

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

**Symptomlast unheilbar an Krebs  
erkrankter Patienten zum  
Diagnosezeitpunkt  
eine systematische Übersichtsarbeit**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Lukas Harzheim**

aus

Euskirchen

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in:	Prof. Dr. med. B. Alt-Epping
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. E. Hummers
Drittreferent/in:	Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 08.07.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Symptomlast unheilbar an Krebs erkrankter Patienten zum Diagnosezeitpunkt - eine systematische Übersichtsarbeit" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Palliativmedizin .....	3
1.1.1 Definition der Palliativmedizin .....	3
1.1.2 Annäherung an die Begrifflichkeit der Inkurabilität.....	4
1.1.3 Annäherung an die Begrifflichkeit des Diagnosezeitpunktes .....	5
1.1.4 Grundsätze der Palliativversorgung .....	5
1.1.5 Frühintegration von Palliativversorgung.....	6
1.1.6 Evidenz von Frühintegration der Palliativversorgung .....	8
1.2 Symptomlast fortgeschrittener Tumorerkrankungen.....	9
1.3 Zielsetzung der systematischen Übersichtsarbeit .....	12
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
2.1 Literaturrecherche.....	16
2.1.1 Medizinische Datenbank .....	16
2.1.2 Handsuche .....	17
2.1.3 Aktualisierung der Literaturrecherche .....	17
2.2 Kriterien für die Volltextanalyse.....	18
2.2.1 Einschlusskriterien.....	18
2.2.2 Anpassung der Einschlusskriterien zur Aktualisierung der Literaturrecherche (2013-2020) .....	19
2.2.3 Ausschlusskriterien .....	20
2.3 Kategorisierung der Literatur.....	22
2.4 Volltextanalyse.....	22
2.4.1 Studienziele .....	23
2.4.2 Studienteilnehmer .....	23
2.4.3 Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung .....	23
2.4.4 Tumorentitäten und Tumorstadien.....	24
2.4.5 Erfassungsinstrumente.....	24
2.4.6 Relevante Symptomerfassungen.....	24
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1 Ergebnisse der primären Literaturrecherche (bis 2013).....	26

3.1.1	Ergebnisse der medizinischen Datenbank.....	26
3.1.2	Ergebnisse der Handsuche.....	29
3.2	Ergebnisse der Aktualisierung der Literaturrecherche (2013–2020).....	32
3.2.1	Ergebnisse der medizinischen Datenbank.....	33
3.2.2	Ergebnisse der Handsuche.....	35
3.3	Ergebnisse der Volltextanalyse (bis 2013).....	36
3.3.1	Ergebnisse der medizinischen Datenbank.....	36
3.3.2	Ergebnisse der Handsuche.....	37
3.4	Ergebnisse der Volltextanalyse (2013–2020).....	38
3.4.1	Ergebnisse der medizinischen Datenbank.....	38
3.4.2	Ergebnisse der Handsuche.....	39
3.5	Ergebnisse der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013).....	40
3.5.1	Studienziele.....	40
3.5.2	Studienteilnehmer.....	44
3.5.3	Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung.....	46
3.5.4	Tumorentitäten und Tumorstadien.....	48
3.5.5	Erfassungsinstrumente.....	50
3.5.6	Relevante Symptomerfassungen.....	55
3.5.7	Zusammenfassung der häufigsten Symptomprävalenzen.....	64
3.6	Ergebnisse der eingeschlossenen Volltexte (2013–2020).....	66
3.6.1	Studienziele.....	66
3.6.2	Studienteilnehmer.....	68
3.6.3	Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung.....	69
3.6.4	Tumorentitäten und Tumorstadien.....	71
3.6.5	Erfassungsinstrumente.....	72
3.6.6	Relevante Symptomerfassungen.....	75
3.6.7	Zusammenfassung der häufigsten Symptome.....	78
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>80</b>
4.1	Relevante Symptomlast zum Diagnosezeitpunkt.....	80
4.2	Gründe für die hohe Ausschlussrate.....	82
4.2.1	Zeitpunkt der Symptomerfassung.....	82
4.2.2	Zeitliches Verhältnis von Symptomerfassung und Diagnosezeitpunkt.....	84
4.2.3	Vorliegen fortgeschrittener und inkurabler Situationen.....	85
4.2.4	Durchgeführte Tumortherapien.....	85
4.3	Limitationen dieser systematischen Übersichtsarbeit.....	86
4.3.1	Verwendeter Suchstring und Datenbank.....	86
4.3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	87
4.3.3	Tumorentitäten und Volltextanzahl.....	87

---

4.3.4	Unabhängige Reviewer.....	89
4.3.5	Symptomerfassungsinstrumente.....	89
4.3.6	Unklarer genauer Zeitpunkt der Symptomerfassung.....	90
4.4	Bedarf weiterer klinischer Forschung.....	90
4.5	Schlussfolgerung .....	91
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>100</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungspfad für Patienten mit nicht heilbarer Krebserkrankung (S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung 2015) .....	7
Abbildung 2: Ablauf der Untersuchung .....	15
Abbildung 3: Ergebnisse der primären Literaturrecherche (bis 2013).....	25
Abbildung 4: Ergebnisse der Aktualisierung der Literaturrecherche (2013-2020) .....	32
Abbildung A1: MIDOS Fragebogen (Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von CLARA - Clinical Analysis, Research and Application).....	97
Abbildung A2: Evidenztabelle zur Volltextauswertung (Symptome vor Diagnosestellung) (bis 2013).....	98
Abbildung A3: Evidenztabelle zur Volltextauswertung (Symptome nach Diagnosestellung) (bis 2013).....	99
Abbildung A4: Evidenztabelle zur Volltextauswertung (2013-2020) .....	100

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptomerfassungen im Review von Solano et al. (2006) .....	11
Tabelle 2: PICOT Schema.....	16
Tabelle 3: Einschlusskriterien der Literaturrecherche.....	19
Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Literaturrecherche .....	20
Tabelle 5: Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (bis 2013) .....	26
Tabelle 6: Volltextanalyse der primären Handsuche (bis 2013).....	29
Tabelle 7: Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (2013-2020) .....	33
Tabelle 8: Volltextanalyse der zweiten Handsuche (2020) .....	36
Tabelle 9: Ausschlussgründe nach Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (bis 2013).....	37
Tabelle 10: Ausschlussgründe nach der Volltextanalyse der Handsuche (bis 2013) .....	37
Tabelle 11: Ausschlussgründe nach Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (2013-2020).....	38
Tabelle 12: Ausschlussgründe nach der Volltextanalyse der Handsuche (2020) .....	39
Tabelle 13: Studienziele der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013).....	41
Tabelle 14: Studienteilnehmer der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013).....	44
Tabelle 15: Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013).....	46
Tabelle 16: Tumorentitäten und Tumorstadien der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013) .....	48
Tabelle 17: Anzahl der untersuchten Tumorentitäten in den eingeschlossenen Volltexten (bis 2013).....	50
Tabelle 18: Erfassungsinstrumente zur Symptomabfrage der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013).....	50
Tabelle 19: Verteilung der Erfassungsinstrumente in den eingeschlossenen Volltexten (bis 2013).....	51
Tabelle 20: Relevante Symptomerfassungen der eingeschlossenen Volltexte (Symptome vor Diagnosestellung) (bis 2013).....	56

---

Tabelle 21: Relevante Symptomerfassungen der eingeschlossenen Volltexte (Symptome nach Diagnosestellung) (bis 2013).....	59
Tabelle 22: Symptomprävalenzen frühzeitig im inkurablen Erkrankungsverlauf, in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Tumorentität .....	65
Tabelle 23: Studienziele der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020) .....	66
Tabelle 24: Studienteilnehmer der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020).....	68
Tabelle 25: Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020) .....	69
Tabelle 26: Tumorentitäten und Tumorstadien der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020) .....	71
Tabelle 27: Anzahl der untersuchten Tumorentitäten in den eingeschlossenen Volltexten (2013-2020).....	71
Tabelle 28: Erfassungsinstrumente zur Symptomabfrage der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020) .....	72
Tabelle 29: Verteilung der Erfassungsinstrumente in den eingeschlossenen Volltexten (2013-2020).....	72
Tabelle 30: Relevante Symptomerfassungen der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020).....	75



## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CARES-MIS	<i>Cancer Rehabilitation Evaluation System Medical Interaction Subscale</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
DST	<i>Distress Screening Tool</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organization of Treatment and Research for Cancer</i>
ESAS	<i>Edmonton Symptom Assessment System</i>
et al.	<i>et alii</i>
FACIT-sp	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Spiritual Well-Being</i>
FACIT-Pal	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Palliative Care</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General Scale</i>
FACT-Hep	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary</i>
FACT-L	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung</i>
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
LCS	<i>Lung Cancer Subscale</i>
MDASI	<i>MD Anderson Symptom Inventory</i>
MIDOS	minimales Dokumentationssystem
MSAS	<i>Memorial Symptom Assessment Scale</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
PHQ	<i>Patient Health Questionnaire</i>
QUAL-E	<i>Quality of Life at the End of Life</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	<i>Small Cell Lung Cancer</i>
SCNS	<i>Supportive Care Needs Survey</i>
SDS	<i>McCorkle and Young Symptom Distress Scale</i>
SEIQoL-Q	<i>Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life</i>
SPARC	<i>Sheffield Profile for Assessment and Referral to Care tool</i>

---

TSSD-LC	<i>Thurstone Scale of Symptom Distress-Lung Cancer</i>
VAS	<i>visual analogue scale</i>
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZKfD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## 1 Einleitung

Insgesamt 492.000 Menschen erkrankten nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZKfD) im Jahr 2016 in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) neu an einer Krebserkrankung, wobei die häufigsten Tumorlokalisationen bei Männern vor allem Tumoren der Prostata (22,7%), der Lunge (13,9%) und des Darms (12,5%) sowie bei Frauen Tumoren der Brustdrüse (29,5%), des Darms (11,1%) und der Lunge (9,2%) waren (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2019). Entsprechend dieser publizierten Daten erkrankt rund jeder zweite Mann und jede zweite Frau im Laufe ihres Lebens an einer Form von Krebs, wobei der Verlauf und die Schwere der Erkrankung stark variieren können. So liegt beispielsweise die 5-Jahres-Überlebensrate, als ein Maß für die Sterblichkeit gegenüber der Normalbevölkerung gleichen Alters, von Tumoren der Prostata bei über 90% und reicht bis unter 10% bei Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Sterbefälle im Jahr 2015 in der BRD, so waren bösartige Neubildungen mit einem Anteil von rund einem Viertel (24,5%) aller 925.200 Sterbefälle die zweithäufigste Todesursache in den mittleren Lebensjahren (Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.) 2017). Einzig Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, in deren Folge insbesondere ältere Menschen versterben (über 90% der Verstorbenen erreichten mindestens das 65. Lebensjahr), führten mit 38,5% häufiger zum Tod. Bei genauerer Betrachtung der ausgewählten Todesursachen zeigen sich bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane, der Atmungsorgane sowie der männlichen Genitalorgane als häufigste Krebsart bei Männern, während bei Frauen ebenfalls bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane sowie des Weiteren der Brustdrüse und der Atmungsorgane die häufigsten anzutreffenden Krebsarten sind.

Auch wenn zunehmend Strategien zur Prävention, eine verbesserte Früherkennung, neuere Therapiekonzepte u. a. zur Verfügung stehen, hat zwischen 2006 und 2016 die absolute Zahl der Krebsneuerkrankungen in der BRD bei Männern um 2% sowie bei Frauen um 5% zugenommen (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2019). Die Ursachen hierfür lassen sich vor allem epidemiologisch in den Veränderungen unserer Bevölkerung, insbesondere in der Zunahme des Anteils älterer Menschen im Rahmen der steigenden Lebenserwartung finden. Berechnungen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts

(RKI) konnten jedoch zeigen, dass die altersstandardisierten Sterberaten an Krebs in den letzten 10 Jahren bei Männern um bis zu 12% und bei Frauen um bis zu 1% zurückgegangen sind. Ursächlich für diese Diskrepanz werden vor allem Entwicklungen im Rahmen des Lungenkrebs sowie weiterer vom Zigarettenrauchen abhängiger Krebserkrankungen und einem veränderten Konsumverhalten zwischen Männern und Frauen angesehen (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2019).

Des Weiteren kommt es in Deutschland im Rahmen des demografischen Wandels aufgrund niedriger Geburtenraten sowie einer steigenden Lebenserwartung zu einer Veränderung der Altersstruktur mit einem stetig wachsenden Anteil von älteren Menschen (Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.) 2016). So hat sich die Anzahl der Einwohner ab 65 Jahren zwischen 1990 und 2014 um 5,2 Millionen auf 17,1 Millionen erhöht, was einem Anstieg um 43% innerhalb dieser 24 Jahre entspricht. Noch eindrücklicher werden diese Zahlen vor dem Hintergrund, dass im gleichen Zeitraum die Gesamtbevölkerung in Deutschland um lediglich 1,8% wuchs. Zusätzlich zeigen diese publizierten Daten des Statistischen Bundesamtes, dass bereits jetzt jeder vierte Einwohner Deutschlands über 60 Jahre alt ist, jeder Fünfte das 65. Lebensjahr erreicht hat und sogar 11% der deutschen Bevölkerung über 75 Jahre alt ist. Diese Entwicklung setzt sich in sogenannten Bevölkerungsvorausrechnungen fort, wonach der Anteil von Personen ab 60 Jahren an der Gesamtbevölkerung Deutschlands bis 2030 auf 35% ansteigen könnte. Ursächlich hierfür werden unter anderem das Erreichen des Seniorenalters durch die geburtenstarken Jahrgänge zwischen 1955 bis 1969, im Anschluss daran seither stagnierend niedrige Geburtenraten sowie eine weiterhin steigende Lebenserwartung angesehen (Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.) 2016). Entsprechend ist auch durch diese beschriebene Bevölkerungsentwicklung mit einem dramatischen Anstieg teils schwer kranker und potentiell palliativmedizinisch zu versorgender Patienten zu rechnen.

Die zuvor genannten Aspekte machen deutlich, welche erhebliche Bedeutung Krebserkrankungen in unserer Gesellschaft haben und wie wichtig entsprechend eine zunehmende Integration von sowohl Palliativ- als auch Hospizversorgung zur Unterstützung erkrankter Patienten und deren Angehörigen als auch eine weitere wissenschaftliche Auseinandersetzung mit palliativmedizinischer Thematik ist.

## 1.1 Palliativmedizin

### 1.1.1 Definition der Palliativmedizin

Entsprechend der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2002 „ist die Palliativmedizin ein Ansatz, der die Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, welche mit den Problemen einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sind, verbessert“ (World Health Organization 2002). Dies soll durch „die Vorbeugung und das Lindern von Leid“, durch „frühzeitige Erkennung und Einschätzung“ sowie „die Behandlung von Schmerzen und anderer Probleme körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art geschehen“. Des Weiteren soll die Palliativmedizin laut der WHO die „Linderung von Schmerzen und anderen belastenden Symptomen“ bieten, „das Leben bejahen und das Sterben als einen normalen Prozess ansehen“, „den Tod weder beschleunigen noch verzögern“ sowie „psychologische und spirituelle Aspekte mit in die Versorgung einbeziehen“. Sie soll Patienten die Möglichkeit bieten, „ihr Leben so aktiv wie möglich zu gestalten“ und ebenso „die Angehörigen sowohl während der Erkrankung als auch in der Trauerzeit bei Bedarf unterstützen“. Die WHO sieht in der Palliativmedizin entsprechend eine „Förderung der Lebensqualität mit möglicherweise sogar einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs“ (World Health Organization 2002).

Explizit betont diese Definition auch, dass die Ansätze bereits früh im Krankheitsverlauf integriert werden sollen und dabei auch in Kombination mit lebensverlängernden Maßnahmen (z. B. Radio- oder Chemotherapie) durchgeführt werden können. Nicht zuletzt werden Untersuchungen gerechtfertigt, welche dazu dienen die Ursachen von Komplikationen zu ermitteln und diese besser behandeln zu können.

Zur Erfüllung aller genannten Aufgaben und zur bestmöglichen Versorgung der Patienten sowie Familien wird ein multidisziplinärer Teamansatz hervorgehoben.

Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) verwendet eine ähnlich – jedoch deutlich kürzere und prägnantere Definition. Sie beschreibt die Palliativmedizin als „die Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren progredienten und weit fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung, für die das Hauptziel der Begleitung die Lebensqualität ist“ (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2005). Hierbei soll sich die Palliativmedizin explizit nicht nur auf die letzte Lebensphase beschränken, sondern ist bereits auch in frühen Krankheitsstadien gemeinsam mit der kausalen Therapie anwendbar. Zudem können palliative Zielsetzungen „in verschiedenen

organisatorischen Rahmen sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich verfolgt werden“.

### 1.1.2 Annäherung an die Begrifflichkeit der Inkurabilität

Die im palliativmedizinischen Kontext häufig genutzten Begrifflichkeiten der „Inkurabilität“, „Nicht-Heilbarkeit“ oder „Unheilbarkeit“ sind nicht klar definiert. Im Rahmen dieser Dissertation erfolgen ihre Verwendungen - in Anlehnung an die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung 2020) – für Erkrankungssituationen „in denen eine relevante Wahrscheinlichkeit, die onkologische Erkrankung mit tumorspezifischer Therapie ausheilen und überwinden zu können, nicht besteht“. Hierzu werden in der Leitlinie folgende Kriterien der „Nicht-Heilbarkeit“ benannt:

- die Progressionstendenz des natürlichen, nicht behandelten Krankheitsverlaufes
- das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit der Beeinflussbarkeit dieses Krankheitsverlaufes durch Behandlung
- die Verfügbarkeit in Frage kommender Behandlungsmöglichkeiten
- die individuelle Bereitschaft Betroffener entsprechende Behandlungsangebote anzunehmen

Entsprechend können die Krankheitsverläufe und Zeiträume von der Diagnosestellung einer unheilbaren Tumorerkrankung bis hin zum Versterben an dieser sehr unterschiedlich sein. Ebenso geben die Autoren zu bedenken, dass es immer wieder Erkrankungssituationen gibt, in denen die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zwar gering aber dennoch vorhanden ist und nennen z. B. die Situation einer sogenannten „Oligometastasierung“, bei der trotz Fernmetastasen und schlechter Prognose eine vollständige Resektion erfolgen kann und eine klare Kategorisierung nach „heilbar“ oder „unheilbar“ nicht diskussionsfrei möglich ist.

Da es im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit einer klaren und praktikablen Operationalisierung bedarf, die besonders belastete Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren nicht ausschloss, wurden sowohl inoperable als auch metastasierte Erkrankungssituationen unter der Begrifflichkeit „inkurabel“ zusammengefasst.

### 1.1.3 Annäherung an die Begrifflichkeit des Diagnosezeitpunktes

Ein weiterer ebenfalls im palliativmedizinischen Kontext häufig verwendeter Begriff ist der „Diagnosezeitpunkt“. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit kommt dem Zeitpunkt, an dem aufgrund erfolgter Diagnostik die inkurable Erkrankung festgestellt wird, eine zentrale Rolle zu. Anders als die Wortsemantik vorgibt, muss aufgrund der zu erwartenden geringen Anzahl von Studien mit einer Symptomerfassung exakt an diesem Moment der Diagnosestellung allerdings vielmehr mit einem Zeitraum operiert werden. Entsprechend wird die Begrifflichkeit für den Zeitraum um die Diagnosestellung – also sowohl zeitnah vor dieser als auch zeitnah nach dieser – verwendet. Die bezüglich dieser „zeitnahen“ Symptomerfassung formulierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die systematische Übersichtsarbeit werden im Methodikteil dargestellt und erläutert.

### 1.1.4 Grundsätze der Palliativversorgung

Eine Tumordiagnose, vor allem wenn es sich um eine inkurable Situation handelt, ist oftmals eine unerwartete, sehr plötzliche und enorme emotionale Belastung für den Patienten und dessen Angehörige. Neben der Notwendigkeit von unterstützenden Angeboten in solch einer Akutphase, entwickelt die überwiegende Anzahl dieser unheilbar an Krebs erkrankten Patienten im Erkrankungsverlauf eine relevante Symptomlast und benötigt einen multiprofessionellen und interdisziplinären Ansatz, welcher die Lebensqualität des Patienten und seiner Angehörigen in das Zentrum aller Bemühungen stellt und damit über die bloße Behandlung der Symptome hinausgeht (S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung 2020). Entsprechend hat die Identifizierung, Kontrolle und Linderung dieser relevanten Symptome eine enorme Bedeutung in der Palliativversorgung. Zentrales Element ist die Verbesserung bzw. Erhaltung von Lebensqualität trotz des Vorliegens einer inkurablen, fortgeschrittenen Erkrankung. Im Mittelpunkt jeglichen Handelns stehen hierbei die individuellen Präferenzen des Patienten und seiner Angehörigen.

Die Palliativmedizin versteht sich als ein Behandlungsansatz, der den Patienten als „Person in seinen physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Dimensionen“ in besonders komplexen Belastungssituationen wahrnimmt und dadurch über die hausärztliche, onkologische und allgemeinpflegerische Versorgung hinaus eine intensiviertere medizinische, pflegerische, psychologische oder sozialdienstliche Unterstützung anbietet (S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung 2020).

### 1.1.5 Frühintegration von Palliativversorgung

Die Begrifflichkeit der „Frühintegration von Palliativversorgung“ beschreibt ein Behandlungskonzept, das „onkologische und palliativmedizinische Versorgung von Patienten mit einer nicht heilbaren Erkrankung frühzeitig und routinemäßig integriert“ (S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung 2020). Diese frühe Integration palliativmedizinischer (Mit-)Behandlung wird in der Onkologie im klinischen und strukturpolitischen Kontext bereits explizit gefordert. Entsprechend lautet die Empfehlung im Rahmen der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, dass alle Patienten mit einer Krebserkrankung, unabhängig vom Krankheitsstadium, bereits Zugang zu Informationen palliativmedizinischer Versorgung bekommen sollen. Handelt es sich bereits um eine nicht mehr heilbare Krebserkrankung, soll unabhängig davon ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird, dem Patienten eine palliativmedizinische Versorgung angeboten werden. Als Zeitpunkt der Integration palliativmedizinischer Mitbehandlung wird explizit bereits der Zeitpunkt der Diagnose der Inkurabilität einer Krebserkrankung genannt.

Die Aufklärung über den nicht heilbaren Charakter der Erkrankung obliegt weiterhin vor allem dem behandelnden Arzt, allerdings kann eine weiterreichende Erläuterung der palliativmedizinischen Mitbehandlungsoptionen und -strukturen auch durch in diesem Bereich erfahrene Mitarbeiter durchgeführt werden. In jedem Fall muss im Hinblick auf die prognostischen Unsicherheiten von Tumorerkrankungen, sowie bereits bestehende Komorbiditäten, den sozialen Rückhalt des Patienten usw. eine individuelle Beurteilung stattfinden. Eine zeitgleiche palliativmedizinische Versorgung sowie eine palliative Tumorthherapie mit dem Ziel der Lebenszeitverlängerung, der Verbesserung der Lebensqualität und einer Symptomlinderung werden hierbei keinesfalls ausgeschlossen, sondern sollen sogar explizit parallel erfolgen. Die folgende Abbildung aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (2015) verdeutlicht diese Frühintegration von Palliativversorgung und entsprechende Behandlungspfade bei Patienten mit nicht heilbarer Krebserkrankung.



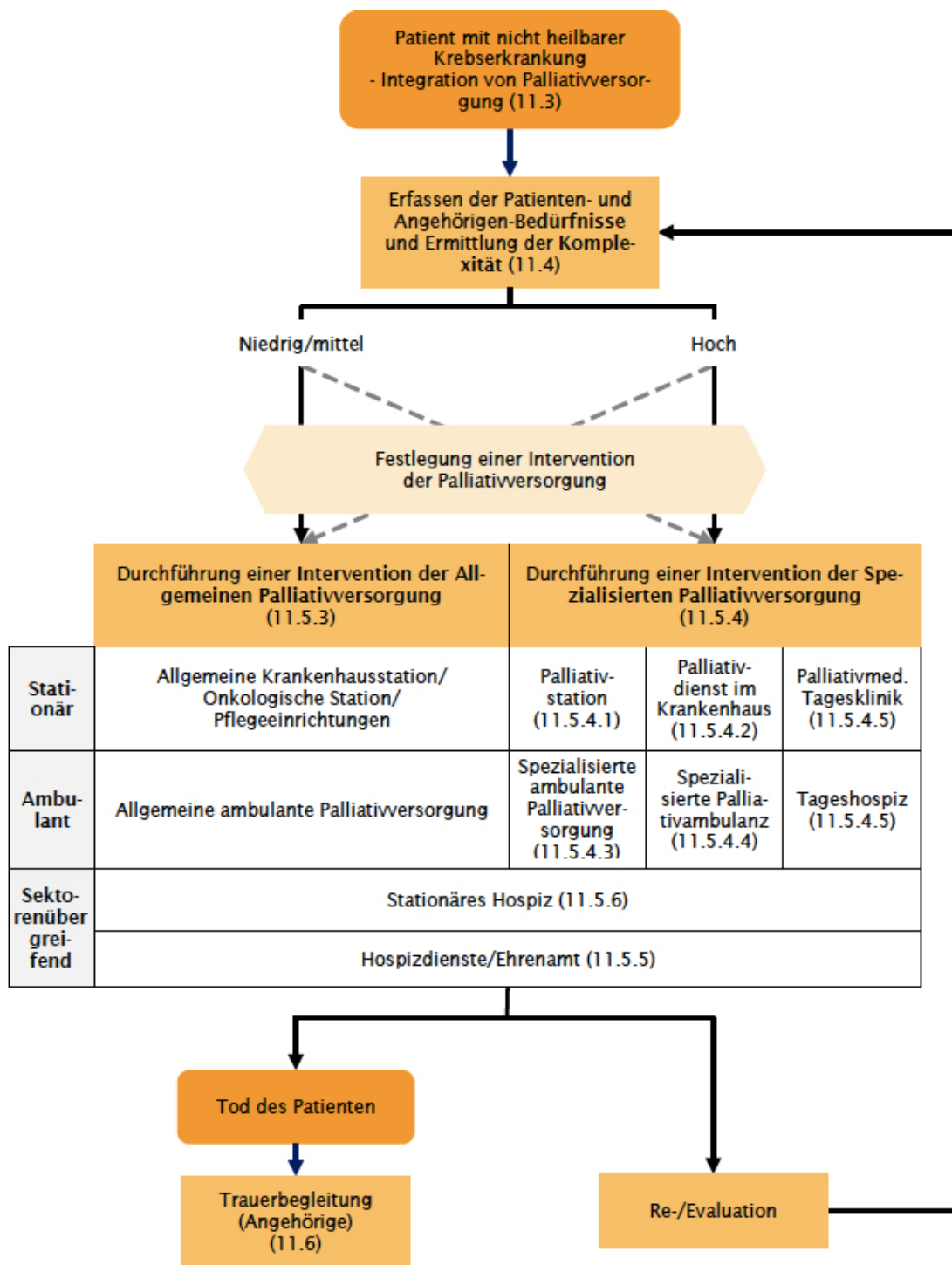


Abbildung 1: Behandlungspfad für Patienten mit nicht heilbarer Krebserkrankung (S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung 2015) Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Abgesehen von den Empfehlungen dieses nationalen Leitlinienprogramms betont auch die WHO in ihrer aktuellen Definition der Palliativmedizin, dass palliativmedizinische Versorgung bereits so früh wie möglich und für alle Menschen mit einer chronischen und

inkurablen Erkrankung zur Verfügung stehen soll (Sepúlveda et al. 2002). Erklärt wird diese Haltung damit, dass gravierende Probleme zum Lebensende oftmals ihren Ursprung bereits deutlich früher im Krankheitsverlauf haben und ein frühes Eingreifen die Entstehung teils verhindern oder zumindest die Auswirkungen abschwächen könne.

