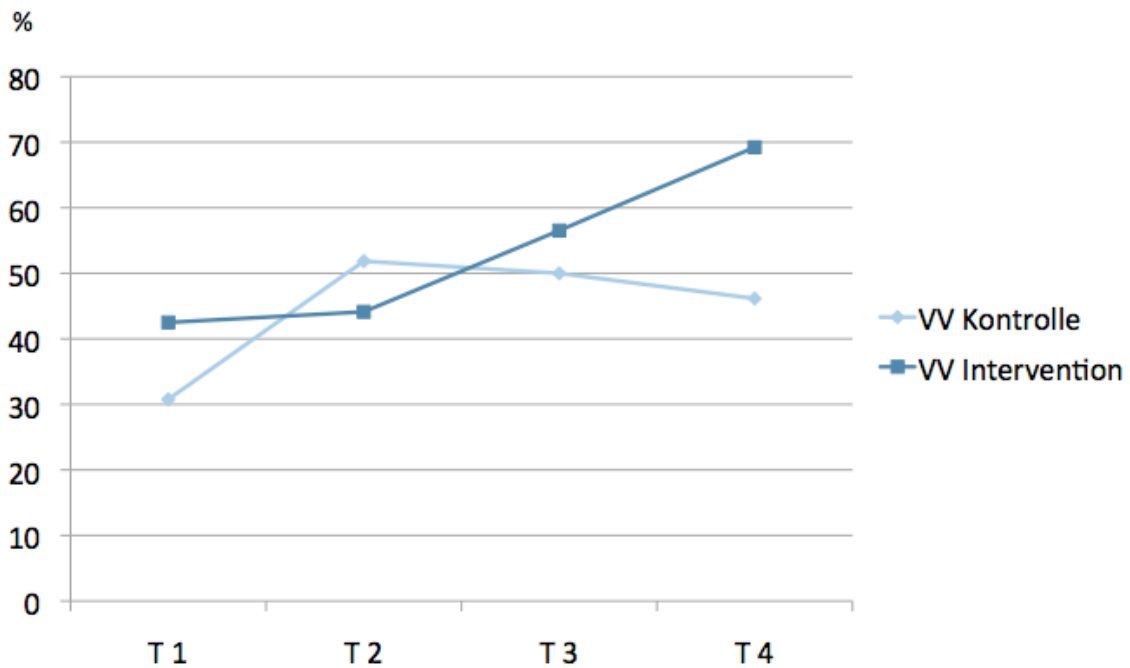


Abb. 8: Vorhandensein einer Vorsorgevollmacht (VV) zu den vier Befragungszeitpunkten (in Prozent)

Auch das Vorhandensein einer Vorsorgevollmacht zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe.

Befragungszeitpunkte	p-Wert nach Fishers Exaktem Test
T1	0,352
T2	0,611
T3	0,752
T4	0,428

Tab. 12: Korrelation Vorsorgevollmacht vorhanden und Gruppenzugehörigkeit

3.3.4 Patientenausscheiden über die Studienlaufzeit im Gruppenvergleich

Die Abhängigkeit des Patientenausscheidens von der Zugehörigkeit der jeweiligen Gruppe wurde zu den Befragungszeitpunkten am Ende der Bestrahlung, nach 6 und 12 Wochen untersucht. Es zeigte sich, dass zum Bestrahlungsende 30% (n=12) Patienten der KG und 15% (n=6) Patienten der

IG aus der Studie ausgeschieden waren. Nach 6 Wochen waren es bereits 62,5% (n=25) in der KG und 42,5% (n=17) in der IG und nach weiteren 6 Wochen zum 3-Monats-Follow-up waren in beiden Gruppen jeweils 65% (n=26) der Patienten ausgeschieden und nur noch jeweils n=14 (35%) konnten an der Befragung teilnehmen.

