

Aus der Klinik für Palliativmedizin
(Prof. Dr. med. F. Nauck)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Symptomkontrolle und Lebensqualität
als primärer Endpunkt klinischer
Studien
– ein „Systematic Review“**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anna-Lena Haas

aus
Hamburg

Göttingen 2017

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. Bernd Alt-Epping
Co-Referent/in:	PD Dr. Julie Schanz
Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 15.11.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Symptomkontrolle und Lebensqualität als primärer Endpunkt klinischer Studien – ein „Systematic Review“" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	II
TABELLENVERZEICHNIS.....	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN.....	6
2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE VOLLTEXTANALYSE.....	6
2.2 LITERATURERECHERCHE	7
2.3 BEWERTUNG RELEVANTER STUDIEN	8
2.4 BEWERTUNGSKRITERIEN BEI DER VOLLTEXTANALYSE.....	10
3. ERGEBNISSE	13
3.1 ERGEBNISSE DER LITERATURERECHERCHE: ANZAHL DER STUDIEN	13
3.1.1 ERGEBNISSE DER DATENBANKRECHERCHE	13
3.1.2 ERGEBNISSE DER ABSTRACT-ANALYSE.....	13
3.2 ERGEBNISSE DER LITERATURERECHERCHE: WEITERE AUSWERTUNGSKRITERIEN.....	16
3.2.1 UNTERSUCHUNGSSCHRITT 1: ERFASSUNG SYMPTOMBEZOGENER ODER LEBENSQUALITÄTSBEZOGENER DATEN ALS PRIMÄRER STUDIENENDPUNKT.....	16
3.2.2 UNTERSUCHUNGSSCHRITT 2: IN DEN STUDIEN GEWÄHLTE METHODEN ZUR BEURTEILUNG VON PRO.....	20
3.2.3 UNTERSUCHUNGSSCHRITT 3: BENENNUNG DES TUMORSTADIUMS	26
3.2.4 UNTERSUCHUNGSSCHRITT 4: BENENNUNG DER TUMORTHERAPIE UND DEREN AUSWIRKUNGEN AUF DEN PRIMÄREN STUDIENENDPUNKT.....	28
4. DISKUSSION	38
4.1 ANZAHL DER STUDIEN	38
4.2 VERWENDETE SYMPTOMERFASSUNGSINSTRUMENTE.....	38
4.3. QoL-ERFASSUNG IN DER PALLIATIVSITUATION	39
4.4. SYMPTOMVERBESSERENDE WIRKUNG VON TUMORTHERAPIE	41
4.5. HERAUSFORDERUNGEN DER LEBENSQUALITÄTSMESSUNG	42
4.6. PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE AUCH AM LEBENSENDE?	43
4.7. LIMITATIONEN.....	44
4.8. ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG.....	45
5. ZUSAMMENFASSUNG	47
6. ANHANG	49
7. LITERATURVERZEICHNIS	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Suchstring	8
Abbildung 2: Ausschlusskriterien.....	10
Abbildung 3: Flussdiagramm	19
Abbildung 4: EORTC QLQ-C30	22
Abbildung 5: EORTC QLQ-LC13.....	22
Abbildung 6: Karnofsky Performance Status und ECOG-Performance Status.....	23
Abbildung 7: Lung Cancer Subscale & Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung Questionnaire	23
Abbildung 8: McGill-Melzack Pain Questionnaire.....	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien	7
Tabelle 2: Untersuchungsschritte	12
Tabelle 3: Studien mit anschließender Volltextanalyse	13
Tabelle 4: Auflistung der in den Studien jeweils benannten Therapieziele	17
Tabelle 5: Studienendpunkte aller Publikationen der Volltextanalyse	19
Tabelle 6: Messinstrumente zur Erfassung der Studienendpunkte	20
Tabelle 7: Häufigkeit der Verwendung verschiedener Messinstrumente	26
Tabelle 8: In den Studien untersuchte Krebsentitäten.....	27
Tabelle 9: Benennung von Tumorstadien in der Volltextanalyse.....	27
Tabelle 10: Auswirkungen der Tumorthherapie.....	29
Tabelle 11: Verbesserung symptom- und lebensqualitätsbezogener Endpunkte.....	37

Abkürzungsverzeichnis

OS	<i>Overall Survival</i>
PFS	<i>Progression-Free Survival</i>
TTF	<i>Time to Treatment Failure</i>
CR	<i>Complete Remission</i>
PR	<i>Partial Remission</i>
NC	<i>No Change</i>
PD	<i>Progressive Disease</i>
HRQL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
QoL	<i>Progressive Disease</i>
PRO	<i>Patient-Reported Outcome</i>
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire</i>
NSCLC	<i>Non small-cell Lung Cancer</i>
GQOL	<i>Global Quality of Life</i>
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studien
OS	<i>Observational Studies</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
IFN- α	<i>Interferon- alpha</i>
mRCC	<i>metastatic Renal Cell Carcinoma</i>
CTCL	<i>Cutaneous T-Cell Lymphoma</i>
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
ECOG-PS	<i>ECOG-Performance Status</i>
LCS	<i>Lung Cancer Subscale</i>
FACT-L	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Questionnaire</i>
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
TTD	<i>Time to Deterioration</i>
MPAC	<i>Memorial Pain Assessment Card</i>
FDA	U.S. Food and Drug Administration
QoD	<i>Quality of Life near Death</i>

1. Einleitung

Im Jahre 2012 erkrankten weltweit 14.1 Millionen Menschen an Krebs, 8.2 Millionen Menschen verstarben an Krebs, und insgesamt 32.6 Millionen Menschen litten zu diesem Zeitpunkt bereits an einer Krebserkrankung (Ferlay et al. 2015). Dabei handelte es sich bei Männern insbesondere um Lungen-, Prostata-, Kolon- und Magenkrebs, wohingegen Frauen vor allem an Brust-, Kolon-, Cervix- und Lungenkrebs erkrankten (Ferlay et al. 2015). Im Zuge einer solchen Diagnose stellen sich dringliche Fragen nach den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sowie der zu erwartenden Prognose.

Insbesondere in lokal begrenzten Tumorstadien werden verschiedene (multimodale) Therapieverfahren wie Operation, Strahlentherapie und medikamentöse Systemtherapie eingesetzt, um alle Erkrankungsmanifestationen zu eliminieren und eine Heilung (im Sinne einer vollständigen und anhaltenden Erkrankungsfreiheit) zu bewirken. In primär lokal weit fortgeschrittenen, fernmetastasierten Tumorstadien oder im Falle eines inkurablen Rezidivs oder einer sekundären Metastasierung wird das Therapieziel nicht mehr die Heilung (im Sinne eines kurativen Therapiekonzeptes), sondern die bestmögliche Zurückdrängung der Erkrankung (im Sinne eines palliativen Therapiekonzeptes) sein.

In frühen Stadien einer inkurablen Krebserkrankung sind Patienten möglicherweise vorerst asymptomatisch, wohingegen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium meist mit einer hohen Symptomlast einhergeht. Ein Review von Vainio/Auvinen (1996) von Studien an Patienten, die an Krebs in fortgeschrittenen Stadien erkrankt waren, zeigte auf, dass, auch wenn die Symptome je nach Tumorentität variieren und unterschiedlich ausgeprägt sein können, insbesondere Schmerzen, Schwäche, Kachexie, Obstipation und Übelkeit klinisch relevante Symptome sind (Vainio und Auvinen 1996). Eine weitere Studie, welche die Symptomlast von 243 Patienten mit entweder Kolonkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs oder Ovarialkrebs erfasste (2/3 der Patienten hatte bereits ein metastasiertes Stadium erreicht), beschrieb, dass die meisten dieser Patienten im Durchschnitt 11 Symptome aufwiesen, wobei Schmerzen, Fatigue und psychisches Leiden am häufigsten angegeben wurden (Portenoy et al. 1994). Hinsichtlich der Tatsache, dass ein Teil der Krebserkrankungsdiagnosen, wie z.B. Lungenkrebs, häufig erst zu einem Zeitpunkt gestellt wird, an dem die Krankheit ein bereits weit fortgeschrittenes Stadium erreicht hat und gegebenenfalls inkurabel ist, sind diese Befunde von erheblicher Bedeutung. Mit Blick auf diese zu erwartenden Symptome und Belastungen bei fortschreitender Erkrankung bedarf es somit eines Therapieansatzes, bei dem die Kontrolle und Verbesserung von tumorbedingten Symptomen und damit die Lebensqualität der Patienten in hohem Maße

Berücksichtigung findet. Diese Verschiebung des Therapieziels in solchen Krankheitsstadien – weg von einer deutlich im Vordergrund stehenden Fokussierung auf die Lebenszeitverlängerung hin zur tendenziellen oder vollständigen Priorisierung der verbleibenden Lebensqualität – spiegelt sich auch in einem Survey von Higginson und Kollegen (2014) wider. Hierbei wurden Menschen aus Deutschland, Belgien, Italien, England, Spanien und Portugal zu ihren Präferenzen bezüglich der Therapie im Falle der Diagnose einer bereits fortgeschrittenen Krebserkrankung befragt. In allen teilnehmenden Ländern erschien den zu einem solchen Szenario befragten Personen die Möglichkeit der Verbesserung von Lebensqualität relevanter als die der Lebenszeitverlängerung (Higginson et al. 2014). Auch Gillick (2005) umriss dieses Thema in einem Aufsatz über das „Dogma der Palliativmedizin“ als die Prioritätenverschiebung von Patienten weg von Lebensverlängerungsmaßnahmen hin zur Begleitung und bestmöglicher Symptomlinderung (*comfort*) als primäres Therapieziel (Gillick 2005).

Zusammenfassend verdeutlichen diese Studien, dass insbesondere in einem palliativen Kontext, in welchem der Patient häufig einer hohen Belastung durch krankheitsbedingte Symptome ausgesetzt ist, der Erhalt oder gar die Verbesserung von Lebensqualität im Vordergrund steht (S3-Leitlinie Palliativmedizin 2015).

Ein großer Teil der klinischen Studien, die sich mit Tumorthérapien in unterschiedlichen Krankheitsstadien befassen, berücksichtigen Endpunkte, die primär auf eine Lebenszeitverlängerung und eine zeitlich definierte Erkrankungsstabilisierung abzielen. Diese Endpunkte umfassen zum Beispiel das Gesamtüberleben („Overall Survival“, OS) das progressionsfreie Überleben („Progression Free Survival“, PFS), „Time to Treatment Failure“ (TTF), oder Regressionsraten („Complete Remission“ (CR), „Partial Remission“ (PR), „No Change“ (NC), „Progressive Disease“ (PD)) etc. (Alt-Epping et al. 2007; Alt-Epping und Nauck 2010).

Um jedoch Therapien mit den genannten palliativen Intentionen adäquat einsetzen zu können, bedarf es klinischer Studien, die nicht nur die Einflüsse einer Therapie hinsichtlich der Lebenszeit erfassen, sondern darüber hinaus die Lebensqualität und Symptomlast der Patienten messen (Basch et al. 2012). Die konkrete Erfassung von Symptomen und Belastungen, die durch den Patienten selbst geäußert werden, erfolgt unter anderem durch lebensqualitätsorientierte Endpunkte wie die verschiedenen Dimensionen von Lebensqualität („Quality of Life“ (QoL) oder „Health-related Quality of Life“ (HRQoL)) und sogenannte „Patient-Reported Outcomes“ (PRO's). Seit Mitte der 1990er Jahre ist zu beobachten, dass solche Endpunkte vermehrt als sekundäre Studienendpunkte in klinischen Studien, die zunächst die Verlängerung von Lebenszeitparametern durch den Einsatz tumortherapeutischer Maßnahmen untersuchten, zum Einsatz kamen (Alt-Epping et al. 2007). Diese Studienendpunkte dienen z.B. der Erfassung unterschiedlicher Aspekte des Befindens und krankheitsbezogener Symptome, die

aufgrund der zugrundeliegenden Subjektivität von dem Patienten selber beurteilt werden sollten (Rock et al. 2007; de Marinis et al. 2008). Die Erfassung dieser subjektiven Bewertung des eigenen Befindens der Patienten gilt in der palliativmedizinischen Versorgung als „Goldstandard“ (Bausewein et al. 2016). Um die Lebensqualität von Patienten zu erfassen, bedarf es jedoch nicht ausschließlich einer Befragung einzelner Aspekte, sondern vielmehr einer multidimensionalen Erfassung mittels validierter Fragebögen bzw. Assessment-Tools (Alt-Epping und Nauck 2010). Hierbei sollten physische Aspekte, krankheitsbezogene Symptome, psychisches Befinden und soziale Aspekte der Patienten Berücksichtigung finden (Velikova et al. 1999). In dieser Übersichtsarbeit wird der Begriff „Patient-Reported Outcome“ (PRO) zudem auch für die Fremderfassung von Symptomen, Befinden und Lebensqualität verwendet.

Im Jahre 1993 begann die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) damit, Health-Related Quality of Life-Studies in klinischen Studien miteinzubeziehen und arbeitet seither stetig daran, diese weiter zu entwickeln und zu optimieren (Bottomley und Aaronson 2007). Der hierfür von der Organisation selbst erstellte und heute häufig verwendete „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire“ (EORTC-QLQ-C30) ist ein Messinstrument in Form eines validierten Fragebogens, der aus 30 Items besteht und dabei fünf Messskalen für funktionelle-, drei symptombezogene- und jeweils eine globale- und allgemeine Lebensqualitäts-Skala umfasst, die von dem Patienten selbst beurteilt werden kann. Dieser Fragebogen wurde mittlerweile in zahlreiche Sprachen übersetzt und durch für die jeweiligen Tumorentitäten spezifische Module ergänzt (Aaronson et al. 1993; Bergman et al. 1994). Auch der in den USA entwickelte „Functional Assessment of Cancer Therapy“-Fragebogen (FACT-G) findet Einsatz bei der Erfassung von körperlichen, sozialen, emotionalen und funktionalen Wohlbefinden von Patienten (Cella et al. 1995; Bördlein-Wahl et al. 2009). Aspekte der Lebensqualität gewannen dadurch in den onkologischen und palliativmedizinischen Bereichen zunehmend an Bedeutung.

In mehreren Studien konnten durch den Einsatz solcher Fragebögen nicht nur die negativen Auswirkungen von Tumorthherapie auf die Lebensqualität erfasst werden, sondern darüber hinaus eine Verbesserung von Lebensqualität und Symptomen bei Patienten mit Krebserkrankungen im Kontext der Tumorthherapie gezeigt werden.

- So konnten Bezjak et al. (2006) belegen, dass bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs („Non small-cell Lung Cancer“ (NSCLC)) eine Therapie mit dem EGF-Rezeptorantagonisten Erlotinib zu einer Verbesserung der globalen Quality of Life und physikalischen Funktion sowie zur Abnahme des Symptoms Fatigue beitragen kann (Bezjak et al. 2006; Alt-Epping und Nauck 2010). Die Zeit bis zur Zunahme von tumorbedingten Symptomen war dabei im Unterschied zu der mit Placebo behandel-

ten Gruppe länger. Die Patienten dieser Studie waren alle zuvor mit einer Erstlinien-Chemotherapie vorbehandelt worden. Diese Untersuchung legt beispielhaft die Möglichkeiten von Tumorthapien mit dem Ziel der palliativen Symptomlinderung nahe, da besonders Patienten, bei denen eine erste Chemotherapie versagt, zu einer Zunahme der Symptomatik neigen (Bezjak et al. 2006).

- Ein weiteres Beispiel ist die Behandlung mit konventioneller Chemotherapie (Pemetrexed vs. Docetaxel), die in einer klinischen Studie zu einer Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) führte (de Marinis et al. 2008). Beide Substanzen konnten eine statistisch signifikante Besserung von Kachexie, Fatigue, Husten, Schmerzen, Symptombelastung, Aktivität und der „Global Quality of Life“ (GQOL) im Vergleich zur Symptomlast vor Behandlungsbeginn bei den Patienten erzielen, sofern diese ein komplettes oder ein partielles Ansprechen und einen stabilen Krankheitsverlauf aufzeigten. Die Autoren verwiesen zudem darauf, dass bei zukünftigen Therapieentscheidungen den von Patienten berichteten symptombezogenen Veränderungen ggf. mehr Gewicht als beispielsweise minimalen radiologischen Veränderungen beigemessen werden sollte. Die Autoren konstatierten, dass die Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel durchaus im palliativmedizinischen Sinne einsetzbar sei (de Marinis et al. 2008).
- Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnten Berry et al. (2006) durch die Therapie mit entweder Docetaxel und Estramustin oder Mitoxantron und Prednisolon jeweils bei 21% und 24% der Patienten eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik ohne eine Zunahme des Analgetika-Bedarfs erreichen (Berry et al. 2006).