### **1.1.6 Evidenz von Frühintegration der Palliativversorgung**

Temel et al. untersuchten bereits 2010 den Einfluss der zeitnah zur Diagnosestellung eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) begonnenen Integration palliativmedizinischer Versorgung bei ambulanten Patienten (Temel et al. 2010). Hierbei wurden insgesamt 151 Patienten randomisiert und kontrolliert zwei Gruppen zugeteilt, in denen sie entweder eine standardmäßige onkologische Tumorthherapie mit zusätzlicher palliativer Behandlung oder ausschließlich die onkologische Tumorthherapie (und Palliativversorgung bei Bedarf) erhielten. Die Lebensqualität und die emotionale Verfassung wurden zu Beginn sowie nach zwölf Wochen mittels der Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung (FACT-L) Scale und der Hospital Anxiety and Depression Scale erfasst.

Bei den 107 Patienten, die die Studie abschließen konnten, zeigten sich in der Gruppe mit frühzeitiger palliativer Versorgung nach zwölf Wochen deutlich höhere Werte im FACT-L (98.0 versus 91.5;  $P=0.03$ ). Diese Skala reicht von 0 bis 136 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Zudem zeigten sich als sekundäre Studienendpunkte weniger depressive Symptome (16% vs. 38%;  $P=0.01$ ). Des Weiteren war das Überleben der Gruppe mit frühzeitiger Palliativversorgung signifikant länger (11.6 Monate vs. 8.9 Monate,  $P=0.02$ ), obwohl diese Gruppe am Lebensende eine weniger aggressive Therapie erhielt (33% vs. 54%;  $P=0.05$ ). Als „aggressive“ Therapie galt in diesem Kontext die Gabe von Chemotherapien innerhalb der letzten 14 Lebenstage oder ein fehlendes Angebot einer Hospizversorgung bzw. die Initiierung dieser innerhalb der letzten drei Lebenstage. Kritisch zu hinterfragen sind die gewonnenen Daten zur Lebenszeitverlängerung, da es sich bei dieser Erfassung um eine nicht intendierte post-hoc Analyse und nicht um ein primäres Studienziel gehandelt hat.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Zimmermann et al. (2014) in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 461 inkurabel erkrankten Patienten verschiedener Tumorentitäten (u. a. Lungentumore, gastrointestinale sowie urogenitale Tumore, Brustkrebs) an insgesamt 24 onkologischen Kliniken in Kanada. In dieser Untersuchung wurden die Patienten nach Tumorentitäten sowie Klinikgröße jeweils einer onkologischen

Behandlung mit zusätzlicher palliativmedizinischer Versorgung oder nur einer onkologischen Behandlung zugeteilt. Die Datenerfassung erfolgte mit Blick auf die Lebensqualität (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Spiritual Well-Being (FACIT-Sp) Scale und Quality of Life at the End of Life (QUAL-E) Scale), die Symptomkontrolle (Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)), die Zufriedenheit mit der Behandlung (FAMCARE-P16) und bezüglich der Interaktion zwischen den Patienten und Behandlern (Cancer Rehabilitation Evaluation System Medical Interaction Subscale (CARES-MIS)) zu Beginn der Untersuchung sowie monatlich für insgesamt vier Monate. Der primäre Studienendpunkt wurde definiert als Veränderung der FACIT-Sp Scale Punkte nach drei Monaten, und die sekundären Studienendpunkte waren die Veränderung der FACIT-Sp Punkte sowie der weiteren zuvor erwähnten Erfassungsinstrumente nach jeweils vier Monaten.

Während zum primären Studienendpunkt keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren, zeigten sich zum sekundären Studienendpunkt nach vier Monaten für alle Erfassungsinstrumente, mit Ausnahme des CARES-MIS, signifikante Unterschiede welche den positiven Effekt der frühzeitigen palliativmedizinischen Behandlung bestätigen.

Die Evidenz aus den mittlerweile zahlreichen klinischen (kontrollierten) Studien, die den Nutzen einer frühzeitigen Palliativversorgung in unterschiedlichen Kontexten (ambulant vs. stationär, onkologisch vs. nicht-onkologisch, ärztlich vs. nicht-ärztlich, spezialisierte vs. allgemeine Palliativversorgungsstrukturen) mit teils unterschiedlichen Studienendpunkten belegen, wurde inzwischen mehrfach einem Review-Prozess unterzogen, mit jeweils analogen Schlussfolgerungen zur Effektivität von Palliativmaßnahmen (Kavalieratos et al. 2016; Gaertner et al. 2017; Haun et al. 2017).

## **1.2 Symptomlast fortgeschrittener Tumorerkrankungen**

Bezüglich der Symptomlast und der Lebensqualität von unheilbar erkrankten Patienten mit Krebserkrankungen zu einem späten Krankheitszeitpunkt, d.h. bei weit fortgeschrittener Grunderkrankung, liegen eine größere Anzahl von Untersuchungen und entsprechende Daten vor. Unter anderem in der palliativmedizinischen Versorgungsforschung konnten diesbezüglich eine Vielzahl allgemein-palliativmedizinischer, aber ebenso krankheitsspezifischer Daten gesammelt werden.

Vainio und Auvinen (1996) fassten beispielsweise in einem Review die Prävalenz von Schmerz und acht weiteren häufigen Symptomen bei 1840 Hospizpatienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden verschiedener Entitäten zusammen. Neben einer Differenzierung und diesbezüglich deutlichen Symptomvariationen je nach Grunderkrankung, zeigte sich bei der Gesamtbetrachtung aller Tumorentitäten, dass über die Hälfte der Patienten (51%) unter mäßigen bis starken Schmerzen litten. Des Weiteren stellten vor allem Gewichtsverlust (37%), Schwäche (35%), Appetitlosigkeit (25%), Übelkeit (20%) und Konstipation (19%) relevante Symptome dar.

Zu noch eindrücklicheren Ergebnissen kommt eine Untersuchung von Walsh et al. (2000) bezüglich der Symptomerfassung von 1000 Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden während des palliativmedizinischen Erstkontakts. Im Durchschnitt litten die Patienten an elf verschiedenen Symptomen, wobei die häufigsten Probleme Schmerz (84%), Müdigkeit (69%), Schwäche (66%), Appetitlosigkeit (66%) und Kraftlosigkeit (61%) waren.

Reilly et al. (2013) führten eine systematische Übersichtsarbeit mit insgesamt 4067 Patienten aus 21 Studien diverser Tumorentitäten zur Prävalenz und Belastung verschiedener Symptome unter Tumorthherapie durch. Hierbei zeigten sich Nykturie (75%), Energielosigkeit (67%), die Zukunftsaussichten des Patienten (61%), Müdigkeit (60%), Reizbarkeit (52%), Husten (52%), Schlaflosigkeit (49%) und Schmerzen (48%) als die häufigsten Symptome.

Insgesamt 44 Studien mit 25074 Patienten umfasst ein Review von Teunissen et al. (2007) zur Symptomprävalenz von Patienten mit einem inkurablen Tumorleiden. Hierbei konnten 37 Symptome identifiziert werden, welche in mindestens fünf Studien erfasst wurden. Die fünf Symptome Müdigkeit (74%), Schmerzen (71%), Energielosigkeit (69%), Schwäche (60%) und Appetitlosigkeit (53%) fanden sich im Rahmen dieser Untersuchung bei über der Hälfte der eingeschlossenen Krebspatienten. In einer zweiten Untersuchung wurden zudem ausschließlich Patienten in den letzten ein bis zwei Wochen vor ihrem Tod eingeschlossen und so ein Review mit 2219 Patienten aus sechs Studien erstellt. In diesem Rahmen fanden sich Müdigkeit (88%), Gewichtsverlust (86%), Schwäche (74%), Appetitlosigkeit (56%) und Schmerzen (45%) als führende Symptome.

Eine ebenfalls große Menge relevanter Daten liefert ein Review von Solano et al. (2006) bezüglich der Prävalenz von elf häufigen Symptomen bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sowie bei Patienten mit AIDS, Herzerkrankungen, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen sowie Nierenerkrankungen und schließt dabei je nach Symptom in der Gruppe der Tumorpatienten zwischen 2888 und 10379 Patienten ein. Bedingt durch verschiedene methodische Ansätze sowie unterschiedliche Studiendesigns der insgesamt 64 eingeschlossenen Studien, variieren die Prävalenzen einzelner Symptome enorm und wurden entsprechend mit einer minimalen und maximalen Prävalenz veröffentlicht. Vor allem die maximalen Prävalenzen machen auch hier erneut deutlich, dass eine Vielzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt eine ausgeprägte und relevante Symptomlast aufweist.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die elf erfassten Symptome bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, die jeweiligen Prävalenzen und die Anzahl der eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 1: Symptomerfassungen im Review von Solano et al. (2006)

<b>Symptom</b>	<b>Prävalenzen</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Schmerzen	35-96%	10379
Depression	3-77%	4378
Ängste	13-79%	3274
Verwirrtheit	6-93%	9154
Müdigkeit	32-90%	2888
Atemnot	10-70%	10029
Schlafstörungen	9-69%	5606
Übelkeit	6-68%	9140
Obstipation	23-65%	7602

Symptom	Prävalenzen	Anzahl der Patienten
Durchfall	3-29%	3392
Appetitlosigkeit	30-92%	9113

### 1.3 Zielsetzung der systematischen Übersichtsarbeit

Deutlich unklarer als zu den späten Krankheitszeitpunkten ist die Situation bezüglich der, bereits bei der Diagnosestellung einer inkurablen Tumorerkrankung vorhandenen, Symptome und Belastungen der Patienten – d.h. zum Zeitpunkt des in den Querschnitts- und Organleitlinien angestrebten palliativmedizinischen Erstkontaktes. Zur Klärung der Frage, in welchem Umfang und mit welcher Zielsetzung der oben erläuterte palliativmedizinische Einbezug erfolgen sollte, sind diese Kenntnisse allerdings von elementarer Bedeutung – eine a priori hohe Symptomprävalenz würde von vorneherein ein intensiveres palliativmedizinisches Engagement erfordern als ein seltenes Vorkommen von Symptomen oder Belastungen, für das zum Beispiel ein Screening-Konzept zur Detektion betroffener Patienten angezeigt wäre.

Eine konzeptuell verankerte, frühzeitige und strukturierte Symptomerfassung seitens der onkologischen Fächer erfolgt zu diesem Erkrankungszeitpunkt zumeist im Kontext klinischer Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sogenannte „baseline health related quality of life“, und erfasst demzufolge eher studien- und tumortherapiefähige Patienten in gutem Allgemeinzustand. In der Regel handelt es sich hierbei um Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score von 0 bis 1, welcher ambulante Patienten mit geringen Symptomen und nur geringer Einschränkung umfasst (West H und Jin JO 2015). Ziel dieser Lebensqualitätserfassungen ist meist die Erfassung von Nebenwirkungen bzw. Toxizitäten und damit einer tumortherapiebedingten Reduktion der Lebensqualität. Zudem liegt der Fokus dieser onkologischen Tumortherapiestudien weniger auf der Lebensqualitätserfassung (die allenfalls einen sekundären Studienendpunkt darstellt), als vielmehr auf der Erfassung einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der Tumorgröße sowie des Remissionsgrades (Alt-Epping und Nauck 2010; Alt-Epping et al. 2018). Entsprechend muss geschlussfolgert werden, dass diese onkologischen Tumortherapiestudien keinen repräsentativen Überblick über physische Symptome und psychosoziale Belastungen von unheilbar erkrankten

Krebspatienten zum Diagnosezeitpunkt bzw. im frühen inkurablen Erkrankungsverlauf geben, sondern ein deutlich „gesünderes“ Patientenkollektiv widerspiegeln.

Eben dieser Problematik sieht sich auch die klinische Forschung in der Geriatrie ausgesetzt, da unter anderem Tumorthapiestudien oftmals an Patienten mittleren Alters sowie ohne ein breites Vorerkrankungsspektrum durchgeführt werden und im Anschluss die Ergebnisse auf deutlich ältere, multimorbide Patienten übertragen werden müssen (Gießelmann 2018). Zwar sind vor allem Patienten in fortgeschrittenem Alter von Krebserkrankungen betroffen, jedoch fehlt weitestgehend eine Evidenz zur Versorgung dieser speziellen Patientengruppe und somit beispielsweise über die Notwendigkeit einer alters- oder komorbiditätsbedingten Dosisanpassung von Chemotherapeutika. Ebenso könnten bei geriatrischen Patienten andere Studienendpunkte wie Selbstständigkeit, Lebensqualität und die Reduktion von Nebenwirkungen wichtiger sein als eine reine Lebenszeitverlängerung. Erschwerend zu all diesen zuvor genannten Aspekten kommt hinzu, dass mehrere Untersuchungen potentielle Schwierigkeiten und Herausforderungen sowohl beim Einschluss geeigneter Tumorpatienten in fortgeschrittenen Stadien als auch bei der weiterführenden Teilnahme an den jeweiligen Forschungsprojekten zeigen konnten (Chaiviboontham 2011; Gnass et al. 2016). Ursächlich hierfür können unter anderem die Belastung durch solch eine Studienteilnahme, abnehmende kognitive Fähigkeiten oder eine zunehmende körperliche Schwächung bis hin zum letztlichen Versterben des Patienten sein (Dobratz 2003; Ransom et al. 2006).

In interdisziplinären Konferenzen (z. B. Tumorkonferenzen), als zentraler Ort der Weichenstellung für die weitere Behandlung von Krebspatienten, sind Palliativmediziner bei Weitem noch nicht regelhaft in die Entscheidungsfindung einbezogen obwohl neben der onkologischen Sichtweise auf die Befunde auch die palliativmedizinische Mitbeurteilung neue Aspekte einbringen und den weiteren Verlauf modulieren kann (Kaasa et al. 2018). Ebenso könnten ergänzende Modelle wie gemeinsame Sprechstunden oder Visiten von palliativmedizinisch tätigen Ärzten gemeinsam mit den behandelnden Onkologen dazu beitragen, dass durch die Zusammenführung unterschiedlicher Perspektiven eine optimale und individuelle Therapieempfehlung für die Patienten erreicht werden kann (S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung 2020). Außerdem befürwortet die Leitlinie eine „Integration in beide Richtungen“ – also auch das Einbringen onkologischer Expertise in palliativmedizinische Entscheidungen wie z. B. tumorspezifische Therapien zur Symptomkontrolle. Trotz eindeutiger Empfehlungen und zunehmenden Einzug in onkologische Leitlinien sowie

Zertifizierungen von Tumorzentren sind solche erläuterten Modelle allerdings strukturpolitisch keinesfalls flächendeckend etabliert.

Eine systematische Recherche von Studien, die primär (und nicht im Nebengang einer QoL-Begleitmessung) Symptome und Belastungen von unheilbar erkrankten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Inkurabilität erfassen, wurde bisher nicht durchgeführt. Es muss angenommen werden, dass nur wenige Daten zu den physischen, pflegerischen als auch psychosozialen Bedürfnissen von Patienten mit Krebserkrankungen zu diesem frühen Erkrankungszeitpunkt vorliegen. Diese Symptome und Belastungen zu kennen ist jedoch substantiell für die Klärung, in welchem Umfang und mit welchem Ziel eine palliativmedizinische Mitbehandlung bereits in solch frühen Erkrankungssituationen erfolgen soll. Daher soll mit dieser Arbeit erstmalig ein systematisches Review von Symptomprävalenzstudien durchgeführt werden, die speziell die Situation in frühen inkurablen Erkrankungsstadien bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer inkurablen Krebserkrankung adressieren.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es daher, einen Beitrag nicht nur zur Verbesserung der klinischen Versorgung, sondern auch zur strukturpolitischen Diskussion um die Ziele und Vorgehensweise eines frühzeitigen Einbezugs palliativmedizinischer Mitbehandlung in onkologischen Therapiekonzepten zu leisten.



## 2 Material und Methoden

Hierfür wurde eine systematische Übersichtsarbeit (systematic review) durchgeführt und entsprechende Literatur identifiziert und ausgewertet.

Die hier angewandte Methodik geht zurück auf das methodische Konzept von Khan (2003): „Systematic Reviews to Support Evidence-Based Medicine: How to review and apply findings of healthcare research“.

Die folgende Abbildung stellt den Ablauf der Untersuchung dar. Eine Erläuterung der einzelnen Schritte erfolgt im Anschluss.

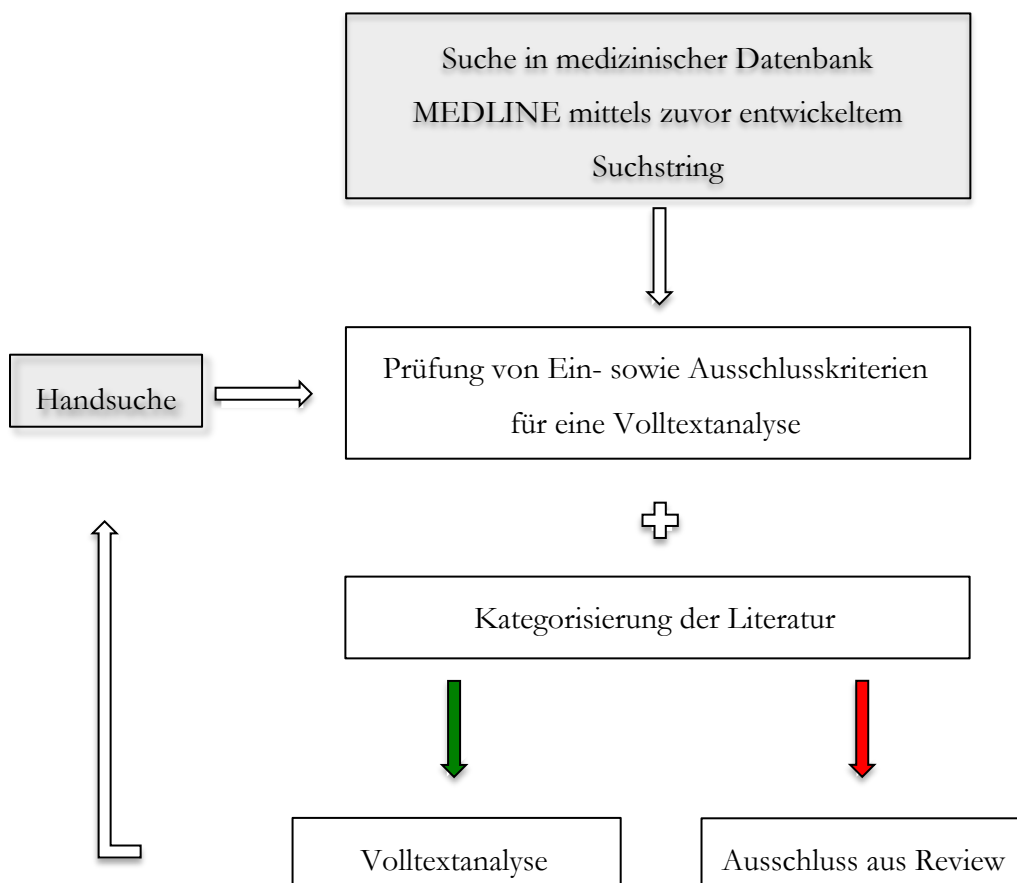


Abbildung 2: Ablauf der Untersuchung

## 2.1 Literaturrecherche

### 2.1.1 Medizinische Datenbank

Zunächst wurde die Fragestellung in das sogenannte „PICOT-Schema“ – eine Unterstützung für die Formulierung von klinischen Fragestellungen in der evidenzbasierten Medizin – transferiert und somit relevante Punkte für die Entwicklung der Suchstrategie festgelegt (Higgins und Thomas 2020).

Tabelle 2: PICOT Schema

<b>P</b>	Patient/Population	Patienten mit fortgeschrittenen, inkurablen Tumorerkrankungen
<b>I</b>	Intervention	keine
<b>C</b>	Comparison	keine
<b>O</b>	Outcome	Symptomlast
<b>T</b>	Time	zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Um eine Recherche in der Meta-Datenbank für medizinische Artikel MEDLINE durchführen zu können, wurde mit freundlicher Unterstützung durch das Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen sowie durch Mitglieder der Göttinger Systematic Review Unit (Prof. Dr. T. Friede, PD Dr. S. Straube) gemeinsam ein entsprechender Suchstring entwickelt. Hierzu wurden mit Bezug auf das PICOT-Schema nun Themenblöcke gebildet, ins Englische übersetzt und mögliche Synonyme sowie Unterschiede in der Schreibweise berücksichtigt. Diese Suchfelder wurden im Anschluss mittels der logischen Operatoren (Boolesche Operatoren) „AND“ bzw. „OR“ verknüpft. Der aus diesem Arbeitsschritt resultierende Suchstring lautet:

#### Suchstring:

**(symptoms OR symptom OR symptom\* OR qualityoflife OR QoL) AND (pattern OR burden OR load) AND (palliative OR palliation OR incurable OR stage IV) AND (cancer OR tumour OR tumor OR carcinoma OR malignan\*)**

Zur weiteren Eingrenzung wurden sowohl der Filter „Species: Humans“ als auch „Zeitraum: von 1969 bis zum Zeitpunkt der Datenbanksuche (19.02.2013)“ hinzugezogen.

### **2.1.2 Handsuche**

Die Handsuche wurde mittels des sogenannten „rückwärtsgerichteten Citation Tracking“ („Zitationssuche“) durchgeführt. Diese Methode zur Freihandsuche im Rahmen von systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert weitere Publikationen aus dem Literaturverzeichnis bereits gefundener, relevanter Suchtreffer.

Hierzu wurden im Anschluss an die Bearbeitung aller Treffer des zuvor erläuterten MEDLINE Suchstrings, bei denen Informationen bezüglich des Themas erwartet werden konnten und welche denen im Folgenden aufgeführten Kriterien der Volltextanalyse entsprachen, im Volltext alle Quellenangaben anhand ihres Titels und gegebenenfalls anhand ihrer Abstracts auf mögliche Relevanz überprüft. Sofern auch hier ein Zusammenhang zur Fragestellung bestand beziehungsweise der Zugewinn weiterer Daten zu erwarten war, wurden im nächsten Schritt auch diese Volltexte ausgiebig geprüft.

Des Weiteren finden sich hier Arbeiten, die durch Mitarbeiter der Klinik für Palliativmedizin im Rahmen palliativmedizinischer Versorgungsforschung identifiziert wurden und somit Einschluss in die Handsuche erhielten.

### **2.1.3 Aktualisierung der Literaturrecherche**

Aufgrund des langen Zeitraums zwischen der primären Literaturrecherche im Jahr 2013 und dem Einreichen der Dissertation im Jahr 2020 wurde eine Aktualisierung für den Zeitraum von 2013 bis 2020 durchgeführt. Die Methodik und Ergebnisse dieser Aktualisierung wurden in separaten Ergänzungskapiteln dargestellt und in die Diskussion integriert.

Zur Festlegung der entsprechenden Methodik erfolgte die erneute Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen und die Vorgehensweise der Aktualisierung wurde freundlicherweise in enger Absprache und nach Beratung durch Herrn PD Dr. S. Unkel entwickelt.

#### **2.1.3.1 Medizinische Datenbank**

Zunächst wurde eine genauere Analyse der Verschlagwortung (MeSH-Terms) aller elf Publikationen durchgeführt, welche im Rahmen der primären Literaturrecherche aus dem Suchstring sowie der Handsuche in die Volltextauswertung der Dissertation eingingen. Ziel

dieser Analyse war es, aufgrund möglicherweise überschneidender MeSH-Terms den Suchstring zu optimieren und die hohe „drop-out Rate“ der initialen Datenbanksuche zu reduzieren. Im Rahmen dieses Arbeitsschrittes konnten jedoch keine ausreichenden Überschneidungen der MeSH-Terms gefunden werden, welche eine nachfolgende Anpassung bzw. Ergänzung des Suchstrings ermöglicht hätten.

In einem zweiten Schritt wurden die Studiendesigns aller elf Untersuchungen der primären Volltextauswertung analysiert, in die Evidenztabelle der Volltextauswertung (siehe Abbildung A2 und Abbildung A3 im Anhang) eingearbeitet und überprüft, ob eine Filterung der MEDLINE Datenbankrecherche anhand bestimmter Studiendesigns ein geeignetes Mittel darstellt, die Anzahl der zu untersuchender Treffer zu reduzieren. Auch dieser Arbeitsschritt ermöglichte keine sinnvolle Filterung der zu bearbeitenden Treffer, da womöglich relevante Studien mit zuvor nicht verwendeten Studiendesigns ausgeschlossen worden wären.

Entsprechend wurde die Aktualisierung mittels des bereits bei der primären Literatursuche im Jahr 2013 verwendeten Suchstrings durchgeführt. Zur Weiteren Eingrenzung wurden die Filter „Language = English“ sowie „Year = of 2013 until 2020“ (entspricht dem Zeitpunkt der Datenbanksuche am 11.11.2020) ergänzt.

#### 2.1.3.2 Handsuche

Die Handsuche wurde analog zur Methodik der primären Untersuchung mittels des sogenannten „rückwärtsgerichteten Citation Tracking“ durchgeführt.

## 2.2 Kriterien für die Volltextanalyse

Im nächsten Schritt folgte eine weitere Filterung der gefundenen Literaturstellen durch zuvor in einem deduktiven Prozess festgelegte Einschluss- sowie Ausschlusskriterien (siehe unten). Der jeweilige Volltext einer Studie wurde dementsprechend nur vollständig bearbeitet, sofern alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllt waren.