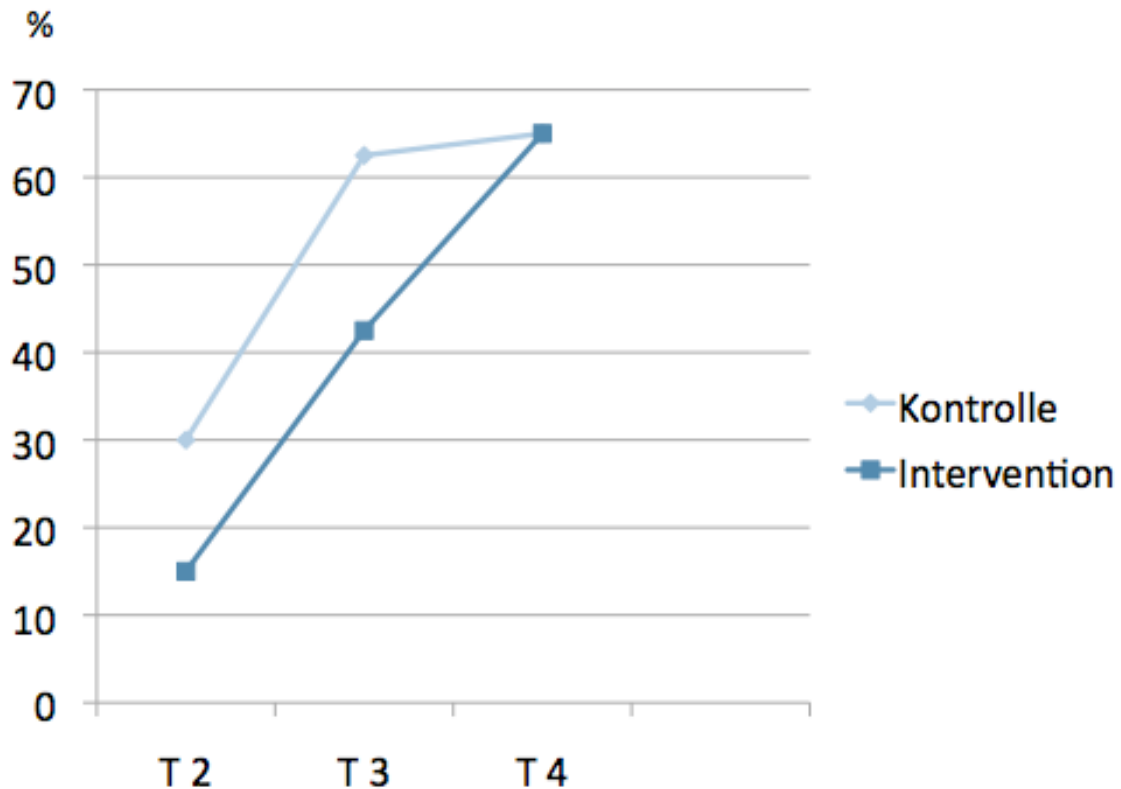


Abb. 9: Drop-out-Rate (in Prozent) zu den Zeitpunkten T2 bis T4

Es konnte keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Drop-out-Rate von der Gruppenzugehörigkeit nachgewiesen werden.

Zeitpunkte	χ^2	df	N	p
T2	2,58	1	80	0,108
T3	3,21	1	80	0,073
T4	0,00	1	80	1,000

Tab. 13: Korrelation Patientenausscheiden und Gruppenzugehörigkeit

4. DISKUSSION

Die vorliegende Studie sollte belegen, dass Patienten mit Hirnmetastasen, die zu einer Ganzhirnbestrahlung in der Strahlentherapie vorgestellt werden, von einer frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung profitieren können.

Obwohl das Studienende mit drei Monaten nach Strahlentherapie zeitnah gewählt war, konnte in der vorliegenden Studie nur ein verhältnismäßig kleiner Anteil der 80 eingeschlossenen Patienten vollständig dokumentiert werden (n=28, 35%). Schon zum zweiten Befragungszeitpunkt am Ende der Bestrahlung waren n=16 Patienten (20%) wegen AZ-Verschlechterung nicht mehr befragungsfähig oder bereits verstorben. Außerdem erhielten nur n=23 Patienten (57,5%) der Kontrollgruppe tatsächlich ausschließlich die onkologische Standardtherapie ohne palliativmedizinische Mitbetreuung, was, bei guter Information der Patienten und deren Angehörigen, das große Interesse und den Bedarf der Patienten an einer frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung zeigt, aber auch die Schwierigkeit, eine prospektiv randomisierte Studie bei diesen hoch belasteten Patienten umzusetzen. [12, 67] Dies zeigt sich unter anderem auch an der Ablehnung der Mitbetreuung bei 15% (n=6) der Patienten der Interventionsgruppe.

Diese Probleme sind bekannt wie eine Übersichtsarbeit von El-Jawahri et al. aus dem Jahr 2011 zeigt: 22 randomisierte Studien, die sich der Fragestellung nach dem Nutzen der palliativmedizinischen Mitbetreuung bei Patienten mit einer unheilbaren Erkrankung widmeten, wurden untersucht. Obwohl ein Vergleich sich schwierig darstellte, weil sich die Art der palliativmedizinischen Intervention zum Teil stark unterschied, konnte dennoch ein positiver Effekt auf Lebensqualität, Versorgungszufriedenheit und den Ausgang des Lebensendes zusammenfassend nachgewiesen werden. Allerdings hatte ein großer Teil der randomisierten Studien zu wenig statistische Power, häufig fehlende Daten (aufgrund der Datenerhebung nahe dem Lebensende) und Probleme mit einer Kontamination zwischen den Gruppen. Bei letzterem stellt sich ein schwerwiegendes ethisches Problem, Patienten der Kontrollgruppe, also denjenigen, die die onkologische Standardtherapie alleine erhalten, eine

palliativmedizinischen Versorgung zu verweigern.[42] Parallel dazu war in der vorliegenden Studie Patienten der Kontrollgruppe der Zugang zur Palliativ Care aus Eigeninitiative oder auf Initiative des behandelnden Arztes ermöglicht worden.

Drei wegweisenden Studien ist es in den vergangenen Jahren gelungen einen positiven Effekt der frühzeitigen Palliativ Care nachzuweisen: Bakitas et al wies 2009 in einer randomisierten Studie mit Patienten mit neu diagnostiziertem gastrointestinalem, urogenitalem, Lungen- oder Brustkrebs mit einer Prognose unter einem Jahr eine Verbesserung der Lebensqualität und Stimmungslage nach.[61] Temel et al war der Nachweis 2011 bei Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom gelungen: Neben einer Verbesserung der Lebensqualität und Stimmungslage und des Krankheitsverständnisses war das mediane Überleben signifikant länger in der Gruppe mit früher palliativmedizinischer Mitbetreuung (11,6 Monate versus 8,9 Monate, $p=0,02$), obwohl diese am Ende ihres Lebens weniger aggressive Tumortherapien erhielten als die Patienten der Kontrollgruppe.[4] Jennifer Temel machte für diesen Effekt unter anderem die Mediatorrolle der Palliativ Care verantwortlich, die zwischen Klinikern, Patient und Angehörigen vermitteln kann.

Zimmermann et al wiederum zeigte 2014 ebenfalls in einer randomisierten Studie mit früher palliativmedizinischer Mitbetreuung einen positiven Effekt auf die Versorgungszufriedenheit nach drei und vier Monaten und auf die Lebensqualität und Symptombelastung nach 4 Monaten.[62]

In der vorliegenden Studie zeigt sich, wie bei den beschriebenen Problemen mit zu kleinem Gesamtkollektiv, fehlenden Daten und Kontamination der Gruppen erwartet, in keiner Auswertung eine signifikante Korrelation, sowohl für die primären Endpunkte Versorgungsqualität, Angst und Depression als auch für das Krankheitsverständnis und das Vorhandensein von Vorsorgedokumenten. Die im Nachhinein entwickelte Frage nach der Korrelation zwischen der Drop-out-Rate und der Gruppenzugehörigkeit konnte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis vorweisen.