Zusammenfassend zeigen diese drei Beispiele, dass systemische Tumorthapien durchaus zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit inkurablen Krebserkrankungen beitragen und Symptome mindern bzw. zu einer Stabilisierung dieser führen können. Die Erhebung von lebensqualitäts- und symptombezogenen Endpunkten scheint daher vor allem im Hinblick auf palliative und onkologische Therapieentscheidungen von besonderer Relevanz zu sein, da sie zu einer patientenorientierteren und stärker individualisierten Therapie beitragen können (Gaertner und Becker 2014).

Ein Review des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen von 2014, in dem 100 Studien zu vier definierten Tumorentitäten unter anderem auf die Erfassung von PROs als Studienendpunkte untersucht wurden, zeigte jedoch, dass die „Messung der Lebensqualität vor allem als primärer Studienendpunkt massiv unterrepräsentiert“ ist (IQWiG 2014,

S. 64). Unter den 100 untersuchten Studien befand sich keine einzige, die einen PRO (hier definiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität oder der Erfassung von Symptomen, aber nicht die Berücksichtigung von therapieassoziiierter Toxizität) als primären Studienendpunkt eingesetzt hatte. Der Großteil der Studien erfasste vor allem das Gesamtüberleben sowie weitere Surrogatparameter als primären Studienendpunkt. Zusätzlich erfassten lediglich 36 der Studien einen PRO als sekundären oder tertiären Endpunkt (IQWiG 2014). Ein weiteres Review, welches 2016 publiziert wurde, untermauert diese Zahlen durch eine Untersuchung der Endpunkte an Studien zum Einsatz von systemischen- und lokalen Krebstherapien bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen. Die Autoren haben zusammengefasst, dass lediglich 2 von 132 primären Publikationen einen PRO als primären Studienendpunkt definierten (Weingartner et al. 2016).

Eine systematische Recherche publizierter klinischer Studien, welche die lebensqualitätsorientierte Verbesserung von Symptomen und Belastungen als primären Studienendpunkt adressieren, steht bislang jedoch aus. Daher soll in dieser Dissertationsarbeit erstmals folgende Fragestellung systematisch untersucht werden:

Inwieweit und in welcher Anzahl wurden Studien durchgeführt, in denen systemische Therapien (Chemotherapien, Immuntherapien sowie neuartige Substanzen wie monoklonale Antikörper oder Signaltransduktionshemmer) mit der Intention eingesetzt worden sind, bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankungen einen im jeweiligen Studiendesign als primären Endpunkt definierten patientenorientierten bzw. lebensqualitätsbezogenen Endpunkt positiv zu beeinflussen? Darüber hinaus - und im Unterschied zu den oben genannten Publikationen - soll erfasst werden, inwieweit der Einsatz einer systemischen Therapie in den jeweiligen Studien zu einer Verbesserung dieser Endpunkte führen konnte.

2. Material und Methoden

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine „Systematische Übersichtsarbeit“ („Systematic Review“) erstellt. Ein Systematic Review beinhaltet eine Literaturrecherche, die relevante Studien im Sinne der Fragestellung einbezieht. Diese Studien werden qualitativ untersucht und die Ergebnisse anschließend methodisch zusammenfasst (Khan et al. 2011). Die methodischen Rahmenbedingungen dieses Verfahrens entsprechen dabei den Vorgaben des Buches „Systematic Reviews“ von Khalid Khan et al. 2011.

2.1 Einschlusskriterien für die Volltextanalyse

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden randomisierte und nicht-randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und Beobachtungsstudien („Observational Studies“ (OS)) an Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen berücksichtigt.

Selektiert wurden Studien, deren primärer Studienendpunkt die Erfassung von Lebensqualität, von Symptomen der Erkrankung und/oder sogenannte „Patient-Reported Outcomes“ (PRO) beinhaltet und den Einfluss der Tumorthherapie auf einen oder mehreren dieser Punkte hin untersuchen.

Dabei wurden ausschließlich Studien in die Analyse einbezogen, die sich mit den Auswirkungen systemischer Tumorthapien, wie zum Beispiel Chemotherapie, Hormon- oder Immuntherapien, sowie andere zielgerichtete Substanzen (z.B. in Form von Tyrosinkinasehemmern oder Antikörpern) befassten.

Zur Erstellung der systematischen Übersichtsarbeit wurden diese Einschlusskriterien zunächst in ein strukturiertes Format tabellarisch eingesetzt (Tabelle 1). Dieses Vorgehen stellt einen methodischen Zwischenschritt zur Erstellung einer Übersichtsarbeit dar (Khan et al. 2011).

Tabelle 1: Einschlusskriterien

1.	Population	Patienten mit fortgeschrittenen / inkurablen Tumor-/Krebserkrankungen
2.	Intervention	Systemische Tumorthérapien wie zum Beispiel Chemotherapie, Hormon- oder Immuntherapien, so wie Signaltransduktions- oder Tyrosinkinasehemmern, die mit der Intention einer Symptomkontrolle und/oder Verbesserung der Lebensqualität der Patienten eingesetzt wurden
3.	Outcome	Erfassung von Lebensqualität/Symptomen/PROs
4.	Study Design	RCT, OS

Nicht in die Volltextanalyse gingen demnach Studien ein, bei denen bereits aus dem Abstract hervorging, dass Patienten in anderen (z.B. frühen, nicht metastasierten) Krankheitsstadien erfasst wurden und dass symptombezogene oder Lebensqualität erfassende Endpunkte lediglich als ein sekundäres oder Teilziel der Studie erfasst wurden.

Auch diejenigen Studien, die lediglich lokale (chirurgisch oder radiotherapeutisch), physikalische oder auch psychologische Maßnahmen (ggf. auch in Kombination mit einer systemischen Therapie, z.B. neoadjuvante oder adjuvante Therapien) zur Beeinflussung von Symptomen oder Lebensqualität untersucht haben, wurden von der weiteren Volltextanalyse ausgeschlossen.

Verworfen und nicht weiter analysiert wurden auch Wirksamkeitsstudien zu supportiven Therapien wie z.B. die Gabe von Wachstumsfaktoren (Erythropoetin, GCS-F, Palifermin und ähnliche Substanzen) oder knochenprotektiven Substanzen wie Bisphosphonaten oder RANK-L Inhibitoren sowie die Studien zu rein symptomatisch wirkenden Arzneimitteln, wie zum Beispiel Analgetika und Antiemetika. Ging aus den Abstracts der Studien hervor, dass diese sich primär mit den Auswirkungen bestimmter Nebenwirkungen („Adverse Events“, „Toxicity“) von systemischen Therapien auf z.B. die damit einhergehende Einschränkung der Lebensqualität der Patientenpopulation beschäftigt haben, so wurden auch diese Studien nicht weiter berücksichtigt.

2.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde anhand der Datenbank „PubMed“ durchgeführt.

Dafür wurde mit der Unterstützung des Institutes für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen (Prof. Dr. T. Friede, PD Dr. S. Straube) folgender Suchstring festgelegt:

**(cancer OR malignancy OR malignant OR neoplasm OR Tumor OR tumour) AND
 (incurable OR advanced OR metastatic OR metastasis)
 AND (chemotherapy OR drug therapy OR palliative care OR anticancer)
 AND (quality of life OR pain OR symptom OR symptomatic OR self report OR self-
 report OR self-reported)**

Abbildung 1: Suchstring

Die Suche wurde mithilfe der Einstellung der folgenden Filter präzisiert:

- „Randomized controlled trials“
- „Observational Studies“
- Suchzeitraum: 1980 bis zum Tag der Datenbankdurchsuchung (2014)

2.3 Bewertung relevanter Studien

Um die Analyse der Abstracts, die aus dem o.g. Suchstring resultierten, transparent und nachvollziehbar zu gestalten, wurden die Abstracts von dem Reviewer (A-L. Haas) während des Screening-Prozesses anhand der Ausschlusskriterien in insgesamt fünf Gruppen gegliedert. Dieser methodische Schritt diente dazu, die Übersicht bei der hohen Anzahl an Abstracts zu behalten. Lediglich die Abstracts der Gruppe mit der exakten Zuordnung im Sinne der Fragestellung gingen in die anschließende Volltextanalyse ein. Andere Abstracts, die nicht exakt die Fragestellung adressierten (sondern andere, oben genannte Fragestellungen) oder die Einschlusskriterien nicht erfüllten, gingen nicht in die Volltextanalyse ein und wurden ausgeschlossen.

Die Einteilung der Abstracts unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurde wie folgt durchgeführt:

Der **Gruppe eins** wurden diejenigen Abstracts zugeteilt, die aus der Datenanalyse offensichtlich auszuschließen waren, da sie z.B. supportivtherapeutischen Maßnahmen (medikamentös, physikalisch oder psychologisch) untersucht hatten oder ein anderes Ausschlusskriterium aufwiesen.

Diese Gruppe umfasste 1421 Abstracts.

Gruppe zwei umfasste Studien zu lokalen Verfahren der Tumor- und Symptomkontrolle. Hierbei handelte es sich um Studien, die chirurgische Verfahren, radiotherapeutische Verfah-

ren, intratumorale- oder intraarterielle Injektionen oder auch die Kombinationen dieser Verfahren untereinander oder gemeinsam mit einer systemischen Therapie untersucht haben. Diese Studien zu diesen technischen Verfahren wurden auch dann von der Volltextanalyse ausgeschlossen, wenn deren Intention die palliative Linderung von tumorbedingten Symptomen war.

Insgesamt wurden 154 Abstracts diesen Ausschlusskriterien zugeordnet.

Gruppe drei umfasste Studien, bei denen patientenorientierte Endpunkte entweder nicht als primärer Studienendpunkte, klar als sekundäre Endpunkte oder als Teiluntersuchung benannt wurden. Auch Studien, die sich mit der Erstellung und Durchführbarkeit von symptom- und lebensqualitätsbezogenen Endpunkten befassten, wurden dieser Gruppe zugeordnet, sowie solche, die diese in Hinblick auf ihre Aussagekraft bezüglich des z.B. „Overall Survival“ der Patienten untersuchten.

Diese Gruppe umfasste insgesamt 510 Abstracts, die mitunter eines dieser Ausschlusskriterien erfüllten.

Der **Gruppe vier** wurden Studien zugeordnet, deren symptom- und lebensqualitätsbezogene Resultate im Vorfeld als sekundäre Endpunkte erhoben worden waren und nun als Sekundäranalyse oder als retrospektive Symptomerfassung nachträglich ausgewertet wurden.

Zusätzlich wurden in diese Gruppe Studien eingeordnet, bei denen aus den Abstracts hervorging, dass es sich primär um die Bewertung von Nebenwirkungen („Adverse Events“/ „Toxicity“), um Dosisfindungen und/oder um die Verträglichkeit bestimmter Systemtherapien und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten handelte. In diesen Abstracts wurde nicht die Intention der Verbesserung von PROs benannt.

Dieser Gruppe waren 105 Abstracts zuzuordnen.

Um Datenverlust und inhaltliche Missverständnisse zu vermeiden, wurden die Abstracts der Gruppe 4 von einem weiteren Reviewer (L. Harzheim) auf ihre Signifikanz in Bezug auf die eigentliche Fragestellung dieser Übersichtsarbeit geprüft. Diskrepanzen in der Bewertung wurden diskutiert und gelöst. In Zweifelsfällen wurden unklare Abstracts der Gruppe 5 (Volltextanalyse) zugeordnet und zur weiteren Bewertung der jeweilige Volltext herangezogen.

Gruppe fünf umfasste diejenigen Abstracts, die im Sinne der Fragestellung zutreffend erschienen, sodass zur weiteren Analyse der Studien die jeweiligen Volltexte herangezogen wurden. Die Volltexte dieser Gruppe (insgesamt 39) wurden von einem weiteren Reviewer (P.

Bergau) bewertet und in Hinblick auf die Einschlusskriterien geprüft, um methodische Fehler in der Bewertung zu vermeiden.

In der folgenden Abbildung sind die Gruppen der Ausschlusskriterien, nach denen die Einteilung der Abstracts stattgefunden hat, schematisch dargestellt.

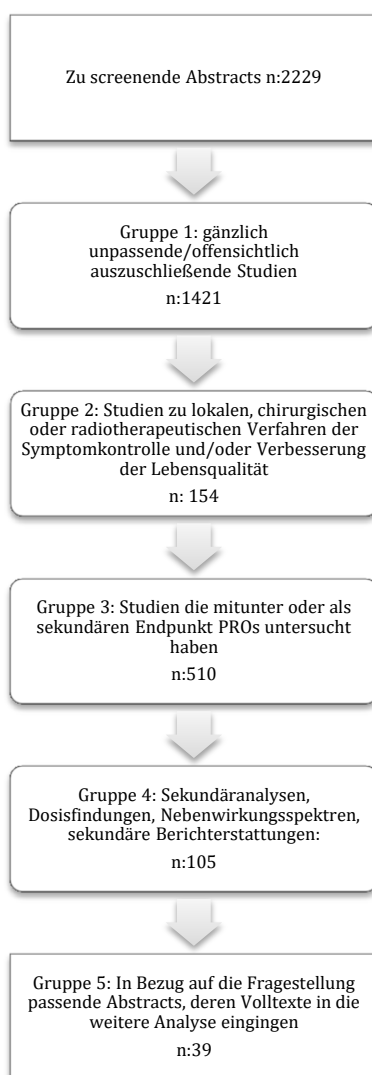


Abbildung 2: Ausschlusskriterien

2.4 Bewertungskriterien bei der Volltextanalyse

Die Volltexte wurden auf die zu untersuchenden Endpunkte hin analysiert, die Ergebnisse tabellarisch aufgelistet und deskriptiv ausgewertet. Für die Datenextraktion wurden die im Sinne der Fragestellung der Dissertation besonders relevanten Inhalte der Studien in vier Auswertungsaspekte gegliedert. Die Volltexte wurden schematisch eingehend auf diese Aspek-

te analysiert. Die Volltextanalyse wurde entsprechend der methodischen Vorgaben für Systematische Übersichtsarbeiten von einem weiteren Reviewer (P. Bergau) durchgeführt und die Ergebnisse der beiden Auswertungen daraufhin zwischen den Reviewern verglichen und abgestimmt (Khan et al. 2011).

Untersuchungsschritt 1: Im ersten Auswertungsschritt wurde von den Reviewern (A-L. Haas, P. Bergau) der jeweilige Volltext auf den primären Studienendpunkt hin untersucht. Es wurde geprüft, ob der Studienendpunkt im Text explizit benannt wurde. War dies der Fall, so wurde untersucht, ob es sich hierbei um einen symptom- und lebensqualitätsbezogenen Endpunkt im Sinne der Fragestellung handelte. Darunter vielen unter anderem Quality of Life-Analysen, Symptom- und Schmerzerfassungen sowie speziell für einige Studien entwickelte Fragebögen, die solche patientenbezogenen Daten erfassen sollten. Von besonderem Interesse war in dieser Teiluntersuchung die Frage, ob aus dem Text die Intention der Lebensqualitätsverbesserung und/oder der Symptomlinderung hervorging. Die Studien, welche die Kriterien dieses Teilpunktes erfüllten, wurden auf die weiteren Teilpunkte hin geprüft.

Als unpassend im Sinne des Reviews wurden Erfassungen der Therapietoxizität oder von sog. „Adverse Events“ bewertet, auch wenn diese auf ihre Auswirkungen auf das Befinden der Patienten hin untersucht wurden. Studien, welche keine genaue Benennung des Therapiezieles aufwiesen oder dieses nur unzureichend benannt haben, erfüllten den ersten Teilpunkt dieser Untersuchung nicht.

Untersuchungsschritt 2: Im zweiten Auswertungsschritt wurde der Volltext auf eingesetzte Fragebögen und/oder Tools untersucht, die im Rahmen der jeweiligen Studie angewendet wurden, um die untersuchten Daten zu erheben. Die Voraussetzung für eine weitere Untersuchung der Datenerhebung war die Benennung eines Endpunktes im Sinne der Fragestellung als primärer Studienendpunkt (vgl. Untersuchungsschritt 1).

Untersuchungsschritt 3: Im dritten Auswertungsschritt wurde geprüft, ob das Tumorstadium der Patientenkohorte in der jeweiligen Studie klar benannt wurde. Wenn dies zutraf, wurde zusätzlich festgehalten, um welche Tumorart es sich in der jeweiligen Studie handelte. Es wurde geprüft, ob aus dem Text hervorgeht, dass es sich bei dem Genannten um ein fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Erkrankungsstadium handelte. Anschließend wurde zusammengefasst, wie häufig die jeweiligen Tumorarten in den Studien, welche in die weitere Untersuchung der Teilpunkte mit einbezogen wurden, vertreten waren.