### 2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Volltextanalyse wurde jene Literatur, bei der Symptome und Belastung von Patienten als primäres Studienziel erfasst wurden. Die Patienten mussten

sich in der Erstdiagnosesituation einer inkurablen soliden Tumorerkrankung befinden, um zu gewährleisten, dass die erfassten Symptome und Belastungen auch tatsächlich durch diese spezielle Erkrankungssituation ausgelöst und nicht möglicherweise durch einen bereits langwierigen Krankheitsverlauf, in der Vergangenheit erfolgte Tumorthérapien oder ähnliches verfälscht wurden. Zudem musste die Symptomerfassung möglichst „zeitnah“ nach der Diagnosestellung der inkurablen Tumorerkrankung stattgefunden haben um Daten zu den physischen, pflegerischen und psychosozialen Bedürfnissen zu diesem frühen Erkrankungszeitpunkt zu erhalten. Eingedenk der zu erwartenden Diversität der Erfassungszeitpunkte in Relation zur Diagnosestellung wurde hier in der primären Literaturrecherche im Jahr 2013 auf eine konkrete, zum Beispiel numerische Operationalisierung (z. B. „innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung“) verzichtet und es erfolgte mit Blick auf dieses Kriterium jeweils eine individuelle Begründung für oder gegen den Einschluss in die systematische Übersichtsarbeit.

Zum Einschluss in die Übersichtsarbeit mussten entsprechend alle in der folgenden Tabelle aufgeführten Kriterien erfüllt sein.

Tabelle 3: Einschlusskriterien der Literaturrecherche

1.	es handelt sich um eine Studie, bei der die Erfassung von Symptomen und Belastung primäres Ziel ist
2.	die eingeschlossenen Patienten befinden sich in der Erstdiagnosesituation einer metastasierten bzw. inkurablen soliden Tumorerkrankung
3.	die Symptomerfassung hat „zeitnah“ nach der Diagnosestellung der inkurablen Tumorerkrankung stattgefunden
4.	die jeweilige zu untersuchende Literatur liegt in englischer Sprache vor

### 2.2.2 Anpassung der Einschlusskriterien zur Aktualisierung der Literaturrecherche (2013-2020)

In der primären Literaturrecherche im Jahr 2013 wurde mit obiger Begründung keine feste Definition des Zeitraums zwischen der Diagnosestellung der inkurablen Erkrankung und der dokumentierten Symptomerfassung festgelegt, sondern lediglich eine „zeitnahe“ Erfassung gefordert. Sofern in einer Publikation kein Zeitraum benannt worden war,

erfolgte dennoch nach individueller Abwägung und Begründung gegebenenfalls ein Einschluss in die systematische Übersichtsarbeit. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erreichen wurde – nach Überprüfung der Verwendung der Begriffe „recently diagnosed“ und „newly diagnosed“ in den eingeschlossenen Studien der primären Literaturrecherche – ein klarer Zeitraum für die Symptomerfassung von maximal drei Monaten nach der Diagnosestellung definiert. Mit dem Wissen aus der primären Literatursuche 2013 zu Untersuchungen, bei denen publizierte Symptomerfassungen möglicherweise schon vor der Diagnose und Mitteilung der inkurablen Erkrankung stattgefunden hatten, wurde zudem ein Zeitkorridor von bis zu einem Monat vor der inkurablen Diagnose festgelegt. Der Hintergrund dieser Anpassung war es eine bessere Differenzierung von Studien, die vor allem darauf Zielen mögliche Frühsymptome einer Erkrankung durch „presenting symptoms“ zu finden, gegenüber – für die Fragestellung dieser Übersichtsarbeit deutlich relevantere – Studien welche die tatsächliche Symptomlast möglichst nah am Zeitpunkt der Diagnosestellung herausstellen, zu gewährleisten.

Entsprechend wurde dieses Einschlusskriterium für die Aktualisierung der Literaturrecherche von 2013 bis 2020 angepasst auf „die Symptomerfassung hat innerhalb von einem Monat vor bis zu drei Monaten nach der Diagnosestellung der inkurablen Tumorerkrankung stattgefunden“. Sollte in einer relevanten Publikation kein konkreter Zeitraum benannt worden sein, wurde mit den Autoren Kontakt aufgenommen, um den Zeitpunkt der Symptomerfassung zu erfragen.

### 2.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der weiteren Bearbeitung wurde jene Literatur, die ein oder mehrere der nachstehenden tabellarisch erfassten Kriterien erfüllte.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Literaturrecherche

1.	Patienten mit hämatologischen Neoplasien
2.	pädiatrisch-onkologische Patienten
3.	zum Zeitpunkt der Symptomerfassung findet eine Tumorthherapie statt
4.	zum Zeitpunkt der Symptomerfassung hat bereits eine Tumorthherapie stattgefunden
5.	Erfassung der Lebensqualität zu Beginn einer Tumortherapiestudie

Der Ausschluss hämatologischer Neoplasien erfolgte vor dem Hintergrund, dass bei diesen Erkrankungen die physischen und psychosozialen Belastungen nur wenig mit einer Kategorisierung in „kurabel“ oder „inkurabel“ einhergehen. So ist beispielsweise bei indolenten (niedrig malignen), meist wenig symptombelasteten Lymphomen nur in frühen Erkrankungsstadien eine kurative Therapie mittels Strahlentherapie möglich, während fortgeschrittene Stadien nicht heilbar sind. Durch ein langsames Fortschreiten verursacht die Erkrankung erst spät ausgeprägte klinische Symptome (Herold 2018; S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom 2020). Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit aggressiven (hoch malignen) Lymphomen ein kurativer Therapieansatz verfolgt - allerdings verläuft die Erkrankung bis dahin oftmals hochsymptomatisch.

Pädiatrisch-onkologische Patienten wurden ausgeschlossen da sich u. a. Krebserkrankungen, Therapien und Krankheitsverläufe im Kindesalter enorm von den Erkrankungen bei erwachsenen Patienten unterscheiden. So ist beispielsweise das Diagnosespektrum bei Kindern divergent, und es treten vor allem embryonale Tumoren (Neuroblastome, Retinoblastome, Keimzelltumoren etc.) auf, während Karzinome im Kindesalter lediglich 2,5% der Malignome ausmachen (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2019). Die häufigsten Diagnosegruppen im Kindes- und Jugendalter sind demnach Leukämien (32,2%), Tumoren des zentralen Nervensystems (25,3%) sowie Lymphome (10,8%).

Studien mit Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Symptomerfassung bereits eine Tumorthherapie stattgefunden hatte, wurden ebenfalls ausgeschlossen, da bei den publizierten Symptomen und Belastungen nicht differenziert werden konnte, inwiefern es sich um Nebenwirkungen bzw. Toxizitäten und damit um eine tumorthapiebedingte Reduktion der Lebensqualität handelt. Zudem wurden die Erfassungen der Lebensqualität zu Beginn von Tumortherapiestudien ausgeschlossen, da entsprechend der Ausführung im Einleitungsteil der Fokus dieser onkologischen Tumortherapiestudien weniger auf der Lebensqualitätserfassung (die allenfalls einen sekundären Studienendpunkt darstellt), als vielmehr auf der Erfassung einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der Tumorgroße sowie des Remissionsgrades liegt (Alt-Epping und Nauck 2010; Alt-Epping et al. 2018). Somit ist anzunehmen, dass diese onkologischen Tumortherapiestudien keinen repräsentativen Überblick über physische Symptome und psychosoziale Belastungen von unheilbar erkrankten Krebspatienten zum Diagnosezeitpunkt bzw. im frühen inkurablen Erkrankungsverlauf geben, sondern ein deutlich „gesünderes“ Patientenkollektiv widerspiegeln.

### 2.3 Kategorisierung der Literatur

Im Rahmen der Durchsicht aller erhaltenen Treffer aus der MEDLINE-Datenbank und zum Zwecke eines besseren Austausches sowie Vergleiches unter den beteiligten Reviewern, wurde mittels des Literaturverwaltungsprogramms „EndNote“ (Clarivate Analytics) eine virtuelle Bibliothek angelegt. In dieser Bibliothek erfolgten im nächsten Schritt die Sichtung und Kategorisierung nach drei entsprechenden Gruppen. Diese Einteilung diente somit dem internen Austausch und Vergleich der Daten.

Innerhalb der virtuellen Bibliothek „Endnote“ mit „einem Stern“ bewertet und entsprechend zusammengefasst wurden alle Treffer, bei denen schon anhand des Titels erkannt werden konnte, dass entweder die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt waren oder dass kein relevanter Informationsgewinn für die Fragestellung zu erwarten war.

Eine Bewertung mit „zwei Sternen“ erfolgte, sofern zur weiteren Einordnung eine Prüfung mittels des Abstracts und gegebenenfalls eine Absprache unter den Reviewern notwendig war.

„Drei Sterne“ erhielten alle Publikationen, bei denen im Abstract eine Relevanz für die Fragestellung zu erwarten war und bei denen im nächsten Schritt eine Volltextanalyse erfolgen sollte.

Zur Verbesserung der Review-Qualität erfolgten zwei unabhängige Prüfungen und Kategorisierungen aller Treffer des MEDLINE Suchstrings sowie im Anschluss der Austausch der erhaltenen Ergebnisse. Neben dem Autor dieser Dissertation wurde die Bewertung aller Treffer der primären Datenbanksuche ebenso durch eine weitere Doktorandin der Klinik für Palliativmedizin der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt und dadurch gegen geprüft. Analog zu diesem Vorgehen gestaltete sich die Bewertung aller Treffer der Aktualisierung der Datenbanksuche im Jahr 2020 ebenfalls durch eine zweite Reviewerin.

### 2.4 Volltextanalyse

Von allen Studien, bei denen der Zugewinn relevanter Informationen bezüglich der Fragestellung zu erwarten war, wurde entsprechend der Volltext erworben und erneut nach den beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Sofern diese nicht vollständig erfüllt wurden, erfolgte mit der Angabe einer entsprechenden Begründung der Ausschluss aus dem weiteren Review. Waren alle Kriterien erfüllt, erfolgte die inhaltliche Aufarbeitung des Volltextes und der Einschluss in das Review.



Im Rahmen dieser inhaltlichen Aufarbeitung folgte die Bearbeitung der Volltexte mit dem besonderen Augenmerk auf das Studienziel, die eingeschlossenen Studienteilnehmer, den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Diagnosestellung und der Symptomerfassung, die Tumorentitäten und Tumorstadien, die verwendeten Erfassungsinstrumente und die für die Fragestellung dieser systematischen Übersichtsarbeit relevanten Symptomerfassungen.

#### **2.4.1 Studienziele**

Die Studienziele wurden tabellarisch aufgearbeitet; relevante Aspekte der Symptomlast unheilbar erkrankter Patienten mit einer Tumorerkrankung zum Diagnosezeitpunkt sollten dabei im Vordergrund stehen. Zudem wurde kurz begründet, weshalb aufgrund der jeweiligen Studienziele ein relevanter Informationsgewinn für die Fragestellung dieser Dissertation erwartet werden konnte.

#### **2.4.2 Studienteilnehmer**

In diesem Analyseschritt wurden die entsprechenden Ausschnitte aus den Volltexten zu den eingeschlossenen Studienteilnehmern ausgewertet. Sofern beispielsweise mehrere Kohorten innerhalb einer Studie bestanden und die Informationen getrennt aufgearbeitet werden konnten, wurden nur Studienteilnehmer berücksichtigt und dargestellt, welche den zuvor formulierten Ein- sowie Ausschlusskriterien entsprachen bzw. eine direkte inhaltliche Relevanz hatten.

#### **2.4.3 Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung**

Um sicher zu stellen, dass die erfassten Symptome auch zeitnah zur Diagnosestellung erfasst wurden, lag ein besonderes Augenmerk auf dem zeitlichen Zusammenhang zwischen der Diagnosestellung und der entsprechenden Symptomerfassung. Entsprechend der Erläuterung im Rahmen der Einschlusskriterien wurde aufgrund der zu erwartenden Diversität der Erfassungszeitpunkte in Relation zur Diagnosestellung hier in der primären Literaturrecherche im Jahr 2013 auf eine konkrete, zum Beispiel numerische Operationalisierung (z. B. „innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung“) verzichtet. Somit erfolgte mit Blick auf dieses Kriterium jeweils eine individuelle Begründung für oder gegen den Einschluss in die systematische Übersichtsarbeit.

Wie in der Ausführung im Abschnitt „Anpassung der Einschlusskriterien zur Aktualisierung der Literaturrecherche (2013-2020)“ dargestellt, wurde eine solche numerische

Operationalisierung bei der Aktualisierung für die Jahre 2013 bis 2020 angewendet, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erzielen.

#### **2.4.4 Tumorentitäten und Tumorstadien**

Bei der Bearbeitung der Tumorentitäten und Tumorstadien wurden diese für jeden Volltext vollständig benannt sowie dargestellt. Entsprechend der Relevanz für die formulierte Fragestellung erfolgten zusätzlich eine Filterung und ein Hervorheben aller Entitäten und Stadien, welche zu einem späteren Zeitpunkt auch im letzten Arbeitsschritt der „relevanten Symptomerfassung“ ausgewertet wurden.

#### **2.4.5 Erfassungsinstrumente**

Alle verwendeten Instrumente zur Erfassung von Symptomen bei den eingeschlossenen Studienteilnehmern wurden in diesem Analyseschritt beschrieben. Ebenso erfolgte eine tabellarische Darstellung dieser Instrumente, der Häufigkeiten ihrer Verwendung sowie eine kurze Erläuterung der Funktionsweisen.

#### **2.4.6 Relevante Symptomerfassungen**

In diesem letzten Schritt wurden alle Symptome von fortgeschrittenen bzw. inkurablen Patienten entsprechend der Fragestellung des Reviews ausgewertet, tabellarisch nach ihren Häufigkeiten dargestellt und im Anschluss die wichtigsten Erkenntnisse sowie die häufigsten Symptome zusammengefasst.

### 3 Ergebnisse

Eine erste Übersicht über den Ablauf und die Ergebnisse der primären Literaturrecherche im Jahr 2013 gibt die folgende Abbildung 3. Im Weiteren folgt eine differenzierte Aufschlüsselung der Ergebnisse der Datenbanksuche sowie der Handsuche mit den jeweiligen Gründen für den Einschluss in die weitere Volltextanalyse oder den Ausschluss aus dieser.

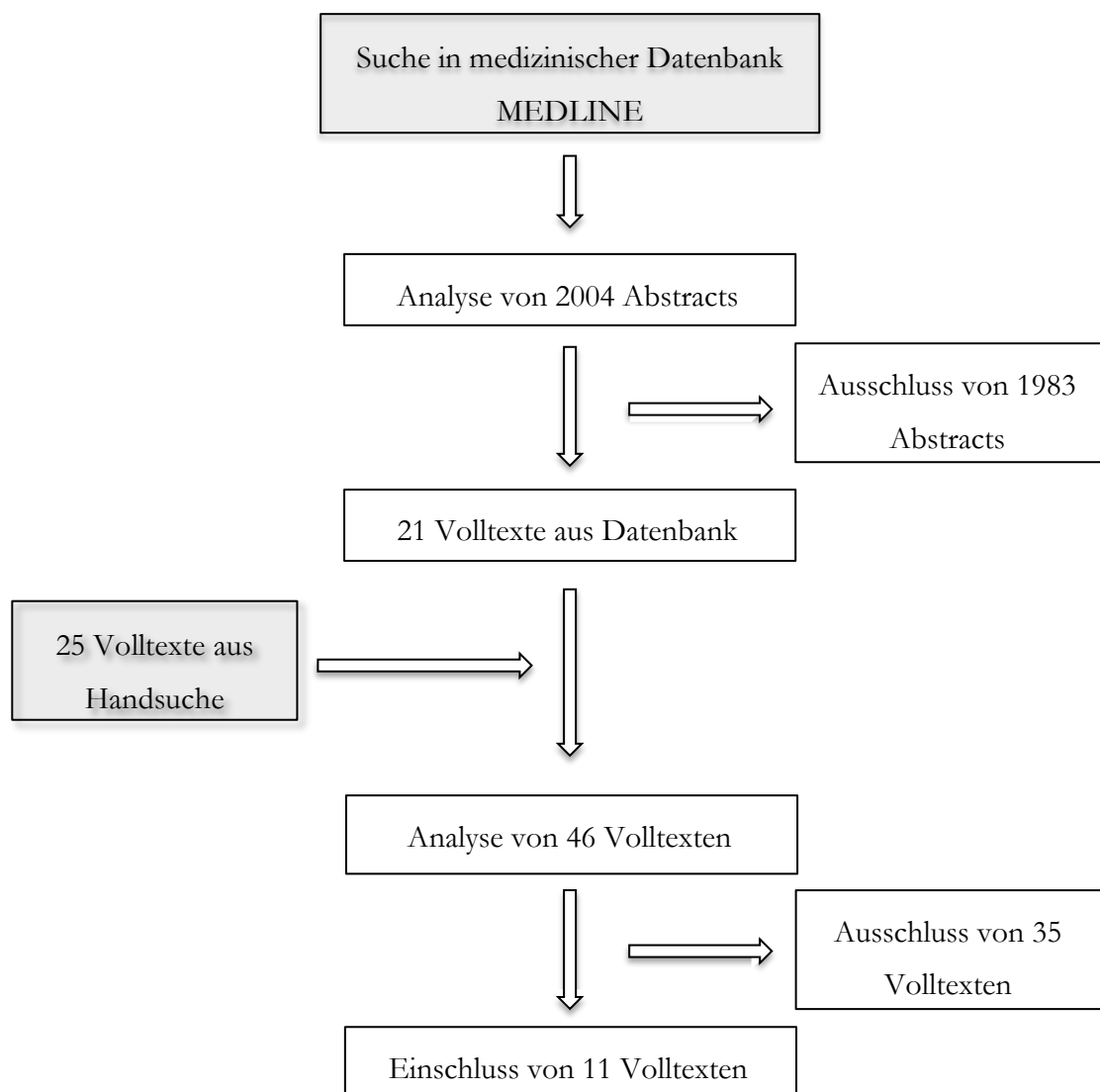


Abbildung 3: Ergebnisse der der primären Literaturrecherche (bis 2013)

### 3.1 Ergebnisse der primären Literaturrecherche (bis 2013)

#### 3.1.1 Ergebnisse der medizinischen Datenbank

Die Durchsuchung der medizinischen Datenbank MEDLINE mittels des zuvor erläuterten Suchstrings ergab insgesamt 2004 Treffer. Nach der Prüfung und Bewertung hinsichtlich der Fragestellung sowie der Einschluss- und Ausschlusskriterien, konnte bei 1966 Treffern (Kategorisierung: „ein Stern“) bereits anhand des Titels eine weitere Relevanz ausgeschlossen werden. Bei weiteren 38 Treffern (Kategorisierung: „zwei Sterne“ und „drei Sterne“) war eine Prüfung des Abstracts bzw. eine Absprache unter den Reviewern notwendig. Bei lediglich 21 dieser 38 Treffer konnte nach Durchsicht der Abstracts eine mögliche Bedeutsamkeit für die Fragestellung erwartet werden und es erfolgte dementsprechend die weitere Analyse der Volltexte. Die verbleibenden 17 der 38 Abstracts wurden verworfen, weil die Erfassung von Symptomen und Belastung nicht primäres Ziel war (n=14), die Symptomerfassung nicht „zeitnah“ nach der Diagnosestellung der Inkurabilität erfolgte (n=3) oder die Patienten bzw. ein Teil dieser bereits zum Zeitpunkt der Symptomerfassung eine Tumorthherapie erhielt (n=2) (Mehrfachnennungen möglich).

Nachfolgend findet sich diesbezüglich eine tabellarische Auflistung der Literatur zur Volltextanalyse in alphabetischer Reihenfolge:

Tabelle 5: Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (bis 2013)

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
1.	Bausewein C, Booth S, Gysels M, Kühnbach R, Haberland B, Higginson IJ (2010): <b>Understanding breathlessness: cross-sectional comparison of symptom burden and palliative care needs in chronic obstructive pulmonary disease and cancer</b> . J Palliat Med <u>13</u> , 1109–1118
2.	Bekelman DB, Rumsfeld JS, Havranek EP, Yamashita TE, Hutt E, Gottlieb SH, Dy SM, Kutner JS (2009): <b>Symptom burden, depression, and spiritual well-being: a comparison of heart failure and advanced cancer patients</b> . J Gen Intern Med <u>24</u> , 592–598
3.	Buchanan D, Milroy R, Baker L, Thompson AM, Levack PA (2010): <b>Perceptions of anxiety in lung cancer patients and their support network</b> . Support Care Cancer <u>18</u> , 29–36

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
4.	Cheung WY, Le LW, Zimmermann C (2009): <b>Symptom clusters in patients with advanced cancers</b> . Support Care Cancer <u>17</u> , 1223–1230
5.	Donnelly S, Walsh D (1995): <b>The symptoms of advanced cancer</b> . Semin Oncol <u>22</u> , 67–72
6.	Harding R, Selman L, Agupio G, Dinat N, Downing J, Gwyther L, Mashao T, Mmoledi K, Sebuyira LM, Ikin B, Higginson IJ (2011): <b>The prevalence and burden of symptoms amongst cancer patients attending palliative care in two African countries</b> . Eur J Cancer <u>47</u> , 51–56
7.	Hopwood P, Stephens RJ (2000): <b>Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data</b> . J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol <u>18</u> , 893–903
8.	Jones JM, Cohen SR, Zimmermann C, Rodin G (2010): <b>Quality of life and symptom burden in cancer patients admitted to an acute palliative care unit</b> . J Palliat Care <u>26</u> , 94–102
9.	Mohan A, Singh P, Singh S, Goyal A, Pathak A, Mohan C, Guleria R (2007): <b>Quality of life in lung cancer patients: impact of baseline clinical profile and respiratory status</b> . Eur J Cancer Care (Engl) <u>16</u> , 268–276
10.	Olsen CM, Cnossen J, Green AC, Webb PM (2007): <b>Comparison of symptoms and presentation of women with benign, low malignant potential and invasive ovarian tumors</b> . Eur J Gynaecol Oncol <u>28</u> , 376–380
11.	Otnes B, Harvei S, Fosså SD (1995): <b>The burden of prostate cancer from diagnosis until death</b> . Br J Urol <u>76</u> , 587–594
12.	Pantilat SZ, O’Riordan DL, Dibble SL, Landefeld CS (2012): <b>Longitudinal assessment of symptom severity among hospitalized elders diagnosed with cancer, heart failure, and chronic obstructive pulmonary disease</b> . J Hosp Med <u>7</u> , 567–572
13.	Peruselli C, Camporesi E, Colombo AM, Cucci M, Mazzoni G, Paci E (1993): <b>Quality-of-life assessment in a home care program for advanced cancer</b>

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
	<b>patients: a study using the Symptom Distress Scale.</b> J Pain Symptom Manage <b>8</b> , 306–311
14.	Potter J, Hami F, Bryan T, Quigley C (2003): <b>Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns.</b> Palliat Med <b>17</b> , 310–314
15.	Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J (2012): <b>Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey.</b> J Pain Symptom Manage <b>43</b> , 747–758
16.	Reyes-Gibby CC, Anderson KO, Shete S, Bruera E, Yennurajalingam S (2012): <b>Early referral to supportive care specialists for symptom burden in lung cancer patients: a comparison of non-Hispanic whites, Hispanics, and non-Hispanic blacks.</b> Cancer <b>118</b> , 856–863
17.	Temel JS, Jackson VA, Billings JA, Dahlin C, Block SD, Buss MK, Ostler P, Fidiias P, Muzikansky A, Greer JA, et al. (2007): <b>Phase II study: integrated palliative care in newly diagnosed advanced non-small-cell lung cancer patients.</b> J Clin Oncol <b>25</b> , 2377–2382
18.	Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, et al. (2010): <b>Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer.</b> N Engl J Med <b>363</b> , 733–742
19.	Tishelman C, Degner LF, Rudman A, Bertilsson K, Bond R, Broberger E, Doukkali E, Levealahti H (2005): <b>Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity.</b> Cancer <b>104</b> , 2013–2021
20.	Twycross R, Harcourt J, Bergl S (1996): <b>A survey of pain in patients with advanced cancer.</b> J Pain Symptom Manage <b>12</b> , 273–282
21.	Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Igarashi A, Akiyama M, Akizuki N, Shirahige Y, Eguchi K (2012): <b>Pain intensity, quality of life, quality of palliative care, and satisfaction in outpatients with metastatic or recurrent cancer: a Japanese, nationwide, region-based, multicenter survey.</b> J Pain Symptom Manage <b>43</b> , 503–

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
	514

### 3.1.2 Ergebnisse der Handsuche

Bei der Durchführung der Handsuche konnten insgesamt 80 Publikationen identifiziert werden, bei denen im Titel ein Informationsgewinn weiterer relevanter Symptomerfassung zu erwarten war. Nach der Durchsicht aller entsprechenden Abstracts verblieben 25 Treffer zur Durchsicht und Bewertung der Volltexte, während in 55 Fällen die Fragestellung im Abstract nicht bestätigt wurde oder die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt waren.