Insofern muss die Studie leider als gescheitert angesehen werden und kann keine Aussage dahingehend treffen, inwieweit sich eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung tatsächlich auf die Lebensqualität und Versorgungszufriedenheit der Patienten auswirkt.

Gleichwohl zeigen die Ergebnisse, dass der Bedarf an einer solchen Mitbetreuung zu einem großen Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen vorhanden ist. Dies verwundert nicht, da nicht nur die Patienten hoch belastet sind, sondern auch deren Angehörige. Bei Erstvorstellung in der Strahlentherapie fiel im Aufklärungsgespräch für die vorliegende Studie immer wieder auf, dass gerade die Angehörigen (Familie, aber auch nahestehende Freunde, die die Patienten begleiten) für Hilfestellungen dankbar sind. Die Ergebnisse der Studie zeigen zum zweiten Befragungszeitpunkt bei der HADS-D für Angst einen Mittelwert für beide Gruppen zusammen von 6,8 (vor Bestrahlung 7,6) und für Depression einen Wert von 7,1 (vor Bestrahlung 7,3) im Durchschnitt beider Gruppen. Wenn man einen Cut-off-Wert von ≥ 8 für den HADS-D jeweils für Angst und Depression zugrunde legt [83, 84], so wären zum ersten Befragungszeitpunkt für die Angst $n=39$ Patienten (49,4%) Screening positiv gewesen und bei der Depression $n=35$ (49,9%). Am Ende der Bestrahlung wären für das Item Angst $n=25$ (41,7%) und für Depression $n=26$ (43,3%) der Patienten im Screening aufgefallen. Man kann also bei annähernd der Hälfte der Patienten davon ausgehen, dass sie zusätzlich zu ihren somatischen Beschwerden mit Angst und depressiven Symptomen belastet sind.

Ein Effekt hätte bei dem Symptom Depression ab einer Patientenanzahl von 175 pro Gruppe und bei dem Symptom Angst ab einer Patientenanzahl von 293 pro Gruppe signifikant werden können.

Der POS Mittelwert lag zur ersten Befragung bei 12,7 und bei 10,5 im Durchschnitt für beide Gruppen zum Ende der Bestrahlung. Die Spannweite reichte von einem Summenscore von 1 bis 32 vor Bestrahlung und von 1 bis 29 zur zweiten Befragung. Auch hier zeigt sich, dass der Bedarf an einer möglichst frühzeitigen palliativmedizinischen Mitbetreuung auf jeden Fall vorhanden ist.

In der vorliegenden Studie ließ sich für die POS keine Effektstärke messen. Dies könnte der Verzerrung geschuldet sein, die durch die hohe Anzahl der Patienten, die, obwohl in die Kontrollgruppe randomisiert, doch eine frühe palliativmedizinische Beratung noch während der Bestrahlung bis zum zweiten Befragungszeitpunkt erhalten hatten. Die Arbeitsgruppe um Irene Higginson hat aktuell aus der POS eine neue Palliativ Care spezifische Klassifikation erarbeitet, bei der nur sieben der zehn Fragen berücksichtigt werden und die Antwortmöglichkeiten von fünf Punktwerten auf zwei bzw. drei zusammengefasst werden.[85]

In einer Übersichtsarbeit, die in 2012 veröffentlicht wurde, konnte Irene Higginson zeigen, dass immer wiederkehrend die Fragen nach Schmerzen, anderen Symptomen, emotionalen Bedürfnissen und familiäre Sorgen die wichtigsten und hilfreichsten im palliativmedizinischen Setting sind. [55, 56] In einer neu entwickelten „Patientenberichteten“ Palliative Care spezifischen Gesundheitsklassifikation POS-E werden die sieben Bereiche Schmerz, andere Symptome, Angst, Depression, Sorge der Angehörigen, Selbstwertgefühl und praktische Probleme aus der POS erfragt. Die Antwortmöglichkeiten „etwas“ / „mäßig“ und „stark“ / „außerordentlich stark“ werden zu jeweils einer Gewichtung zusammengefasst, so dass pro Item 2-3 Antwortmöglichkeiten verbleiben.[85] Damit ist ein neues „Patientenberichtetes Messinstrument“ für Palliativpatienten entwickelt worden und die Zukunft wird zeigen wie es sich im klinischen Alltag bewährt.

Generell gilt, dass Messungen der Lebensqualität immer nur ein Kompromiss sein können, da Lebensqualität stark subjektiv ist und auch kurzfristigen Schwankungen unterliegen kann. Außerdem sollte dem eher schlechten Allgemeinzustand und den Einschränkungen in der kognitiven Leistung dieser Patientengruppe Rechnung getragen werden, indem sich die Messungen zur Lebensqualität im Umfang der Fragebögen durch geeignete palliativmedizinisch ausgerichtete Bausteine auf das Wesentliche beschränken.[70] So lässt sich auch die Menge der fehlenden Daten in Studien zur Lebensqualität reduzieren, da sich einige Patienten durch eine

größere Menge an Fragen schnell überfordert fühlen und die Compliance sinken kann alle Fragen zu beantworten.[81]

Eine frühzeitige palliativmedizinische Mitbetreuung von einer zunehmenden Zahl von Patienten könnte die bestehenden Palliativ-Care-Ressourcen aber auch in Bezug auf die Kapazität an ihre Grenzen bringen. Ein weiterer Ausbau der Palliativversorgung im ambulanten und stationären Sektor sollte daher möglichst flächendeckend erwogen werden.