Untersuchungsschritt 4: Im vierten Auswertungsschritt wurde nachgeprüft, welche krankheitsmodifizierende Therapie in der Studie eingesetzt wurde. In diesem Review wurde auf systemische, medikamentöse Therapien fokussiert. Zeigte der Volltext primär symptom- und lebensqualitätsbezogene Studienendpunkte im Sinne der Fragestellung mit der Intention der Symptomkontrolle/QoL-Verbesserung auf, so wurde untersucht, welche Auswirkungen die eingesetzte Tumorthherapie auf diese hatte und unter welchen Rahmenbedingungen diese auftraten. Die Ergebnisse der Studien wurden daraufhin noch einmal wie folgt unterteilt:

- Der Einfluss der Tumorthherapie auf die Erkrankung wurde im Text klar benannt, die Therapie führte zu einer verbesserten Symptomkontrolle/Besserung der QoL.
- Der Einfluss der Therapie auf die Erkrankung wurde im Text klar benannt, die Therapie hatte keine Auswirkung auf den Krankheitszustand /eine Besserung konnte nicht beobachtet werden.
- Der Einfluss der Therapie auf die Erkrankung wurde im Text nur unklar benannt.

Diese Informationen der ersten Untersuchung wurden von dem Reviewer (A-L. Haas) aus den 39 Volltexten erfasst und anschließend tabellarisch extrahiert. Die Volltexte, die nach dem ersten Untersuchungsschritt passend erschienen, gingen in die weitere Untersuchung auf die Auswertungsschritte 2-4 mit ein.

Übersicht der Auswertungsschritte (Tabelle 2):

Tabelle 2: Untersuchungsschritte

1.	Wurde ein primärer Studienendpunkt benannt? Handelte es sich hierbei um einen symptom- und lebensqualitätsbezogenen Studienendpunkt?
2.	Welche Tools/Fragebögen wurden eingesetzt, um die Daten zu erheben?
3.	Wurde das Tumorstadium der Patienten benannt? Handelt es sich um fortgeschrittene/metastasierte Erkrankungen?
4.	Welche medikamentöse Tumorthherapie wurde eingesetzt und welche Wirkung hatte diese?

Das methodische Konzept dieser Übersichtsarbeit wurde in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen erstellt.

Ein Votum der Ethikkommission war nach den Vorgaben der Medizinischen Fakultät Göttingen für die Durchführung dieser Übersichtsarbeit nicht erforderlich, da es sich nicht um Forschung am Menschen im engeren Sinne handelte.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche: Anzahl der Studien

Im Folgenden Teil sind die Ergebnisse und die Anzahlen der Studien der Literaturrecherche anhand der bei der Recherche durchgeführten Reihenfolge aufgeführt.

3.1.1 Ergebnisse der Datenbankrecherche

Der Suchstring ergab nach der Eingabe bei der Datenbank „PubMed“ eine Anzahl von 2229 Abstracts, die in den weiteren Prozess der Datenextraktion eingegangen sind.

3.1.2 Ergebnisse der Abstract-Analyse

Die 2229 Abstracts wurden im Hinblick auf die Fragestellung gelesen und geprüft. Hierbei ergaben sich 39 Abstracts, die im Sinne der Fragestellung dieser Arbeit passend waren und bei denen zur weiteren Beurteilung der Studien daraufhin die Volltexte herangezogen wurden. Diese wurden anschließend auf die oben beschriebenen vier definierten Untersuchungsaspekte hin untersucht.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht derjenigen Studien, bei denen eine Untersuchung der Volltexte stattgefunden hat (Tabelle 3).

Tabelle 3: Studien mit anschließender Volltextanalyse (Es wird nur der Erstautor/die Erstautorin angegeben)

1.	Anderson, 2000	Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs. BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomized trial with quality of life as the primary outcome ¹
2.	Anderson, 2013	Degarelix versus goserelin (+ antiandrogen flare protection) in the Relief of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Prostate Cancer: Results from a Phase IIIb Study
3.	Baka, 2005	Randomized phase II study of Two Gemcitabine Schedules for Patients With Impaired Performance Status (Karnofsky performance status ≤ 70) and Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer
4.	Belani, 2006	Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial
5.	Bernhard, 2008	Clinical Benefit and Quality of Life in Patients With Advanced Pancreatic Cancer Receiving Gemcitabine Plus Capecitabine Versus Gemcitabine Alone: A Randomized Multicenter Phase III Clinical Trial

¹ Auf die Angabe der Seite wird verzichtet, da es sich um die Überschriften der zugrundeliegenden Publikationen handelt.

6.	Bezjak, 2004	Quality of Life in Ovarian Cancer Patients: Comparison of Paclitaxel Plus Cisplatin, With Cyclophosphamide Plus Cisplatin in a Randomized Study
7.	Biesma, 2011	Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study
8.	Bonnetain, 2005	Longitudinal quality of life study in patients with metastatic gastric cancer Analysis modalities and clinical applicability of QoL in randomized phase II trial in a digestive oncology
9.	Bottomley, 2004	Randomized, Controlled Trial Investigating Short-Term Health-Related Quality of Life With Doxorubicin and Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group, Investigational Drug Branch for Breast Cancer and the New Drug Development Group Study
10.	Bukowski, 2007	Effects of Sorafenib on Symptoms and Quality of Life Results From a Large Randomized Placebo-Controlled Study in Renal Cancer
11.	Burriss, 1997	Assessing Clinical Benefit in the Treatment of Pancreas Cancer: Gemcitabine Compared to 5-Fluorouracil
12.	Cassier, 2008	A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study
13.	Castellano, 2009	Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population
14.	Colombo, 2012	A phase II study of aflibercept in patients with advanced epithelial ovarian cancer and symptomatic malignant ascites
15.	Corey-Lisle, 2012	Q-TWiST Analysis of Ixabepilone in Combination With Capecitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Breast Cancer
16.	Cufer, 2006	Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer
17.	Duvic, 2002	Quality-of-Life Improvements in Cutaneous T-Cell Lymphoma Patients Treated with Denileukin Diftitox (ONTAK®)
18.	Eckhardt, 2009	Patient-Reported Outcomes as a Component of the Primary Endpoint in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Advanced Pancreatic Cancer
19.	Gebbia, 2010	First-line cisplatin with docetaxel or vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A quality of life directed phase II randomized trial of Gruppo Oncologico Italia Meridionale
20.	Girling, 1996	Comparison of oral etoposide and standard intravenous multi-drug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multi-centre randomised trial

21.	Glimelius, 1997	Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer
22.	Glimelius, 1994	Quality of life during Chemotherapy in Patients with Symptomatic Advanced Colorectal Cancer
23.	Glimelius, 1996	Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer
24.	Gotlieb, 2012	Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study
25.	Gourgou-Bourgade, 2013	Impact of FOLFIRINOX Compared With Gemcitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: Results From the PRODIGE 4/ACCORD 11 Randomized Trial
26.	Gronberg, 2009	Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer
27.	Hirsh, 2013	Symptom and Quality of Life Benefit of Afatinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Previously Treated with Erlotinib or Gefitinib: Results of a Randomized Phase IIb/III trial (LUX-Lung 1)
28.	Levy, 2001	Evaluating treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia: use of quality-adjusted survival analysis
29.	Logothesis, 2012	Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial
30.	McQuellon, 2006	Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study
31.	Osoba, 2002	Effects on Quality of Life of Combined Trastuzumab and Chemotherapy in Women With Metastatic Breast Cancer
32.	Osoba, 1999	Health-Related Quality of Life in Men With Metastatic Prostate Cancer Treated With Prednisone Alone ¹¹ or Mitoxantrone and Prednisone
33.	Svensson, 2013	Quality of life in women with metastatic breast cancer during 9 months after randomization in the TEX trial (epirubicin and paclitaxel w/o capecitabine)
34.	Tannock, 1996	Chemotherapy With Mitoxantrone Plus Prednisone or Prednisone Alone for Symptomatic Hormone-Resistant Prostate Cancer: A Canadian Randomized Trial With Palliative End Points
35.	Vansteenkiste, 2001	Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine
36.	Vinante, 1993	The Combination of Mitomycin, Vinblastine and Cisplatin is Active in the Palliation of Stage IIIB-IV Non-Small-Cell Lung Cancer
37.	Yang, 2013	Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations

38.	Yang, 2010	Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α
39.	Zbrozek, 2010	Q-TWiST Analysis of Patients Receiving Temsirolimus or Interferon Alpha for Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma

3.2 Ergebnisse der Literaturrecherche: weitere Auswertungskriterien

3.2.1 Untersuchungsschritt 1: Erfassung symptombezogener oder Lebensqualitätsbezogener Daten als primärer Studienendpunkt

Unter dem Aspekt, symptombezogene- und/oder lebensqualitätsbezogene Daten als primären Studienendpunkt zu benennen, wurden die 39 Volltexte mit Hinblick auf diesen untersucht. Es wurde genauer betrachtet, ob der Studienendpunkt 1) klar benannt wurde und 2) dies ein patientenbezogener Endpunkt im Sinne der Fragestellung war. Wurde bei der Betrachtung der jeweiligen Volltexte deutlich, dass bei der Studie ein symptom- und lebensqualitätsbezogener Endpunkt als primärer Studienendpunkt benannt wurde, so gingen diese Studien in die weiteren Untersuchungen (2-4) mit ein. Wurde der Endpunkt der Studie unklar oder gar nicht benannt, so wurden die Volltexte von der weiteren Auswertung von Unterpunkten ausgeschlossen.

Insgesamt wurde in 28 der 39 Studien ein primärer Endpunkt klar definiert. Bei 11 Studien war das Studienziel nur ungenau beschrieben und daher nicht eindeutig. Im Folgenden sind zwei Beispiele einer solchen ungenauen Zieldefinition aufgeführt:

- A phase III, randomized study was conducted to compare the efficacy and safety as well as PROs for sunitinib versus interferon-alpha (IFN- α) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The present study summarizes the PRO (kidney-related symptoms, cancer-specific HRQoL, and general health status) reported for the European patients at the moment of the interim analysis of this study (Castellano et al. 2009, S. 1803).
- Because of the severe morbidity and unique profile of suffering of patients with cutaneous T-Cell lymphoma (CTCL), treatment effects on quality of life (QOL) and patient-perceived outcomes were measured in the phase III trial and are reported here. (Duvic et al. 2002, S. 223).

Insgesamt 13 der 28 Studien, welche ein klares Therapieziel definiert hatten, fokussierten auf einen PRO im Sinne der Fragestellung und wurden so in die weiteren Auswertungen mitein-

bezogen. Die folgende Tabelle (4) demonstriert die jeweiligen Therapiezieldefinitionen im Text:

Tabelle 4: Auflistung der in den Studien jeweils benannten Therapieziele

1.	Anderson, 2000	The primary objective was to compare gemcitabine plus BSC to BSC alone with respect to patient assessment of a predefined subset of 14 commonly reported symptoms (SS14) (see Table 1) from standardized QL measures, the EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al, 1993) and LC13 (Bergman et al, 1994). (S. 448)
2.	Anderson, 2013	Change in IPSS at week 12 compared with baseline was the primary endpoint in this study. (S. 322)
3.	Baka, 2005	Primary objectives were to record changes from baseline KP and to assess symptom palliation. (S. 2136)
4.	Biesma, 2011	We conducted a randomized phase III trial to test which of two commonly used platinum-based chemotherapy regimens is associated with the greatest increase in QoL scores. (S. 1521)
5.	Cassier, 2008	In 1999 we decided to conduct a phase-III trial comparing the two combinations in first-line metastatic breast cancer. [...] As therapy in this setting remains largely palliative, QoL was chosen as the primary endpoint for the study. (S. 344)
6.	Cufer, 2006	The primary objective was assessment of NSCLC- related symptom improvement (S. 402).
7.	Eckhardt, 2009	The objective of the double-blind, placebo-controlled study reported here was to test whether the addition of tipifarnib to gemcitabine would improve PROs in pancreatic cancer. (S. 2)
8.	Gebbia, 2010	Primary endpoints were analysis of quality of life and symptoms control rate, and evaluation of chemotherapy-related side-effects. (S. 219)
9.	Girling, 1996	The primary endpoint was palliation of major symptoms—ie, a reduction in the sum of cough, pain, anorexia, and shortness of breath scores—at 3 months after randomisation (shortly after chemotherapy had been completed). (S. 564)
10.	Glimelius, 1994	Because the overall aim was to assess the palliative value of chemotherapy in patients with advanced cancer, an associated quality of life

		study was performed at 8 of the 19 participating hospitals. (S. 556)
11.	Glimelius, 1996	The aim of this study was to estimate any gain in the quantity and quality of life produced by chemotherapy in patients with pancreatic and biliary cancer. (S. 593)
12.	Tannock, 1996	The primary end point was a palliative response defined as a 2-point decrease in pain as assessed by a 6-point pain scale completed by patients (or complete loss of pain if initially I +) without an increase in analgesic medication and maintained for two consecutive evaluations at least 3 weeks apart. (S. 1756)
13.	Vansteenkiste, 2001	This prospective, randomised, phase III comparator study was initiated in 1996 to examine the clinical benefit response rate as a primary end-point. The study question was whether a treatment with GEM, compared to cisplatin-based chemotherapy, would result in a better clinical benefit for patients with symptomatic, advanced NSCLC. (S. 1222)

Bei 21 Studien stellte sich nach Auswertung der Volltexte heraus, dass es sich doch um eine sekundäre Berichterstattung oder eine retrospektive Auswertung von Lebensqualitätsdaten aus Studien handelte, deren primäres Ziel die Erfassung von lebenszeitbezogenen Parametern war. Zehn Texte definierten dabei den PRO eindeutig als sekundären Endpunkt (5, 6, 9, 10, 25, 27, 32, 33, 37, 39 in Bezug auf Tabelle 3), bei den übrigen elf Studien ließ sich aufgrund ungenauer Therapiezielbeschreibung eine sekundäre Auswertung von Lebensqualitätsdaten nur vermuten (4, 8, 13, 15, 17, 21, 28, 29, 30, 31, 38 in Bezug auf Tabelle 3). Diese 21 Studien erfüllten somit ein Ausschlusskriterium und gingen nicht in die weitere Auswertung ein. In fünf Studien wiesen die Volltexte weitere, auszuschließende Therapieziele auf. Unter diese Studien fielen zum Beispiel die Beurteilung von Nebenwirkungen (*toxicity profile*) (Gronberg et al. 2009), die Dauer bis zur nächsten Paracentese von Aszites bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (*time to repeat paracentesis*) (Colombo et al. 2012; Gotlieb et al. 2012), oder Tumorreduktion (*tumor shrinkage*) (Vinante et al. 1993). Bei einer Publikation handelte es sich zudem nicht um eine klinische Studie, sondern um ein Review (Burriss und Storniolo 1997). Auch diese fünf Volltexte wurden nicht in die weitere Auswertung miteinbezogen. Die Anzahl der Volltexte, die nicht auf die weiteren Teilpunkte (2-4) hin untersucht wurden, belief sich somit auf 26 Studien; 13 Studien konnten in die vollständige Auswertung eingeschlossen werden (siehe Evidenztabelle im Anhang).

Die folgende Tabelle (5) gibt eine Übersicht über die benannten Therapieziele der 39 ausgewerteten Volltexte:

Tabelle 5: Studienendpunkte aller Publikationen der Volltextanalyse

Studienendpunkt	Gesamt n=39
Der primäre Studienendpunkt wurde im Text eindeutig benannt	n=28
Der primäre Studienendpunkt wurde nicht klar benannt	n=11
Es handelte sich bei dem primären Endpunkt um ein PRO im Sinne der Fragestellung	n=13
Ein PRO wurde klar als sekundäres Therapieziel definiert	n=10
Der PRO wurde vermutlich sekundär ausgewertet / es handelt sich um eine sekundäre Berichterstattung / Therapieziele wurden nicht genau definiert	n=11
Andere Studienendpunkte / Ausschlusskriterien	n=5

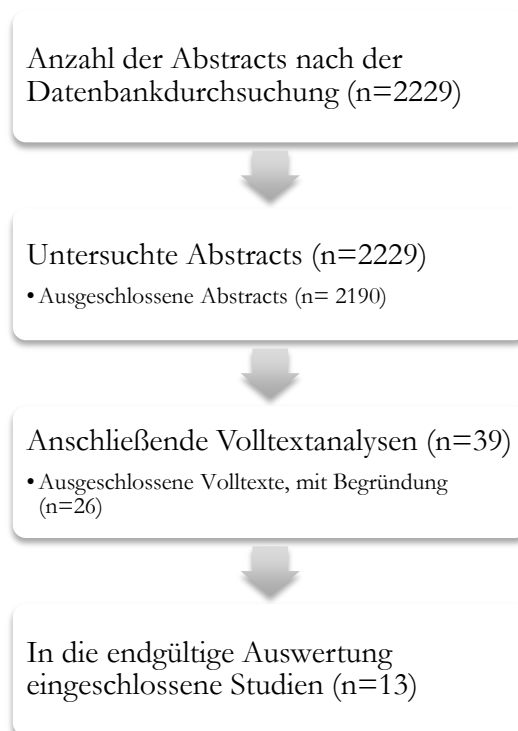


Abbildung 3: Flussdiagramm

3.2.2 Untersuchungsschritt 2: In den Studien gewählte Methoden zur Beurteilung von PRO

Die Fragebögen bzw. Instrumente, die für die Erfassung der patientenbezogenen Endpunkte eingesetzt wurden, waren in unterschiedlicher Anzahl bei der Untersuchung der Volltexte angegeben oder abgebildet worden.