Nachfolgend findet sich diesbezüglich eine tabellarische Auflistung der Literatur zur Volltextanalyse in alphabetischer Reihenfolge:

Tabelle 6: Volltextanalyse der primären Handsuche (bis 2013)

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
1.	Chan YM, Ng TY, Lee PWH, Ngan HYS, Wong LC (2003): <b>Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer</b> . <i>Gynecol Oncol</i> <u>90</u> , 651–656
2.	Degner LF, Sloan JA (1995): <b>Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer</b> . <i>J Pain Symptom Manage</i> <u>10</u> , 423–431
3.	Donaldson G, McCorkle R, Georgiadou F, Benoliel JQ (1986): <b>Distress, Dependency, and Threat in Newly Diagnosed Cancer and Heart Disease Patients</b> . <i>Multivar Behav Res</i> <u>21</u> , 267–298
4.	Flam F, Einhorn N, Sjövall K (1988): <b>Symptomatology of ovarian cancer</b> . <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> <u>27</u> , 53–57
5.	Fodeh SJ, Lazenby M, Bai M, Ercolano E, Murphy T, McCorkle R (2013): <b>Functional impairments as symptoms in the symptom cluster analysis of patients newly diagnosed with advanced cancer</b> . <i>J Pain Symptom Manage</i> <u>46</u> , 500–510

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
6.	Given B, Given C, Azzouz F, Stommel M (2001): <b>Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment</b> . Nurs Res <u>50</u> , 222–232
7.	Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH (2000): <b>Ovarian carcinoma diagnosis</b> . Cancer <u>89</u> , 2068–2075
8.	Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG (2004): <b>Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics</b> . JAMA <u>291</u> , 2705–2712
9.	Igoe BA (1997): <b>Symptoms attributed to ovarian cancer by women with the disease</b> . Nurse Pract <u>22</u> , 122, 127–128, 130
10.	Koldjeski D, Kirkpatrick MK, Swanson M, Everett L, Brown S (2003): <b>Ovarian cancer: early symptom patterns</b> . Oncol Nurs Forum <u>30</u> , 927–933
11.	McCorkle und Quint-Benoliel 1983: <b>Symptom distress, current concerns and mood disturbance after diagnosis of life-threatening disease</b> . Soc Sci Med 1982 <u>17</u> , 431–438
12.	Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR (1998): <b>Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow, Scotland</b> . J Epidemiol Community Health <u>52</u> , 203–204
13.	Nelson L, Ekblom A, Gerdin E (1999): <b>Ovarian cancer in young women in Sweden, 1989-1991</b> . Gynecol Oncol <u>74</u> , 472–476
14.	Portenoy RK, Kornblith AB, Wong G, Vlamis V, Lepore JM, Loseth DB, Hakes T, Foley KM, Hoskins WJ (1994a): <b>Pain in ovarian cancer patients. Prevalence, characteristics, and associated symptoms</b> . Cancer <u>74</u> , 907–915
15.	Rustoen T, Moum T, Wiklund I, Hanestad BR (1999): <b>Quality of life in newly diagnosed cancer patients</b> . J Adv Nurs <u>29</u> , 490–498
16.	Shin JA, Kosiba JD, Traeger L, Greer JA, Temel JS, Pirl WF (2014): <b>Dyspnea and</b>



	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
	<b>panic among patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer</b> . J Pain Symptom Manage <u>48</u> , 465–470
17.	Smith EM, Anderson B (1985): <b>The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary</b> . Cancer <u>56</u> , 2727–2732
18.	Tishelman C, Lövgren M, Broberger E, Hamberg K, Sprangers MAG (2010): <b>Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? A mixed-methods analysis</b> . J Clin Oncol <u>28</u> , 1942–1949
19.	Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A (2001): <b>Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor</b> . Gynecol Oncol <u>83</u> , 466–471
20.	Vuorinen E (1993): <b>Pain as an early symptom in cancer</b> . Clin J Pain <u>9</u> , 272–278
21.	Walling AM, Weeks JC, Kahn KL, Tisnado D, Keating NL, Dy SM, Arora NK, Mack JW, Pantoja PM, Malin JL (2015): <b>Symptom prevalence in lung and colorectal cancer patients</b> . J Pain Symptom Manage <u>49</u> , 192–202
22.	Walsh D, Donnelly S, Rybicki L (2000): <b>The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients</b> . Support Care Cancer <u>8</u> , 175–179
23.	Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick M-L, Green AC (2004): <b>Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer</b> . Gynecol Oncol <u>92</u> , 232–239
24.	Wikborn C, Pettersson F, Silfverswärd C, Moberg PJ (1993): <b>Symptoms and diagnostic difficulties in ovarian epithelial cancer</b> . Int J Gynaecol Obstet <u>42</u> , 261–264
25.	Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, Moore M, Rydall A, Rodin G, Tannock I, et al. (2014): <b>Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial</b> . Lancet Lond Engl <u>383</u> , 1721–1730

### 3.2 Ergebnisse der Aktualisierung der Literaturrecherche (2013–2020)

Eine erste Übersicht über den Ablauf und die Ergebnisse der Aktualisierung der Literaturrecherche von 2013 bis 2020 gibt die folgende Abbildung 4. Im Weiteren folgt eine differenzierte Aufschlüsselung der Ergebnisse der Datenbanksuche sowie der Handsuche mit den jeweiligen Gründen für den Einschluss in die weitere Volltextanalyse oder den Ausschluss aus dieser.

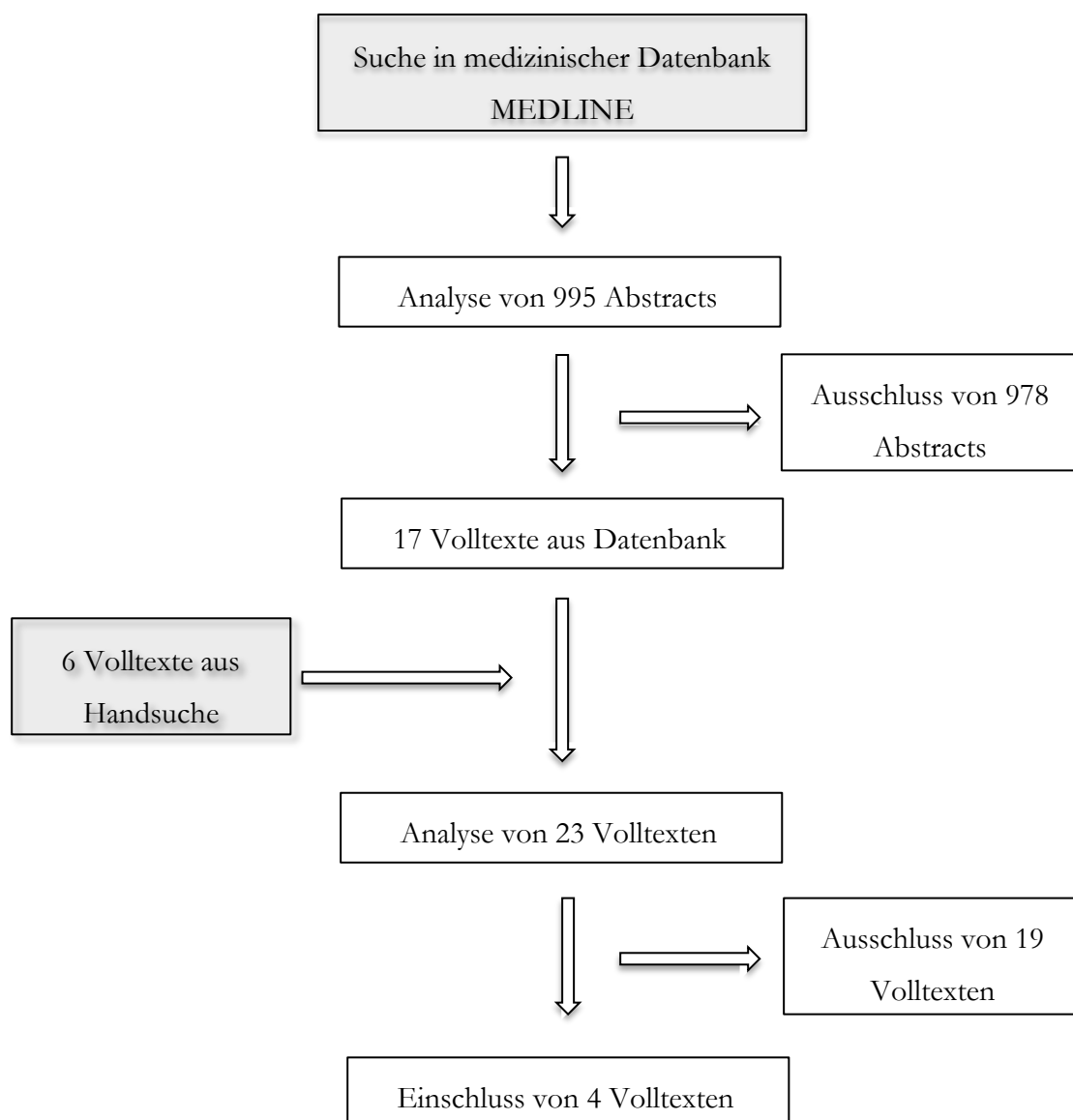


Abbildung 4: Ergebnisse der Aktualisierung der Literaturrecherche (2013-2020)

### 3.2.1 Ergebnisse der medizinischen Datenbank

Im Rahmen der Aktualisierung der Literaturrecherche für die Jahre von 2013 bis 2020 ergab die Durchsuchung der medizinischen Datenbank MEDLINE mittels des zuvor erläuterten Suchstrings insgesamt 995 Treffer. Nach der Prüfung und Bewertung hinsichtlich der Fragestellung sowie der Einschluss- und Ausschlusskriterien, konnte bei 978 Treffern anhand des Titels oder nach Hinzuziehen des Abstracts eine weitere Relevanz ausgeschlossen werden. Bei lediglich 17 Treffern konnte nach Durchsicht der Abstracts eine mögliche Bedeutsamkeit für die Fragestellung erwartet werden und es erfolgte dementsprechend die weitere Analyse der Volltexte.

Nachfolgend findet sich diesbezüglich eine tabellarische Auflistung der Literatur zur Volltextanalyse in alphabetischer Reihenfolge:

Tabelle 7: Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (2013-2020)

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
1.	Alsirafy_SA, Abd El-Aal HH, Farag DE, Radwan RH, El-Sherief WA, Fawzy R (2016): <b>High Symptom Burden Among Patients With Newly Diagnosed Incurable Cancer in a Developing Country</b> . J Pain Symptom Manage <u>51</u> , e1–e5
2.	Alt-Epping B, Seidel W, Vogt J, Mehnert A, Thomas M, van Oorschot B, Wolff H, Schliephake H, Canis M, Dröge LH, et al. (2016): <b>Symptoms and Needs of Head and Neck Cancer Patients at Diagnosis of Incurability - Prevalences, Clinical Implications, and Feasibility of a Prospective Longitudinal Multicenter Cohort Study</b> . Oncol Res Treat 39, 186–191
3.	Beernaert K, Pardon K, Van den Block L, Devroey D, De Laat M, Geboes K, Surmont V, Deliëns L, Cohen J (2016): <b>Palliative care needs at different phases in the illness trajectory: a survey study in patients with cancer</b> . Eur J Cancer Care (Engl) 25, 534–543
4.	Dhingra L, Barrett M, Knotkova H, Chen J, Riggs A, Lee B, Hiney B, McCarthy M, Portenoy R (2018): <b>Symptom Distress Among Diverse Patients Referred for Community-Based Palliative Care: Sociodemographic and Medical Correlates</b> . J Pain Symptom Manage 55, 290–296
5.	Gandhi A, Roy S, Thakar A, Sharma A, Mohanti B (2014): <b>Symptom burden and</b>

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
	<b>quality of life in advanced head and neck cancer patients: AIIMS study of 100 patients.</b> Indian J Palliat Care 20, 189
6.	Hoon SN, Lawrie I, Qi C, Rahman N, Maskell N, Forbes K, Gerry S, Monterosso L, Chauhan A, Brims FJH (2020): <b>Symptom Burden and Unmet Needs in MPM: Exploratory Analyses From the RESPECT-Meso Study.</b> J Palliat Care <u>14</u> , 825859720948975
7.	Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A (2013): <b>Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany.</b> Lung Cancer 81, 288–293
8.	Jacobs JM, Shaffer KM, Nipp RD, Fishbein JN, MacDonald J, El-Jawahri A, Pirl WF, Jackson VA, Park ER, Temel JS, Greer JA (2017): <b>Distress is Interdependent in Patients and Caregivers with Newly Diagnosed Incurable Cancers.</b> Ann Behav Med 51, 519–531
9.	Kuon J, Vogt J, Mehnert A, Alt-Epping B, van Oorschot B, Siermanns J, Ahlborn M, Ritterbusch U, Stevens S, Kahl C, et al. (2019): <b>Symptoms and Needs of Patients with Advanced Lung Cancer: Early Prevalence Assessment.</b> Oncol Res Treat 42, 650–659
10.	Lin C, Kang SY, Donermeyer S, Teknos TN, Wells-Di Gregorio SM (2020): <b>Supportive Care Needs of Patients with Head and Neck Cancer Referred to Palliative Medicine.</b> Otolaryngol Neck Surg 163, 356–363
11.	Ma Y, Yang Y, Huang Y, Zhao H, Hou X, Tian Y, Zhao Y, Xue C, Fang W, Wu X, et al. (2014): <b>An investigation of symptom burden and quality of life in Chinese chemo-naïve advanced lung cancer patients by using the Instrument-Cloud QOL System.</b> Lung Cancer 84, 301–306
12.	Mello MRSP de, Moura SF, Muzi CD, Guimarães RM (2020): <b>Clinical Evaluation and Pattern of Symptoms in Colorectal Cancer.</b> Arq Gastroenterol 57, 131–136
13.	Mendoza TR, Kehl KL, Bamidele O, Williams LA, Shi Q, Cleeland CS, Simon G (2019): <b>Assessment of baseline symptom burden in treatment-naïve patients</b>

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
	<b>with lung cancer: an observational study</b> . Support Care Cancer 27, 3439–3447
14.	Reinke LF, Feemster LC, Backhus LM, Gyls-Colwell I, Au DH (2016): <b>Assessment and Management of Symptoms for Outpatients Newly Diagnosed With Lung Cancer</b> . Am J Hosp Palliat Med 33, 178–183
15.	Siemens W, Schönsteiner SS, Orellana-Rios CL, Schaekel U, Kessler J, Eschbach C, Viehrig M, Mayer-Steinacker R, Becker G, Gaertner J (2020): <b>Severe symptoms and very low quality-of-life among outpatients newly diagnosed with advanced cancer: data from a multicenter cohort study</b> . Support Care Cancer 28, 5547–5555
16.	Singh SK, Talwar R, Kannan N, Tyagi AK, Jaiswal P, Kumar A (2018): <b>Patterns of Presentation, Treatment, and Survival Rates of Gallbladder Cancer: a Prospective Study at a Tertiary Care Centre</b> . J Gastrointest Cancer 49, 268–274
17.	Wysham NG, Cox CE, Wolf SP, Kamal AH (2015): <b>Symptom Burden of Chronic Lung Disease Compared with Lung Cancer at Time of Referral for Palliative Care Consultation</b> . Ann Am Thorac Soc 12, 1294–1301

### 3.2.2 Ergebnisse der Handsuche

Bei der Durchführung der zweiten Handsuche konnten insgesamt 31 Publikationen identifiziert werden, bei denen im Titel ein Informationsgewinn weiterer relevanter Symptomerfassung zu erwarten war. Neun dieser Treffer wurden bereits in der primären Literaturrecherche 2013 identifiziert und drei weitere schon mittels des MEDLINE Suchstrings in der Aktualisierung für die Jahre 2013 bis 2020 gefunden. Nach der Durchsicht aller entsprechenden Abstracts verblieben sechs Treffer zur Überprüfung und Bewertung der Volltexte, während in 13 Fällen die Fragestellung im Abstract nicht bestätigt wurde oder die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt waren.

Nachfolgend findet sich diesbezüglich eine tabellarische Auflistung der Literatur zur Volltextanalyse in alphabetischer Reihenfolge:

Tabelle 8: Volltextanalyse der zweiten Handsuche (2020)

	Autoren (Jahr): <b>Titel</b> . Publikation
1.	Bubis LD, Davis L, Mahar A, Barbera L, Li Q, Moody L, Karanicolas P, Sutradhar R, Coburn NG (2018): <b>Symptom Burden in the First Year After Cancer Diagnosis: An Analysis of Patient-Reported Outcomes</b> . J Clin Oncol <u>36</u> , 1103–1111
2.	Chen S-C, Yu W-P, Chu T-L, Hung H-C, Tsai M-C, Liao C-T (2010): <b>Prevalence and Correlates of Supportive Care Needs in Oral Cancer Patients With and Without Anxiety During the Diagnostic Period</b> : Cancer Nurs <u>33</u> , 280–289
3.	Giroux Leprieur E, Labrune S, Giraud V, Gendry T, Cobarzan D, Chinet T (2012): <b>Delay Between the Initial Symptoms, the Diagnosis and the Onset of Specific Treatment in Elderly Patients With Lung Cancer</b> . Clin Lung Cancer <u>13</u> , 363–368
4.	Hanna EY, Mendoza TR, Rosenthal DI, Gunn GB, Sehra P, Yucel E, Cleeland CS (2015): <b>The symptom burden of treatment-naive patients with head and neck cancer: Symptoms in Treatment-Naive Patients With HNC</b> . Cancer <u>121</u> , 766–773
5.	Pirl WF, Temel JS, Billings A, Dahlin C, Jackson V, Prigerson HG, Greer J, Lynch TJ (2008): <b>Depression After Diagnosis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Survival: A Pilot Study</b> . Psychosomatics <u>49</u> , 218–224
6.	Sutherland G, Hill D, Morand M, Pruden M, Mclachlan S-A (2009): <b>Assessing the unmet supportive care needs of newly diagnosed patients with cancer</b> . Eur J Cancer Care (Engl) <u>18</u> , 577–584

### 3.3 Ergebnisse der Volltextanalyse (bis 2013)

#### 3.3.1 Ergebnisse der medizinischen Datenbank

Von den 21 Studien, welche im Rahmen der Volltextanalyse eingehend bezüglich der Fragestellung sowie der Einschluss- sowie Ausschlusskriterien analysiert wurden, erfüllten

nur vier Studien alle vorgegebenen Kriterien. Die übrigen 17 Volltexte wurden unter Angabe einer oder mehrerer Begründungen aus dem Review ausgeschlossen.

Die folgende Tabelle zeigt die jeweiligen Ausschlussgründe, wobei eine Mehrfachnennung möglich ist.

Tabelle 9: Ausschlussgründe nach Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (bis 2013)

<b>Ausschlussgrund</b>	<b>Anzahl</b>
Unklarer bzw. zu langer Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Symptomerfassung	n=15
Nicht alle eingeschlossenen Patienten befanden sich in einer inkurablen bzw. metastasierten Situation oder es war anhand der Daten keine genaue Differenzierung nach Tumorstadien möglich	n=5
Ein Teil der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Symptomerfassung bereits eine Tumorthherapie oder hatte diese bereits abgeschlossen	n=3
Die Untersuchung beinhaltet keine differenzierte Symptomerfassung	n=2

### 3.3.2 Ergebnisse der Handsuche

Gingen zunächst 25 Studien in die Volltextanalyse ein, so erfüllten letztlich sieben Studien die vorgegebenen Kriterien und 18 Studien wurden unter Angabe einer oder mehrerer Begründungen aus dem Review ausgeschlossen.

Die folgende Tabelle zeigt die jeweiligen Ausschlussgründe, wobei eine Mehrfachnennung möglich ist.

Tabelle 10: Ausschlussgründe nach der Volltextanalyse der Handsuche (bis 2013)

<b>Ausschlussgrund</b>	<b>Anzahl</b>
Unklarer bzw. zu langer Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Symptomerfassung	n=8

<b>Ausschlussgrund</b>	<b>Anzahl</b>
Nicht alle eingeschlossenen Patienten befanden sich in einer inkurablen bzw. metastasierten Situation oder es war anhand der Daten keine genaue Differenzierung nach Tumorstadien möglich	n=9
Ein Teil der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Symptomerfassung bereits eine Tumorthherapie oder hatte diese bereits abgeschlossen	n=6
Die Untersuchung beinhaltet keine differenzierte Symptomerfassung	n=2

### 3.4 Ergebnisse der Volltextanalyse (2013–2020)

#### 3.4.1 Ergebnisse der medizinischen Datenbank

Von den 17 Studien, welche im Rahmen der Volltextanalyse eingehend bezüglich der Fragestellung sowie der Einschluss- und Ausschlusskriterien analysiert wurden, erfüllten nur vier Studien alle vorgegebenen Kriterien. Die übrigen 13 Volltexte wurden unter Angabe einer oder mehrerer Begründungen aus dem Review ausgeschlossen.

In sechs Fällen bestanden Unklarheiten bezüglich des Zeitraums zwischen der Diagnosestellung und der Symptomerfassung oder der Tatsache, ob die eingeschlossenen Patienten bereits eine Tumorthherapie erhalten hatten. Entsprechend wurden hier die Autoren der Publikationen kontaktiert und um eine Einschätzung gebeten.

Die folgende Tabelle zeigt die jeweiligen Ausschlussgründe, wobei eine Mehrfachnennung möglich ist.

Tabelle 11: Ausschlussgründe nach Volltextanalyse des MEDLINE Suchstrings (2013–2020)

<b>Ausschlussgrund</b>	<b>Anzahl</b>
Unklarer bzw. zu langer Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Symptomerfassung	n=9



Nicht alle eingeschlossenen Patienten befanden sich in einer inkurablen bzw. metastasierten Situation oder es war anhand der Daten keine genaue Differenzierung nach Tumorstadien möglich	n=2
Ein Teil der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Symptomerfassung bereits eine Tumorthherapie oder hatte diese bereits abgeschlossen	n=7
Die Untersuchung beinhaltet keine differenzierte Symptomerfassung	n=0
Bei einem relevanten Anteil der Patienten handelt es sich nicht um die Erstdiagnosesituation einer inkurablen Tumorerkrankung, sondern um ein Rezidiv ohne kurative Behandlungsoption	n=1

### 3.4.2 Ergebnisse der Handsuche

Insgesamt sechs Untersuchungen aus der zweiten Handsuche im Jahr 2020 gingen in die Volltextanalyse ein, jedoch erfüllte keine Studie alle Kriterien zum Einschluss in die systematische Übersichtsarbeit.

Die folgende Tabelle zeigt die jeweiligen Ausschlussgründe, wobei eine Mehrfachnennung möglich ist.

Tabelle 12: Ausschlussgründe nach der Volltextanalyse der Handsuche (2020)

<b>Ausschlussgrund</b>	<b>Anzahl</b>
Unklarer bzw. zu langer Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Symptomerfassung	n=1
Nicht alle eingeschlossenen Patienten befanden sich in einer inkurablen bzw. metastasierten Situation oder es war anhand der Daten keine genaue Differenzierung nach Tumorstadien möglich	n=5
Ein Teil der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Symptomerfassung bereits eine Tumorthherapie oder hatte diese bereits abgeschlossen	n=3
Die Untersuchung beinhaltet keine differenzierte Symptomerfassung	n=0

### **3.5 Ergebnisse der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013)**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Volltextanalyse nicht weiter nach der zugrunde liegenden Suchmethodik unterteilt, sondern alle eingeschlossenen Volltexte der primären Suche bis 2013 sowohl aus dem Suchstring als auch aus der Handsuche gemeinsam dargestellt. Die Auswertung erfolgt dabei in sechs Schritten: 1. Studienziele, 2. Studienteilnehmer, 3. Zeitlicher Zusammenhang zwischen Diagnosestellung und Symptomerfassung, 4. Tumorentitäten und Tumorstadien, 5. Erfassungsinstrumente und 6. Relevante Symptomerfassungen.

#### **3.5.1 Studienziele**

In einem ersten Schritt wurde für jeden eingeschlossenen Volltext das zugrunde liegende Studienziel ermittelt und in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Eine Hervorhebung bestimmter Textstellen mittels Fettdruck erfolgte zur Verdeutlichung der, für die zuvor definierte Fragestellung der Dissertation, besonders relevanten Aspekte.

Da sich eine Vielzahl der folgenden Volltexte nicht explizit mit der zuvor genannten Fragestellung beschäftigten und nur sehr wenige Untersuchungen sich ausschließlich mit der Erfassung von Symptomlast bei unheilbar erkrankten Krebspatienten auseinandersetzten, wurden auch Studien ausgewertet, welche ein anderes oder mehrere Studienziele verfolgten aber im Rahmen dessen aussagekräftige Symptomerfassungen durchgeführt hatten. Der Vollständigkeit halber wird in diesen Fällen im Anschluss an die tabellarische Darstellung der Bezug und die Relevanz für die systematische Übersichtsarbeit hergestellt.

Für die gesamte weitere Analyse der Volltexte wurden gegebenenfalls entsprechend auch nur Ausschnitte dieser Studien berücksichtigt. Wurde beispielsweise wie von Tishelman et al. (2010) eine Symptomerfassung zu mehreren Zeitpunkten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung der Erkrankung durchgeführt, so finden in der weiteren Auswertung nur die erfassten Daten mit zeitlicher Nähe zur Diagnosestellung Berücksichtigung. Ebenso wurde verfahren wenn Symptomabfragen von Patienten sowohl in kurablen als auch in inkurablen Situationen publiziert wurden, sodass entsprechend nur die Daten von unheilbar erkrankten Patienten in diesem Ergebnisteil Einschluss fanden.

Tabelle 13: Studienziele der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013)

Autor, Jahr	Studienziel
Chan et al. 2003	“The purpose was to explore whether health education on <b>symptoms</b> of ovarian cancer would aid in early detection, by examining the relationship between symptoms, coping strategies, and timing of presentation in patients with <b>newly diagnosed ovarian cancer.</b> ”
Flam et al. 1988	“The aims of this study were to pinpoint the earliest <b>symptoms</b> and those <b>prompting the patient to seek medical advise</b> [...].”
Mohan et al. 2007	“The main aim of this study was to <b>evaluate the baseline QOL</b> of lung cancer patients [...].”
Nelson et al. 1999	“The present study is an evaluation of the <b>symptoms</b> [...] at the <b>time of seeking medical advice</b> , among women of reproductive age diagnosed with ovarian malignancies.”
Olsen et al. 2007	“To <b>describe symptoms</b> , delay in presentation and reasons for non-presentation among women diagnosed with benign, low malignant potential and <b>malignant ovarian tumors.</b> ”
Shin et al. 2014	“We explored the frequency of <b>panic disorder symptoms</b> and the association of dyspnea with the risk of panic disorder symptoms among <b>patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer.</b> ”
Smith und Anderson 1985	“This study evaluated <b>characteristics of symptoms</b> , their perceived cause, and delay in seeking a diagnosis associated with stage, grade, and histologic features of disease at diagnosis among incident <b>cancer cases of the ovary</b> [...].”
Temel et al. 2007	“The primary aim of our study was to determine the feasibility of <b>early palliative care</b> and longitudinal <b>QOL assessments in patients with advanced NSCLC.</b> ”

Autor, Jahr	Studienziel
Tishelman et al. 2005	“The objective of the current study was to determine whether patterns of <b>symptom intensity</b> were similar to patterns of <b>symptom distress</b> , whether patterns were consistent at different time points, whether patterns varied by subgroups, and whether high symptom intensity was equivalent to distress.”
Tishelman et al. 2010	“We investigated what patients reported as <b>most distressing during the first year following diagnosis</b> and in relation to time to death. [...] how these concerns were assessed by three quality-of-life and symptom questionnaires.”
Webb et al. 2004	“To document <b>symptoms</b> associated with borderline, early and <b>advanced ovarian cancer</b> and identify personal characteristics associated with early versus <b>late diagnosis</b> .”

Während das Ziel der Untersuchung von Chan et al. (2003) vor allem eine Verbesserung der Früherkennung von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen war, so konnten die hierzu erfassten Symptome bei den neu diagnostizierten Patientinnen zum Informationsgewinn der Symptomlast zum Diagnosezeitpunkt genutzt werden. Ebenfalls relevante Daten fanden sich in der retrospektiven Analyse von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom von Flam et al. (1988); analysiert wurden die Symptome, die die Patientinnen dazu bewegt hatten, medizinischen Rat zu suchen. Auch wenn hier ebenfalls keine direkte Symptomerfassung im Sinne der Fragestellung der Dissertation erfolgte, so boten die Symptome zum beschriebenen Zeitpunkt eine Erfassung relevanter Symptomlast des Patienten in direkter zeitlicher Nähe zur Diagnosestellung der fortgeschrittenen bzw. inkurablen Tumorerkrankung.

Mohan et al. (2007) formulierten insgesamt drei Studienziele, wobei allerdings im Rahmen der Fragestellung dieser Dissertation lediglich die Erfassung der Lebensqualität und damit verbunden der Symptomlast von Bedeutung waren. Somit fanden weitere Studienziele und damit verbundene Erfassungen wie beispielsweise die Messung von Lungenfunktionsparametern keine Berücksichtigung in der weiteren Auswertung.