Gleichzeitig hat sich an den Reaktionen der Patienten während der mündlichen Studienaufklärung (regelrechtes Erschrecken, Angst vor Palliativmedizin: „soweit bin ich noch nicht“, „ich werde ja nicht gleich morgen sterben“) und den angegebenen Begründungen für eine nicht erfolgte Einwilligung in die Studie oder in die Intervention (6 Patienten (15%) der Interventionsgruppe lehnten die Beratung ab) aber auch gezeigt, dass es noch großen Informationsbedarf der Patienten und ihrer Angehörigen, also der Betroffenen insgesamt, über Palliativversorgung und ihre Möglichkeiten gibt. Aufklärung und mehr Information könnten hier helfen Berührungsängste abzubauen. Diese Notwendigkeit der Aufklärung über die Palliativmedizin besteht auch auf Seiten der die Patienten behandelnden Kliniker, die zu einem Großteil Palliativmedizin synonym mit Hospizbetreuung und End-of-life-care setzen und Patienten und deren Angehörige durch eine Überweisung oder konsiliarische Mitbetreuung durch die Palliative Care nicht beunruhigen wollen.[63, 64]

Die oben erwähnte Studie von Temel et al. aus dem Jahr 2001 erbrachte auch interessante Ergebnisse zum Krankheitsverständnis von Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Ein Drittel der Patienten glaubte zu Beginn, dass ihre Erkrankung heilbar sei und dass die Heilung das Ziel der Therapie sei. Im Verlauf verbesserte sich das Krankheitsverständnis der Patienten in der Gruppe mit palliativmedizinischer Mitbetreuung signifikant. Diese Patienten erhielten auch weniger aggressive Therapien am Ende ihres Lebens.[66] In der vorliegenden Studie glaubten zu Beginn über die Hälfte der Patienten (n=42, 54,5%) an die Heilbarkeit der Erkrankung, obwohl sie zu diesem Zeitpunkt bereits eine ausführliche Aufklärung über die

palliativmedizinische Studie und ihre Ziele erhalten und in die Teilnahme eingewilligt hatten. Bemerkenswert ist auch, dass diese Zahl über die Studienzeit in etwa konstant blieb. Zum Ende der Bestrahlung waren es 50,0% (n=30), zum 3. Befragungszeitpunkt nach 6 Wochen 54,1% (n=20) und nach drei Monaten 60,7% (n=17) der Patienten beider Gruppen, die glaubten Ihre Erkrankung sei heilbar. An dieser Stelle ist wiederholte Information und Aufklärung wichtig, weil Patienten nur mit einem realistischen Krankheitsverständnis in der Lage sind über onkologische Therapien unter Berücksichtigung ihrer eigenen Wünsche und Ziele am Ende ihres Lebens selbst mit zu entscheiden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Palliative Care früh in die immer komplexer werdenden onkologischen Therapien eingebunden werden sollten, wobei die unterschiedlichen Patientenansprüche bei den verschiedenen Tumorentitäten und die damit verbundenen Herausforderungen und andererseits die mancherorts beschränkten Zugangsmöglichkeiten zur Palliativversorgung Berücksichtigung finden müssen. Zukünftige Studien könnten zeigen mit welchen standardisierten Settings Palliative Care ressourcenschonend, frühzeitig und eng in den klinischen Alltag integriert werden kann.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Um in einer prospektiven randomisierten Studie zu belegen, dass Patienten mit Hirnmetastasen von einer frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung profitieren können, wurden von Juni 2012 bis Januar 2014 Patienten, die zu einer Ganzhirnbestrahlung in der Strahlentherapie vorgestellt wurden, nach erfolgtem Screening, ausführlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Unzureichende Deutschkenntnisse, fehlende Einwilligungsfähigkeit zum Beispiel aufgrund deutlicher kognitiver Einschränkungen, Vorstellung zur prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung bei kleinzelligem Bronchialkarzinom oder zu einer alleinigen stereotaktischen Bestrahlung waren Ausschlusskriterien. Die Patienten wurden bezüglich Angst und Depression mit der Hospital Anxiety and Depression Scale in der deutschen Fassung (HADS-D) und bezüglich der Versorgungsqualität mit der Palliative Care Outcome Scale (POS) bei Erstvorstellung, zum Ende der Bestrahlung und nach 6 und 12 Wochen befragt. Nur 80 (44 weiblich und 36 männlich) von 264 geplanten Patienten konnten tatsächlich in die Studie eingeschlossen werden. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre (Spannweite von 31 bis 86 Jahre), der Großteil der Patienten hatte bei Erstvorstellung einen Performance Status (PS) der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 1. Der häufigste Primärtumor war ein Lungentumor (n=37/46,3%), gefolgt vom Mammakarzinom (n=16/20%). Die Dosierung und Fraktionierung der alleinigen perkutanen Ganzhirnbestrahlung betrug mehrheitlich 30 Gy in 10 Fraktionen bei n=36 Patienten (45%), 37,5 Gy in 15 Fraktionen bei n=15 Patienten (18,8%), andere n=5 (6,3%) und 19 Patienten (23,8%) wurden zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung mit einem sequentiellen Boost bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von im Durchschnitt 45,3 Gy (Median 45,0 Gy, Range 36 bis 55,5 Gy) bestrahlt. Drei Patienten erhielten eine stereotaktische Bestrahlung mit jeweils 1 x 18 Gy.

Zwischen Beginn und Abschluss der Bestrahlung, möglichst bereits innerhalb der ersten Behandlungswoche, wurde die palliativmedizinische Intervention bei den Patienten der Interventionsgruppe durchgeführt. Der Mittelwert bei der