Die folgende Tabelle (Tabelle 6) zeigt eine Übersicht der angewandten Methoden bzw. der Instrumente, die symptom- und lebensqualitätsbezogene Endpunkte im Sinne der Fragestellung dieses Reviews explizit als primären Studienendpunkt benannt haben (n=13). Eine kurze Beschreibung dieser Erfassungsinstrumente folgt im Anschluss.

Tabelle 6: Messinstrumente zur Erfassung der Studienendpunkte

1.	Anderson, 2000	EORTC QLQ-C30 and LC13 questionnaires [...]. A predetermined subset of items (SS14) from the above QL scales was used for the analysis of the primary endpoint. (S. 449)
2.	Anderson, 2013	International Prostate Symptom Score [...] QoL (in relation to urinary symptoms) [...] was evaluated by an additional question on the IPSS questionnaire. (S.322)
3.	Baka, 2005	Karnofsky Performance Status (S. 2136)
4.	Biesma, 2011	QoL was assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-C30 and the supplementary lung-cancer-specific module QLQ-C13, [...]. (S. 1521)
5.	Cassier, 2008	The EORTC QLQ-C30 Version 3 questionnaire [...]. (S.345)
6.	Cufer, 2006	Symptom improvement was assessed by the LCS of FACT-L, and quality of life was assessed by the FACT-L questionnaire [...]. (S. 402)
7.	Eckhardt, 2009	[...] Time to Deterioration (TTD) [...]. Patients completed the PRO diary of pain intensity VAS and analgesic use once daily. Investigators recorded ECOG-PS scores and vital signs once weekly. (S. 3)
8.	Gebbia, 2010	Health-related QoL was assessed at entry and after every cycle using the EORTC QLQ-C30 self-report instrument that includes a subscale, the LC (lung cancer) module 13, that measures symptoms specific to lung cancer. (S. 219, 220)
9.	Girling, 1996	The primary endpoint was the palliation of major symptoms at

		<p>3 months after randomisation - ie, a reduction in cough, pain, anorexia, and shortness of breath scores. (S. 563)</p> <p>Reports were completed by clinicians and included details of: [...] performance status; and symptoms scored as present not at all (0), a little (1), moderately (2), very much (3). (S. 564)</p>
10.	Glimelius, 1994	The quality of life assessments were conducted according to a structured questionnaire to which was added a psychosocial instrument according to Kaasa et al. The questionnaire consisted of seven parts designated as combined variables. (S. 557)
11.	Glimelius, 1996	Quality of life assessments were performed using the EORTC-QLQ-C30 version 1.0. (S. 594)
12.	Tannock, 1996	The primary end point of response was a 2-point reduction in the 6-point present pain intensity scale of the McGill-Melzack Pain Questionnaire 14 (or complete loss of pain if initially 1+). (S. 1757)
13.	Vansteenkiste, 2001	<p>The primary endpoint was a Clinical Benefit Response. [...] on the basis of a clinical-benefit metric adapted from pancreatic cancer studies with gemcitabine (Table I) [20]. This metric is based on 2 primary measures of clinical- benefit (change in lung cancer disease related symptoms and change in KPS) and one secondary measure of clinical benefit (change in weight). (S. 1223)</p> <p>The questionnaire was not a quality-of-life instrument, but rather a symptom-specific questionnaire for lung cancer, consisting of six symptoms scored on a visual analogue scale ranging from 0 to 100 dyspnea, cough, hemoptysis, fatigue, anorexia and pain. (S. 1223)</p>

Der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire“ (EORTC QLQ-C30) ist ein aus 30 Merkmalen bestehender Fragebogen, welcher sich aus verschiedenen Skalen zusammensetzt (siehe Abbildung 4). In den 13 Studien, die primär auf die Erfassung von PRO ausgerichtet waren, wurde der EORTC QLQ-C30 insgesamt fünf Mal verwendet (n=5).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen setzt sich aus 30 Merkmalen zusammen. Er bezieht sich sowohl auf den funktionalen Zustand des Patienten als auch auf dessen Symptomlast. Der Fragebogen beinhaltet außerdem eine globale Gesundheits- (*overall health*) sowie eine Lebensqualitätsskala (*quality of life*) für die Erfassung des vom Patienten selbst eingeschätzten Befindens und schließlich eine weitere Frage zum Einfluss der Krankheit des Patienten auf dessen finanzielle Situation. Zusätzlich werden noch die für Krebspatienten typischen Symptome (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe) gemessen (Aaronson et al. 1993).

Abbildung 4: EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-LC13 hingegen ist ein Fragebogen mit 13 lungenkrebspezifischen Items, welcher auch von der EORTC entwickelt worden ist. Er dient dazu, neben dem QLQ-C30 Fragebogen als *core quality of life questionnaire*, ergänzende Informationen über diagnosespezifische oder therapiebezogene Symptome zu vermitteln (unter anderem Dyspnoe, Hämoptysen, Schmerzen, Husten) (Bergman et al. 1994).

Abbildung 5: EORTC QLQ-LC13

In der Studie von Anderson et al. (2000) wurde eine zuvor definierte Kombination aus Items dieser beiden Fragebögen zur Erfassung des primären Endpunktes eingesetzt (SS14) (Anderson et al. 2000). Auch in den Studien von Gebbia et al. (2010) und Biesma et al. (2011) wurde der EORTC QLQ-LC13 ergänzend für die Datenerfassung eingesetzt (n=3) (Gebbia et al. 2010; Biesma et al. 2011).

In der Studie von Anderson et al. (2013), wurde der „International Prostate Symptom Score“ (IPSS) verwendet, um PROs zu erfassen. Der Score umfasst sieben Symptome des Urogenitaltraktes, so wie eine zusätzliche Frage zur Abschätzung der Lebensqualität (Anderson et al. 2013).

Der „Karnofsky Performance Status“ (KPS) bzw. der „Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status“ (ECOG-PS) wurde in vier der insgesamt 13 Studien am Patienten

bestimmt. Dabei setzte nur Baka et al. (2005) diesen als eigenständigen Endpunkt ein, wohingegen die drei anderen Studien den Performance Status als Teil eines Datenkomplexes verwendeten, um einen daraus resultierenden symptombezogenen Endpunkt zu bestimmen (siehe Abbildung 6).

Karnofsky Performance Status und ECOG-Performance Status

Der Karnofsky Performance Status bewertet den Zustand eines Patienten auf einer Skala von 0-100 in Zehner-Schritten. Er beschreibt die Fähigkeit eines Patienten, normale Aktivitäten durchzuführen oder aktiv zu arbeiten sowie ob der Patient auf Hilfe angewiesen ist. Der Zahlenwert 100 beschreibt dabei den bestmöglichen Zustand eines Patienten und 0 bedeutet, dass der Patient verstorben ist. Der ECOG-Performance Status wird anhand einer Sechspunkte-Skala erfasst und beschreibt, wie der KPS auch, die physische Aktivität und die Aktivität bei den Verrichtungen des Alltags. Der Zahlenwert 0 beschreibt dabei den bestmöglichen Zustand des Patienten, wohingegen 5 den Tod angibt (Buccheri et al. 1996; Eastern Cooperative Oncology Group 2016)

Abbildung 6: Karnofsky Performance Status und ECOG-Performance Status

Cufer et al. (2006) befassten sich mit der Symptomverbesserung und der Lebensqualität bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und nutzten hierfür die „Lung Cancer Subscale“ (LCS) des „Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung questionnaire“ (FACT-L) (Abbildung 7) (Cufer et al. 2006).

Lung Cancer Subscale & Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung Questionnaire

Die LCS erfasst als Fragebogen sieben Lungenkrebs-assoziierte Symptome (Kurzatmigkeit, Husten, Brustenge, Atemprobleme, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Konzentrationschwierigkeiten), die vom Patienten selber angegeben werden sollen. Die Symptome werden dabei von den Patienten auf einer Skala von 0-4 bewertet und die Werte anschließend addiert (asymptomatisch=28). FACT-L dient als Fragebogen der Erfassung von sozialem, funktionalem, physischem und emotionalem Wohlbefinden, sowie der Verbesserung von Symptomen (Cella et al. 1995; Cufer et al. 2006).

Abbildung 7: Lung Cancer Subscale & Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung Questionnaire

Der primäre Endpunkt in der Studie von Tannock et al. von 1996 war eine 2-Punkt-Reduktion in der 6-Punkt Schmerz-Intensitäts-Skala des „McGill-Melzack Pain Questionnaire“ (siehe Abbildung 8).

McGill-Melzack Pain Questionnaire

Dieser Fragebogen war zunächst entwickelt worden, um quantitative Angaben über klinische Schmerzen machen zu können. Er beinhaltet insgesamt 78 Wörter, welche Schmerzen sensorisch, affektiv und wertend beurteilen sowie eine 5-Punkt Schmerz Intensitätsskala, welche die *present pain intensity* misst. Die Wörter teilen sich in 20 Subkategorien auf, aus welchen der Patient jeweils ein Wort, welches auf dessen Schmerzen zutrifft, auswählt. Die drei im Vordergrund stehenden Messparameter umfassen den 1) *pain rating index*, welcher sich aus einem Zahlenwert ergibt, der aus der Summe der vom Patienten gewählten Wörtern entsteht. 2) die „Anzahl der gewählten Begriffe“ und 3) die „Momentane Schmerzintensität“, gemessen an einer Intensitätsskala von 1-5 (Melzack 1975; Wilkie et al. 1990).

Abbildung 8: McGill-Melzack Pain Questionnaire

Im Falle der oben genannten Studie wurde von den Patienten zusätzlich ein Tagebuch über den Bedarf an Schmerzmedikation geführt, anhand dessen der durchschnittliche Analgetikabedarf der einzelnen Tage berechnet wurde. Der Patient galt als *responder*, wenn er Patient eine 2-Punkte-Reduktion auf der Schmerzskala an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten vorweisen konnte und gleichzeitig keinen erhöhten Analgetikabedarf aufwies. Als ein sekundäres Kriterium wurde das Ansprechen auf die Therapie von den Autoren als eine 50%-ige Abnahme des Analgetika Konsums ohne gleichzeitige Schmerzzunahme über einen Zeitraum von zwei aufeinanderfolgenden Evaluationen in 3-wöchigem Abstand definiert (Tannock et al. 1996).

Vansteenkiste et al. (2001), erfasste einen kombinierten Endpunkt mit der Bezeichnung „Clinical-Benefit Response“, um den klinischen Vorteil einer Chemotherapie für die Patienten zu untersuchen. Ein Patient ist nach dieser Kategorisierung entweder ein *responder* oder ein *non-responder*. Die Einteilung basiert auf zwei Hauptkriterien des klinischen Vorteils („clinical-benefit“), der Veränderung von lungenkrebsassoziierten Symptomen und des Karnofsky Performance Status sowie auf der Veränderung des Gewichtes des Patienten. Die Hauptkriterien wurden entweder als positiv, stabil, oder negativ eingestuft (krankheitsassoziierte Symptome und KPS), die Gewichtsveränderungen als positiv oder negativ. Ein Patient wurde dann als

responder eingestuft, wenn ein Hauptkriterium positiv und das jeweils andere Hauptkriterium stabil war, oder wenn beide Hauptkriterien positiv waren. War eines der Hauptkriterien negativ, wurde der Patient als *non-responder* eingestuft. Im Falle eines stabilen Zustandes beider Hauptkriterien wurde das Gewicht des Patienten (Sekundärkriterium) zur weiteren Beurteilung herangezogen. Die sechs Lungenkrebs-spezifischen Symptome (Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Fatigue, Anorexie und Schmerzen) wurden anhand einer Visuellen Analogskala erfasst und der Karnofsky Performance Status durch einen Arzt bestimmt (Vansteenkiste et al. 2001).

Eckhardt et. al (2009) entwickelten für eine Studie an Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom einen eigenen Endpunkt, welcher sich aus verschiedenen Punkten zusammensetzte, die von den Autoren als relevant für diese Patientenpopulation angesehen wurden. Die Items bildeten den primären Studienendpunkt: „Time to Deterioration“ (TTD). Dieser primäre Endpunkt wurde aus der „Visual Analogue Scale“ (VAS) der „Memorial Pain Assessment Card“ (MPAC) (Fishman et al. 1987), der täglichen Erhebung des Analgetikabedarfes der Patienten und dem ECOG-PS ermittelt. Ein wöchentlicher Gesamtwert wurde errechnet und galt als *deteriorated*, wenn einer der drei Parameter sich verschlechtert hatte, als *not-deteriorated*, wenn keiner dieser sich verändert hatte und als *missing*, wenn ein oder zwei der Parameter nicht erhoben wurden. Die TTD wurde definiert als Verschlechterung des wöchentlichen Gesamtwertes in drei aufeinanderfolgenden Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der allgemeinen Verschlechterung des Zustandes (Eckhardt et al. 2009).

D.J. Girling et al. (1996) berichten von dem Einsatz von Etoposid, Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin zur Symptomkontrolle bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom und verwendeten dafür einen kombinierten PRO („Palliation of major symptoms“), definiert als Reduktion der Summe von den Symptomen Husten, Schmerzen, Anorexie und Dyspnoe, 3 Monate nach Randomisierung. Die Symptome wurden von Ärzten erfasst und auf einer Skala von 0 (keine Ausprägung) bis 3 (starke Ausprägung) bewertet (Girling 1996).

B. Glimelius et al. (1994), nutzten für die Datenerhebung bei Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom eine Kombination verschiedener Merkmale bzw. zwei Fragebögen. Einerseits einen strukturierteren Fragebogen, welcher aus fünf Variablen besteht („pain, symptoms and adverse treatment effects, frequency of troublesome events, nausea and vomiting, tiredness and pain associated with everyday activities“ (Glimelius et al. 1994, S. 558)) und andererseits ein zusätzliches Instrument zur Erfassung psychosozialer Merkmale nach Kaasa et al.. Dieses setzt sich wiederum aus einem Hauptteil mit 10 Items und zwei weiteren Teilen, die sich auf die Merkmale *happiness* und *satisfaction* beziehen, zusammen (Kaasa et al. 1988). Die Patienten

wurden bezüglich der Lebensqualität entweder befragt oder die Fragebögen wurden ihnen zum eigenen Ausfüllen ausgehändigt. Anhand der Ergebnisse nahmen zwei Untersucher eine Kategorisierung der Patienten und der Veränderung ihrer Lebensqualität in „verbessert“, „unverändert“ oder „verschlechtert“ vor (Glimelius et al. 1994).

Die folgende Tabelle (7) zeigt eine Übersicht der eingesetzten Instrumente und ihre Verwendungshäufigkeit für die jeweiligen Datenerfassungen.

Tabelle 7: Häufigkeit der Verwendung verschiedener Messinstrumente

Verwendete Instrumente zur Erhebung von Patientenorientierten Endpunkten	Häufigkeit
EORTC QLQ-C30	n=5
EORTC QLQ-LC13	n=3
International Prostate Symptom Score	n=1
McGill-Melzack Pain Questionnaire	n=1
Karnofsky Performance Status/ECOG-PS	n=4
FACT-L	n=1
Andere, studienspezifische Endpunkte	n=4

3.2.3 Untersuchungsschritt 3: Benennung des Tumorstadiums

Darüber hinaus wurde ausgewertet, welche histologischen Tumorentitäten und Stadien von Krebs bei den 13 Studien mit einem PRO als Therapieziel untersucht wurden. Insgesamt sechs der 13 Studien untersuchten Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Stadium III/IV (n=6). Eine Studie hingegen untersuchte Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (n=1). Eine weitere Studie schloss Frauen mit metastasiertem Brustkrebs ein (n=1) und zwei weitere bezogen sich auf Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas (n=2) (wobei die Studie von Glimelius et al. (1996) auch Patienten mit Gallenblasenkarzinom mit in die Untersuchungen einbezogen hatte). Drei Studien bezogen sich auf Patienten mit Prostatakarzinom (n=2) und fortgeschrittenem Kolonkarzinom (n=1). In 11 Texten wurde von einem metastasiertem- und/oder fortgeschrittenem Tumorstadium als Einschlusskriterium gesprochen (n=11), wohingegen zwei Texte kein bestimmtes Stadium als Einschlusskriterium nannten (n=2).

Tabelle 8 umfasst die untersuchten Tumorerkrankungen. Tabelle 9 führt die Benennungen der jeweiligen Tumorstadien in den Volltexten auf.