Ebenfalls eine als zeitnah und relevant anzusehende Symptomerfassung boten die publizierten Daten von Nelson et al. (1999), die die Symptomlast zum Zeitpunkt des medizinischen Erstkontakts erfassten und somit als zeitnah zur Diagnosestellung zu sehen waren.

Die retrospektive Untersuchung von Olsen et al. (2007) erfasste die Symptome von Frauen mit Ovarialkarzinom und beschrieb sowohl Gründe, weshalb die Patientinnen einen Arzt aufgesucht hatten, als auch mögliche Ursachen für einen verzögerten Arztkontakt.

Die Vergesellschaftung von Atemnot mit dem Risiko von Panikstörungen sowie die Häufigkeit von Symptomen einer Panikstörung unter Patienten mit einem neu diagnostizierten NSCLC wurde in der Studie von Shin et al. (2014) untersucht und ließ entsprechend einen relevanten Beitrag zur Erforschung der Symptomlast inkurabler Tumorpatienten zum Diagnosezeitpunkt erwarten.

Bei der von Smith und Anderson (1985) durchgeführten Untersuchung lag der Schwerpunkt vor allem auf der Sichtweise und Wahrnehmung von Symptomen durch die Patientinnen und mögliche Ursachen für eine verzögerte Diagnosestellung durch Symptominterpretationen sowie unterschiedliche Empfindung der Ernsthaftigkeit eben dieser. Entsprechend konnten relevante Daten durch die Symptome, welche die Patientinnen zum Arztkontakt geführt hatten, erwartet werden.

Das primäre Studienziel von Temel et al. (2007) war es die Umsetzbarkeit von Frühintegration palliativmedizinischer Versorgung zu ermitteln und eine longitudinale Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einem NSCLC durchzuführen. Die hierbei durchgeführten Symptomerfassungen konnten einen erheblichen Informationsgewinn für diese systematische Übersichtsarbeit leisten.

Obwohl das eigentliche Ziel in der von Tishelman et al. (2005) publizierten Studie die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Symptomintensität und dem damit verbundenen Leid für den Patienten war, lieferte die Symptomabfrage zum Zeitpunkt „T1“ relevante Informationen für die im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit bestehende Fragestellung der Symptomlast zum Diagnosezeitpunkt. Der Zeitpunkt „T1“ wurde definiert als erste Symptomerfassung zeitnah zur Diagnose sowie vor jeglicher Art einer Tumorthherapie und war somit als sehr zeitnah und relevant zu werten. Weitere Symptomerfassungen im Verlauf der Studie und somit zu einem späteren Zeitpunkt, der nicht mehr als zeitnah zur Diagnosestellung zu sehen war, wurden entsprechend nicht berücksichtigt.

Tishelman et al. (2010) untersuchten zudem in einer weiteren Studie, welche Faktoren Patienten im ersten Jahr nach der Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms als größte Beeinträchtigung sahen bzw. was für sie das größte Leid verbunden mit ihrer Erkrankung bedeutete. In diesem Rahmen wurde überprüft, inwiefern drei Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität diese Belastungen erfassten. Die hierbei gewonnenen Daten zum Beginn der Untersuchung erlaubten daher einen Einblick in die Symptome und Belastungen frühzeitig nach Diagnosestellung.

Die Untersuchung von Webb et al. (2004) dokumentierte Symptome, die mit ovariellen Borderline-Tumoren sowie frühen und fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen vergesellschaftet waren sowie soziodemographische Fakten und Verhaltenscharakteristika und deren Assoziation mit einer frühen oder späten Diagnosestellung. Entsprechend war hier die Symptomerfassung der Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen und Patientinnen mit einer späten Diagnosestellung relevant.

### 3.5.2 Studienteilnehmer

Im zweiten Schritt der Volltextanalyse aller eingeschlossenen Studien erfolgte die Untersuchung der jeweiligen Studienteilnehmer. Entsprechende Auszüge aus den Volltexten sind in der folgenden Tabelle dargestellt, wobei von den dort aufgeführten Studienteilnehmern für die weitere Analyse der Volltexte stets nur die zur Fragestellung passenden Patienten berücksichtigt wurden. Auch hier wurden besonders relevante Textstellen durch einen Fettdruck hervorgehoben.

Tabelle 14: Studienteilnehmer der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013)

Autor, Jahr	Studienteilnehmer
Chan et al. 2003	<p>“<b>Newly diagnosed ovarian cancer.</b> [...] Eighty patients [...] completed the study and were included in the data analysis. [...] Patients with <b>recurrent disease</b> at referral and patients with known confusion or judged too ill to participate were <b>excluded.</b>”</p>
Flam et al. 1988	<p>“The symptomatology of <b>ovarian cancer</b> was retrospectively reviewed in 363 patients. [...] Prior to admission, the patients replied to specific questions concerning their initial <b>symptoms</b> and those <b>leading to medical consultation.</b>”</p>

Autor, Jahr	Studienteilnehmer
Mohan et al. 2007	“A total of 101 patients with a histological or cytological diagnosis of <b>lung cancer</b> (small-cell or non-small-cell type) [...].”
Nelson et al. 1999	“There were 152 cases of <b>ovarian cancer</b> in women between the <b>ages of 15 and 40</b> [...].”
Olsen et al. 2007	“Study participants included 457 women who underwent surgery for an <b>ovarian tumor</b> [...] ( <b>244 with invasive cancer</b> , 62 with low malignant potential tumors, and 151 with benign ovarian tumors).”
Shin et al. 2014	“624 patients. [...] The study sample included adult patients who presented for <b>initial consultation</b> [...]. [...] and had a confirmed <b>NSCLC</b> diagnosis.”
Smith und Anderson 1985	“The women included in this study all had <b>recently diagnosed</b> cancer (with 1-3 months) [...]. [...] <b>82</b> were available for evaluation in this study.”
Temel et al. 2007	“Patients were eligible if they had a <b>performance status of 0 to 1</b> and were <b>within 8 weeks of diagnosis of advanced NSCLC</b> . Fifty-one patients were enrolled onto the trial.”
Tishelman et al. 2005	“[...] 400 adults who were recruited consecutively <b>close to the time that they were diagnosed</b> (mean, 31 days; median, 23 days) with primary, inoperable <b>lung carcinoma</b> [...]”
Tishelman et al. 2010	“This study is based on data from 343 patients with <b>inoperable LC</b> consecutively recruited <b>close to diagnosis</b> (median, 25 days; mean, 32 days) [...]. [...] close to diagnosis <b>and before treatment</b> (T1) [...].”
Webb et al. 2004	“We have analyzed the symptoms reported by more than <b>800 women newly diagnosed</b> with borderline or <b>invasive epithelial ovarian cancer</b> to document the most common symptoms <b>at presentation</b> for different stages of disease.”

### 3.5.3 Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung

Um sicher zu gehen, dass die erfassten Symptome auch zeitnah zur Diagnosestellung erfasst wurden und entsprechend auch im Zusammenhang mit der neu diagnostizierten Tumorerkrankung stehen, wurde diese Tatsache hier eingehend geprüft. Obwohl nicht in allen Studien eine konkrete, in Zahlen gefasste Aussage diesbezüglich getroffen wurde, erfolgte nach genauer Abwägung gegebenenfalls dennoch ein Einschluss in die systematische Übersichtsarbeit, sofern die Erfassung als sehr zeitnah zu werten war. Insgesamt wurde bei sieben der 11 Volltreffer ein konkreter Zeitraum benannt, in vier Fällen ließ sich aufgrund des Kontextes erkennen, dass es sich um eine zeitnahe Diagnosestellung gehandelt hat. Für diese vier Studien erfolgt im Anschluss an die tabellarische Darstellung eine kurze Erläuterung.

Tabelle 15: Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013)

Autor, Jahr	Zeitlicher Zusammenhang
Chan et al. 2003	Time ( <b>weeks</b> ) from onset of symptoms to a diagnosis: mean <b>1,87</b> (SD 2,52)
Flam et al. 1988	“The symptomatology of ovarian cancer was retrospectively reviewed [...]. Main reasons for seeking medical advice [...]”  Time from <b>consultation to diagnosis: 80,1% ≤ three months</b> in advanced group
Mohan et al. 2007	Duration of symptoms (months): <b>mean 4</b> (SD 1–12)
Nelson et al. 1999	<b>Presenting symptoms.</b>  Duration of symptoms prior to seeking medical help (Stage III + IV): <b>62% &lt; 3 month; 38% &gt; 3 month</b>
Olsen et al. 2007	“Women were contacted a minimum of three months post-diagnosis (median 12 month). [...] asked which <b>symptoms they had experienced</b> [...]”



Autor, Jahr	Zeitlicher Zusammenhang
Shin et al. 2014	“[...] patients presenting for <b>initial consultation</b> at a thoracic oncology clinic completed a survey of <b>current symptoms</b> , including dyspnea and panic disorder symptoms.”
Smith und Anderson 1985	“The women included in this study all had <b>recently diagnosed cancer (with 1-3 months)</b> [...].” “Patients were <b>interviewed</b> an average of <b>10 weeks after diagnosis.</b> ”
Temel et al. 2007	“Patients were eligible if they had a performance status of 0 to 1 and were <b>within 8 weeks of diagnosis</b> of advanced NSCLC.”
Tishelman et al. 2005	“[...] <b>close to the time that they were diagnosed (mean, 31 days; median, 23 days)</b> with primary, inoperable lung cancer [...].”
Tishelman et al. 2010	“This study is based on data from 343 patients with inoperable LC consecutively <b>recruited close to diagnosis</b> (median, 25 days; <b>mean, 32 days</b> ) [...].”
Webb et al. 2004	“We have analyzed the symptoms reported by more than 800 women <b>newly diagnosed</b> with borderline or invasive epithelial ovarian cancer to document the most common <b>symptoms at presentation</b> for different stages of disease.”  total delay (invasive stage III-IV): <b>72,7% ≤ three months</b>

Flam et al. (1988) untersuchten retrospektiv die Symptome und die Hauptgründe medizinischen Rat einzuholen und gaben hierbei den Zeitraum vom ersten Arztbesuch bis zur Diagnosestellung bei 80,1% der Studienteilnehmer in der Gruppe mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom als "innerhalb von drei Monaten" an. Somit lag bei dieser Studie noch eine zeitnahe Symptomerfassung nach der Diagnosestellung vor.

Ebenfalls retrospektiv erfolgte die Auswertung von Behandlungsunterlagen hinsichtlich der vorliegenden Symptome bei der Vorstellung in verschiedenen Kliniken in der von Nelson et al. (1999) publizierten Untersuchung. Da 62% der Patientinnen in einem

fortgeschrittenen Stadiumangaben, dass die erfassten Symptome kürzer als drei Monate vor dem ersten Arztkontakt und somit der folgenden Diagnosestellung bestanden, kann auch hier zumindest für einen Großteil der Patientinnen von einer zeitnahen Erfassung gesprochen werden.

Die durch Olsen et al. (2007) gewonnenen Daten wurden zwar frühestens nach drei Monaten und im Durchschnitt sogar erst nach 12 Monaten abgefragt, jedoch bezogen sich die Angaben zu den existierenden Symptomen auf den Zeitraum um die Diagnosestellung der Erkrankung und somit waren auch hier die Einschlusskriterien erfüllt.

Zuletzt konnte auch bei der vierten Studie ohne eine konkrete Angabe zum Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und der Symptomerfassung von einer zeitnahen Erfassung ausgegangen werden, da die Studienteilnehmer in der Untersuchung von Shin et al. (2014) bezüglich ihrer aktuellen Symptome bei der Erstvorstellung in der behandelnden Klinik befragt wurden und somit erfahrungsgemäß noch kein längerer Zeitraum seit der Diagnosestellung vergangen war.

#### 3.5.4 Tumorentitäten und Tumorstadien

Im Rahmen dieser Auswertung findet sich eine Darstellung der in den Volltexten benannten Tumorentitäten sowie Tumorstadien. In der nachstehenden Tabelle erfolgte stets die Angabe aller in die jeweilige Untersuchung eingeschlossenen Tumorstadien, allerdings wurden die besonders für die Fragestellung dieser Dissertation relevanten Informationen mittels eines Fettdrucks hervorgehoben. Dies geschah, um das Augenmerk auf die fortgeschrittenen bzw. inkurablen Tumorerkrankungen zu legen, da letztlich entsprechend der Fragestellung nur von dieser selektierten Patientengruppe eine Auswertung der relevanten Symptomerfassung durchgeführt wurde.

Tabelle 16: Tumorentitäten und Tumorstadien der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013)

Autor, Jahr	Tumorentitäten und Tumorstadien
Chan et al. 2003	Ovarian cancer ( <b>37 patients in late stage = FIGO III + IV</b> ; 43 patients in early stage = FIGO stage I + II)
Flam et al. 1988	Ovarian cancer ( <b>190 patients in advanced stages = FIGO IIB-IV</b> ; 172 patients in early stages = FIGO IA-IIA)

Autor, Jahr	Tumorentitäten und Tumorstadien
Mohan et al. 2007	Lung cancer (8,9% SCLC, 91,1% NSCLC: 10,9% Stage II, <b>65,2% Stage III, 23,9% Stage IV</b> )
Nelson et al. 1999	Ovarian cancer ( <b>38,8% in late stage = FIGO III + IV</b> ; 59,95% in early stage = FIGO I + II; 1,3% missing)
Olsen et al. 2007	Ovarian cancer (n=457); <b>advanced (FIGO Stage III-V) invasive cancer (n=150)</b>
Shin et al. 2014	Lung cancer, NSCLC ( <b>52,7% Stage IV; 18,9% Stage III</b> ; 25,2% Stage I + II); 83,4% WHO performance status of 0 or 1
Smith und Anderson 1985	Ovarian cancer ( <b>56,1% late stage</b> ; 43,9% early stage)
Temel et al. 2007	Lung cancer, advanced NSCLC (6% Stage IIIB, 94% Stage IV)
Tishelman et al. 2005	Lung cancer (14% SCLC; 85% NSCLC; 1% missing/ <b>41% Stage IV; 19% Stage IIIB; 9% Stage IIIA</b> ; 8% Stage I + II; 6% unclassified tumor; 17% missing)
Tishelman et al. 2010	Lung cancer (12,5% SCLC; 86,0% NSCLC; 1,5% missing/ <b>40,2% Stage IV; 19,2% Stage IIIB; 8,5% Stage IIIA</b> ; 6,7% Stage I + II; 5,2% unclassified tumor; 20,1% missing)
Webb et al. 2004	Ovarian cancer ( <b>55% advanced disease = stage III + IV</b> ; 27% early stage = stage I + II; 18% borderline ovarian tumor)

Von den insgesamt elf eingeschlossenen Volltexten untersuchten fünf Studien Patienten mit Lungenkarzinomen und sechs Studien Patienten mit Ovarialkarzinomen. Bei genauerer Betrachtung der Untersuchungen von Patienten, die an Lungenkrebs erkrankt sind, zeigt sich des Weiteren noch eine Aufteilung in Studien, die sich ausschließlich mit dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (n=3) und Studien, die sich sowohl mit dem nicht-kleinzelligen als auch dem kleinzelligen Lungenkarzinom (n=2) beschäftigt haben. In nur einer der elf Studien waren ausschließlich inoperable Tumoren eingeschlossen, während

zehn Studien sowohl die Symptome von frühen als auch späten bzw. inkurablen Krankheitsstadien untersuchten.

Tabelle 17: Anzahl der untersuchten Tumorentitäten in den eingeschlossenen Volltexten (bis 2013)

<b>Tumorentität</b>	<b>Anzahl</b>
Lungenkarzinom	n=5
Ovarialkarzinom	n=6

### 3.5.5 Erfassungsinstrumente

In den vorliegenden Volltexten wurden verschiedene Instrumente zur Erfassung und Dokumentation der Symptome genutzt. Eine Darstellung dieser erfolgt in der nachstehenden Tabelle. Sie erhebt allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit aller im Rahmen der Untersuchungen verwendeten Erfassungsinstrumente, sondern stellt ausschließlich die für die Fragestellung dieser Dissertation relevanten Symptomabfragen dar.

Tabelle 18: Erfassungsinstrumente zur Symptomabfrage der eingeschlossenen Volltexte (bis 2013)

<b>Autor, Jahr</b>	<b>Relevante Erfassungsinstrument</b>
Chan et al. 2003	Open questions questionnaire
Flam et al. 1988	“Specific questioning concerning patients symptoms leading to medical consultation”
Mohan et al. 2007	European Organization of Treatment and Research for Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 and the Lung Cancer Module (EORTC QLQ-C30 + LC13 module)
Nelson et al. 1999	Retrospective analysis of medical records

<b>Autor, Jahr</b>	<b>Relevante Erfassungsinstrument</b>
Olsen et al. 2007	“Information was collected using a standard questionnaire [...]. Women were presented with a list of 11 symptoms and asked which symptoms they had experienced, when they started [...]. Women were also able to report symptoms experienced that were not listed.”
Shin et al. 2014	Patient Health Questionnaire (PHQ) with 15-item PHQ panic module; Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung module
Smith und Anderson 1985	Two retrospective pretested, standardized questionnaires
Temel et al. 2007	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung module (FACT-L); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Tishelman et al. 2005	Adapted version of McCorkle and Young Symptom Distress Scale (SDS); Thurstone Scale of Symptom Distress-Lung Cancer (TSSD-LC)
Tishelman et al. 2010	Interview with free listing approach (followed by categorization); EORTC-QLQ-C30 + LC13; Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS); modified Distress Screening Tool (DST)
Webb et al. 2004	Open-ended questionnaire.

Eine Übersicht über die Häufigkeit der jeweils verwendeten Erfassungsinstrumente gibt die folgende Tabelle. Im Anschluss daran erfolgt jeweils eine kurze Erläuterung dieser.

Tabelle 19: Verteilung der Erfassungsinstrumente in den eingeschlossenen Volltexten (bis 2013)

<b>Erfassungsinstrument</b>	<b>Anzahl</b>
Für die Untersuchung entworfener, standardisierter Fragebogen	n=3
Für die Untersuchung entworfener, offener Fragebogen	n=2

EORTC-QLQ-C30 + LC13 module	n=2
FACT-L	n=2
Retrospektive Analyse medizinischer Daten	n=1
PHQ + panic module	n=1
HADS	n=1
Adapted version of McCorkle and Young SDS	n=1
TSSD-LC	n=1
MSAS	n=1
DST	n=1

Der von Chan et al. (2003) verwendete Fragebogen enthielt sieben offene Fragen bezüglich der Ereignisse seit Symptombeginn bis hin zur Diagnose des Ovarialkarzinoms. Hierbei wurden unter anderem die Symptome vor der Diagnosestellung, der zeitliche Verlauf der Symptome, der Zeitpunkt des ersten Arztkontaktes und Informationen zur Anzahl der aufgesuchten Ärzte bis zur Diagnosestellung gesammelt.

Ebenfalls einen Fragebogen zur Erfassung möglicher Symptome des Ovarialkarzinoms wie Bauchumfangvermehrung, abdominelle Schmerzen, gastrointestinale Symptome oder vaginale Blutungen wurde von Flam et al. (1988) verwendet. Die Untersucher unterschieden hierbei zwischen den ersten, vom Patienten festgestellten Symptomen und den Hauptgründen, welche den Patienten letztlich zum Aufsuchen eines Arztes bewogen hatten.

Das von Mohan et al. (2007) sowie Tishelman et al. (2010) verwendete Erfassungsinstrument „European Organization of Treatment and Research for Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30“ (EORTC QLQ-C30) besteht aus insgesamt 30 Items und umfasst hierbei neun Skalen sowie sechs einzelne Items. Mittels dieses häufig im Studienkontext zur Erfassung der Lebensqualität bei Tumorpatienten eingesetzten Fragebogens gelingt hierbei die Erfassung von beispielsweise körperlicher, kognitiver oder emotionaler Funktion, einzelner Symptome wie Müdigkeit, Schmerz oder Atemnot und die

Erfassung der Lebensqualität mittels einer entsprechenden Skala. Alle Ergebnisse der Skalen und der einzelnen Items werden zur weiteren Darstellung und Vergleichbarkeit linear für den Gebrauch in einer Skala von 0-100 umgewandelt, wobei für die fünf Funktionsskalen höhere Werte auch eine bessere Funktion widerspiegeln. Bei den Symptomskalen sowie Symptomitems wiederum bedeuten höhere Werte auch eine ausgeprägtere Symptomatik (Aaronson et al. 1993). Das zusätzlich verwendete "EORTC Lung Cancer Module" (EORTC LC-13 module) beinhaltet zudem weitere 13 Fragen, welche sich auf spezifische Symptome von Patienten mit Lungentumoren und Nebenwirkungen möglicher Tumortherapien beziehen (Bergman et al. 1994).

Die von Nelson et al. (1999) publizierten Symptomerfassungen stammen aus der retrospektiven Analyse von medizinischen Aufzeichnungen aus dem Schwedischen Krebsregister zwischen 1989 und 1991. Im Rahmen dieser Auswertung wurden die Symptome zum Zeitpunkt der Vorstellung aller Patientinnen zwischen 15 und 45 Jahren in insgesamt 46 teilnehmenden Kliniken ausgewertet und in insgesamt fünf Symptomkategorien, wie beispielsweise abdominelle Schmerzen oder Rückenschmerzen, eingeteilt. Die entsprechende Einteilung findet sich in der nachstehenden Tabelle der relevanten Symptomerfassungen.

Olsen et al. (2007) nutzten zur Datenerfassung einen Fragebogen mit elf Symptomen, welche durch einen geschulten Interviewer entweder persönlich oder im Rahmen eines Telefonats abgefragt wurden. Des Weiteren wurden die Patienten befragt, wann die Symptome begonnen hatten, ob und wann sie die Symptome ihrem Arzt mitgeteilt hatten und falls nicht, welche Gründe es hierfür gab. Zudem bestand die Möglichkeit, weitere Symptome zu äußern, welche nicht durch die verwendete Liste im Interview vorgegeben waren.

Bei dem von Shin et al. (2014) verwendeten Patient Health Questionnaire (PHQ) handelt es sich um ein gut validiertes Instrument zur Erkennung und Diagnostik von häufigen psychischen Störungen (Spitzer et al. 1999). Ergänzend hierzu nutzten die Autoren das 15 Items umfassende "PHQ panic module", welches basierend auf Diagnosekriterien des "Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders" (DSM-IV) eine noch bessere Identifizierung von Patienten speziell mit Panikstörungen erlaubt (Osório et al. 2015).

Zur Erfassung der durch Lungenkrebs bedingten Symptome verwendeten sowohl Shin et al. (2014) als auch Temel et al. (2007) das ebenfalls validierte „Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung module" (FACT-L) (Spitzer et al. 1999). Hierbei handelt es sich um einen vom Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 36 Items in den fünf Kategorien

“physical”, “social/family”, “emotional”, “functional well-being” und “lung cancer subscale”. Die Bemessung einzelner Items bzw. Symptome erfolgt jeweils auf einer fünf Punkte Skala von null bis vier und bezieht sich auf das Erleben innerhalb der vorherigen Woche, wobei höhere Punktzahlen eine geringere Symptomintensität bedeuten.

Bei dem zusätzlich von Temel et al. (2007) eingesetzten “Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS) handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung von Angstsymptomen sowie depressiven Symptomen. Es umfasst je sieben Fragen zu den beiden Themengebieten Depression und Angst und diese werden vom Patienten auf einer Skala von null bis vier bewertet. Somit ergibt sich sowohl für die Angstsymptome als auch für die Depressionssymptome ein Punktwert zwischen null und 21, wobei laut den Autoren Punktwerte ab acht bereits als möglicher Hinweis auf das Vorliegen eben dieser Erkrankungen zu werten sind und eine weitere Abklärung erfolgen sollte (Zigmond und Snaith 1983).

Smith und Anderson (1985) nutzten zur retrospektiven Erfassung zuvor getestete, standardisierte Fragebögen, welche von einem geschulten Interviewer mit jedem Studienteilnehmer ausgefüllt wurden. Inhalte der Fragebögen waren unter anderem die Vorerkrankungen der Patientin, familiäre Tumorerkrankungen, Symptome vor der Diagnosestellung oder Symptome die zur Diagnosestellung geführt hatten, sowie soziodemographische Faktoren.

Im Rahmen des von Tishelman et al. (2005) verwendeten „McCorkle and Young Symptom Distress Scale“ (SDS) wird „symptom distress“ definiert als „the degree of discomfort reported by the patient in relation to his/her perception of the symptoms being experienced“ und wird hierbei für insgesamt 13 Symptome wie Müdigkeit, Stimmung, Schmerz, Übelkeit und weitere gemessen (McCorkle und Young 1978). Jedes Symptom wird dabei auf einer Skala von 1 (normal bzw. nicht belastend) bis 5 (stärkste Belastung) angegeben – eine Bewertung  $>3$  definiert ein Symptom als schwer. Insgesamt können 13 bis 65 Punkte erreicht werden, wobei 13–24 Punkte als insgesamt leichte, 25–32 Punkte als moderate und  $\geq 33$  als starke Symptomatik bzw. Belastung gelten. Dieses Erfassungsinstrument fragt also nach den für den Patienten spezifischen Belastungen die die Symptome verursachen. Bei dem zweiten im Rahmen dieser Untersuchung benutzten Instrument „Thurstone Scale of Symptom Distress-Lung Cancer“ (TSSD-LC), welches zuvor von den Autoren für diese Studie entwickelt und getestet wurde, wird ebenfalls über die paarweise Kombination von häufigen Symptomen wie Schmerz, Appetit, Müdigkeit o.



ä. die Belastungsintensität ermittelt, die für den Patienten mit diesen Symptomen verbunden ist (Tishelman et al. 2000).

Das weitere von Tishelman et al. (2010) verwendete Erfassungsinstrument “Memorial Symptom Assessment Scale“ (MSAS) ist ein ebenfalls validiertes Instrument, welches 32 verschiedene physische und psychische Symptome erfasst und entsprechend für jedes dieser Symptome eine Bewertung durch den Patienten bezüglich der Häufigkeit, Intensität und der Beeinträchtigung erlaubt (Portenoy et al. 1994b). Zudem wurde das „modified Distress Screening Tool (DST)“ verwendet, welches in sieben Kategorien insgesamt 41 Items abfragt und für jedes Problem hierbei das Bedürfnis nach Hilfe sowie den Grad der Beeinträchtigung ermittelt.