POS zum Ende der Strahlentherapie betrug $10,41 \pm 6,57$ in der IG und $10,52 \pm 6,12$ in der KG (Baseline $11,23 \pm 7,26$ in der IG und $14,13 \pm 6,20$ in der KG), bei der HADS-D für die Angst $6,06 \pm 4,71$ in der IG und $7,38 \pm 6,15$ in der KG (Baseline $7,80 \pm 5,18$ in der IG und $7,38 \pm 5,72$ in der KG) und für die Depression $6,18 \pm 4,97$ in der IG und $7,92 \pm 5,68$ in der KG (Baseline $6,73 \pm 4,57$ in der IG und $7,87 \pm 5,24$ in der KG). Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied in diesen untersuchten primären Endpunkten Versorgungsqualität, Angst und Depression zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe zum zweiten Befragungszeitpunkt nachweisen. Die von vorne herein zu kleine Stichprobe, die hohe Drop-out-Rate und unerwartet hohe Kontamination der Gruppen könnte hierfür eine mögliche Erklärung sein. Gleichwohl ist mit Blick auf die Summenwerte der Fragebögen der primären Endpunkte Versorgungszufriedenheit, Angst und Depression sowohl zu Anfang als auch zum Ende der Bestrahlung der große Bedarf an einer frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung bei dieser hochbelasteten Patientengruppe unbestritten. Auch die sekundären Endpunkte Krankheitsverständnis und Vorhandensein von Vorsorgedokumenten in der Interventions- und Kontrollgruppe und der nach Studienende überlegten und entwickelten Analyse der Abhängigkeit der Drop-out-Rate von der Gruppenzugehörigkeit konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied vorweisen. Möglicherweise sind Registerstudien mit Augenmerk auf die Prognose der Patienten und unter Einbezug der Angehörigen erfolgreicher für die Abbildung des palliativmedizinischen Bedarfs und des Nutzens einer frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung.

6. ANHANG

6.1 Literaturverzeichnis

1. Bausewein C, Roller S (2009): Leitfaden Palliative Care, Urban&Fischer 2009: p. 9-11.
2. Deutscher Hospiz- und Palliativverband e.V., Spezialisierte Palliativversorgung, Palliativstationen, Zahlen und Fakten, Zugriff am 27.10.2017
3. Rémi C, M. Sc.; Albrecht, E. Neues aus der Palliativmedizin. Bayerisches Ärzteblatt, 2012, 11: p. 600-604.
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. (2010): Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 363(8): p. 733-42.
5. Wong J, Hird A, Kirou-Mauro A et al. (2008): Quality of life in brain metastases radiation trials: a literature review. Curr Oncol., 15(5): p. 25-45.
6. Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux, WT et al. (2011): Multimodality treatment of brain metastases: an institutional survival analysis of 175 patients. World J of Surgical Oncol, 9: p. 69.
7. Gaspar L, Scott C, Rotmann M et al. (1997): Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 37(4): p. 745-51.
8. Van Oorschot B, Schuler M, Simon A et al. (2011): Patterns of care and course of symptoms in palliative radiotherapy: A Multicenter Pilot Study Analysis. Strahlenther Onkol, 187(8): p. 461-66.
9. Komosinska K, Kepka L, Niwinska A et al. (2010): Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status. Acta Oncol, 49(3): p. 382-8.

10. Ostgathe Ch, Gaertner J, Kotterba M et al. (2009): Differential palliative care issues in patients with primary and secondary brain tumours. *Supportive Care in Cancer*, 18(9): p. 1157-63.
11. Jacobsen J, Jackson V, Dahlin C et al. (2011): Components of early outpatient care Consultation in patient with metastatic nonsmall cell lung cancer. *J of Palliative Medicine*, 14(4): p. 459-64.
12. Van Oorschot B (2015), Habilitationsschrift
13. Leitlinienprogramm Onkologie / S3-Leitlinie Palliativmedizin-Kurzversion vom Mai 2015: p. 25
14. WHO, Palliative Care; Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes; module 5, W.H. Organisation, Editor 2007.
15. Radbruch L, Payne S (2009): White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1 *European Journal of Palliative Care*, 16(6): p. 278-89.
16. Leitlinienprogramm Onkologie / S3-Leitlinie Palliativmedizin-Kurzversion vom Mai 2015: p. 78.
17. Steinmann D, Schäfer Ch, van Oorschot B et al (2009): Effects of Radiotherapy for Brain Metastases on Quality of Life (QoL): Prospective Pilot Study of the DEGRO QoL Working Party. *Strahlentherapie und Onkologie*, 185(3): p. 190-97.
18. Steinmann D, Vordermark D, Geinitz H (2012): Proxy assessment of patients before and after radiotherapy for brain metastases. Results of a prospective study using the DEGRO brain module. *Strahlenther Onkol*, 239(4): p. 1-7.
19. Sze J, Marisette s, Williams D (2006): Decision making in palliative radiation therapy: refraining hope in caregivers and patients with brain metastases. *Support Care Cancer*, 14(10): p. 1055-63.
20. Chow E, Davis L, Holden L et al. (2005): Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Pain Symptom Manage.*, 30(1): p. 18-23.

21. Hearn J, Higginson IJ (1999): Development and Validation of a core outcome measure for palliative care: the palliative care outcome scale. Palliative Care Core Audit Project Advisory Group. Qual Health Care, 8: p. 219-27.
22. Siegert RJ, Gao W, Walkey FH et al. (2010): Psychological well-being and quality of care: a factor-analytic examination of the palliative care outcome scale. J Pain Symptom Manage, 40: p. 67-74.
23. Moorey S, Greer S, Watson et al. (1991): The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. Br J Psychiatry, 158: p. 255-9.
24. Ibbotson T, Maguire P, Selby P et al. (1994): Screening for anxiety and depression in cancer patients: the effects of disease and treatment. Eur J Cancer, 30A(1): p. 37-40.
25. Gaspar L, Scott C, Murray K et al. (2000): Validation of the RTOG Recursive Partitioning Analysis (RPA) classification for brain metastases. Int J Radiation Oncology Biol. Phys., 47(4): p. 1001-6
26. Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al. (1980): The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 6: p. 1-9.
27. Steinmann D, Paelecke-Habermann Y, Geintiz H et al. (2012): Prospective evaluation of quality of life effects in patients undergoing palliative radiotherapy for brain metastases. BMC Cancer, 12: p. 283.
28. Wong J, Hird A, Zhang (2009): Symptoms and Quality of life in cancer patients with brain metastases following palliative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 75(4): p. 1125-31.
29. Ma C, Bandukwla S, Burmann D (2010): Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. Eur J Cancer, 46(18): p. 3175-83.
30. Ulmer, Martin (2011): Dtsch Arztebl, 108(45): A-2444 / B-2056 / C-2028
31. Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom, Version 1.2, April 2017, Zugriff am 26.10.2017.
32. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2008.