Tabelle 8: In den Studien untersuchte Krebsentitäten

Krebsentität	Gesamt n = 13
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Stadium III/IV	n=6
Kleinzelliges Lungenkarzinom	n=1
Brustkrebs	n=1
Adenokarzinom der Prostata	n=2
Adenokarzinom des Pankreas	n=2
Kolorektales Karzinom	n=1

Tabelle 9: Benennung von Tumorstadien in der Volltextanalyse

1.	Anderson, 2000	Patients with histologically or cytologically proven NSCLC were eligible if they were previously untreated and had symptomatic locally advanced or metastatic disease, which was not amenable to curative surgery or radiotherapy. (S. 448)
2.	Anderson, 2013	Initially, adult patients with histologically confirmed treatment-naïve PrCa (Gleason graded, T3/4) and LUTS, for whom endocrine therapy was indicated, were to be included. However, as the recruitment rate was low, inclusion criteria were widened to include patients with any stage PrCa and those who had received prior treatment with a 5- α -reductase inhibitor or an α -adrenoceptor antagonist. (S. 322)
3.	Baka, 2005	Patients with histologically or cytologically confirmed, locally advanced, stage III or IV NSCLC who had not received prior chemotherapy were eligible for the study. (S. 2137)
4.	Biesma, 2011	Patients were ≥ 70 years of age with pathologically confirmed inoperable stage III–IV NSCLC. Other inclusion criteria were World Health Organization PS of two or less; [...]. (S. 1521)
5.	Cassier, 2008	Patients with histologically proven metastatic breast cancer [...] fe-

		male; age 18 years or older; World Health Organization (WHO) performance status of 0, 1 or 2; [...]. (S. 344)
6.	Cufer, 2006	Eligible patients had histologically or cytologically confirmed advanced (stage IIIb or IV) NSCLC that had progressed on or after one previous chemotherapy regimen. (S. 402)
7.	Eckhardt, 2009	The study included patients with pathologically confirmed, locally advanced or metastatic, chemotherapy-naïve adenocarcinoma of the pancreas. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) score of 0 to 2, [...]. (S. 2)
8.	Gebbia, 2010	Eligible patients were those with histologically confirmed advanced NSCLC including patients with loco-regionally advanced unresectable non-metastatic stage IIIb disease (only N3 supraclavicular or T4 for pleural effusion) or metastatic stage IV tumor according to the revised International Staging System. (S. 219)
9.	Girling, 1996	Patients of either sex and any age were entered into the study if they had: previously untreated, microscopically confirmed SCLC; WHO performance status 2-4; [...]. (S. 564)
10.	Glimelius, 1994	Patients with symptomatic, noncurable colorectal cancer who had received no previous cytostatic drug therapy [...]. (S. 557)
11.	Glimelius, 1996	[...] patients below the age of 76 years with surgically non-curable pancreatic or biliary adenocarcinoma [...]. (S. 594)
12.	Tannock, 1996	All patients had metastatic adenocarcinoma of the prostate with symptoms that included pain, and had disease progression despite standard hormonal therapy. (S. 1756, 1757)
13.	Vansteenkiste, 2001	Patients were eligible if they had a histologic or cytological diagnosis of NSCLC, stage IIIB (not amenable to surgery or radiation of curative intent) or stage IV, [...]. (S. 1222)

3.2.4 Untersuchungsschritt 4: Benennung der Tumorthherapie und deren Auswirkungen auf den primären Studienendpunkt

In diesem vierten Untersuchungsschritt wurden die Volltexte auf den Einsatz der systemischen Tumorthherapie an der untersuchten Patientenpopulation analysiert, insbesondere die Auswirkung der Tumorthherapie auf den jeweilig primären Studienendpunkt bzw. auf den Zustand der Patienten.

Die folgende Tabelle (Tabelle 11) zeigt die in den Volltexten beschriebenen Auswirkungen der Tumorthherapie:

Tabelle 10: Auswirkungen der Tumorthherapie

1.	Anderson, 2000	[...] comparing Gemcitabine +BSC vs BSC alone. (S. 447)	<p>Improvement ($\square \geq 25\%$) in SS14 score at 2, 4 and 6 months occurred in a greater proportion of patients treated with gemcitabine plus BSC than in those receiving BSC alone (Table 3). (S. 450)</p> <p>[... (2) Sustained (≥ 4 weeks) improvement ($\geq 25\%$) in SS14 score was recorded in a significantly higher proportion of gemcitabine plus BSC patients (22%) than in BSC patients (9%) ($P = 0.0014$, Pearson's chi-squared test) (Table 3). (S. 450)</p>
2.	Anderson, 2013	Patients were randomised to degarelix 240/80 mg or goserelin 3.6 mg + bicalutamide flare protection (G+B); both treatments were administered for 3 months. (S.321)	<p>Overall, numerically greater reductions in mean total IPSS score were observed at weeks 4, 8 and 12 with degarelix compared with G+B.</p> <p><i>Individual Items.</i> Compared with those receiving G+B, numerically greater proportions of degarelix-treated patients experienced improvements in the following individual items on the IPSS questionnaire at week 12: incomplete emptying, frequency, intermittency, and nocturia (fig. 2). Numerically greater improvements in weak stream and straining symptoms were seen in the G+B group. Mean QoL scores showed a decrease (i.e. QoL improved) from baseline at each visit in both treatment groups but significantly more degarelix patients had improved QoL at week 12 compared with those receiving G+B (85% (23/27) versus 46% (6/13); $p = 0.01$) (fig. 2). (S. 324)</p>

3.	Baka, 2005	<p>Patients were randomly assigned to receive gemcitabine 1,000 mg/m² on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle (3w4) plus best supportive care (BSC) or gemcitabine (same total dose) 1,500 mg/m² on days 1 and 8 of each 21-day cycle (2w3), plus BSC for up to six cycles. (S. 2137)</p>	<p>When the baseline KP score was compared with that recorded at the start of cycle 3, there was a significant improvement in KP score in both arms (Table 4). In the 3w4 arm, a significant improvement in KP became apparent by the start of cycle 2 (day 28) and continued until after cycle 6 (day 168). The 2w3 arm took longer to show a significant improvement (ie, start of cycle 3 [day 63] and continuing until the start of cycle 6 [day 105]) Figure 1. There was a trend toward an improvement in duration of improvement in KP for the 3w4 arm. (S. 2138)</p> <p>There was, however, a trend toward a more improved PS and relief of disease-related symptoms in the 3w4 arm. (S. 2143)</p>
4.	Biesma, 2011	<p>[...] received carboplatin and gemcitabine (CG) ($n=90$) or carboplatin and paclitaxel (CP) ($n=91$) every 3 weeks for up to four cycles. (S. 1520)</p>	<p>There was no difference in the change in global QoL scores (from baseline to week 18) between both arms nor at week 12. The number of QoL responders did not differ significantly between the CG and CP arms at the end of treatment [$n = 7$ (8%) and $n = 9$ (10%) responders, respectively] nor at week 18 [$n = 11$ (12%) and $n = 4$ (5%) responders, respectively].</p> <p>[...]There were also no significant interactions between QoL scores and treatment. (S. 1522)</p> <p>In conclusion, paclitaxel or gemcitabine added to carboplatin for elderly inoperable NSCLC patients did not have a differential effect on global QoL during and after treatment. (S. 1526)</p> <p>During and after treatment, global QoL was maintained in both treatment arms. In the elderly patients with advanced NSCLC, only ~10% of patients were QoL responders to carboplatin containing chemotherapy. (S. 1526)</p>

5.	Cassier, 2008	<p>Patients were randomized to receive either AD (Doxorubicin-Docetaxel) or AP (Doxorubicin-Paclitaxel) every 3 weeks for four cycles, followed by D or P, respectively, for four cycles. (S. 344)</p>	<p>There was no statistically significant difference between scores in arms D and P at baseline ($p = 0.630$) nor after the first four courses of chemotherapy ($p = 0.162$). Variations of global QoL scores within patients were also analyzed: we found no significant evolution of absolute ($p = 0.919$) or relative ($p = 0.805$) variations between arms D and P. [...] Global QoL scores were not significantly different after eight courses of chemotherapy nor 12 months after study entry, whether comparing median scores or absolute and relative variations. Among the five functional sub-scores of the EORTC QLQ-C30 no significant differences were found between arm D and arm P at the different time points. Among the nine symptom sub-scores of the QLQ-C30 questionnaire, no significant differences were found between arm D and arm P except for fatigue and diarrhea. (S. 346, 347)</p>
6.	Cufer, 2006	<p>[...] oral gefitinib 250 mg/day or docetaxel 75 mg/m² i.v. every 3 weeks. (S. 402)</p>	<p>Symptom Improvement</p> <p>All randomized patients were symptomatic at trial entry (LCS score ≤ 24), with mean baseline LCS scores of 16.8 (gefitinib) and 17.2 (docetaxel). Symptom improvement rates were 36.8 and 26.0% with gefitinib and docetaxel, respectively (Fig. 1). For patients with symptom improvement, median time to improvement was 22.0 days (range 21–259 days) with gefitinib and 27.0 days (range 11–313 days) with docetaxel. [...] Analysis of improvement in specific LCS items indicated similar benefit in both treatment arms (Fig. 2). The mean LCS score change from baseline to endpoint was 0.69 (95% CI -0.26 to 1.64) with gefitinib and 1.33 (95% CI 0.33 to 2.34) with docetaxel, which was similar ($P=0.30$), but not clinically significant [...]. (S. 404)</p> <p>Substantial numbers of patients in both treatment groups had clinically meaningful symptom improvement (36.8 and 26.0% with gefitinib and docetaxel, respectively), exceeding the proportions showing objective responses. (S. 406)</p>

7.	Eckhardt, 2009	Patients were randomized centrally to the gemcitabine + tipifarnib (G + t) arm or the gemcitabine + placebo (G + p) arm [...]. (S. 2)	The median TTD was 69 days (95% confidence interval [CI]: 44–86 days) for the G + t arm and 91 days (95% CI: 71–128 days) for the G + p arm (Fig. 1a). There was no statistically significant difference in TTD between the two treatment groups (stratified log-rank P = 0.40, hazard ratio [HR] = 1.13 with 95% CI: 0.85–1.52). [...] Furthermore, pain was a major parameter for the questionnaire used, but daily diaries of pain intensity showed no difference between the two arms. (S. 4, 5)
8.	Gebbia, 2010	Patients received CDDP 75 mg/m ² (Cisplatin) plus DCT Docetaxel) 75 mg/m ² on day 1 every weeks (arm A) or CDDP 80 mg/m ² on day 1 plus VNR (Vinorelbine) 30 mg/m ² day 1 and 8 every 3 weeks (arm B). (S. 218)	[...] the global health status of the EORTC QLQ-C30 scale improved during the treatment program, without any statistically significant difference between patients treated with DCT/CDDP or VNR/CDDP. In each arm of treatment QoL statistically significantly improved during the therapy program with p = 0.043 and p = 0.046 for DCT/CDDP and VNR/CDDP, respectively. [...] no statistical difference between treatment groups also for subscale and single items scores. Emotional functioning remained stable in both groups during the treatment, whereas physical and role improved slightly at the same time. When the lung cancer EORTC-QOL-LC module 13 was analyzed, all symptoms substantially affecting patients at the time of presentation ameliorated in both arms without statistically meaningful differences. (S. 222)

9.	Girling, 1996	[...] patients were randomly allocated four cycles of 50 mg oral etoposide twice daily for 10 days (171 patients) or a standard intravenous regimen of etoposide and vincristine (EV), or cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine (CAV, 168 controls). (S. 563)	<p>The palliative effects of treatment were similar in the etoposide and control groups (table 2). In both groups, the most common reason for lack of palliative effect was death before 3 months. (S. 564, 565)</p> <p>In this trial, equivalence in the primary endpoint between treatment groups was considered acceptable, provided that it was achieved without increased risk of toxicity or a clinically important survival penalty, because oral etoposide is so much easier to administer than intravenous chemotherapy. [...] The palliative effects of study treatment were similar in both treatment groups. However, more than 30% of patients were classified as failures of palliation because they died before the 3-month assessment. (S. 565)</p>
10.	Glimelius, 1994	[...] comparing a regimen of methotrexate/5-Fluorouracil followed by leucovorin rescue with a regimen of 5-FU/leucovorin. (S. 556)	Between 23% and 52% of the patients were considered to have improved quality of life and 11-38% had unchanged quality of life by the combined variables (Table 5). (S. 559)
11.	Glimelius, 1996	[...] either chemotherapy in addition to best supportive care or to best supportive care alone. [...] Chemotherapy was either sequential 5 fluorouracil/leucovorin combined with etoposide (FELv) or, in elderly and poor performance patients, the same regimen without etoposide (FLv). (S. 593)	This study has shown that improved quality of life and symptomatic relief without too debilitating adverse effects occur in about one-third of the patients, i.e., more than occasionally and substantially more often than what 'intensive' best supportive measures (as practices in this study) can achieve. (S. 599)

12.	Tannock, 1996	We randomized 161 hormone-refractory patients with pain to receive mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone (10 mg daily). (S. 1756)	<p>The primary criterion of palliative response was met in 23 of 80 patients randomized to receive mitoxantrone plus prednisone and in 10 of 81 patients who received prednisone alone. (S. 1758, 1759)</p> <p>Our results suggest that approximately 38% of patients who receive mitoxantrone plus prednisone will have a marked improvement in pain and/or a decrease in analgesia associated with improvements in other aspects of quality of life. (S. 1762, 1763)</p>
13.	Vansteenkiste, 2001	Patients received either GEM (1000 mg/m ² , days 1, 8 and 15) or cisplatin (100 mg/m ² , day 1) plus Vindesine (3 mg/m ² , days 1 and 15) (PV), both every four weeks. (S. 1221)	<p>It was found that a substantially larger number of GEM-treated patients experienced a clinical benefit (48.1% vs 28.9%, $P = 0.03$). The median duration of this clinical benefit was also longer lasting in the GEM-group (median 16 weeks) compared to the PV- group (median 10 weeks, $P = 0.01$). [...] 15 out of 24 GEM-patients with stable disease enjoyed a clinical benefit, while this was only present in 7 of 21 PV-patients ($P = 0.05$). (S. 1226)</p> <p>We found that single agent GEM is a better choice than PV in terms of clinical benefit, when a palliative treatment for patients with symptomatic, advanced NSCLC is sought. (S.1229)</p>

1. Die Studie von Anderson et al. (2000) demonstrierte anhand von 99 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, dass 38 (38%) dieser, nach einer zweimonatigen Therapie mit Gemcitabine und „Best Supportive Care“ (BSC), eine Verbesserung des primären Endpunktes (SS14) zeigten. 33 Patienten (22%) wiederum erfuhren diese Verbesserung über einen Zeitraum von über vier Wochen. Die Kontrollgruppe, die lediglich BSC ohne begleitende Chemotherapie erhielt, zeigte eine Verbesserung bei nur 25 (24%) von insgesamt 102 Patienten. Bei der Datenerhebung nach vier Monaten zeigten sogar 44% der Patienten der Chemotherapie-Gruppe eine Verbesserung und nur 25% der Best Supportive Care-Gruppe. Das Symptom „Atemnot“ zeigte sich jedoch nur unzureichend durch Chemotherapie behandelbar. Weniger Patienten der Gemcitabine-Gruppe benötigten zusätzlich Radiotherapie. Die Autoren schlussfolgerten, dass in einer palliativen Situation bei Patienten mit nicht-

kleinzelligem Lungenkarzinom eine Chemotherapie zur Linderung von Symptomen in Erwägung gezogen werden kann (Anderson et al. 2000).

2. Die Studie von Anderson et al. (2013) verglich Degarelix und Goserelin bei Patienten mit Prostatakarzinom und benutzte den „International Prostate Symptom Score“ (IPSS) und eine zusätzliche QoL-Frage. Die Studie wurde aufgrund der zu geringen Patientenrekrutierung (40) frühzeitig gestoppt und es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Therapien demonstriert werden. Allerdings kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, dass Degarelix der Therapie mit Goserelin bezüglich des IPSS zumindest nicht unterlegen war und durch beide Therapien durchaus eine Verbesserung der Symptome erzielt werden konnte. So zeigten über 50% beider Therapiegruppen eine Verbesserung von unvollständiger Blasenentleerung, Miktion und Miktionshäufigkeit sowie weiterer krankheitsbedingter Symptome. Die Lebensqualität hingegen hatte sich bei 85% (23/27) der Degarelix-Patienten bis zur Woche 12 verbessert und bei 46% (6/13) der mit Goserelin therapierten Patienten (Anderson et al. 2013).

3. Eine weitere Studie an Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom untersuchte die Verbesserung des „Karnofsky Performance Status“ (KPS) in Abhängigkeit von zwei Therapie-Schemata. Ein Unterschied der beiden Schemata konnte nicht demonstriert werden, beide Therapien resultierten jedoch in einer Verbesserung des KPS nach zwei Chemotherapie-Zyklen im Vergleich zum Ausgangswert. Die SS14 galt in diesem Fall als sekundärer Endpunkt, konnte jedoch für den einen Therapie-Arm eine Verbesserung der Symptome Schwellung (Knöchel), Schwäche, Brustschmerzen, Dyspnoe und Hämoptysen zeigen (Baka et al. 2005).