In der Untersuchung von Webb et al. (2004) wurde ein standardisierter Fragebogen in einem persönlichen Interview ausgefüllt. Die Patientinnen wurden in einer offenen Frage zu denjenigen Symptomen befragt, die zu einem Arztbesuch geführt hatten. Insgesamt konnten die Patientinnen vier Symptome nennen, welche später dann in acht Gruppen wie beispielsweise “gynäkologische Symptome” oder “gastrointestinale Symptome” zusammengefasst wurden. Des Weiteren wurde hinterfragt, wie lange der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem ersten Arztbesuch war, und wieviel Zeit zwischen dem ersten Arztbesuch und der Diagnosestellung vergangen war. Zuletzt wurden einige soziodemographische Informationen gesammelt.

### **3.5.6 Relevante Symptomerfassungen**

Im letzten Schritt der Volltextanalyse wurden die ermittelten Symptomprävalenzen zusammengetragen.

Im Rahmen der vorherigen Auswertungsschritte konnten, insbesondere im Hinblick auf die Studienziele und auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Diagnosestellung und der Symptomerfassung, zwei unterschiedliche Gruppen von Studien herausgestellt werden. Zum einen finden sich Untersuchungen, welche insbesondere „presenting symptoms“ erfassten – also Symptome die vor der Diagnosestellung bestanden und letztlich zum Arztkontakt, einer Behandlung und im Verlaufe dieser zur Diagnosestellung der unheilbaren Erkrankung geführt hatten. Diese Studien zielten vor allem darauf ab, retrospektiv Symptome abzufragen und zu bewerten, um mit den neuen Erkenntnissen zukünftig eine Diagnosestellung zu einem früheren und damit potentiell kurablen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf zu ermöglichen.

Zum anderen konnten Studien identifiziert werden bei denen eine Symptomerfassung erst nach der Diagnosestellung (und der entsprechend anzunehmenden Diagnosemitteilung) der inkurablen Erkrankung erfolgte. Bei dieser Gruppe lag das Ziel der Erfassungen von Symptomen und Belastungen entsprechend vermehrt auf der aktuellen Symptomlast des Patienten im Hinblick auf benötigte Unterstützung und Behandlung.

Um diesem Unterschied Rechnung zu tragen und eine bessere Bewertung der Studienergebnisse zu ermöglichen, wurden daher die relevanten Symptomerfassungen nach den zuvor erläuterten beiden Gruppen unterteilt. Die folgenden Tabellen geben stets die Symptome der Patienten in einem fortgeschrittenem bzw. inkurablen Tumorstadium zeitnah zur Diagnosestellung der inkurablen Erkrankung wieder. Entsprechend beziehen sich die angegebenen prozentualen Häufigkeiten auf diese Patientengruppe. Die Darstellung von Symptomen erfolgt dabei gemäß der Häufigkeit eines Symptoms, beginnend mit dem meist genannten.

Auf die Darstellung der Symptomlast von Patienten in frühen bzw. kurablen Stadien wurde verzichtet.

Tabelle 20: Relevante Symptomerfassungen der eingeschlossenen Volltexte (Symptome vor Diagnosestellung) (bis 2013)

Autor, Jahr	Symptome
Chan et al. 2003	Symptoms prior to the diagnosis (n=37): abdominal pain/discomfort (40,5%), abdominal distension (29,7%), bowel symptoms (24,3%), menstrual symptoms (13,5%), palpable mass (10,8%), urinary symptoms (8,1%), asymptomatic (8,1%)
Flam et al. 1988	Main reasons for seeking medical advice (n=190): abdominal swelling (27,9%), abdominal pain (22,6%), (further) gastro-intestinal symptoms (16,3%), vaginal bleeding or discharge (11,6%), dyspnea and/or back pain (8,9%), fatigue and/or fever (7,4%), dysuria (3,2%), no symptoms (2,1%)

Autor, Jahr	Symptome
Nelson et al. 1999	Presenting symptoms as related to FIGO stages III + IV (n=59): abdominal/back pain (39%), pelvic group (self-detected increased abdominal girth or an abdominal mass) (25%), no symptoms (20%), gynecological – urological symptoms (dysuria, increased vaginal discharge and abnormal vaginal bleeding) (8,5%), general symptoms (dizziness and dyspnea) (6,8%) ( <i>Anmerkung: "Many patients had several presenting symptoms, but only the symptom causing the patient to seek medical help is included."</i> )
Olsen et al. 2007	Symptoms reported (FIGO Stage III/IV, n=150): any symptoms (96,8%), no symptoms (3,2%) abdominal symptoms: swelling (60,0%), pain/pressure (58,1%), lump (14,8%); gynecological symptoms: abnormal bleeding (11,6%), pain on intercourse (6,5%); urinary symptoms (27,1%); gastrointestinal symptoms: gas/nausea/indigestion (43,9%), bowel symptoms (32,3%); chest/respiratory symptoms (20,0%); general symptoms: weight gain (26,5%), general malaise (21,9%), weight loss (13,6%), other (13,6%), lower back pain (5,8%)
Smith und Anderson 1985	Symptoms at diagnosis (distant stage, n=46): yes (60,9%), no (31,1%) Symptoms that convinced patient to seek diagnosis (distant stage, n=41): abdominal pain (37,5%), abdominal swelling (32,5%), fatigue (10,0%), irregular vaginal bleeding (10,0%), urination problems (7,5%), metrorrhagia (2,5%)
Webb et al. 2004	All symptoms reported (invasive stage III-IV, n=447): abdominal symptoms (78,1%): abdominal pain or pressure (42,6%), abdominal swelling or tightening (40,9%), abdominal mass (8,8%); gastrointestinal symptoms (17,9%), general malaise (13,0%), other symptoms (9,8%), gynecological symptoms (9,5%), urinary/bladder symptoms (5,6%)

Im Zeitraum von durchschnittlich ca. zwei Wochen vor der Diagnosestellung bis hin zur durchgeführten Symptomerfassung gaben in der Untersuchung von **Chan et al.** (2003) insgesamt 91,9% (n=37) Frauen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom Symptome an, während lediglich 8,1% Symptome verneinten.

Am häufigsten klagten die Patientinnen über abdominelle Schmerzen beziehungsweise abdominelle Beschwerden (40,5%), ein geblähtes Abdomen (29,7%) und (weitere) intestinale Symptome (24,3%).

Bei der von **Flam et al.** (1988) publizierten Erfassung der Hauptgründe, ärztlichen Rat zu suchen, waren nur 2,1% der 190 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom asymptomatisch und entsprechend klagten 97,9% über Symptome.

Führend waren auch hier vor allem ein geblähtes Abdomen (27,9%), abdominelle Schmerzen (22,6%) und gastrointestinale Symptome (16,3%).

In der von **Nelson et al.** (1999) durchgeführten retrospektiven Analyse medizinischer Daten von 59 Frauen mit Ovarialkarzinomen im reproduktionsfähigen Alter zwischen 15 und 40 Jahren hatten die Patientinnen laut den Autoren mehrere verschiedene Symptome, allerdings wurden nur eben diese eingeschlossen und publiziert, welche die Patientinnen zur Suche nach medizinischem Rat veranlasst hatten.

Insgesamt 80% der Studienteilnehmerinnen mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden klagten demnach über Symptome, wobei abdominelle Schmerzen und Rückenschmerzen (39%) sich als führend zeigten. An zweiter Stelle folgten eine, durch die Patientinnen selbst festgestellte, abdominelle Umfangsvermehrung oder eine selbst festgestellte „abdominelle Masse“ (25%).

150 Studienteilnehmerinnen wurden von **Olsen et al.** (2007) retrospektiv bezüglich ihrer Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ihres fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms befragt und nur 3,2% gaben an keinerlei Symptome verspürt zu haben.

Bei den symptomatischen Patientinnen (96,8%) waren ein geblähtes Abdomen (60%), abdominelle Schmerzen oder ein abdominelles Druckgefühl (58,1%) sowie gastrointestinale Symptome wie beispielsweise Übelkeit und Verdauungsstörungen (43,9%) führend.

Im Rahmen der von **Smith und Anderson** (1985) durchgeführten Untersuchung von Patientinnen mit einem kürzlich diagnostizierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinom gaben von den 46 Studienteilnehmerinnen insgesamt 60,9% an, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Symptome gehabt zu haben während 31,1% zu diesem Zeitpunkt noch asymptomatisch waren.

Bei der weiterführenden Befragung nach den Symptomen, die sie letztlich zur Suche nach einer Diagnose veranlasst hatten, wurde stets nur eine einzige Ursache erfasst. Hierbei waren vor allem abdominelle Schmerzen (37,5%), ein geblähtes Abdomen (32,5%) und Müdigkeit bzw. Erschöpfung (10,0%) führend.

Betrachtet man in der Untersuchung von **Webb et al.** (2004) an über 800 Studienteilnehmerinnen mit zeitnah diagnostizierten Ovarialkarzinomen nur die fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium III und IV, n=447), so gaben nur 4% der Patientinnen an, vor der Diagnosestellung keinerlei Symptome verspürt zu haben.

Besonders häufig nannten die Befragten abdominelle Schmerzen oder ein abdominelles Druckgefühl (78,1%), ein geblähtes Abdomen oder ein abdominelles Engegefühl (42,6%) sowie weitere gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Durchfall und Obstipation) (17,9%).

Tabelle 21: Relevante Symptomerfassungen der eingeschlossenen Volltexte (Symptome nach Diagnosestellung) (bis 2013)

Autor, Jahr	Symptome
Mohan et al. 2007	Patient characteristics at time of work-up (n=101):  shortness of breath (81,2%), weight loss (81,2%), cough (74,3%), chest pain (68,3%), anorexia (63,4%), haemoptysis (28,7%), fever (19,8%)  Mean QOL scores at time of work-up (n=101):  Fatigue (65,9), appetite loss (56,4), pain (54,5), dyspnoea (48,4), financial difficulties (46,0), insomnia (43,5), constipation (27,2), nausea/vomiting (15,2), diarrhoea (11,9)

Autor, Jahr	Symptome
Shin et al. 2014	<p>“Almost half (48,7%) reported experiencing dyspnea during the past week. Approximately 12,3% of the patients endorsed experiencing at least one panic attack in the past four weeks, and 11,2% met screening criteria for panic disorder symptoms. Panic disorder symptoms were more common among patients with dyspnea relative to those without dyspnea (14.7% vs. 7.6%, P=0.004). Panic disorder symptoms were more common among those with major depression symptoms vs. those without major depression symptoms (25.0% vs. 9.1%; P=0.001). Panic disorder symptom status did not vary by disease stage (I/II vs. III/IV) or performance status (0-1 vs. 2+)”</p> <p><i>(Anmerkung: 25,2% der erfassten Patienten befinden sich in einem kurablen Stadium der Erkrankung)</i></p>
Temel et al. 2007	<p>Severity of lung cancer symptoms at baseline (n=50):</p> <p>asymptomatic = score 4, less symptomatic (score = 2-3), most symptomatic = score 0-1</p> <p>shortness of breath: 30% asymptomatic, 50% less symptomatic, 20% most symptomatic; cough (n=49): 34% asymptomatic, 54% less symptomatic, 10% most symptomatic; tightness in chest: 52% asymptomatic, 44% less symptomatic, 4% most symptomatic; difficulty breathing: 24% asymptomatic, 58% less symptomatic, 18% most symptomatic; appetite loss (n=49): 28% asymptomatic, 46% less symptomatic, 24% most symptomatic; weight loss: 50% asymptomatic, 38% less symptomatic, 12% most symptomatic; clear thinking: 36% asymptomatic, 52% less symptomatic, 12% most symptomatic</p> <p>LCS (lung cancer subscale) at baseline (n=49): mean 19,9 (SD: 4,3 / range: 11-28) <i>(Anmerkung: “A score of less than 24 on the LCS is considered symptomatic“)</i></p> <p>HADS at baseline (n=48): anxiety (31%), depression (21%)</p>

Autor, Jahr	Symptome
Tishelman et al. 2005	<p>The relative ranking of symptoms on the dimension “Distress” according to the TSSD-LC (T1 = close to diagnosis and prior to initiation of treatment, n=228):</p> <p>breathing 1,42 / pain 0,65 / fatigue 0,49 / cough 0,05 / bowel -0,07 / insomnia -0,08 / appetite -0,23 / outlook -0,32 / appearance -1,89</p> <p><i>(Anmerkungen: Die Skala reicht von +2,00 bis -2,00 und höhere Werte geben eine größere Belastungsintensität an.)</i></p> <p>Symptom distress scale mean scores (T1, n=228):</p> <p>fatigue 5,1 / breathing 3,6 / outlook 3,4 / cough 3,4 / appetite 3,3 / insomnia 3,2 / pain 2,6 / appearance 2,1 / bowel 2,1 <i>(Anmerkung: Die Skala reicht von 1 bis 5 und höhere Werte geben eine größere Belastungsintensität an.)</i></p>
Tishelman et al. 2010	<p>Patients reporting concerns (T1, n=174):</p> <p>bodily distress (67%), life situation with LC (56%), iatrogenic distress (13%)</p> <p>Patients reporting concerns under dimension “bodily distress” (T1):</p> <p>fatigue and general weakness (26%), pain (19%), other somatic problems (18%), breathing (17%), cough (14%), digestive and GI problems (12%), musculo-skeletal system and balance problems (7%)</p> <p>Patients reporting concerns under dimension “life situation” with LC (T1):</p> <p>outlook (22,5%), limitations in daily life (18%), relationships (9%), insomnia (7%), sickness as a whole (7%), emotional problems (5%), appearance (2,5%), economy (2%), cognitive problems (2%)</p> <p><i>(Anmerkung: Es handelt sich jeweils um ungefähre Zahlen, da bei der Publikation der Ergebnisse eine Darstellung mittels Diagramms und keine absoluten Zahlen gewählt wurden.)</i></p>

Von den insgesamt 101 eingeschlossenen Studienteilnehmern der Untersuchung von **Mohan et al.** (2007), von denen sich zum Zeitpunkt der Symptomabfrage 89,1% in einer fortgeschrittenen bzw. inkurablen Situation befanden, klagten 53,5% über vier oder weniger Symptome und entsprechend 46,5% über mehr als vier Symptome. Die häufigsten Angaben bezogen sich hierbei auf Atemnot (81,2%), Gewichtsverlust (81,2%), Husten (74,3%) und Brustschmerzen (68,3%).

Des Weiteren zeigten sich bei der Erfassung der Lebensqualität die höchsten Punktwerte - und damit die größte Beeinflussung der Lebensqualität - durch Müdigkeit bzw. Erschöpfung (65,9), Appetitlosigkeit (56,4), Schmerzen (54,5) und Atemnot (48,4).

In der von **Shin et al.** (2014) durchgeführten Studie mit besonderem Augenmerk auf die Häufigkeit von Panikattacken und ihre Vergesellschaftung mit Atemnot bei Patienten mit einem neu diagnostizierten NSCLC gaben rund die Hälfte aller teilnehmenden Patienten (48,7%) unabhängig vom Stadium ihres Tumorleidens an, innerhalb der letzten Woche Atemnot gehabt zu haben. 12,3% der Studienteilnehmer hatten zudem innerhalb der letzten vier Wochen mindestens eine Panikattacke erlitten und 11,2% der Patienten erfüllten die Screening Kriterien für Symptome einer Panikattacke.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Studienteilnehmer mit Atemnot ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko hatten, auch Symptome einer Panikattacke zu erleben im Vergleich zu Studienteilnehmern die nicht an Atemnot litten. Außerdem waren Symptome einer Panikattacke häufiger festzustellen, wenn Patienten zudem depressive Symptome aufwiesen. Die Häufigkeit von Panikattacken war unabhängig vom Stadium der Erkrankung (Stadium I/II gegen III/IV) sowie dem "ECOG performance status" (0-1 gegen 2+).

**Temel et al.** (2007) konnten mittels der Lebensqualitätserfassung in ihrer Studie an 51 Patienten mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen und inkurablen NSCLC zeigen, dass mindestens 50% aller Studienteilnehmer bei der Ersterfassung innerhalb von acht Wochen nach der Diagnosestellung unter einem gewissen Grad von Atemnot, Husten, Atemschwierigkeiten, Appetitverlust, Gewichtsverlust oder Konzentrationsschwierigkeiten litten. Die publizierten Daten ermöglichten für die erfassten Symptome jeweils auch eine Unterteilung in die drei Schweregrade "leicht", "mäßig" und "schwer". Hierbei wurden besonders "starke" bzw. "schwere" Symptome vor allem für Atemnot und Appetitverlust



beschrieben. Insgesamt klagten in beiden Fällen über 20% der befragten Patienten über eine besonders schwere Ausprägung dieser beiden Symptome.

Zudem wurde mittels des "Lung cancer subscale", als eine der Unterkategorien des verwendeten Erfassungsinstrument FACT-L, die Symptomlast der Patienten untersucht, wobei eine Punktzahl kleiner als 24 als symptomatisch erachtet wurde. Durchschnittlich erreichten die Studienteilnehmer eine Punktzahl von 19,9 (Standardabweichung: 4,3) und galten somit auch in diesem Erfassungsinstrument als symptomatisch.

Die dritte relevante Erfassung mittels HADS zeigte, dass 31% der Studienteilnehmer Angstsymptome sowie 21% depressive Symptome zum Zeitpunkt der Ersterfassung erlitten.

An 400 Patienten mit einem neu diagnostizierten, inoperablem Lungenkarzinom konnte gezeigt werden, dass die Symptomintensität bzw. Symptommhäufigkeit nicht äquivalent zum Ausmaß der empfundenen Belastungsintensität war (**Tishelman et al.** 2005).

Die drei Symptome, welche die Studienteilnehmer mit der höchsten Belastung verbanden, waren die Atmung betreffende Symptome sowie Schmerzen und Müdigkeit beziehungsweise Leistungsminderung. Gründe hierfür könnten laut den Autoren vor allem sein, dass diese Symptome oftmals von Patienten mit Lungenkarzinomen als die größte Bedrohung angesehen werden und vor allem die Atmung eine gewisse Symbolik des Lebens darstelle, weshalb eine erschwerte bzw. beeinträchtigte Atmung mit großen Belastungen einher gehen könne. Zudem sahen die Autoren auch im Symptom Schmerz eine gewisse symbolische Wirkung im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen, sodass Schmerz von Patienten mit einer schweren Erkrankung oder gar dem Tod assoziiert würde, und somit für den Patienten eine besondere Belastung bedeute.

In einer weiteren Untersuchung durch **Tishelman et al.** (2010) von 343 Studienteilnehmern mit einem neu diagnostizierten, inoperablen Lungentumor wurden die Faktoren beschrieben, die für die Patienten mit der größten Belastungsintensität verbunden waren. Hier beschrieben knapp zwei Drittel der Befragten die körperliche Belastung und rund die Hälfte die neue Lebenssituation mit dem Lungenkarzinom als führend.

Im Rahmen der weitergehenden Differenzierung der körperlichen Belastung zeigten sich vor allem Müdigkeit und generelle Schwäche (26%), Schmerzen (19%), andere somatische Probleme (18%) sowie Beeinträchtigungen der Atmung (17%) als besonders relevant.

Hinsichtlich der Lebenssituation bereiteten die Zukunftsaussichten (22,5%), Einschränkungen im tagtäglichen Leben (18%) sowie Beziehungen zu anderen Menschen (9%) die meisten Sorgen.

### **3.5.7 Zusammenfassung der häufigsten Symptomprävalenzen**

Im Folgenden findet sich eine tabellarische Darstellung der häufigsten Symptomprävalenzen im frühzeitigen Krankheitsverlauf in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Tumorentität sowie mit einer Kennzeichnung ob die Studien auf eine Erfassung von Symptomen vor oder nach Diagnosestellung der inkurablen Erkrankung zielten. Berücksichtigung fand ein Symptom nur dann, wenn es in mindestens zwei Studien erfasst wurde. Die beiden Symptomerfassungen zum Bronchialkarzinom von Tishelman et al. wurden zudem nicht mit dargestellt, da hier keine vergleichbaren Häufigkeiten angegeben wurden, sondern zum einen der Zusammenhang zwischen der Symptomintensität und dem damit verbundenen Leid für den Patienten untersucht wurde und zum anderen Faktoren abgefragt wurden, die von den Patienten im ersten Jahr nach der Diagnosestellung als größte Beeinträchtigung empfunden wurden (Tishelman et al. 2005; Tishelman et al. 2010).

Zudem bieten die beiden Evidenztabelle (siehe Abbildung A2 und Abbildung A3 im Anhang) eine Zusammenfassung aller obigen elf Publikationen bezüglich Tumorentität, Studiengröße, Studiendesign, Studienziel, Erfassungsinstrumenten und ausgewählten Symptomerfassungen.

Tabelle 22: Symptomprävalenzen frühzeitig im inkurablen Erkrankungsverlauf, in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Tumorentität

	Atemnot	Schmerz	Husten	Appetitmangel	Gewichtsverlust	Energielosigkeit	Geblähtes Abdomen
<b>Symptome nach Diagnosestellung</b>							
<b>Lungenkarzinom</b>							
Mohan et al. 2007	81,2%	68,3%	74,3%	63,4	81,2%		
Shin et al. 2014	48,7%		64%	70%			
Temel et al. 2007	70%				50%		
<b>Ovarialkarzinom</b>							
<b>Symptome vor Diagnosestellung</b>							
Chan et al. 2003		40,5%					29,7%
Flam et al. 1988	8,9%	22,6%				7,4%	27,9%
Nelson et al. 1999	6,8%	39%					
Olsen et al. 2007	20%	58,1%			13,6%		60%
Webb et al. 2004		37,5%				10%	32,5%
Smith und Anderson 1985		42,6%					40,9%

	GI-Symptome	Urogenitale Symptome	Menstruelle Symptome	Abdominelle Symptome	Unwohlsein
<b>Symptome vor Diagnosestellung</b>					
<b>Ovarialkarzinom</b>					
Chan et al. 2003	24,3%	8,1%	13,5%	10,8%	
Flam et al. 1988	16,3%	3,2%	11,6%		
Nelson et al. 1999		8,5%		25%	
Olsen et al. 2007	32,3%	27,1%	11,6		21,9%
Webb et al. 2004		7,5%	12,5		
Smith und Anderson 1985	17,9%	5,6%	9,5%	8,8%	13%

In einem Großteil der Symptomerfassungsstudien zu den Entitäten „Lungenkarzinom“ und „Ovarialkarzinom“ fanden sich Prävalenzen zum Symptom „Schmerz“, die mit 68,3% der Patienten mit einem Lungenkarzinom und zwischen 22,6% und 58,1% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom angegeben wurden. Auch das Symptom Atemnot wurde mit 48,7% bis 81,2% deutlich häufiger bei Patienten mit Lungenkarzinom angegeben als bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (6,8% bis 20%).

Weitere Symptome, die in mindestens zwei unterschiedlichen Erfassungen in ihrer Häufigkeit angegeben wurden, waren „Husten“ (64%-74,3%), „Appetitmangel“ (63,4%-70%) und „Gewichtsverlust“ (50%-81,2%), dies bei Patienten mit Lungenkarzinom.

Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom wurden mehr Symptome in gleich mehreren Studien erfasst. Neben den bereits angegebenen Prävalenzen zu Schmerz und Atemnot, zeigten sich hier „ein geblähtes Abdomen“ (27,9%-60%), „gastrointestinale Symptome“ (16,3%-32,3%), „urogenitale Symptome“ (3,2%-27,1%), weitere „abdominelle Symptome“ wie beispielsweise eine abdominelle Umfangsvermehrung (8,8%-25%), „Unwohlsein“ (13%-21,9%), „menstruelle Symptome“ (9,5%-13,5%) und „Energierlosigkeit“ (7,4%-10%) als häufigste Nennungen.

### 3.6 Ergebnisse der eingeschlossenen Volltexte (2013–2020)

Im Folgenden werden alle eingeschlossenen Volltexte der Aktualisierung von 2013 bis 2020 dargestellt. Die Auswertung erfolgt dabei analog zur primären Auswertung in sechs Schritten: 1. Studienziele, 2. Studienteilnehmer, 3. Zeitlicher Zusammenhang zwischen Diagnosestellung und Symptomerfassung, 4. Tumorentitäten und Tumorstadien, 5. Erfassungsinstrumente und 6. Relevante Symptomerfassungen.

#### 3.6.1 Studienziele

Tabelle 23: Studienziele der eingeschlossenen Volltexte (2013–2020)

Autor, Jahr	Studienziel
Hoon et al. 2020	„This is a post-hoc exploratory <b>analysis of the symptom burden</b> and unmet needs identified from RESPECT-Meso participants.“

Autor, Jahr	Studienziel
Kuon et al. 2019	„[...] conducted a prospective, nationwide, multicenter study that <b>evaluated symptom burden and psychosocial needs of patients</b> , who were just <b>faced with the diagnosis of incurable cancer</b> (i.e., before palliative anticancer treatment was started).“
<u>Mendoza et al. 2019</u>	“[...] to (1) <b>assess baseline symptom severity and interference („symptom burden“)</b> in treatment-naïve patients [...]“
Reinke et al. 2016	“The purpose of this pilot study was to <b>assess symptoms within 2 months of diagnosis</b> and the frequency with which clinicians addressed symptoms among a cohort of Veterans (n=20) <b>newly diagnosed with lung cancer</b> . [...] Our goal was to <b>identify patients’ symptoms early after diagnosis</b> of lung cancer [...].”

Bei der von Hoon et al. (2020) publizierten Untersuchung handelt es sich um eine post-hoc Analyse der Symptomlast und von Bedürfnissen der Studienpatienten aus der RESPECT-Meso Studie. Diese ist eine multizentrische, randomisierte Studie zur Untersuchung des Einflusses von frühintegrierter, spezialisierter Palliativversorgung auf die Lebensqualität von Patienten mit einem malignen Pleuramesotheliom (Brims 2019). Bei dieser verhältnismäßig seltenen, aber hoch aggressiven Tumorerkrankung mit einer hohen Symptomlast und einem mittleren Überleben von unter zwölf Monaten, können die hier erfassten Belastungen innerhalb von maximal sechs Wochen nach der Diagnosestellung entsprechend relevante Informationen für diese Übersichtsarbeit bieten (Kindler et al. 2018). Ein kurativer, multimodaler Behandlungsansatz des malignen Pleuramesothelioms ist derzeit nicht verfügbar, weshalb die Therapieziele stets nur eine Verlängerung der Lebenszeit und Verbesserung der Lebensqualität sein können (Neumann et al. 2013). Entsprechend konnte hier auch ohne genaue Kenntnisse der eingeschlossenen Tumorstadien von unheilbar erkrankten Patienten ausgegangen werden.

Die Publikation von Kuon et al. (2019) beinhaltet die Subgruppen-Analyse einer prospektiven, multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft zur Erfassung der Symptomlast sowie von psychosozialen

Bedürfnissen bei Patienten, welche vor kurzem die Diagnose einer inkurablen Erkrankung erhalten hatten, und beschäftigt sich im Rahmen dessen mit Patienten nach der Diagnosestellung einer inkurablen Lungenerkrankung (lokal fortgeschritten oder metastasiert). Entsprechend konnten eine Vielzahl relevanter Erfassungen für diese systematische Übersichtsarbeit erwarten werden.