33. Moss AH et al. (2010): Prognostic significance of the „surprise“ Question in cancer patients. *J Palliat Med.*, 13(7): p. 837-40.
34. White N, Kupeli N, Vickerstaff V et al. (2017): How accurate is the 'Surprise Question' at identifying patients at the end of life? A systematic review and meta-analysis. *BCM Med.*, 15(1): p. 139.
35. Stöver I, Feyer P (2010): *Praxismanual Strahlentherapie*, Springer 2010: p.330-32
36. Kao SCH, Butow P, Bray V et al. (2010): Patient and oncologist estimates of survival in advanced cancer patients. Published online 30 March 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
37. Glare P, Sinclair C, Downing M et al. (2008): Predicting survival in patients with advanced disease. *Eur J Cancer* 44(8): p. 1146-56.
38. www.gbe-bund.de, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheit in Deutschland (2015), Angebot an Palliativversorgung, Zugriff am 27.10.2017
39. www.wegweiser-hospiz-palliativmedizin.de, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, (August 2015), Zugriff am 25.10.2017
40. Sofietti R, Cornu P, Delattre JY et al. (2006): EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.*, 13(7): p. 674-81.
41. www.dgpalliativmedizin.de, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (2016): Palliativmedizinisches Basisassessment, Zugriff am 28.10.2017
42. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS (2011): Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol.*, 9(3): p. 87-94.
43. Gun M K, Seung J K, Su KS et al. (2017): Prevalence and prognostic implications of psychological distress in patients with gastric cancer. *BMC Cancer*, 17: p. 283.
44. Herrmann C, Scholz KH, Kreuzer H (1991): Psychologic screening of patients of a cardiologic acute care clinic with the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychother Psychosom Med Psychol.*, 41(2): p. 83-92.

45. Herrmann C (1997): International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale - a review of validation data and clinical results. *Psychosom Res.*, 42(1): p.17-41.
46. Singer S, Kuhnt S, Götze H et al. (2009): Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care. *Br J Cancer*, 100(6): p. 908-12.
47. Hartung TJ, Friedrich M, Johansen C, Wittchen HU, Faller H et al. (2017): The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) as screening instruments for depression in patients with cancer. *Cancer*, 123(21): p. 4236-4243.
48. Hoyer J, Margraf J: *Angstdiagnostik: Grundlagen und Testverfahren* (2003), Springer Verlag: p. 140-42
49. Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.*, 67(6): p. 361-70.
50. Herrmann, Ch., Buss, U. und Snaith, R.P. (1995): *HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin.* Bern: Huber
51. Siegert RJ, Gao W, Walkey FH et al. (2010): Psychological well-being and quality of care: a factor-analytic examination of the palliative care outcome scale. *J Pain Symptom Manage.*, 40(1): p- 67-74.
52. Bausewein C, Fegg M, Radbruch L et al. (2005): Validation and clinical application of the german version of the palliative care outcome scale. *J Pain Symptom Manage.*, 30(1): p. 51-62.
53. Stevens AM, Gwilliam B, A'hern R et al. (2005): Experience in the use of the palliative outcome scale. *Support Care Cancer*, 13(12): p. 1027-34.
54. Bausewein C, Le Grice C, Simon ST et al. (2011): The use of two common palliative outcome measures in clinical care and research: A systematic review of POS and STAS. *Palliative Medicine*, 25(4): p. 304-13.

55. Higginson IJ, Simon ST, Benalia H et al. (2012): Which questions of two commonly used multidimensional palliative care patient reported outcome measures are most useful? Results from the European and African PRISMA survey. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 2: p. 36-42.
56. <https://pos-pal.org>, Palliative care outcome scale: How to interpret, Cicely Saunders Institute
57. www.onkologie2017.de, Onkologische Arbeitshilfen – Allgemeinzustand Letzte Aktualisierung: 4. Juli 2017, Zugriff am 27.10.2017
58. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. (1982): Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Onkol.*, 5: p. 649-55.
59. Bezjak A, Adam J, Panzarella T et al. (2001): Radiotherapy for brain metastases: defining palliative response. *Radiotherapy and Oncology*, 61: p. 71-76.
60. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. (2006): Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.*, 295(21): p. 2483-91.
61. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT et al. (2009): Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA.*, 302(7): p. 741-9.
62. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M et al. (2014): Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.*, 383(9930): p. 1721-30.
63. Fadul N, Elsayem A, Palmer JL et al. (2009): Supportive versus palliative care: what's in a name?: a survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. *Cancer.*;115(9): p. 2013-21.
64. Bauman JR, Temel JS (2014): The integration of early palliative care with oncology care: the time has come for a new tradition. *J Natl Compr Canc Netw.*, 12(12): p. 1763-71.

65. Bezjak A, Adam J, Barton R et al. (2002): Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer.*, 38(4): p. 487-96.
66. Temel JS, Greer JA, Admane S et al. (2011): Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol.*, 29(17): p. 2319-26.
67. Danielson B, Fairchild A (2012): Beyond palliative radiotherapy: a pilot multidisciplinary brain metastases clinic. *Support Care Cancer.*, 20(4): p. 773-81.
68. Patchell RA (2003): The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.*, 29(6): p. 533-40.
69. Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT et al. (2011): Multimodality treatment of brain metastases: an institutional survival analysis of 275 patients. *World J Surg Oncol.*, 9: p. 69.
70. Caissie A, Nguyen J, Chen E et al. (2012): Quality of life in patients with brain metastases using the EORTC QLQ-BN20+2 and QLQ-C15-PAL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 83(4): p. 1238-45.
71. Barnes EA, Chow E, Tsao MN et al. (2010): Physician expectations of treatment outcomes for patients with brain metastases referred for whole brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 76(1): p.187-92.
72. Meyners T, Heisterkamp C, Kueter JD et al. (2010): Prognostic factors for outcome after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer.*, 10: p. 582.
73. Bernhardt D, Adeberg S, Bozorgmehr F et al. (2017): Outcome and prognostic factors in patients with brain metastases from small-cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy. *J Neurooncol.*, 134(1): p. 205-12.
74. Loganadane G, Hendriks L, Le Péchoux C et al. (2017): The Current Role of Whole Brain Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Thorac Oncol.*, 12(10): p. 1467-77.