4. Im Gegensatz dazu konnte die von Biesma et al. im Jahr 2011 durchgeführte Studie keinen Gewinn an Lebensqualität bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom durch eine Carboplatin-haltige Therapie in Kombination mit entweder Gemcitabine oder Paclitaxel feststellen. Nur 10% der Patienten galten laut der Definition dieser Studie als *QoL-Responder* im Vergleich zum Ausgangswert. Die globale Lebensqualität blieb jedoch gleich in beiden Regimen, während und nach der Behandlung (Biesma et al. 2011).

5. Kein Unterschied in Hinblick auf die Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, konnte für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom durch die Therapie mit Doxorubicin mit entweder Docetaxel oder Paclitaxel festgestellt werden (Cassier et al. 2008).

6. In der Studie von Cufer et al. (2006) sollte eine Verbesserung von Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom durch eine Behandlung mit Gefitinib oder Docetaxel erzielt werden. In beiden behandelten Gruppen waren die Patienten bereits bei Studieneintritt symptomatisch und wiesen einen durchschnittlichen Lung Cancer Subscale-Score von 16,8 und 17,2 auf. Nach Therapie zeigte sich bei 36% der Patienten in der Gefitinib- und 26% in der Docetaxel-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung von Symptomen (Cufer et al. 2006).

7. Eckhardt et al. (2009) untersuchten in einer Studie an Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom die Vorteile der Zugabe von Tipifarnib zu einer Therapie mit Gemcitabine. Die „Time to Deterioration“ (TTD) war der hier eingesetzte primäre Studienendpunkt und basierte auf den PROs Schmerz und der Einnahme von Schmerzmedikamenten sowie der Erfassung des ECOG-PS durch einen Arzt. Zwar konnten die Daten keinen Unterschied in der TTD zwischen den beiden Therapie-Armen aufzeigen (69 Tage für den Gemcitabine + Tipifarnib-Arm und 91 Tage im Gemcitabine + Placebo-Arm), laut der Autoren demonstrierte die Studie jedoch, dass ein symptom- und lebensqualitätsbezogener Studienendpunkt als primärer Endpunkt einsetzbar und relevant sei (Eckhardt et al. 2009).

8. In einer weiteren Studie an Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Therapieansätzen mit Cisplatin in der Kombination mit entweder Docetaxel oder Vinorelbin, allerdings verbesserte sich in beiden Therapie-Armen die Lebensqualität und die Symptomlast, gemessen durch den EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ LC, signifikant (Gebbia et al. 2010).

9. Die Linderung der Hauptsymptome von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom und einem niedrigen Performance Status bildete den primären Endpunkt der Studie von Girling (1996). Dieser konnte bei 41% der Patienten, die mit Etoposid per os behandelt wurden, und bei 46% der Patienten, die denselben Wirkstoff intravenös erhielten, erreicht werden. Für 30% der Patienten, welche diesen Endpunkt nicht erreichten, war das Versterben vor der geplanten Datenerhebung nach drei Monaten die Ursache. Die Gruppe, die mit Etoposid p.o. behandelt wurde, zeigte eine erhöhte hämatologische Toxizität und ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben, weshalb die Studie frühzeitig abgebrochen wurde. Die Autoren rieten daher trotz der Symptomverbesserung von einer oralen Therapie mit diesem Wirkstoff zukünftig ab (Girling 1996).

10. Eine Studie an Patienten mit symptomatischen und fortgeschrittenem Kolonkarzinom demonstrierte, dass durch den Einsatz einer systemischen Therapie mit entweder Methotrexat / 5-FU oder 5-FU/Leucovorin, 23%- 52% der behandelten Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität erfuhren und bei 11-38% diese im Verlauf stabil blieb (Glimelius et al. 1994).

11. 1996 untersuchten B. Glimelius et al. Patienten mit Pankreas- und Gallenblasentumoren unter systemischer Chemotherapie in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität sowie der Entlastung tumorbedingter Symptome. Ein Drittel der Patienten zeigten unter der Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität (Glimelius et al. 1996).

12. Tannock et al. berichteten 1996, dass 38% der Patienten mit symptomatischem Prostatakarzinom durch eine Therapie mit Mitoxantrone plus Prednison (im Gegensatz zur Monotherapie mit Prednison) eine Besserung von Schmerzen und/oder eine Reduzierung des Analgetikaverbrauchs aufweisen konnten. Zudem konnte bei diesen Patienten eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität erzielt werden (Tannock et al. 1996).

13. Vansteenkiste et al. (2001) zeigten, dass insgesamt 48,1% der Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit Gemcitabine behandelt wurden, und 28,9% der Patienten, die mit Cisplatin behandelt wurden, eine Besserung des sog. „Clinical-Benefit“ zeigten. Dieser hielt in der mit Gemcitabine behandelten Patientengruppe 16 Wochen (10 Wochen in der mit Cisplatin plus Vindesine-Gruppe) an. Die Autoren schlussfolgerten, dass Gemcitabine für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in palliativen Behandlungssituationen der Therapie mit Cisplatin diesbezüglich überlegen sei (Vansteenkiste et al. 2001).

Die folgende Tabelle (11) fasst zusammen, wie viele der 13 Studien eine Verbesserung symptom- und lebensqualitätsbezogener Endpunkte demonstrieren konnten.

Tabelle 11: Verbesserung symptom- und lebensqualitätsbezogener Endpunkte

Verbesserung von PRO durch systemische Therapie	n=10
Keine Verbesserung von PRO durch systemische Therapie	n=3

4. Diskussion

4.1 Anzahl der Studien

Klinische Studien zur medikamentösen/systemischen Tumorthherapie bei inkurabel erkrankten Patienten adressieren trotz des zugrundeliegenden fortgeschrittenen und möglicherweise belastenden Erkrankungsverlaufes insbesondere lebenszeitbezogene (anstatt lebensqualitätsbezogene) Studienendpunkte. Die geringe Zahl an Studien mit lebensqualitäts- und symptombezogener Datenerfassung als primärem Studienendpunkt wurde exemplarisch für einzelne Tumorentitäten und begrenzte Zeiträume gezeigt (IQWiG 2014). Erstmals wurde in der vorliegenden Arbeit systematisch untersucht, wie groß die Anzahl an klinischen Studien ist, die die Auswirkungen systemischer Tumorthapien auf die Symptome und die Lebensqualität von Patienten in palliativen Erkrankungsstadien als primären Studienendpunkt untersucht haben. Nachdem 2229 Abstracts der Datenbank PubMed aufgrund bestimmter Kriterien ermittelt und analysiert wurden, verblieben 39 Volltexte für die weiteren Untersuchungen. 13 dieser Volltexte benannten einen PRO im Sinne der Fragestellung dieses Reviews als primären Studienendpunkt. Elf dieser Studien benannten außerdem eindeutig ein fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Tumorstadium als ein Einschlusskriterium. Zehn dieser Studien berichteten von einer konkreten Verbesserung symptom- und lebensqualitätsbezogener Endpunkte durch den Einsatz von systemischer Tumorthherapie.

Sechs der Studien untersuchten Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. In Anbetracht der hohen Symptomlast und des schnellen Wachstums dieser Tumorentität im Vergleich zu anderen Tumoren scheint die verhältnismäßig hohe Anzahl an symptombezogenen Studien zu Lungenkarzinomen nicht verwunderlich (Degner und Sloan 1995; Cooley 2000). Tumorarten wie das Kolonkarzinom und Brustkrebs wurden trotz der hohen Gesamtprävalenz in der Bevölkerung verhältnismäßig selten in diesem Zusammenhang untersucht, hierzu fand sich jeweils nur eine Studie (Glimelius et al. 1994; Cassier et al. 2008). Keine der 13 Studien befasste sich mit der Behandlung einer hämatologischen Neoplasie.

4.2 Verwendete Symptomerfassungsinstrumente

Für die Erfassung der Studienendpunkte wurde am häufigsten der EORTC QLQ-C30, der EORTC QLQ-LC13 und der ECOG- bzw. Karnofsky Performance Status verwendet. Sowohl der EORTC-C30 als auch die Erhebung des ECOG- bzw. Karnofsky Performance Status zeichnen sich durch eine hohe Validität und Reliabilität aus (Mor et al. 1984; Aaronson et al. 1993). Aktuelle Empfehlungen für die Erhebung von PROs betonen die Wichtigkeit des Einsatzes von dafür vorgesehenen und validierten Fragebögen (Basch et al. 2012; Bausewein

et al. 2016). Daher ist es positiv zu werten, dass 9 von 13 Studien diese Erfassungsinstrumente verwendet haben.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse des Reviews, dass klinische Studien, die systemische Therapien in der Behandlung von Krebserkrankungen untersucht haben, nur sehr selten einen symptombezogenen oder lebensqualitätsorientierten Endpunkt als primären Studienendpunkt gewählt haben. Diese Ergebnisse decken sich dabei mit denen anderer Untersuchungen, welche sich mit der Erhebung von patientenberichteten Daten befasst haben. So konstatieren die Verfasser eines Reviews des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen von 2014, in einer Auswertung von Studienendpunkte von 100 randomisierten kontrollierten Studien an Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, dass keine dieser RCTs die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder die Bestimmung von Symptomen als primären Studienendpunkt gewählt hatten (IQWiG 2014). Schandelmaier et al. (2015) berichten über deren Untersuchungen zu Angaben und anschließenden Veröffentlichungen von „QoL-Outcomes“ in Protokollen zu randomisierten kontrollierten Studien an Krebspatienten. Dabei stießen die Untersucher in lediglich einem der insgesamt 173 Studienprotokollen von Studien an Krebspatienten auf QoL als einzigen primären Endpunkt und in 88 Protokollen auf QoL als sekundär benannten Endpunkt (Schandelmaier et al. 2015). Joly et al. (2007) referieren, dass in 112 RCTs an Patienten, die an einer fortgeschrittenen Krebserkrankung litten, 37% dieser das PFS/OS und nur 22% die Erfassung von Lebensqualität oder Symptomen als primären Endpunkt gewählt haben (Joly et al. 2007).

4.3. QoL-Erfassung in der Palliativsituation

Von besonderer Bedeutung sind diese Ergebnisse in Anbetracht der Tatsache, dass sowohl das vorliegende Systematic Review als auch die Reviews des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bzw. Joly nur Studien einschlossen, welche an Patienten mit fortgeschrittenen und/oder inkurablen Krebserkrankungen durchgeführt wurden (Joly et al. 2007; IQWiG 2014). Auch Schandelmaier et al. (2015) berichten hierzu, dass 112 der von ihnen ausgewerteten Studien den Einsatz palliativer Therapien untersucht haben. In diesen erfassten jedoch lediglich 65 (57%) die Lebensqualität dieser Patienten (Schandelmaier et al. 2015).

Der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität und Symptomkontrolle bei Patienten sollte jedoch insbesondere in einer inkurablen und fortgeschrittenen Erkrankungssituation über einen hohen Stellenwert verfügen. In der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nichtheilbaren Krebserkrankung“ heißt es: „Palliativversorgung stellt die Lebensqualität

der Patienten, die von einer nicht heilbaren Krebserkrankung betroffen sind, und ihrer Angehörigen in das Zentrum aller Bemühungen.“ (S3 Leitlinie Palliativmedizin 2015). Zudem erwarten Patienten, die an einer fortgeschrittenen Krebserkrankung leiden, von einer Therapie nicht nur ausschließlich eine Lebenszeitverlängerung, sondern eine annehmbare Lebensqualität (Gillick 2005; Higginson et al. 2014). Silvestri et al. (1998) stellten in einer Untersuchung fest, dass von 81 Patienten, die an einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkrebs erkrankt waren und bereits mind. eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten, nur 18 (22%) Personen eine erneute Chemotherapie wählen würden, wenn diese eine Lebensverlängerung von drei Monaten bewirken könnte. 55 (68%) der Patienten würden sich jedoch für eine weitere Chemotherapie entscheiden, wenn diese die krankheitsbedingten Symptome reduzieren könnte, ohne dabei zwangsläufig eine Verlängerung der Lebenszeit zu bewirken (Silvestri et al. 1998). Von besonderer Bedeutung sind diese Ergebnisse und Leitlinien in Anbetracht der Tatsache, dass ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen eine hohe Symptomlast und damit Einschränkungen der Lebensqualität zu erwarten hat (Chang et al. 2000). Um die Erwartungshaltung der Patienten an die Wirkung von Tumorthherapie in einer solchen fortgeschrittenen Erkrankungssituation in Einklang mit der klinischen Studienlandschaft zu bringen, bedarf es klinischer Studien, deren Endpunkte solche PROs erheben. In den „Recommendations for Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Clinical Comparative Effectiveness Research in Adult Oncology“ wird bereits eine eindeutige Empfehlung für die Einbeziehung von PROs in Tumortherapiestudien ausgesprochen (Basch et al. 2012). Ohne die Erhebung und Veröffentlichung von Daten, die das Befinden und die Lebensqualität der Patienten widerspiegeln, mangelt es an nötigen Informationen für die Therapieentscheidung und für die Abwägung von Nutzen und Risiko von Tumorthapien (Basch et al. 2012; Schandelmaier et al. 2015). Die Bewertung von Symptomen und der Lebensqualität sollte idealerweise durch den Patienten selbst erfolgen und erfordert die Verwendung validierter Fragebögen, welche die Komplexität von Symptomen und insbesondere die der Lebensqualität adäquat zu erfassen vermögen (Bördlein-Wahl et al. 2009). Ein Beispiel hierfür ist der bereits erwähnte Lebensqualität-Fragebogen der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) (Aaronson et al. 1993).

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass die Ergebnisse sowohl dieser systematischen Übersichtsarbeit als auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen, die sich mit einer ähnlichen Thematik beschäftigt haben, weder mit denen der S3-Leitlinie Palliativmedizin bzw. in der Palliativversorgung insgesamt avisierten Behandlungszielen noch mit den Präferenzen von Patienten selbst, die sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien befinden, übereinstimmen. Die mangelnde (Mit-)Erfassung von PROs kann im Verlauf zu dem Verlust der Mög-

lichkeit führen, eine patientengerechte und annehmbare Entscheidung in Bezug auf die verfügbaren Therapieoptionen zu treffen (Basch et al. 2012). Im Umkehrschluss kann die regelmäßige Erhebung solcher lebensqualitätsbezogener Daten in Studien zu individuelleren und patientenorientierteren Therapiekonzepten beitragen (Gaertner und Becker 2014).

4.4. Symptomverbessernde Wirkung von Tumortherapie

Das vorliegende Review zeigt auf, dass von den 13 Studien, die sich mit dem Einfluss systemischer Therapien auf die Symptomlast von Patienten befasst haben, zehn eine Verbesserung in dem jeweils erhobenen Studienendpunkt erzielen konnten. Beispielhaft sind hier die Verbesserungen von Schmerzen und die Reduktion des Analgetika-Konsums von Patienten mit symptomatischem Prostatakarzinom durch den Einsatz von Mitoxantrone und Prednison zu nennen. Sowie darüber hinaus die positiven Veränderungen klinisch relevanter Symptome bei jeweils 36% und 26% von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC durch eine Therapie von Gefitinib oder Docetaxel (Tannock et al. 1996; Cufer et al. 2006). Die erweiterten Möglichkeiten einer palliativen Symptomlinderung und Lebensqualitätsverbesserung durch den Einsatz einer systemischen Therapie werden durch diese und die Ergebnisse weiterer Studien dargestellt.

Bei einem Großteil der Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen treten eine Vielzahl an belastenden Symptomen auf. Chang et al. berichteten in einer Untersuchung zur Symptom-Prävalenz und -Intensität an 240 Patienten, von denen 139 bereits ein metastasiertes Krankheitsstadium erreicht hatten, dass Fatigue (in 62%), Schmerzen (59%), Mundtrockenheit (54%), Dyspnoe (50%) und Schlafstörungen (45%) zu den am häufigsten erlebten Symptomen zählen. Unabhängig von der Intensität traten Schmerzen im Zusammenhang mit weiteren Symptomen auf. Das Erleben von Fatigue wurde dabei von 60% der Patienten als besonders belastend empfunden (Chang et al. 2000). Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den auftretenden Symptomen und der Lebensqualität der Patienten aufgezeigt werden, wobei eine hohe Symptom-Prävalenz mit einer verminderten Lebensqualität der Patienten korrelierte (Portenoy et al. 1994; Chang et al. 2000). Im Umkehrschluss kann angenommen werden, dass eine geringere Symptomlast mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht.

Betrachtet man die Zahl der Patienten, die weltweit an Krebs leiden, die eben genannten Symptom-Prävalenzen und die Behandlungspräferenzen der Patienten, erscheint es umso bedeutender, Daten zu erheben, die krankheitsbedingte Symptome und Lebensqualität erfassen,

um eine bestmögliche Versorgung von Patienten gewährleisten zu können (Bausewein et al. 2016).