Die Ziele der Untersuchung von Mendoza et al. (2019) waren insbesondere die Erfassung der Symptomlast um den Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Tumorerkrankung der Lunge bei Patienten ohne bisherige Tumorthherapie sowie die Erfassung von sowohl demographischen Daten als auch krankheitsbezogenen und therapiebezogenen Faktoren und deren Einfluss auf die Symptomlast. Eingeschlossen wurden Patienten in frühen Erkrankungsstadien ebenso wie Patienten in fortgeschrittenen, inkurablen Situationen. Da die Publikation eine Differenzierung der Symptomlast zwischen diesen Kohorten erlaubt, bot auch diese Arbeit einen relevanter Informationsgewinn.

Reinke et al. (2016) erfassten die Symptome von Patienten mit neu diagnostizierten Lungentumoren innerhalb von maximal zwei Monaten nach der Diagnosestellung und nannten hierbei explizit die zeitnahe Symptomerfassung als Ziel der Studie. Auch diese Publikation differenziert zwischen Patienten in frühen sowie in späten, inkurablen Krankheitsstadien und ermöglicht so einen Informationsgewinn zur Symptomlast unheilbar an Krebs erkrankter Patienten zum Diagnosezeitpunkt.

### 3.6.2 Studienteilnehmer

Tabelle 24: Studienteilnehmer der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020)

Autor, Jahr	Studienteilnehmer
Hoon et al. 2020	„Exploratory analysis from <b>174 participants (87 to each arm)</b> [...]. Eligibility for the study included <b>confirmed MPM with diagnosis &lt;6 weeks prior</b> , performance score (PS) 0 or 1, no significant physical or psychological comorbidity.”

Autor, Jahr	Studienteilnehmer
Kuon et al. 2019	„ <b>208 patients</b> completed the survey and were subjected to evaluation. [...] They were enrolled <b>after diagnosis of incurable lung cancer</b> (locally advanced and metastatic) and <b>before the start of any anticancer therapy.</b> “
Mendoza et al. 2019	“ <b>460 patients with lung cancer.</b> [...] Patients were categorized into two groups based on tumor stage: those with early-stage cancer (n = 171, 37%) and those <b>with advanced cancer (n =289, 63%)</b> .“
Reinke et al. 2016	“a cohort of Veterans (n=20) newly diagnosed with <b>lung cancer.</b> ”

### 3.6.3 Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung

Tabelle 25: Zeitlicher Zusammenhang von Diagnosestellung und Symptomerfassung der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020)

Autor, Jahr	Zeitlicher Zusammenhang
Hoon et al. 2020	„Eligibility for the study included confirmed MPM with <b>diagnosis &lt;6 weeks prior</b> [...]“
Kuon et al. 2019	„[...] who were <b>just faced with the diagnosis of incurable cancer (i.e., before palliative anticancer treatment was started).</b> “
Mendoza et al. 2019	“To be included in the analysis, the patient must have completed a <b>MDASI assessment between 30 days prediagnosis and 45 days postdiagnosis.</b> “
Reinke et al. 2016	“The <b>time between initial diagnosis and interview was 1.5 months.</b> [...] We examined baseline data collected from a cohort of patients newly diagnosed with lung cancer <b>within two months</b> of the date of entry to the study.”

Voraussetzung für den Studieneinschluss von Hoon et al. (2020) war die Diagnose eines malignen Pleuramesothelioms innerhalb der letzten sechs Wochen.

Kuon et al. (2019) nennen in der Publikation keinen konkreten Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der inkurablen Erkrankung und der Symptomerfassung, sondern definieren diesen als „nach der Diagnosestellung“ aber „vor der Initialisierung einer palliativen Tumorthherapie“. Entsprechend wurde in diesem Fall Kontakt mit den Autoren der Studie aufgenommen, welche den Zeitraum dann als „in der Regel von <4 Wochen bis zum Therapiestart“ bestätigten. Diese Einschätzung deckt sich zudem mit der konsensbasierten Empfehlung zur Therapie von Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium IV (84,3% der von Kuon et al. eingeschlossenen Patienten) aus der S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ welche formuliert, dass „bei prätherapeutischer Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum eine zeitnahe Entscheidungsfindung (möglichst innerhalb 10 Arbeitstagen nach Diagnosestellung) und -Umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der empfohlenen Therapie) gewährleistet sein sollte“ (S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms 2018).

Der Einschluss in die Untersuchung von Mendoza et al. (2019) erfolgte sofern die Symptomerfassung zwischen 30 Tagen vor und 45 nach der Diagnosestellung stattgefunden hatte.

Reinke et al. (2016) schlossen Patienten nur in ihre Untersuchung ein, sofern der Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und Symptomerfassung maximal zwei Monate betrug. Der durchschnittliche Zeitraum wurde als „1,5 Monate“ angegeben und entspricht somit einer zeitnahen Erfassung.



### 3.6.4 Tumorentitäten und Tumorstadien

Tabelle 26: Tumorentitäten und Tumorstadien der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020)

Autor, Jahr	Tumorentitäten und Tumorstadien
Hoon et al. 2020	Malignant Pleural Mesothelioma (174 participants, 87 in each arm)
Kuon et al. 2019	Lung cancer ( <b>208 patients completed the survey</b> / tumor stage = 15,6% locally advanced, 84,3% metastatic / histology = 72,3% NSCLC, 17,8% SCLC)
Mendoza et al. 2019	Lung cancer ( <b>289 patients, 63% with advanced cancer = stage III-IVA</b> ; 171 patients, 37% with early stage = stage 0 – IIB / 86% NSCLC, 7% SCLC, 7% others)
Reinke et al. 2016	Lung cancer (20 patients, 50% with NSCLC stage 1-2, <b>35% NSCLC stage 3-4</b> , 15% SCLC)

Von den insgesamt vier eingeschlossenen Volltexten untersuchten drei Studien Patienten mit Lungenkarzinomen und eine Studie Patienten mit malignen Pleuramesotheliomen. Bei genauerer Betrachtung der Untersuchungen zu Lungentumoren zeigt sich, dass in allen drei Studien sowohl Patienten mit kleinzelligen als auch mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen erfasst wurden. In eine dieser Studien wurden nur Patienten mit inkurablen Tumoren eingeschlossen, während zwei Studien sich auch mit früheren, potentiell heilbaren Stadien beschäftigten.

Tabelle 27: Anzahl der untersuchten Tumorentitäten in den eingeschlossenen Volltexten (2013-2020)

Tumorentität	Anzahl
Lungenkarzinom	n=3
Malignes Pleuramesotheliom	n=1

### 3.6.5 Erfassungsinstrumente

Tabelle 28: Erfassungsinstrumente zur Symptomabfrage der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020)

<b>Autor, Jahr</b>	<b>Relevante Erfassungsinstrument</b>
Hoon et al. 2020	EORTC QLQ-C30 (173 participants); Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) (86 participants); Sheffield Profile for Assessment and Referral to Care tool (SPARC) (86 participants)
Kuon et al. 2019	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) distress thermometer; The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) General and Lung subscale (FACT-L); Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL-Q); Patient Health Questionnaire (PHQ-4); Supportive Care Needs Survey (SCNS-SF-34-G, modified)
Mendoza et al. 2019	MD Anderson Symptom Inventory (MDASI); Quality of life and functional well-being: four single-item scales (overall QoL, social support, emotional well-being, physical well-being)
Reinke et al. 2016	Symptom Distress Scale (SDS)

Eine Übersicht über die Häufigkeit der jeweils verwendeten Erfassungsinstrumente gibt die folgende Tabelle. Im Anschluss daran erfolgt jeweils eine kurze Erläuterung dieser.

Tabelle 29: Verteilung der Erfassungsinstrumente in den eingeschlossenen Volltexten (2013-2020)

<b>Erfassungsinstrument</b>	<b>Anzahl</b>
EORTC QLQ-C30	n=1
ESAS	n=1

<b>Erfassungsinstrument</b>	<b>Anzahl</b>
SPARC	n=1
NCCN distress thermometer	n=1
FACT-L	n=1
SEIQoL-Q	n=1
PHQ-4	n=1
SCNS-SF-34-G	n=1
MDASI	n=1
Quality of life and functional well-being: four single-item scales	n=1
SDS	n=1

Das von Hoon et al. (2020) Erfassungsinstrumente EORTC QLQ-C30 wird bereits im Kapitel „Erfassungsinstrumente“ der primären Literaturrecherche (bis 2013) erläutert und findet in weiteren Studien Anwendung. Das Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) ist ein ebenfalls validiertes Tool und beinhaltet eine visuelle Analogscala (0-10) zur Bewertung von neun verschiedenen Symptomen zu physischen sowie psychologischen Aspekten (Richardson und Jones 2009). Beim Sheffield Profile for Assessment and Referral to Care tool (SPARC) handelt es sich um ein multidimensionales Screening-Instrument mit 45 Fragen diverser Bereiche wie Kommunikation, physische Symptome, religiöser und spiritueller Belange, Unabhängigkeit u. a. welche mit vier Antwortmöglichkeiten von „not at all“ bis zu „very much“ vom Patienten ausgefüllt werden (Ahmed et al. 2015).

Erläuterungen zum FACT-L und zum PHQ – welche unter anderem von Kuon et al. (2019) genutzt wurden, finden sich ebenfalls im Kapitel „Erfassungsinstrumente“ der primären Literaturrecherche (bis 2013). Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) distress thermometer ist ein Screeninginstrument zur Erfassung psychosozialer Belastungen und besteht aus einer visuellen Analogscala von 0 (keine) bis 10 (maximale) um die Gesamtbelastung innerhalb der letzten sieben Tage zu quantifizieren. Werte >4

bedeuten dass ein Patient auffällig belastet ist und weitergehende Unterstützung benötigt (Mehnert et al. 2006). Beim Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL-Q) nimmt der Proband bezüglich zwölf verschiedener Lebensbereiche (u.a. Familie, Freundschaft, Arbeit/Beruf, seelisches Wohlbefinden u. a.) eine persönliche Wichtung auf einer Likert-Skala mit jeweils fünf Punkten (von „gar nicht wichtig“ zu „extrem wichtig“) vor. In einem zweiten Schritt bewertet der Proband dann seine Zufriedenheit mit jedem dieser Lebensbereiche. Somit kann ein individueller Lebensqualitäts-Index (von 0–100) berechnet werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität widerspiegeln (O’Boyle 1994).

Mit Hilfe des modifizierten Supportive Care Needs Survey (SCNS-SF-34-G) kann die Notwendigkeit von Unterstützung aufgrund der Tumorerkrankung gemessen werden. Für insgesamt 24 Items gibt der Proband hierbei auf einer Skala von 1 bis 5 an, wie notwendig Hilfe zur Bewältigung einzelner Bereiche wie Schmerzen, Hausarbeit, Ungewissheit in Hinblick auf die Zukunft u.a. innerhalb des letzten Monats war (Lehmann et al. 2012). Ab drei Punkten gilt ein Bereich als „unbefriedigtes Bedürfnis“ bzw. weitergehende Unterstützung ist erforderlich.

Bei dem von Mendoza et al. (2019) verwendeten MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) handelt es sich um einen vom Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 13 häufigen, tumorassoziierten Symptomen wie Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Schlafstörungen und anderen, welche auf einer numerischen Skala von 0 („nicht vorhanden“) bis 10 („so schlimm wie nur vorstellbar“) bewertet werden (Cleeland et al. 2000). Zudem geben die Patienten ebenso auf einer numerischen Skala von 0 („keine Beeinträchtigung“) bis 10 („vollständige Beeinträchtigung“) an, wie sehr die Symptome Dinge des täglichen Lebens (unter anderem Bewegung, Arbeit, Beziehung zu Mitmenschen) beeinflussen. Zuletzt erfolgte die Messung der Lebensqualität und des Wohlbefindens mittels vier Single-Item-Skalen zur generellen Lebensqualität, der sozialen Unterstützung, dem emotionalen Wohlbefinden und dem physischen Wohlbefinden. Hinzuweisen ist darauf, dass bei dieser Skala von 0 („so schlecht wie es nur sein kann“) bis 10 („so gut wie es nur sein kann“) ein tiefer Wert einer schlechteren Bewertung durch den Patienten entspricht.

Eine Erläuterung des von Reinke et al. (2016) verwendeten Symptom Distress Scale (SDS) findet sich bereits im Kapitel „Erfassungsinstrumente der primären Literaturrecherche (bis

2013)“, da dieses Instrument ebenso in der Studie von Tishelman et al. (2005) Anwendung findet.

### 3.6.6 Relevante Symptomerfassungen

Tabelle 30: Relevante Symptomerfassungen der eingeschlossenen Volltexte (2013-2020)

Autor, Jahr	Symptome
Hoon et al. 2020	<p><u>Overall QLC-C30</u>: most common symptoms: dyspnea (31%), pain (24%), fatigue (27%) / rated with “quite/very much”: dyspnea (30,6%), fatigue (27%), pain (23,5%)</p> <p><u>ESAS</u>: 97,7% reported at least one symptom and 69,8% reported three or more symptoms / most common symptoms: fatigue (81,4%), dyspnea (73%), pain (52,6%)</p> <p><u>SPARC</u>: median of 9 symptoms (range 0-18) of 22 physical symptoms (most common: dyspnea 87%, fatigue 86%, pain 76%) / psychological symptoms: anxiety (55%), low mood (52%), feeling like “everything is an effort” (49%)</p>
Kuon et al. 2019	<p><u>NCCN Distress Thermometer</u>: mean distress level of 5,4 (SD 2,7), 26,4% “low risk”, 71,6% “at risk” (35,1% score <math>\geq 7</math>)</p> <p><u>FACT-L</u>: mean total score of 86 (SD 21,5) and Trial Outcome Index of 50,5 (SD 14,9) / individual domains: lowest for “functional” or “emotional well-being” and highest for “social well-being” / Cancer subscale: most frequently severe were “difficulty of breathing”, “loss of appetite” and “shortness of breath”</p> <p><u>SEIQoL-Q</u>: average QoL index of 60,7 (SD 17,8), majority rated “physical health”, “psychological well-being”, “family” and “partnership” as the most important life domains</p> <p><u>PHQ-4</u>: mean total score of 4,6 (SD 3,3), 1/3 with a score of 2 (“yellow flag”), anxiety and depression contributed equally; “do you want to receive help in these domains at the moment?": yes (22,1%), no professional support at the moment (71,6%)</p> <p><u>SCNS-SF-34, modified</u>: mean overall 9,1 (SD 8,7); 75,5% reported at</p>

Autor, Jahr	Symptome
	least one unmet supportive care need and 14,9% had a very high number of unmet needs (22-24 out of 24); most listed: “uncertainty about the future”, “lack of energy” and “feeling down or depressed”
Mendoza et al. 2019	<p><u>Mean (SD) severity by tumor stage (advanced cancer n=289):</u>  <u>symptom:</u> pain 3,5 (3,4) / fatigue 3,9 (2,9) / nausea 1,0 (2,2) / disturbed sleep 3,5 (3,2) / distress 3,5 (3,2) / shortness of breath 3,2 (3,2) / difficulty remembering 1,1 (2,2) / lack of appetite 2,1 (2,9) / drowsiness 2,6 (2,9) / dry mouth 1,9 (2,8) / sadness 2,9 (3,1) / numbness of tingling 1,1 (2,2)</p> <p><u>symptom interference:</u> general activity 3,9 (3,3) / mood 3,4 (3,1) / work 4,4 (3,5) / relations 2,2 (2,9) / walking 3,4 (3,4) / enjoyment of life 3,8 (3,4)</p> <p><u>quality of life:</u> overall quality of life 6,3 (2,8) / social support 7,9 (3,1) / emotional well-being 6,5 (2,9) / physical well-being 5,7 (2,9)</p>
Reinke et al. 2016	<p><u>Baseline Patient-reported Symptom Distress Scale, mean (SD) for NSCLC stage 3-4 (n=7):</u> pain 2,9 (0,69) / fatigue 2,7 (1,3) / dyspnea 2,4 (1,3) / nausea 2,1 (1,1) / appetite 2,1 (1,1) / bowel 2,1 (0,90) / cough 2,9 (1,4) / insomnia 2,9 (1,2)</p> <p><i>(Anmerkung: Die Skala reicht von 1 bis 5 und höhere Werte geben eine größere Belastungsintensität an.)</i></p>

Betrachtet man zunächst den EORTC QLQ-C30 in der post-hoc Analyse von **Hoon et al. (2020)** zeigen sich Atemnot (31%), Müdigkeit (27%) und Schmerzen (24%) als die drei häufigsten Symptome bei der zeitnahen Symptomerfassung nach der Diagnosestellung. Ein Großteil dieser Studienteilnehmer bewertete die Intensität hierbei mit „recht stark / sehr stark“. Insgesamt 97,7% aller 86 Patienten, bei denen im Studienarm zu Beginn auch der ESAS abgefragt wurde, gaben mindestens ein Symptom an und 69,8% berichteten von drei oder mehr Symptomen. Führend waren auch hier Müdigkeit (81,4%), Atemnot (73%) sowie Schmerzen (23,5%). Zudem erfolgte für 86 Teilnehmer die Erfassung des SPARC mit im Schnitt neun von 22 möglichen physischen Symptomen. Am häufigsten zeigten sich

hier ebenso Atemnot (87%), Müdigkeit (86%) und Schmerzen (76%). Führend bei psychologischen Symptomen waren Ängste/Sorgen in 55%, geminderte Stimmung in 52% und „alles ist eine Anstrengung“ in 49% der Fälle.

Die von **Kuon et al. (2019)** publizierten Daten bieten aufgrund von insgesamt fünf verwendeten Erfassungsinstrumenten eine Vielzahl an Ergebnissen. Zunächst lässt sich feststellen, dass die psychosoziale Belastung in der untersuchten Patientenkohorte erhöht war. 71,6% der Patienten gaben auf dem NCCN distress thermometer einen Wert  $\geq 4$  an, welcher laut den Autoren eine genauere Evaluierung und ab Werten  $\geq 7$  (35,1%) eine Überweisung zu einem Spezialisten nach sich ziehen sollte.

Der durchschnittliche Wert von 86.0 im FACT-L zeigt zudem die hohe Symptomlast mit einer Einschränkung der Lebensqualität der Probanden. Die größten Einschränkungen waren hier bezüglich „körperlichem Wohlbefinden“ sowie „emotionalem Wohlbefinden“ zu finden. Bei den physischen Symptomen wurden Atembeschwerden, Appetitlosigkeit und Kurzatmigkeit am häufigsten genannt.

Im SEIQoL wurden die Bereiche körperliche Gesundheit, emotionales Wohlbefinden und Familie als am wichtigsten bewertet. Am zufriedensten waren die Patienten mit dem Bereich Familie, während die größte Unzufriedenheit bezüglich körperlicher und emotionaler Gesundheit herrschte.

Die Ergebnisse des PHQ-4 zeigen ebenso ein hohes Maß an psychischer Belastung, denn knapp jeder dritte Studienteilnehmer zeigte Symptome einer relevanten Depression und generalisierten Angststörung. Nur 22,1% aller Patienten wollten zu diesem Zeitpunkt allerdings Hilfe in Anspruch nehmen, während 71,6% hierzu aktuell keine Notwendigkeit sahen.

Zuletzt gaben 75,5% im SCNS-SF-34 mindestens einen Bereich an, indem Bedarf für weitere Unterstützung besteht. 14,9% hatten sogar einen extrem hohen Bedarf an weiterer Unterstützung (22-24 Punkte von 24). Am häufigsten genannt wurden „Unsicherheit zur Zukunft“, „Energierlosigkeit“ und „verminderte Stimmung oder depressive Symptomatik“.

Mendoza et al. (2019) nutzten zur besseren klinischen Interpretierbarkeit der Ergebnisse sogenannte „cutpoints“ um insbesondere Patienten mit mäßigen bis schweren (MDASI  $\geq 5$ ) sowie schweren Symptomen (MDASI  $\geq 7$ ) zu identifizieren. Neben der zuvor tabellarisch dargestellten Schwere der Symptome, bei denen Müdigkeit, Schmerzen,

Schlafstörungen, Distress und Atemnot als relevanteste Symptome der 289 Patienten mit fortgeschrittenen Lungentumoren benannt werden, zeigten die Autoren zudem, dass Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen für nahezu alle Symptomerfassungen signifikant schwerere Symptome aufwiesen als die Gruppe mit frühen Tumorstadien. Auch wenn die Publikation bezüglich der Häufigkeit von Symptomen mit verschiedener Intensität keine Differenzierung zwischen frühen und fortgeschrittenen Tumorstadien erlaubt, so klagten im gesamten Patientenkollektiv über 30% über moderate bis schwere Symptome durch ihre Tumorerkrankung. 21% gaben hierbei einen MDASI  $\geq 7$  bezüglich Müdigkeit und Schlafstörungen an, knapp gefolgt von Distress und Schmerzen.

Innerhalb der Kohorte von sieben Patienten mit einem NSCLC im Stadium 3 oder 4 der Untersuchung von Reinke et al. (2016) waren Schmerzen, Husten und Schlafstörungen gefolgt von Müdigkeit und Atemnot die Symptome mit der höchsten Belastung für die Patienten. Die Publikation erlaubt ebenso keine Differenzierung von Symptommhäufigkeiten zwischen Patienten in früher oder fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, jedoch zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied der Symptome zwischen diesen beiden Kohorten. Zum Zeitpunkt der Symptomerfassung bewerteten 45% aller eingeschlossenen Patienten die Belastung durch die Symptome als „schwer“ (SDS overall symptoms  $\geq 33$ ) und 65% gaben an, dass sie mehrfach innerhalb der letzten Woche unter Schmerzen gelitten hatten. 40% der Studienteilnehmer berichteten regelmäßige oder konstante Atemnot zu haben, und 55% gaben an, die meiste Zeit müde oder erschöpft zu sein.

### **3.6.7 Zusammenfassung der häufigsten Symptome**

Eine tabellarische Aufarbeitung der zuvor dargestellten Ergebnisse in Form von Symptomprävalenzen in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Tumorentitäten, wie es für einen Großteil der Studienergebnisse im Rahmen der ersten Literaturrecherche erfolgt war, ist für die Ergebnisse der Aktualisierung von 2013 bis 2020 nicht sinnvoll umsetzbar. Begründet liegt dies daran, dass die vier hinzugekommenen Untersuchungen sich kaum auf die Erfassung und Publikation von Häufigkeiten bestimmter Symptome in der untersuchten Kohorte fokussiert hatten, sondern das Augenmerk eindeutig auf der Belastung der Patienten durch die Tumorerkrankung bzw. durch einzelne Symptome lag. Eine übersichtliche Darstellung der vier Publikationen bezüglich Tumorentität, Studiengröße, Studiendesign, Studienziel, Erfassungsinstrumenten und ausgewählten



Symptomerfassungen bietet die entsprechende Evidenztabelle (siehe Abbildung A4 im Anhang).

Innerhalb der drei Untersuchungen zu Patienten mit fortgeschrittenen, unheilbaren Lungenkarzinomen wurden im Bereich der physischen Symptome Atembeschwerden (Kurzatmigkeit, Atemnot), Schmerzen, Müdigkeit und Schlafstörungen sowie Appetitlosigkeit häufig genannt. Die publizierten Daten zeigen hierzu eine hohe Symptomlast mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität. Zudem ist die psychosoziale Belastung dieser Patienten deutlich erhöht und ein ernstzunehmender Anteil zeigt relevante Symptome einer Depression oder generalisierten Angststörung. Ebenso konnten die Erfassungen klare Themenbereiche („Unsicherheit zur Zukunft“, „Energielosigkeit“, „verminderte Stimmung oder depressive Symptomatik“ u. a.) herausstellen zu denen die Patienten weitergehende Unterstützung benötigen.

Die an einem malignen Pleuramesotheliom erkrankten Patienten gaben insbesondere Atemnot, Müdigkeit und Schmerzen als häufige und belastende physische Symptome an. Im emotionalen Bereich waren Ängste/Sorgen, eine geminderte Stimmung und das Gefühl, dass „alles eine Anstrengung sei“ meistgeäußerte Probleme.

## 4 Diskussion

### 4.1 Relevante Symptomlast zum Diagnosezeitpunkt

Die Zielsetzung dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, alle publizierten Symptomprävalenzstudien von unheilbar an Krebs erkrankten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose einer inkurablen Tumorerkrankung zu identifizieren und entsprechende Daten zu den physischen Symptomen als auch psychosozialen Belastungen dieser Patienten zu gewinnen. Dadurch soll ein Beitrag sowohl zur Verbesserung der klinischen Versorgung (durch Schärfung des Bewusstseins gegenüber den frühzeitig einsetzenden Belastungen von Patienten mit Krebserkrankungen) als auch zur strukturpolitischen Diskussion um die Ziele einer frühzeitigen Integration palliativmedizinischer Mitbehandlung im onkologischen Behandlungskontext geleistet werden. In der palliativmedizinischen Versorgungsforschung konnten bereits eine Vielzahl sowohl globaler als auch krankheitsentitätsspezifischer Daten gewonnen werden, die die Symptomlast von Palliativpatienten in späten Erkrankungsstadien dokumentieren, und die verdeutlichen, dass nahezu jeder Patient im späteren Erkrankungsverlauf relevante Symptome und Belastungen aufweist (Walsh et al. 2000).

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit mit nur elf verwertbaren Artikeln aus ursprünglich rund 2084 Treffern aus der primären Literaturrecherche bis 2013 sowie nur vier weitere Publikationen aus 995 Treffern aus der Aktualisierung von 2013 bis 2020 zeigt, dass trotz der aktuellen Diskussion um eine möglichst frühzeitige Integration palliativmedizinischer Mitbehandlung bei inkurablen Krebspatienten kaum Informationen zur tatsächlichen Symptomlast zu diesem „frühen“ Zeitpunkt (zum Beispiel ab der Diagnosestellung der Inkurabilität) vorliegen.