75. Aoyama H (2011): Radiation therapy for brain metastases in breast cancer patients. *Breast Cancer.*, 18(4): p. 244-51.
76. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK et al. (2012): Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.*, (4): CD003869.
77. Wong E, Rowbottom L, Tsao M et al. (2016): Correlating symptoms and their changes with survival in patients with brain metastases. *Ann Palliat Med.*, 5(4): p. 253-66.
78. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R et al. (2016): Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.*, 388(10055): p. 2004-14.
79. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N et al. (2014): Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *J Oncol Pract.*, 10(5): p. 335-41.
80. Cohen J (1988): *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2. Edition. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, USA: p. 20-26.
81. Hussain JA, White JR, Langan D (2016): Missing data in randomized controlled trials testing palliative interventions pose a significant risk of bias and loss of power: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Epidemiol.*, 74: p. 57–65.
82. Anna Rebekka Burghardt (2016): *Lebensqualität bei Palliativpatienten: Vergleich von Single-Items mit Fragebögen*. Dissertation, Medizinischen Fakultät der Universität Bonn
83. Herschbach P, Weis J, Keller M (2008): *Screeningverfahren in der Psychoonkologie*. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., p 5-8.
84. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA (2005): The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry*, **5**: p. 46.

85. Dzingina M, Higginson IJ, McCrone P et al. (2017): Development of a Patient-Reported Palliative Care-Specific Health Classification System: The POS-E. *Patient*, 10(3): p. 353-365.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AZ	Allgemeinzustand
d	Cohen´s d (Effektstärke)
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
df	Freiheitsgrade
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-D	HADS in der deutschen Fassung
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
KPS	Karnofsky Performance Status
LQ	Lebensqualität
M	Mittelwert
N	Stichprobengröße
n	Größe einer Teilstichprobe
p	p-Wert (Signifikanztest)
PBA	Palliativmedizinisches Basisassessment
PMD	Palliativmedizinischen Dienst
POS	Palliative Care Outcome Scale
PS	Performance Status
PROMs	Patient reported outcome measures
PV	Patientenverfügung

RPA	Recursive partitioning analysis
RTOG	Radiation Therapy Onkology Group
SD	Standardabweichung
SRS	Stereotactic Radiosurgery
Tab.	Tabelle
WBRT	Whole brain Radiotherapy
vs.	versus
VV	Vorsorgevollmacht

6.3 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Rekrutierung und Studienablauf, Befragung 1-4
- Abb. 2: ECOG Performance Status bei Erstvorstellung (Anteil in Prozent)
- Abb. 3: Neurologischer Funktionsstatus bei Erstvorstellung (Anteil in Prozent)
- Abb. 4: Patientencharakteristika Gesamtkollektiv und nach Gruppen unterteilt
- Abb. 5: Depression, Angst und Versorgungsqualität: Vergleich der Mittelwerte am Bestrahlungsende
- Abb. 6: Krankheitsverständnis: Patient glaubt an die Heilbarkeit seiner Erkrankung zu den vier Befragungszeitpunkten (in Prozent)
- Abb. 7: Vorhandensein einer Patientenverfügung (PV) zu den vier Befragungszeitpunkten (in Prozent)
- Abb. 8: Vorhandensein einer Vorsorgevollmacht (VV) zu den vier Befragungszeitpunkten (in Prozent)
- Abb. 9: Drop-out-Rate (in Prozent) zu den Zeitpunkten T2 bis T4

6.4 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Übersicht über Antwortmöglichkeiten, Datenmaße, und statistische Tests
- Tab. 2: POS Mittelwerte zum ersten Befragungszeitpunkt
- Tab. 3: POS Mittelwerte zum zweiten Befragungszeitpunkt
- Tab. 4: HADS-D Angst: Mittelwerte zum ersten Befragungszeitpunkt
- Tab. 5: HADS-D Angst: Mittelwerte zum zweiten Befragungszeitpunkt
- Tab. 6: HADS-D Depression: Mittelwerte zum ersten Befragungszeitpunkt
- Tab. 7: HADS-D Depression: Mittelwerte zum zweiten Befragungszeitpunkt
- Tab. 8: Korrelation Krankheitsverständnis und Gruppenzugehörigkeit
- Tab. 9: Häufigkeit des Vorhandenseins einer Patientenverfügung zu den vier Befragungszeitpunkten (T1 bis T4)
- Tab. 10: Korrelation Patientenverfügung vorhanden und Gruppenzugehörigkeit
- Tab. 11: Häufigkeit des Vorhandenseins einer Vorsorgevollmacht zu den vier Befragungszeitpunkten (T1 bis T4)
- Tab. 12: Korrelation Vorsorgevollmacht vorhanden und Gruppenzugehörigkeit
- Tab. 13: Korrelation Patientenausscheiden und Gruppenzugehörigkeit


6.5 Patienteninformation zur Studie

Universitätsklinikum Würzburg

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. M. Flentje

Zentrum für Interdisziplinäre Palliativmedizin
Leitung: OÄ Dr. B. van Oorschot

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie · Josef-Schneider-Str. 11 · 97080 Würzburg



**Patienteninformation zur Studie:
Frühe palliativmedizinische Mitbetreuung von Patienten mit
Hirnmetastasen**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist eine Strahlenbehandlung wegen Hirnmetastasen vorgesehen. An unserer Klinik wird derzeit eine vergleichende Studie zur Palliativversorgung von Patienten mit Hirnmetastasen durchgeführt. Dabei soll untersucht werden, inwieweit die frühe Einbeziehung eines Palliativteams die Versorgung und die Lebensqualität verbessert. Studienteilnehmer werden nach einem Zufallsverfahren entweder wie üblich betreut (Kontrollgruppe) oder sie erhalten in den ersten Behandlungstagen ein zusätzliches erstes Gespräch mit dem Arzt des Palliativmedizinischen Dienstes (Vergleichsgruppe), der bei Bedarf in Abstimmung mit Ihnen die palliativmedizinische Mitbetreuung einleitet. Die Strahlentherapie wird unabhängig von Studienteilnahme und der Einbeziehung des palliativmedizinischen Dienstes von den für Sie verantwortlichen Strahlentherapeuten durchgeführt.