4.5. Herausforderungen der Lebensqualitätsmessung

Es stellt sich daher die Frage, warum PROs in klinischen Studien als primäre Endpunkte in so geringem Maße berücksichtigt werden. Edwin P. Rock et al. umreißen in einem Paper die „Challenges to Use of Health-Related Quality of Life“ in Bezug auf deren Relevanz und Berücksichtigung bei der Anerkennung neuer Krebstherapien durch die „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA): *Lack of randomisation* und *lack of blinding* sind zwei der insgesamt fünf potentiellen Quellen, die laut Rock et al. für eine mögliche Verzerrungen der erhobenen Daten verantwortlich sein können. Des Weiteren argumentieren die Fragesteller, dass im Rahmen von onkologischen Studien an Patienten, die bereits ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreicht haben und sich in einem dementsprechend reduzierten Allgemeinzustand befinden, die Erhebung solcher Daten eine besondere Herausforderung darstelle. Der Zeitaufwand und die Belastung der Datenerhebung könne in einer solchen Krankheitssituation für den Patienten zu groß sein und gegebenenfalls einen Datenverlust bedeuten (Rock et al. 2007; Bausewein et al. 2016). Diese fehlende oder unvollständige Erhebung der Daten birgt ein zusätzliches Risiko der Verzerrung von Ergebnissen, da bereits ein geringer fehlender Teil ein erhebliches Ausmaß auf die Gesamtergebnisse annehmen könne (Rock et al. 2007). In einer Studie an Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs konstatierten die Autoren, dass möglicherweise der erhebliche Datenverlust dazu geführt habe, dass in der angewandten Therapiekombination kein Unterschied in Bezug auf die Lebensqualität festgestellt werden konnte (Cassier et al. 2008).

Die Benennung mehrerer Hypothesen in ein und derselben Studie sei laut Rock et al. eine weitere Schwierigkeit der Erfassung von PROs. Dies erhöhe das Risiko falsch positiver Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Zusammenhängen einer Therapie. Hier bedarf es zukünftig vorab einer klaren Benennung der Hypothese sowie einer sorgfältigen statistischen Planung, um mögliche Datenverzerrungen zu vermeiden (Rock et al. 2007).

Auch kurzfristige Schwankungen bezüglich des Befindens und von Symptomen können dazu führen, dass diese nicht immer adäquat erfasst werden und somit ein nicht-repräsentatives Ergebnis hervorbringen können (Bördlein-Wahl et al. 2009).

Eine weitere Erschwerung der Einbeziehung und Benennung von PROs liegt in der Rekrutierung von Patienten mit lebenslimitierenden Erkrankungen. Diese sei laut Joly et al. einfacher, wenn der primäre Studienendpunkt und der damit implizierte Fokus sich mit einer Lebensverlängerung und nicht der Verbesserung von Lebensqualität befasst (Joly et al. 2007). Die Prob-

ematik einer zu kleinen Patientenkohorte wird in einer Studie an Patienten mit Prostatakarzinom von den Untersuchern aufgegriffen. So habe die Rekrutierung von lediglich 42 Patienten zu einer möglichen Verzerrung der Resultate geführt und sollten daher in Anbetracht dieser Patientenanzahl interpretiert werden (Anderson et al. 2013).

Obwohl die Einbeziehung der QoL und Symptomkontrolle in klinischen Studien über die Jahre zugenommen hat, mangelt es an den dafür verwendbaren methodologischen Standards (Joly et al. 2007). Die Autoren der bereits erwähnten Studie an Brustkrebspatientinnen gehen in der Diskussion so weit zu behaupten, dass eine klinische Studie zu Erstlinien-Therapien nicht die adäquaten Rahmenbedingungen für die Erhebung lebensqualitätsbezogener Daten darstellt, sofern die Messinstrumente und statistischen Methoden für die Erfassung dieser nicht weiter verfeinert würden (Cassier et al. 2008). Dies könnte auch einer der Gründe dafür sein, weshalb die Erhebung der QoL zwar durchaus in Studienprotokollen berücksichtigt wird, ein Großteil dieser Ergebnisse jedoch im Verlauf nicht veröffentlicht werden (Schandelmaier et al. 2015). Arbeitsgruppen adressieren daher in Publikationen Kriterien und Empfehlungen, um die Integration von PROs in Studien sowie in die klinische Arbeit zu erleichtern und etablieren (Joly et al. 2007; Basch et al. 2012; Bausewein et al. 2016).

In Anbetracht der genannten Fehlerquellen und Herausforderungen scheint es nicht verwunderlich, dass nur eine geringe Anzahl an klinischen Studien einen PRO als primären Endpunkt benennen, wenn diese den Einsatz systemischer Therapien bei Patienten in fortgeschrittenen oder palliativen Erkrankungssituationen untersuchen.

4.6. Palliative Chemotherapie auch am Lebensende?

Ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang betrifft die potentiell negativen Auswirkungen des Einsatzes von Chemotherapie bei Patienten in einer palliativen fortgeschrittenen Behandlungssituation (Nebenwirkungen, Toxizität, Auswirkungen auf die Sterbesituation). Der Einsatz von Chemotherapie hatte bei Patienten in einem noch guten Allgemeinzustand (KPS von 0 oder 1) und mit einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten häufiger zu einer Verschlechterung als zu einer Verbesserung der Lebensqualität kurz vor dem Tode geführt (Meyer 2015; Prigerson et al. 2015). Daher schlussfolgerten die Autoren, dass eine Bestimmung von QoL oder der „Quality of life near death“ (QoD) als ein primärer Endpunkt in folgenden Studien zum Einsatz von Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen nötig sei, um solche Auswirkungen zukünftig besser einschätzen zu können (Prigerson et al. 2015). Die Ergebnisse von Studien mit symptom- und lebensqualitätsbezogenen Studienendpunkten spielen demzufolge eine tragende Rolle in der Beurteilung und

Einschätzung von Qualität, Effektivität, Effizienz und Verfügbarkeit der Palliativen Versorgung (Bausewein et al. 2016).

4.7 Limitationen

Diese systematische Übersichtsarbeit unterliegt mehreren Limitationen:

1. Der Suchstring ergab eine große Anzahl an Abstracts (n=2229), die auf ihre Relevanz für diese Arbeit von einem Reviewer (A-L. Haas) geprüft wurden. Trotz großer Sorgfalt könnten Studien, die Einschlusskriterien für diese Arbeit erfüllt hätten, gegebenenfalls nicht erfasst worden sein. Ein Grund dafür könnte u.a. eine unklare oder unvollständige Therapiezielbenennung in den jeweiligen Abstracts sein. Studien mit Stichwörtern, welche nicht in dem hier eingesetzten Suchstring vorkamen, könnten möglicherweise ebenfalls nicht erfasst worden sein.
2. Die für diese Arbeit gewählten Ausschlusskriterien führten möglicherweise dazu, dass Studien, die symptom- und lebensqualitätsbezogene Endpunkte erhoben haben, nicht in die weitere Untersuchung dieses Reviews miteinbezogen wurden. Wurden in einem Abstract mehrere Studienendpunkte ohne eine klare Priorisierung benannt, so wurden diese nicht weitergehend analysiert. Die Anzahl derjenigen Studien, die möglicherweise einen PRO als einen von mehreren primären Studienendpunkten untersucht haben, ist somit nicht bekannt.
3. Obwohl die tumorthherapiebedingte Toxizität eine hohe Relevanz bezüglich der Lebensqualität des Patienten aufweist, wurden diejenigen Studien, die primär die tumorthherapiebedingte Toxizität erfassten, nicht in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen. Analog dazu wurden Studien, die supportive, adjuvante oder chirurgische Therapien untersuchten (inkl. deren Einfluss auf symptom- und lebensqualitätsbezogene Endpunkte) hier nicht berücksichtigt.
4. Des Weiteren führte die Entscheidung, Sekundäranalysen oder retrospektiv erhobene Daten auszuschließen (Ausschlussgruppe 4) zu einer nicht geringen Anzahl an Studien, die zwar einen symptombezogenen oder lebensqualitätsorientierten Endpunkt mituntersucht haben, während des Screening-Prozesses aber verworfen wurden. Diese vierte Gruppe mit Ausschlusskriterien zu bilden war von besonderer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Übersichtsarbeit, da einige Abstracts dieser Sekundäranalysen zwar ein Einschlusskriterium (die symptom- oder lebensqualitätsbezogene Datenerhebung als primärer Studienendpunkt) der Fragestellung der Dissertation aufzeigten, Sekundäranalysen oder retrospektive Berichterstattungen jedoch nicht in die weitere Analyse miteinbezogen werden sollten. Eine Unterscheidung zwischen der Aus-

schluss-Gruppe 4 und der Volltreffer-Gruppe war teilweise erschwert, da das Kriterium „primäre“ oder „sekundäre Analyse“ sowie der primäre Studienendpunkt nicht immer eindeutig zu ermitteln war. Diese Studien wurden einheitlich nicht miteinbezogen. Daher ist es denkbar, dass Studien fehlerhaft verworfen wurden. Bei der Bewertung der Anzahl der letztlich ausgewerteten Studien mit primär patientenorientierten Studienendpunkten sollte daher die hohe Anzahl an Sekundäranalysen berücksichtigt werden. Die Tatsache, dass häufig PROs klinischer Studien erst in Sekundäranalysen oder retrospektiv ausgewertet werden, wird auch in dem Review des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen thematisiert (IQWiG 2014).

5. Die methodisch korrekte Ausarbeitung eines Systematic Reviews erfordert die Prüfung der Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer. In dieser Arbeit haben wir auf eine Prüfung aller 2229 Abstracts durch einen zweiten Reviewer verzichtet. Stattdessen wurden sowohl die Abstracts, welche der Ausschlussgruppe 4 (siehe Methodik) zugeordnet wurden, als auch die 39 Volltexte von einem weiteren Reviewer gelesen und bezüglich der Fragestellung bewertet. Diskrepanzen in der Bewertung wurden daraufhin diskutiert und gelöst. Dieser methodische Schritt erfolgte nach Absprache mit Prof. Friede aus dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen.
6. Als letzter Punkt der Limitationen dieser Systematischen Übersichtsarbeit bleibt zu erwähnen, dass einige der untersuchten Abstracts und auch der Volltexte verfehlt haben, ein primäres Therapieziel klar zu benennen. Studien, bei denen eine solche klare Benennung ausblieb, wurden verworfen und nicht weiter analysiert (siehe Studien Beispiele in Methodik).

4.8. Zusammenfassende Bewertung

Trotz der dargestellten methodischen Limitationen dokumentiert dieses Review die Seltenheit, mit der PROs in klinischen Studien als primäre Endpunkte definiert werden. Lebenszeitbezogene Endpunkte wie das „Overall Survival“ oder insbesondere das „Progression-Free Survival“ stellen auch in klinischen Studien bei inkurabel erkrankten Patienten in der Regel die primären Studienendpunkte dar (Joly et al. 2007; IQWiG 2014).

Die „American Society of Clinical Oncology“ argumentiert, dass kein Studien-Outcome (auch nicht das Gesamtüberleben) für sich alleine stehend imstande sei, die Einflüsse einer Krebstherapie effizient widerzuspiegeln. Vielmehr sollten unterschiedliche Studienendpunkte hierfür eingesetzt und anschließend in ihrer Gesamtheit betrachtet werden. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens allein sei zudem keine Grundvoraussetzung für den Einsatz einer Krebstherapie, vor allem wenn diese z.B. die Möglichkeit birgt, die Lebensqualität des Patienten zu

verbessern (American Society of Clinical Oncology, 1996). Durch die regelmäßige Erhebung symptom- und lebensqualitätsbezogener Daten können diese in palliative und onkologische Therapiekonzepte miteinbezogen und dann im Verlauf patientenorientierter und individueller gestaltet werden (Bördlein-Wahl et al. 2009; Gaertner und Becker 2014). Klinische Studien sollten daher zukünftig die Erhebung von PROs stärker berücksichtigen, und hierfür nötige methodische Konzepte sollten einheitlicher gestaltet werden.

5. Zusammenfassung

Ziel dieses Systematic Reviews war es, zu untersuchen, in welchem Ausmaß und mit welcher Methodik klinische Studien primär mit symptom- und lebensqualitätsbezogenen Studienendpunkten durchgeführt wurden und welche Auswirkungen die dort untersuchten Tumorkonzepte auf Symptomkontrolle und Lebensqualität konkret hatten. Für die Ermittlung dieser Studien wurde ein Suchstring in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen erarbeitet und die Datenbank PubMed in der Zeit von Oktober 2014 bis März 2015 durchsucht. Nach abgeschlossener Recherche wurden 2229 Abstracts im Hinblick auf ihre Relevanz für diese Arbeit geprüft. Nach dem Ausschluss von Studien anhand von festgelegten Ausschlusskriterien verblieben 39 Abstracts für die Volltexte. Diese 39 Volltexte wurden von zwei unterschiedlichen Reviewern (A-L. Haas, P. Bergau) gelesen und bewertet. Insgesamt gingen lediglich 13 Studien, die einen lebensqualitäts- oder symptombezogenen Endpunkt im Sinne der Fragestellung dieser Arbeit als primären Studienendpunkt gewählt hatten, in die weitere Analyse ein.

Geprüft wurden die dort verwendeten Methoden zur Erhebung der primären Studienendpunkte, an welcher Krebsart die untersuchten Patienten erkrankt waren und die Auswirkungen der eingesetzten systemischen Therapien auf die jeweiligen Studienendpunkte.

Das Review zeigt eindrücklich, dass nur sehr wenige (13) Studien einen lebensqualitäts- oder symptombezogenen Studienendpunkt als primären Studienendpunkt definiert hatten. Dieses Resultat steht in Einklang mit anderen (z.B. nichtsystematischen) Untersuchungen, die in ähnlicher Weise die symptomkontrollierenden Effekte von Tumorthherapie und die zugrundeliegende Datenlage beschrieben.

Für die Ermittlung patientenbezogener Endpunkte wurde überwiegend der EORTC-C30-Fragebogen eingesetzt, der sich durch eine hohe Validität und Reliabilität auszeichnet. Von besonderer Bedeutung sind diese Ergebnisse in Anbetracht der Tatsache, dass lediglich Studien analysiert wurden, die Tumorthapien an Patienten mit fortgeschrittenen und/oder metastasierten Tumorerkrankungen untersuchten. Ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium bedeutet für den Patienten zumeist eine hohe Symptomlast sowie eine Einschränkung der Lebensqualität. Besonders im palliativen Kontext sollten auch Studienendpunkte berücksichtigt werden, die Veränderungen der Symptomlast und der Lebensqualität von Patienten zu messen vermögen.

Das vorliegende Review zeigte, dass in der Mehrzahl der ausgewählten Studien (10 von 13) tatsächlich eine Verbesserung der jeweiligen PROs durch den Einsatz systemischer Tumorthapien bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen demonstriert werden konnte –

dies sollte bei der Konzeption zukünftiger klinischer Studien berücksichtigt werden. Durch die regelmäßige Erfassung symptom- und lebensqualitätsbezogener Daten können diese in palliativmedizinische und onkologische Therapiekonzepte einbezogen werden.

6. Anhang

Anhang 1: Evidenztabelle

First author	Titel	Year	Entity	Sample size	Primary study endpoint	Assessment tools	Selected findings	Secondary study endpoints
Anderson, H.	„Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer—a randomized trial with quality of life as the primary outcome“	2000	NSCLC	300	14 commonly reported symptoms (SS14) from standardized QL measures, the EORTC QLQ-C30 and LC13	A subset of items (SS14) from EORTC QLQ-C30 and LC13	Improvement († 25%) at 2, 4 and 6 months occurred in a greater proportion of patients treated with gemcitabine plus BSC	OS, response rate
Anderson, J.	„Degarelix vs. goserelin (+ androgen flare protection) in the relief of lower UT symptoms secondary to prostate cancer: results from a phase IIIB study“	2013	Prostate cancer	42	Change in International Prostate Symptom Score (IPSS) at week 12 compared to baseline	IPSS questionnaire	Degarelix was non-inferior (numerically better) compared to G+B in reducing IPSS at week 12. Decreased scores in both groups. Significant improvement in KPS in both treatment arms	Serum testosterone and PSA levels, QoL (in relation to urinary symptoms) OS, response rate, and toxicity
Baka, S.	„Randomized phase II study of two gemcitabine schedules for patients with impaired performance status and advanced non-small-cell lung cancer“	2005	NSCLC	174	Changes from baseline KPS and palliation of symptoms	Karnofsky Performance Status		OS, response rate, and toxicity
Blasma, B.	„Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with NSCLC treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study“	2011	NSCLC	181	Change in global QoL from baseline compared to week 18	EORTC QLQ-C30 and the lung cancer specific module QLQ-C13	No difference in global QoL scores. Only 10% of elderly patients were QoL responders to carboplatin containing chemotherapy.	CGA (comprehensive geriatric assessment)
Cassier, P. A.	„A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study“	2008	Breast cancer	210	Overall QoL after four courses of doxorubicin-taxane combination	EORTC QLQ-C30	No differences in global QoL scores and in subscores except from fatigue and diarrhea	OS, PRS, and toxicity
Cufer, T.	„Phase II, open-label, randomized study of single-agent gefitinib or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC“	2006	NSCLC	141	Improvement of cancer related symptoms	LCS of FACT-L	36.8 and 26.0% with gefitinib and docetaxel, respectively, experienced substantial, clinically meaningful symptom improvement	Global QoL (FACT-L), OS, response rate (RECIST), and safety
Eckhardt, SG	„Patient-reported outcomes as a component of the primary endpoint in a double-blind, placebo-controlled trial in advanced pancreatic cancer“	2009	Pancreatic cancer	244	Improvement of PROs in pancreatic cancer by the addition of tipirarib to gemcitabine	TTD, PRO diary of pain intensity (VAS) and analgesic use, ECOG / PS	No statistically significant difference in TTD between the two groups.	Survival, and safety
Gebbia, V.	„First-line cisplatin with docetaxel or vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a quality of life directed phase II randomized trial of Gruppo Oncologico Italia Meridionale“	2010	NSCLC	86	QoL and symptom control rate, and evaluation of chemotherapy-related side-effects	EORTC QLQ-C30, LC module 13	Global QoL improved without any statistically significant difference between patients treated with DCT/ CDDP or VNR/CDDP	Response rate, TTP, TTF, OS
Glimelius, B.	„Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer“	1996	Pancreatic and biliary cancer	93	To estimate any gain in the quantity and quality of life produced by chemotherapy in patients with pancreatic and biliary cancer	EORTC QLQ-C30, assessment of overall QoL	Improved QoL in about one third of chemotherapy patients (self assessment and by proxy)	OS, response rate, and toxicity
Glimelius, B.	„Quality of Life during Chemotherapy in Patients with Symptomatic Advanced Colorectal Cancer“	1994	Colorectal cancer	82	To assess the palliative value of chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer	QoL according to a structured questionnaire	Improved QoL in 23-52% and 11-38% unchanged QoL	Physicians' judgement, comparison of interview and questionnaire groups
Girling, D. J.	„Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial“	1996	SCLC	339	Palliation of cough, pain, anorexia, and shortness of breath	Symptom scores	Similar palliative effects in both treatment groups. However, more than 30% of patients died before the 3-month assessment.	QoL, response rate, and survival
Tannock, I. F.	„Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points“	1996	Prostate Cancer	161	A two-point decrease in pain as assessed by a 6-point pain scale (or complete loss of pain if initially 1+) without an increase in analgesic medication and maintained for two consecutive evaluations at least 3 weeks apart.	McGill-Melzack Pain Questionnaire	Palliative response in 23 of 80 patients receiving mitoxantrone plus prednisone and in 10 of 81 patients receiving prednisone alone.	Duration of palliative response, and survival
Vansteenkiste, J. F.	„Clinical benefit response in advanced NSCLC: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine vs. cisplatin-vindesine“	2001	NSCLC	169	Clinical benefit response	Changes in disease related symptoms, in KPS and in body weight	Patients treated with gemcitabine experienced a larger (46.1% vs. 28.9%) and longer (16 vs. 10 weeks) clinical benefit	ORR, TTP, OS, TTR, duration of response, and toxicity

7. Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC (1993): 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* 85, 365–376
- Alt-Epping B, Nauck F (2010): Tumorspezifische Therapien und ihr Einsatz in der Palliativmedizin. *Schmerz* 24, 633–641
- Alt-Epping B, Jung W, Nauck F (2007): Symptomkontrollierende Effekte der Chemotherapie. *Onkologie* 13, 619–624
- American Society of Clinical Oncology (Hrsg.) (1996): Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 14, 671–679
- Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, Milroy R, Maughan TS, Falk SJ, Bond MG, et al. (2000): Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer* 83, 447–453
- Anderson J, Al-Ali G, Wirth M, Gual JB, Gomez Veiga F, Colli E, van der Meulen E, Persson B-E (2013): Degarelix versus goserelin (+ antiandrogen flare protection) in the relief of lower urinary tract symptoms secondary to prostate cancer: results from a phase IIIb study (NCT00831233). *Urol Int* 90, 321–328
- Baka S, Ashcroft L, Anderson H, Lind M, Burt P, Stout R, Dowd I, Smith D, Lorigan P, Thatcher N (2005): Randomized phase II study of two gemcitabine schedules for patients with impaired performance status (Karnofsky performance status \leq 70) and advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23, 2136–2144
- Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, Reeve BB, Smith ML, Coons SJ, Sloan J, Wenzel K, Chauhan C, Eppard W, et al. (2012): Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 30, 4249–4255
- Bausewein C, Daveson BA, Currow DC, Downing J, Deliens L, Radbruch L, Defilippi K, Lopes Ferreira P, Costantini M, Harding R, Higginson IJ (2016): EAPC White Paper on outcome measurement in palliative care: Improving practice, attaining outcomes and delivering quality services - Recommendations from the European Association for Palliative Care (EAPC) Task Force on Outcome Measurement. *Palliat Med* 30, 6–22
- Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, et al. (2006): Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer* 53, 231–239
- Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M (1994): The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 30, 635–642
- Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schuller J, Saletti P, et al. (2008): Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol* 26, 3695–3701
- Berry DL, Moinpour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, Lara PN, Jones S, Taplin ME, Burch PA, et al. (2006): Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 24, 2828–2835
- Bezjak A, Tu D, Bacon M, Osoba D, Zee B, Stuart G, Roy J-A, Piccart M, Eisenhauer E (2004): Quality of life in ovarian cancer patients: comparison of paclitaxel plus cisplatin, with cyclophosphamide plus cisplatin in a randomized study. *J Clin Oncol* 22, 4595–4603
- Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, Ayoub J, Lago S, de Albuquerque Ribeiro R, Gerogianni A, et al. (2006): Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 24, 3831–3837
- Biesma B, Wymenga AN, Vincent A, Dalesio O, Smit HJ, Stigt JA, Smit EF, van Felius CL, van Putten JW, Slaets JP, Groen HJ (2011): Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol* 22, 1520–1527
- Bonnetain F, Bouche O, Conroy T, Arveux P, Raoul J-L, Giovannini M, Etienne PL, Mitry E, Seitz J-F, Rougier P, et al. (2005): Longitudinal quality of life study in patients with metastatic gastric cancer. Analysis modalities and clinical applicability of QoL in randomized phase II trial in a digestive oncology. *Gastroenterol Clin Biol* 29, 1113–1124

- Bördlein-Wahl I, Hilpert F, Kohlmann T (2009): Therapiebeurteilung aus Patientensicht – PROs (Patient Reported Outcomes). *Onkologie* 32(suppl 1), 18–20
- Bottomley A, Aaronson NK (2007): International Perspective on Health-Related Quality-of-Life Research in Cancer Clinical Trials: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 25, 5082–5086
- Bottomley A, Biganzoli L, Cufer T, Coleman RE, Coens C, Efficace F, Calvert HA, Gamucci T, Twelves C, Fargeot P, Piccart M (2004): Randomized, controlled trial investigating short-term health-related quality of life with doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group, Investigational Drug Branch for Breast Cancer and the New Drug Development Group Study. *J Clin Oncol* 22, 2576–2586
- Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J (2013): Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 132, 1133–1145
- Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M (1996): Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 32, 1135–1141
- Bukowski R, Cella D, Gondak K, Escudier B (2007): Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol* 30, 220–227
- Burris H, Storniolo AM (1997): Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 33 Suppl 1, S18–22
- Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud P-Y, Tigaud J-D, Cure H, Orfeuvre H, Salles B, Martin C, Jacquin J-P, et al. (2008): A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 109, 343–350
- Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzman C, Cerezo SD, Grande E (2009): Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol* 20, 1803–1812
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 11, 570–579
- Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P (1995): Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy—lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 12, 199–220
- Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS (2000): Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer* 88, 1175–1183
- Colombo N, Mangili G, Mammoliti S, Kalling M, Tholander B, Sternas L, Buzenet G, Chamberlain D (2012): A phase II study of aflibercept in patients with advanced epithelial ovarian cancer and symptomatic malignant ascites. *Gynecol Oncol* 125, 42–47
- Conill C, Verger E, Salamero M (1990): Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 65, 1864–1866
- Cooley ME (2000): Symptoms in Adults with Lung Cancer: A Systematic Research Review. *J Pain Symptom Manage* 19, 137–153
- Corey-Lisle PK, Peck R, Mukhopadhyay P, Orsini L, Safikhani S, Bell JA, Hortobagyi G, Roche H, Conte P, Revicki DA (2012): Q-TWiST analysis of ixabepilone in combination with capecitabine on quality of life in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 118, 461–468
- Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K, SIGN Study Group (2006): Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 17, 401–409
- De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, Jassem J, Peterson P, Liepa AM, Moore P, Gralla RJ (2008): Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3, 30–36
- Degner LF, Sloan JA (1995): Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 10, 423–431
- Duvic M, Kuzel TM, Olsen EA, Martin AG, Foss FM, Kim YH, Heald PW, Bacha P, Nichols J, Liepa A (2002): Quality-of-life improvements in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox (ONTAK). *Clin Lymphoma* 2, 222–228
- Eastern Cooperative Oncology Group. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>; Zugriff am 11.01.2016
- Eckhardt SG, De Porre P, Smith D, Maurel J, Steward WP, Bouche O, van de Velde H, Michiels B, Bugat R (2009): Patient-Reported Outcomes as a Component of the Primary Endpoint in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Advanced Pancreatic Cancer. *J Pain Symptom Manage* 37, 135–143

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer* 136, E359–E386
- Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, Houde RW, Holland JC, Foley KM (1987): The Memorial Pain Assessment Card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. *Cancer* 60, 1151–1158
- Food and Drug Administration UDoHaHS, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [Internet]. (2009)
- Gaertner J, Becker G (2014): Patients with advanced disease: the value of patient reported outcomes. *Oncol Res Treat* 37, 7–8
- Gebbia V, Lorusso V, Galetta D, Caruso M M, Palomba G, Riccardi F, Borsellino N, Carrozza F, Leo S, Ferrau F, et al. (2010): First-line cisplatin with docetaxel or vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a quality of life directed phase II randomized trial of Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 69, 218–224
- Gillick MR (2005): Rethinking the central dogma of palliative care. *J Palliat Med* 8, 909–913
- Girling DJ (1996): Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 348, 563–566
- Glimelius B, Hoffman K, Olafsdottir M, Pahlman L, Sjoden PO, Wennberg A (1989): Quality of life during cytostatic therapy for advanced symptomatic colorectal carcinoma: a randomized comparison of two regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25, 829–835
- Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Pahlman L, Sjoden PO (1994): Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Cancer* 73, 556–562
- Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, Linne T, Svensson C (1996): Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7, 593–600
- Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linne T, Sellstrom H, Heuman R (1997): Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 8, 163–168
- Gotlieb WH, Amant F, Advani S, Goswami C, Hirte H, Provencher D, Somani N, Yamada SD, Tamby J-F, Vergote I (2012): Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 13, 154–162
- Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Boige V, et al. (2013): Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 31, 23–29
- Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, Kaasa S, von Plessen C, Stornes F, Tollali T, et al. (2009): Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27, 3217–3224
- Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinisky DM, Aronson N: Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? (AHRQ Methods for Effective Health Care); Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD) 2013
- Higginson IJ, Gomes B, Calanzani N, Gao W, Bausewein C, Daveson BA, Deliens L, Ferreira PL, Toscani F, Gysels M, et al. (2014): Priorities for treatment, care and information if faced with serious illness: a comparative population-based survey in seven European countries. *Palliat Med* 28, 101–110
- Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnen HW, Lorence RM, Miller VA, Palmer M, Yang JC-H (2013): Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *J Thorac Oncol* 8, 229–237
- IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.): Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung. IQWiG-Berichte Nr. 212; Köln 2014
- Jansen L, Gondos A, Eberle A, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, Brenner H (2012): Cancer survival in Eastern and Western Germany after the fall of the iron curtain. *Eur J Epidemiol* 27, 689–693
- Joly F, Vardy J, Pintilie M, Tannock IF (2007): Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 18, 1935–1942
- Kaasa S, Mastekaasa A, Stokke I, Naess S (1988): Validation of a quality of life questionnaire for use in clinical trials for treatment of patients with inoperable lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24, 691–701

- Khan K, Kunz R, Kleijnen J, Antes G: Systematic reviews. 2. Auflage; Hodder Arnold, London 2011
- Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalal S, Deshields TL, Dexter E, Dy SM, Knight SJ, et al. (2012): Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* **10**, 1284–1309
- Levy V, Porcher R, Delabarre F, Leporrier M, Cazin B, Chevret S (2001): Evaluating treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia: use of quality-adjusted survival analysis. *J Clin Epidemiol* **54**, 747–754
- Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, et al. (2012): Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the. *Lancet Oncol* **13**, 1210–1217
- McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH (2006): Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **101**, 296–304
- Melzack R (1975): The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* **1**, 277–299
- Meyer R (2015): Palliative Krebsbehandlung: Chemotherapie erhöht Lebensqualität häufig nicht. *Dtsch Arztebl International* **112**, A–1576 / B–1312 / C–1282
- Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M (1984): The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* **53**, 2002–2007
- Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ (1999): Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* **17**, 1654–1663
- Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, Murphy M (2002): Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **20**, 3106–3113
- Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Coyle N, Smart-Curley T, Kemeny N, Norton L, Hoskins W (1994): Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* **3**, 183–189
- Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, Garrido MM, Reid MC, Berlin DA, Adelson KB, et al. (2015): Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol* **1**, 778–784
- Rock EP, Scott JA, Kennedy DL, Sridhara R, Pazdur R, Burke LB (2007): Challenges to use of health-related quality of life for Food and Drug Administration approval of anticancer products. *J Natl Cancer Inst Monogr* **27–30**
- Schandelmaier S, Conen K, von Elm E, You JJ, Blumle A, Tomonaga Y, Saccilotto, Amstutz A, Bengough T, Meerpohl JJ, et al. (2015): Planning and reporting of quality-of-life outcomes in cancer trials. *Ann Oncol* **26**, 1966–1973
- Silvestri G, Pritchard R, Welch HG (1998): Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* **317**, 771–775
- Svensson H, Einbeigi Z, Johansson H, Hatschek T, Brandberg Y (2010): Quality of life in women with metastatic breast cancer during 9 months after randomization in the TEX trial (epirubicin and paclitaxel w/o capecitabine). *Breast Cancer Res Treat* **123**, 785–793
- S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Kurzversion 1.1 – Mai 2015 http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Palliativmedizin_Kurzversion_1.1.pdf; Zugriff am 10.03.2016
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC (1996): Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* **14**, 1756–1764
- Vainio A, Auvinen A (1996): Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: An international collaborative study. *J Pain Symptom Manage* **12**, 3–10
- Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA, Devogelaere RC, Marien SA, Humblet YP, Dams NL (2001): Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol* **12**, 1221–1230
- Velikova G, Stark D, Selby P (1999): Quality of life instruments in oncology. *Eur J Cancer* **35**, 1571–1580
- Velikova G, Keding A, Harley C, Cocks K, Booth L, Smith AB, Wright P, Selby PJ, Brown JM (2010): Patients report improvements in continuity of care when quality of life assessments are used routinely in oncology practice: secondary outcomes of a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* **46**, 2381–2388
- Vinante O, Bari M, Segati R, Azzarello G, Sampognaro E, Rosetti F, Pappagallo GL (1993): The combination of mitomycin, vinblastine and cisplatin is active in the palliation of stage IIIB-IV non-small-cell lung cancer. *Oncology* **50**, 1–4
- Weingartner V, Dargatz N, Weber C, Mueller D, Stock S, Voltz R, Gaertner J (2016): Patient reported outcomes in randomized controlled cancer trials in advanced disease: a structured literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* **9**, 821–829

- Wilkie DJ, Savedra MC, Holzemer WL, Tesler MD, Paul SM (1990): Use of the McGill Pain Questionnaire to measure pain: a meta-analysis. *Nurs Res* 39, 36–41
- Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TSK, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, et al. (2013): Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31, 3342–3350
- Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J (2010): Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer* 102, 1456–1460
- Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, Parasuraman S (2010): Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 28, 577–584

Danksagung

Ich möchte insbesondere meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Bernd Alt-Epping für die Überlassung des Themas dieser Dissertation danken. Vielen Dank für die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit.

Professor Dr. F. Nauck möchte ich für die Möglichkeit danken, diese Arbeit als Doktorandin in der Abteilung für Palliativmedizin der Universitätsmedizin Göttingen verfasst haben zu können. Danke für die Korrekturen und hilfreichen Anmerkungen.

Professor Dr. T. Friede und PD Dr. S. Straube danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Datenrecherche, der Erstellung der Suchkriterien und der Beantwortung methodischer Fragen.

Pia Bergau möchte ich für die Durchsicht und Analyse der Volltexte danken.

Lukas Harzheim danke ich für die Durchsicht und Analyse von Abstracts im Rahmen dieser Arbeit.