Alle Studienpatienten werden vor Beginn der Strahlentherapie, am Ende sowie 6 und 12 Wochen nach Beginn der Strahlentherapie bezüglich ihrer Lebensqualität, den körperlichen Beschwerden und der Versorgungszufriedenheit befragt. Dabei werden standardisierte Fragebögen ohne Nennung Ihres Namens genutzt. Die Befragungen während der Strahlentherapie sind schriftlich oder im Gespräch vorgesehen, die Befragungen nach 6 und 12 Wochen erfolgen telefonisch. Die erhobenen Daten werden anonymisiert (also ohne Namensnennung) ausgewertet. Die Ergebnisse der Studie werden in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert.

Ihre Beteiligung an dem Projekt ist freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen.

Alle Patienten haben die Möglichkeit, bei Bedarf auch direkt über die ausliegenden Flyer mit dem palliativmedizinischen Dienst Kontakt aufzunehmen.

Bei der Datenerfassung und der Auswertung werden die geltenden Datenschutzbestimmungen selbstverständlich eingehalten.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit!

Dr. med. Birgitt van Oorschot, Oberärztin
M. Metz, Studienärztin

Rückfragen an: Studiensekretariat der Strahlentherapie (Fr. Steigerwald und Fr. Metz)
97080 Würzburg, Joseph-Schneider-Str. 11, Gebäude B3, Tel: 0931-201-28170

6.6 Einwilligungserklärung

Universitätsklinikum Würzburg



Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. M. Flentje

Zentrum für Interdisziplinäre Palliativmedizin
Leitung: OÄ Dr. B. van Oorschot

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Josef-Schneider-Str. 11 - 97080 Würzburg

Einwilligungserklärung

Name, Vorname des Patienten / der Patientin: _____

Geburtsdatum: _____

Telefonnummer: _____

Ich bin durch _____ über die Studie: „Frühe palliativmedizinische Mitbetreuung von Patienten mit Hirnmetastasen“ aufgeklärt worden und habe keine weiteren Fragen. Ich wurde auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen und darauf, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann. Die Patienteninformation wurde mir ausgehändigt.

Ich bin mit der wissenschaftlichen Auswertung der in diesem Projekt erhobenen Daten in anonymisierter Form unter Einhaltung der geltenden Datenschutzbestimmungen einverstanden.

Würzburg, den _____

Unterschrift Aufklärende/ Aufklärender

Unterschrift Patient/ Patientin

Anstalt des öffentlichen Rechts



6.7 Tabelle Umrechnung KPS -> PS ECOG

ALLGEMEINZUSTAND

Nach WHO, SAKK, ECOG	Grad	Nach Karnofsky	Index
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100 %
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90 %
		Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	80 %
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	70 %
		Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	60 %
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig	3	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50 %
		Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40 %
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30 %
		Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20 %
		Moribund	10 %

© onkologie2017.de / Letzte Aktualisierung: 4. Juli 2017

6.8 Neurologischer Funktionszustand (Klassifikation der RTOG)

1	<input type="radio"/>	Normalzustand, normale Leistungsfähigkeit, keine oder minimale neurologische Auffälligkeiten
2	<input type="radio"/>	Normale Leistungsfähigkeit mit leichten Einschränkungen, keine Pflege oder stationäre Behandlung wg. neurologischer Symptome/ Ausfälle erforderlich
3	<input type="radio"/>	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit mit Pflegebedarf bzw. stationärer Versorgung, Bettlägerigkeit oder rollstuhlpflichtig bzw. signifikante intellektuelle Einschränkungen
4	<input type="radio"/>	Keine normale Aktivitäten möglich, kontinuierliche Pflege bzw. stationäre Versorgung und Hilfe bei der Nahrungsaufnahme. Keine Kommunikation oder Koma.

Danksagung:

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Birgitt van Oorschot, die mich jederzeit hilfsbereit und geduldig bei der Ausarbeitung meiner Dissertation unterstützt hat und Herrn Prof. Dr. Dr. Hermann Faller für seine statistische Beratung, wertvollen Anregungen und für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gilt Frau Sabrina Steigerwald für ihren Rückhalt und dafür, dass sie immer an die erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit geglaubt hat.

Nicht zuletzt danke ich all denjenigen, die mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name Michaela Metz
Geburtsdatum,-ort 26.10.1970 in Frankfurt am Main

Schulbildung

1977 – 1981 Grundschule, Zentgrafenschule, Frankfurt am Main
1981 – 1990 Heinrich-von-Gagern-Gymnasium, Frankfurt am Main
Abschluss: Abitur, Note: 1,9

Studium

1990 – 1992 Studium der Amerikanistik an der Johann Wolfgang
Goethe-Universität, Frankfurt am Main
1992 – 1999 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang
Goethe-Universität, Frankfurt am Main
1. Staatsexamen im März 1995, Note: befriedigend
2. Staatsexamen im September 1998, Note: befriedigend
3. Staatsexamen am 25. November 1999, Note: gut
Abschluss des Medizinstudiums mit der Gesamtnote: gut

Beruflicher Werdegang

2000 – 2001 Ärztin im Praktikum in der Strahlenklinik des Klinikum
Offenbach
Okt 2001 Approbation als Ärztin
Juli 2012 – Dez 2017 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie des Universitätsklinikum Würzburg