Betrachtet man allerdings die wenigen gefundenen Symptomprävalenzstudien, kommt man zu einem ähnlich eindrücklichen Ergebnis wie Untersuchungen zu späteren Krankheitszeitpunkten. Es zeigt sich, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der inkurablen Krebserkrankung eine Vielzahl relevanter Symptome und Belastungen vorliegen. In vier von sechs Studien zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom waren über 90% der Patientinnen symptomatisch bzw. im Umkehrschluss in zwei der aufgeführten Veröffentlichungen nur knapp 3% der Patientinnen symptomfrei. Selbst die niedrigste gefundene Symptomprävalenz bei Patienten mit einem Ovarialkarzinom in den von Smith

und Anderson (1985) publizierten Daten betrug immerhin noch 60,9%. Führendes Symptom hierbei waren abdominale Beschwerden wie Schmerzen, ein geblähtes Abdomen oder gastrointestinale Symptome. Hieraus leitet sich ein relevanter, bereits a priori bestehender, intensivierter Handlungsbedarf für die weitere onkologische und hausärztliche Versorgung als auch für die Einbeziehung palliativmedizinischer Versorgungsstrukturen ab. Ebenso zeigen Symptomerfassungen bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom, dass auch hier bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der inkurablen Erkrankung eine Vielzahl von relevanten Symptomen und Belastungen bestanden. Führend waren hierbei vor allem Schmerz und Atemnot, Husten, Müdigkeit sowie Erschöpfung und Gewichts- bzw. Appetitverlust. Die konkreten Symptomprävalenzen als auch die Breite des Symptompektrums variieren zwischen einzelnen Studien, selbst wenn sie Patienten mit derselben Tumorentität untersuchten. Bei den von Mohan et al. (2007) publizierten Daten gaben zum Beispiel knapp die Hälfte der Teilnehmer vier oder mehr Symptome an. Shin et al. (2014) dokumentierten ebenfalls bei rund 50% innerhalb der letzten Woche vor der Symptomerfassung Atemnot; mehr als jeder Zehnte erlitt eine Panikattacke. Temel et al. (2007) zeigten, dass mindestens 50% der Patienten innerhalb von acht Wochen nach Diagnosestellung an Symptomen und Belastungen in relevantem Ausmaß und Intensität litten. Der durchschnittliche FACT-L Score aller Patienten lag dabei im symptomatischen Bereich. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die psychosoziale Belastung in den untersuchten Patientenkohorten deutlich erhöht war, ein relevanter Anteil der Patienten Symptome einer Depression oder Angststörung zeigte und diesbezüglich weitergehende Unterstützung und Behandlung von Nöten ist. Neben der rein deskriptiven Erfassung von Symptomen und Belastungen wurde in mehreren Studien auch die Frage nach der Beeinflussung der Lebensqualität durch Symptome einen besonderen Stellenwert aufgegriffen. Hier wurde gefragt, welche Symptome für die Patienten mit einer besonders großen Einschränkung bzw. Abnahme von Lebensqualität einhergingen. Diesbezüglich wurden Müdigkeit und Leistungsminderung, Atemnot, Schmerzen, Appetitlosigkeit sowie die neue Lebenssituation mit veränderten Zukunftsaussichten und Einschränkungen im täglichen Alltag als die führenden Faktoren, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führten, empfunden. Insofern ist wichtig heraus zu stellen, dass die subjektiv empfundene Lebensqualität eine andere Aussagekraft hat als die Erfassung reiner Symptomprävalenzen und -intensitäten.

Als dritte Tumorentität konnte eine Studie zum malignen Pleuramesotheliom identifiziert werden. Auch hier gaben mit 97,7% nahezu alle Patienten zum Diagnosezeitpunkt mindestens ein Symptom an und 69,8% berichteten von drei oder mehr Symptomen.

Führende physische Symptome waren Müdigkeit, Atemnot und Schmerzen und im psychosozialen Bereich Ängste/Sorgen, eine geminderte Stimmung und das Gefühl, dass „alles eine Anstrengung ist“.

## 4.2 Gründe für die hohe Ausschlussrate

Sowohl im Rahmen der primären Datenbanksuche als auch im Rahmen der Handsuche bis 2013 zeigte sich eine sehr hohe Ausschlussrate zunächst identifizierter, potentiell relevanter Studien. Von den ursprünglich 2004 Datenbanktreffern des Suchstrings erfüllten nur 21 Untersuchungen die zuvor definierten Ein- sowie Ausschlusskriterien zur weiteren Volltextanalyse (1,0%) und nur vier Symptomerfassungen gingen letztlich in die Auswertung ein. Bei den 80 gefundenen Publikationen der Handsuche verblieben nach entsprechender Durchsicht der Abstracts 25 Treffer zur Volltextbewertung (31,3%), wobei nur sieben Symptomprävalenzstudien analysiert werden konnten.

Zur Aktualisierung der Literaturrecherche von 2013 bis 2020 wurde entsprechend eine Analyse der Verschlagwortung (MeSH-Terms) der eingeschlossenen Treffer bis 2013 durchgeführt sowie überprüft, ob eine Filterung der Datenbankrecherche anhand bestimmter Studiendesigns diese hohe Ausschlussrate senken könnte. Beide Arbeitsschritte erwiesen sich allerdings nicht als probates Mittel um eine Anpassung bzw. Optimierung der Datenbanksuche durchzuführen. Von 995 Datenbanktreffern erfüllten nur 17 Untersuchungen die Ein- sowie Ausschlusskriterien zur weiteren Volltextanalyse (1,7%) und vier Symptomerfassungen gingen in die Auswertung ein. Von 31 gefundenen Publikationen der Aktualisierung der Handsuche wurden elf Treffer bereits 2013 identifiziert. Somit verblieben nach der Durchsicht der Titel und Abstracts lediglich sechs Treffer zur Volltextbewertung (19,4%) jedoch erfüllte keine Studie alle Kriterien zum Einschluss in das Review.

Diese hohen Ausschlussraten resultierten vor allem aus den zumeist unklar angegebenen oder unzutreffend langen Zeiträumen zwischen Diagnosestellung und Symptomerfassung, nicht zur Fragestellung passenden Tumorstadien und der bereits durchgeführten Tumorthherapie.

### 4.2.1 Zeitpunkt der Symptomerfassung

Der häufigste Grund, dass eine zuvor sowohl im Titel als auch im Abstract als möglicherweise relevant eingestufte Arbeit aus dem Suchstring oder der Handsuche nach der Volltextanalyse aus der weiteren Gesamtauswertung verworfen wurde, lag im unklaren

oder zu langen Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und der Symptomerfassung. Diesbezüglich wurde in den Einschlusskriterien formuliert, dass die Symptomerfassung „zeitnah“ nach der Diagnosestellung der inkurablen Tumorerkrankung stattgefunden haben musste. Auf eine exakte Operationalisierung des Begriffes „zeitnah“ und damit auf zeitliche Eingrenzung für alle Untersuchungen wurde in der primären Literaturrecherche bis 2013 verzichtet und stattdessen individuell abgewogen und entsprechend begründet, ob diese Voraussetzung gegeben war. Mittels dieses besonders relevanten Kriteriums sollten bestmöglich nur diejenigen Symptome erfasst werden, welche einerseits in direktem Zusammenhang mit der fortgeschrittenen Tumorerkrankung (und nicht mit tumortherapieassoziierten Belastungen) standen, und andererseits die Bedürfnisse zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfassten. Durch den weiträumigen Ausschluss therapieassoziiertes Belastungen sowie späterer Erkrankungssituationen sollte den versorgungsstrukturellen (palliativmedizinischen) Implikationen der Untersuchung Rechnung getragen werden.

Die enormen Schwierigkeiten solche zeitnahen Symptomerfassungen zu identifizieren, zeigt beispielsweise die Untersuchung von Walling et al. (2015) zur Symptomprävalenz bei Patienten mit Lungenkarzinomen und kolorektalen Tumoren. Obwohl hierbei explizit von neu diagnostizierten Patienten gesprochen wurde, erfolgte die Symptomerfassung der 5422 eingeschlossenen Studienteilnehmern zwischen vier und sechs Monaten nach der Diagnosestellung. Diese sehr differenzierte Symptomerfassung an einer ausgesprochen großen Population hätte ausgezeichnete Daten für die Fragestellung dieser Dissertation liefern können und zeigte, dass je nach Tumorentität zwischen 93% und 98,6% der Patienten mit einem fortgeschrittenen Leiden zum Zeitpunkt der Erfassung symptomatisch waren. Dennoch konnte aus obigen Gründen kein Einschluss in die vorliegende systematische Übersichtsarbeit erfolgen. Besonders beim Bronchialkarzinom zeigt sich, wie wichtig eine zeitnahe Symptomerfassung ist, in Anbetracht der oft bereits weit fortgeschrittenen Erkrankung und nur sehr kurzen Überlebenszeit. Zum Diagnosezeitpunkt weisen bereits 40% aller Patienten Fernmetastasen auf, und die mediane Überlebenszeit liegt auch bei palliativer Chemo- und Strahlentherapie bei lediglich zehn bis zwölf Monaten (S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (2018).

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erreichen, methodisch stringenter vorzugehen und mit den Erfahrungen aus der primären Untersuchung 2013, wurde für die Aktualisierung im Jahr 2020 eine genaue Operationalisierung für diesen Zeitraum gewählt. Entsprechend wurden Studien nur noch eingeschlossen, wenn die

Symptomerfassung innerhalb von maximal vier Wochen vor der Diagnosestellung bis maximal drei Monate nach der Diagnosestellung erfolgt war. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, das Augenmerk verstärkt auf Studien zu richten, die eine Symptomerfassung noch näher zur Diagnose der inkurablen Erkrankung (und damit im palliativmedizinischen Kontext relevantesten Erfassungen) durchgeführt hatten und Studien mit „presenting symptoms“ (welche entsprechend schon deutlich vor der Diagnosestellung bestanden und oftmals der Grund für den ersten Arztkontakt waren) einzugrenzen. Zudem wurde bei fehlenden konkreten Zeiträumen stets Kontakt mit den Autoren der Studien aufgenommen und dieser erfragt. Insgesamt wurde in fünf Fällen eine solche Anfrage an die Autoren gestellt allerdings nur in drei Fällen eine Rückmeldung diesbezüglich erhalten.

#### **4.2.2 Zeitliches Verhältnis von Symptomerfassung und Diagnosezeitpunkt**

Im Rahmen der Volltextauswertung der primären Literaturrecherche 2013 konnten zwei unterschiedliche Gruppen von Studien bezüglich des zeitlichen Verhältnisses von Symptomerfassung und Diagnosezeitpunkt herausgestellt werden. Einerseits fanden sich Studien, welche insbesondere die erläuterten „presenting symptoms“ erfassten. Das Ziel dieser Studien war es vor allem, durch eine retrospektive Symptomabfrage und Symptombewertung neue Erkenntnisse zur Symptomatik verschiedener Krankheitsstadien zu erhalten und möglichst die Früherkennung zu verbessern um zukünftig Patienten bereits in einem früheren, potentiell kurablen Stadium zu diagnostizieren und zu behandeln. Zum anderen fanden sich Studien, bei denen eine Symptomerfassung erst nach der Diagnosestellung (und anzunehmender Diagnosemitteilung) erfolgte. Diese Studien zielten entsprechend auf die Erfassung von Symptomen und Belastungen der aktuellen Symptomlast im Hinblick auf unmittelbar benötigte Unterstützung und Behandlungen, und erscheinen im palliativmedizinischen Kontext sowie bezüglich der Fragestellung dieser systematischen Übersichtsarbeit äußerst relevant. Gemäß dieser Ausführung erscheint eine differenzierte Betrachtung dieser beiden Gruppen sinnvoll, weshalb zur besseren Bewertung der Studienergebnisse die Aufarbeitung von relevanten Symptomerfassungen sowie im Rahmen der Evidenztabellen getrennt voneinander erfolgte und ein Vergleich der Studienergebnisse der verschiedenen Gruppen nur sehr zurückhaltend und kritisch erfolgen sollte.

Zu berücksichtigen ist in diesem Kontext außerdem, dass durch die Mitteilung der Diagnose einer akuten, nicht-heilbaren Tumorerkrankung sowohl weitere Symptome und Belastungen wie beispielsweise posttraumatische Stressreaktionen oder depressive

Symptome entstehen, als auch bestehende Beschwerden und deren Wahrnehmung verändern können (Flatten et al. 2003).

Bei den retrospektiven Symptomabfragen der Studien zum Ovarialkarzinom ist zudem denkbar, dass durch eine teils sehr zeitverzögerte Abfrage von Symptomen (im Rahmen der Untersuchung von Olsen et al. 2007 beispielsweise bis hin zu zwölf Monate) falsche Erinnerungen der Studienteilnehmer das Studienergebnis verfälschen und somit eine Recall-Bias vorliegen könnte.

#### **4.2.3 Vorliegen fortgeschrittener und inkurabler Situationen**

Die zweithäufigste Ursache, weshalb im Sinne der Fragestellung durchgeführte Untersuchungen nach der Volltextauswertung aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden lag darin, dass nicht alle eingeschlossenen Patienten sich in einer inkurablen bzw. metastasierten Situation befanden oder anhand der Texte keine genaue Differenzierung nach den entsprechenden Tumorstadien möglich war. Im Zweifelsfalle konnte eine solche Studie nicht in die Gesamtauswertung einfließen.

Kaum befassten die Untersuchungen sich mit explizit inkurablen, aber erst kürzlich diagnostizierten Patienten. Oftmals erfüllten nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten die, im Rahmen der Fragestellung dieser Dissertation formulierten, Einschlusskriterien. Somit wurden oftmals die Daten nicht einzeln erfasst oder nicht getrennt veröffentlicht. Exemplarisch hierfür zeigt sich die Arbeit „Pain as an Early Symptom in Cancer“ von Vuorinen (1993), die bei 378 unselektierten Tumorpatienten innerhalb von null bis sechs Monaten Schmerz und weitere Symptome erfasste und entsprechend im Volltext einen relevanten Informationsgewinn erwarten ließ. Bei der weiteren Durchsicht zeigte sich allerdings, dass Tumoren mit schlechter Prognose unterrepräsentiert waren und nur knapp 21% der eingeschlossenen Patienten sich in einer sicher inkurablen Situation befanden sowie die weiteren Symptomerfassungen dieser Untergruppe nicht getrennt veröffentlicht wurden. Daher musste auch diese Untersuchung von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden.

#### **4.2.4 Durchgeführte Tumortherapien**

Untersuchungen, bei denen ein Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Symptomerfassung bereits eine Tumortherapie erhielten oder diese sogar bereits abgeschlossen hatten, bildeten den dritthäufigsten Grund für den Ausschluss von der weiteren Analyse.

Die teils erheblichen Nebenwirkungen verschiedener Ansätze der Krebstherapie wie z. B. die medikamentöse Tumorthherapie oder die Strahlentherapie sind in den entsprechenden Tumortherapiestudien gut dokumentiert. So klagten beispielsweise in einer Studie von Ballatori et al. (2007) insgesamt 34% der eingeschlossenen Studienteilnehmer über Erbrechen sowie 62% über Übelkeit nachdem sie ein Cisplatin-haltiges Chemotherapeutikum erhalten hatten. 90% dieser beschriebenen Patienten gaben hierbei zudem an, dass Übelkeit und Erbrechen einen Einfluss auf ihr tägliches Leben haben.

Diese Ausführungen machen deutlich, dass die in die engere Auswahl gekommenen Studien nur dann in die Gesamtauswertung eingeschlossen werden konnten, wenn klar zu erkennen war, dass vor der Symptomerfassung keine Tumorthherapie stattgefunden hatte. Nur in diesem Fall war es möglich, die gefundenen Symptome in einen direkten Zusammenhang mit der fortgeschrittenen, inkurablen Tumorerkrankung zu bringen und nicht möglicherweise eine Verfälschung durch die Nebenwirkungen der Therapie zu erhalten. „Quality of life in newly diagnosed cancer patients“ von Rustoen et al. (1999) ist eine hierfür beispielhafte Studie, die trotz der expliziten Zielsetzung der Lebensqualitätserfassung ausgeschlossen werden musste, da sie zwar einen Großteil der Patienten noch zeitnah zur Diagnosestellung erfasste, allerdings hatten bereits mindestens 39% der Studienteilnehmer bei der Symptomabfrage eine Tumorthherapie in Form von Radiotherapie, Chemotherapie oder Hormontherapie erhalten.

### **4.3 Limitationen dieser systematischen Übersichtsarbeit**

Neben den oben genannten inhaltlichen Aspekten, die zu einer hohen Quote an verworfenen Abstracts (und letztlich auch Volltexten) führten, weist diese systematische Übersichtsarbeit trotz sorgfältiger Planung sowie Durchführung eine Reihe methodischer Limitation auf.

#### **4.3.1 Verwendeter Suchstring und Datenbank**

Obwohl der verwendete Suchstring äußerst sorgfältig und mit freundlicher Unterstützung durch das Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen sowie mit Mitgliedern der Systematic Review Unit (Prof. Dr. T. Friede, PD Dr. S. Straube) entwickelt und festgelegt wurde, ist es denkbar dass potentiell relevante Symptomprävalenzstudien von diesem Suchstring nicht detektiert wurden, zum Beispiel wenn entsprechende Schlagwörter / MeshTerms im Titel oder Abstract nicht genannt waren. In der Konsequenz konnten diese Publikationen nicht in die Auswertung einfließen.



Die Tatsache, dass in der primären Suche bis 2013 von den letztlich elf eingeschlossenen Volltexten nur vier aus der Datenbanksuche stammen und sieben Treffer händisch identifiziert wurden, könnte ein Hinweis auf die sehr schwierige Detektion relevanter Studien mittels des Suchstrings in der Datenbanksuche sein. Die Handsuche kann dieses Defizit aufgrund ihres unstrukturierten Ansatzes nur teilweise kompensieren, auch wenn die Handsuche sich bei diesem Thema als erfolgreich erwies.

Die systematische Literaturrecherche wurde ausschließlich in der elektronischen Datenbank MEDLINE durchgeführt. Auf die Verwendung weiterer Datenbanken wurde aufgrund der weiten Verbreitung und Anerkennung dieser, sowie des großen erhaltenen Datensatzes (bis 2013: n=2004 und 2013-2020: n=995), verzichtet.

#### **4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Im Rahmen der sehr spezifisch formulierten Fragestellung war es notwendig, enge Ein- sowie Ausschlusskriterien zu definieren. Möglicherweise könnte auch dieses Vorgehen potentiell relevante Volltexte von der weiteren Auswertung ferngehalten haben. Einen großen Einfluss hatte in diesem Zusammenhang, dass die im onkologischen Behandlungskontext durchgeführten Symptomerfassungen parallel zur Tumorthherapie (mit dem Ziel, tumortherapiebedingter Belastungen zu erfassen) ausgeschlossen wurden. Dies lag darin begründet, dass im Kontext onkologischer Therapiestudien zumeist studien- und tumortherapiefähige Patienten in gutem Allgemeinzustand eingeschlossen werden und geschlussfolgert werden muss, dass physische Symptome und psychosoziale Belastungen von unheilbar erkrankten und bereits kompromittierten (ggf. auch älteren) Krebspatienten im Sinne eines Selektionsbias zum Diagnosezeitpunkt nicht repräsentativ erfasst werden (Hempenius et al. 2013; Schandelmaier et al. 2015).

Die gewonnenen Erkenntnisse beziehen sich lediglich auf erwachsene Patienten mit Krebserkrankungen. Untersuchungen an pädiatrisch-onkologische Patienten wurden von vorneherein ausgeschlossen. Ebenso wurden keinerlei Publikationen zu Patienten mit hämatologischen Neoplasien eingeschlossen.

Des Weiteren ist zu nennen, dass nur englischsprachige Publikationen sowohl in der Datenbank- als auch in der Handsuche Berücksichtigung fanden.

#### **4.3.3 Tumorentitäten und Volltextanzahl**

Trotz der Vielzahl potenziell frühzeitig belastender Krebserkrankungen wurden im Rahmen der formulierten Fragestellung lediglich Symptomprävalenzstudien zu den drei

Tumorentitäten Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom und malignes Pleuramesotheliom gefunden. Entsprechend sind die für diese Entitäten, aber auch für onkologische Gesamtkollektive gewonnenen Erkenntnisse nicht vorbehaltlos auf unheilbar erkrankte Patienten mit anderen Tumoren zu übertragen. Für eine möglichst maßgeschneiderte palliativmedizinische Mitbehandlung bedarf es weiterer Daten.

Bankhead et al. (2005) beschreiben in einer Übersichtsarbeit zur Symptomatik bei der Diagnosestellung eines Ovarialkarzinoms die Konsequenzen als „katastrophal“ sofern die Erkrankung erst in einem späten Stadium erkannt wird und schlussfolgern entsprechend, dass die Symptomatik weiter erforscht und verstanden werden muss, um sowohl seitens der betroffenen Frauen einen früheren Arztkontakt anzustreben als auch seitens der behandelnden Ärzte eine schnellere Diagnose zu stellen und so ein besseres und früheres therapeutisches Vorgehen zu ermöglichen. Begründet sehen die Autoren diese Aussage in einem geringen 5-Jahres-Überleben bei erst spät diagnostizierten Tumoren sowie sehr unspezifischen und für die Patienten zunächst oftmals als normal wahrgenommene Veränderungen ihres Körpers, wie sie im Rahmen von Schwangerschaft, Menopause, zunehmendem Lebensalter oder ähnlichem auftreten können (Fitch et al. 2002). Das RKI gibt das 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Deutschland über alle Stadien mit etwa 43% an (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2019), bedingt durch eine oftmals erst späte Diagnosestellung: 76% der Patientinnen werden erst im Stadium III/IV diagnostiziert. Vergleichend hierzu liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland aus gleicher Quelle für Frauen bezogen auf alle bösartigen Neubildungen einschließlich der Lymphome und Leukämien bei 65%. Diese spät diagnostizierten, belastungsträchtigen Erkrankungssituationen könnten eine Erklärung bieten, warum im vorliegenden Review so häufig Publikationen mit Patientinnen mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen gefunden wurden. Bezüglich den publizierten Daten von Nelson et al. (1999) sei an dieser Stelle auf das stark eingegrenzte Patientenkollektiv ausschließlich im reproduktionsfähigen Alter zwischen 15 und 40 Jahren hingewiesen, weshalb diese Symptomerfassung nicht vorbehaltlos auf jüngere oder ältere Patientinnen zu übertragen ist.

Bezüglich der Häufigkeit an Symptomprävalenzstudien bei Patienten mit Lungentumoren kann schon allein die Häufigkeit dieser Krebserkrankung als eine plausible Erklärung herangezogen werden. Prognosen für das Jahr 2020 rechnen mit 36.460 bösartigen Neuerkrankungen der Lunge bei Männern und 25.920 bei Frauen, was je nach Geschlecht einem Anteil von rund 13,6% bzw. 10,7% bezogen auf alle Krebsneuerkrankungen im Jahr

2018 entspricht (Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2019). Hinzu kommt, dass es sich hierbei mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 15% bei Männern und 21% bei Frauen ebenfalls um eine prognostisch äußerst ungünstige Erkrankung handelt. Des Weiteren konnten Degner und Sloan (1995) zeigen und damit vorherige Untersuchungen bestätigen, dass die Messung von „symptom distress“, also dem mit Symptomen verbundenem Leid für den Patienten, ein signifikanter Prädiktor für das Überleben bei Patienten mit Lungenkrebs ist und so der Symptomerfassung noch eine weitere, prognostische Bedeutung hinzukommt. Nicht zuletzt hat auch die Tatsache, dass mehrere Studien eine höhere Prävalenz an Symptomen und Belastungen bei Patienten mit Lungenkrebs im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebsarten aufzeigen konnten, den Fokus auf diese Tumorentität gerichtet, was einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Anzahl der gefundenen Symptomerfassungen im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit gehabt haben dürfte (Cooley 2000).

Neben den nur drei vertretenen Tumorentitäten ist zudem die gesamte Datenlage mit insgesamt nur 15 relevanten Volltexten relativ gering, so dass die getroffenen übergeordneten Aussagen zur Symptomlast und den Belastungen von Krebspatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Inkurabilität nur schwach belastbar sind.

#### **4.3.4 Unabhängige Reviewer**

Alle 2004 Treffer der Datenbank Suche wurden zunächst durch den Autor dieser Dissertation als auch im Anschluss durch eine mit dieser Methodik erfahrenen Doktorandin der Klinik für Palliativmedizin der Universitätsmedizin Göttingen anhand des Titels und Abstracts geprüft und kategorisiert. Ebenso wurde für alle 995 Treffer der Aktualisierung im Jahr 2020 durch einen zweiten Reviewer vorgegangen. Im Anschluss daran wurden diese Ergebnisse ausgetauscht und kritisch geprüft. Entsprechend erfolgten diesbezüglich zwei unabhängige Sichtungen aller Treffer der MEDLINE Suche, wie es methodisch für eine systematische Übersichtsarbeit zu fordern ist. Eine ebenfalls durch zwei Reviewer durchgeführte Durchsicht aller Volltexte sowie der Treffer der Handsuche war aufgrund fehlender personeller Ressourcen hingegen nicht umsetzbar.

#### **4.3.5 Symptomerfassungsinstrumente**

Bei denen im Rahmen der Symptomerfassung genutzten Erfassungsinstrumenten handelt es sich bei rund der Hälfte um validierte Tools wie beispielsweise PHQ und FACT-L (Cella

et al. 1995; Spitzer et al. 1999). Ebenso wurden in einigen Publikationen allerdings auch für die Untersuchung entworfene, standardisierte oder offene, nicht-validierte Fragebögen sowie retrospektive Datenanalysen genutzt. In der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (2020)“ lautet diesbezüglich die konsensbasierte Empfehlung:

„Bei einer nicht heilbaren Krebserkrankung sollte die Erfassung der Bedürfnisse sowie der Belastungen und der Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen mit Hilfe von validierten multidimensionalen Erfassungsinstrumenten erfolgen.“

Da nur rund die Hälfte aller identifizierten Symptomerfassungen mittels validierter, multidimensionaler Erfassungsinstrumente durchgeführt wurden, ist die Aussagekraft entsprechend limitiert.

#### **4.3.6 Unklarer genauer Zeitpunkt der Symptomerfassung**

Im Rahmen der primären Literaturrecherche bis 2013 konnte insgesamt bei sieben der elf Volltexte ein konkreter Zeitraum benannt werden, welcher zwischen der Diagnosestellung der inkurablen Krebserkrankung und der publizierten Symptomerfassung verstrichen war. In vier Fällen wurde solch ein konkreter Zeitraum nicht benannt und die dennoch offenbar zeitnahe Symptomerfassung wurde für jeden Fall anhand weiterer Kriterien begründet. Beispielhaft zeigt sich dies an der Untersuchung von Shin et al. (2014), bei der die Symptomerfassungen bei der Planung der weiteren Tumorthherapie erfolgten, und entsprechend davon ausgegangen werden kann, dass dieser Zeitraum als „noch zeitnah“ zu werten ist. Ohne eine explizite (sondern nur mit einer impliziten) Benennung des Erfassungszeitraumes bleibt jedoch eine gewisse Unsicherheit über die korrekte Zuordnung. Diese Unsicherheit wurde für die Aktualisierung im Jahr 2020 ausgeräumt indem bei unklaren Zeiträumen stets eine Kontaktaufnahme mit dem Autor der Untersuchung erfolgte.

#### **4.4 Bedarf weiterer klinischer Forschung**

In der Einleitung wurden diverse, kontrollierte Studien der vergangenen Jahre aufgeführt, die den Vorteil einer frühzeitigen palliativmedizinischen Mitbehandlung bei inkurabel an Krebs erkrankten Patienten belegen. Vor diesem Hintergrund konnten die im Rahmen des Reviews identifizierten Untersuchungen belegen, dass ein Großteil dieser Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Inkurabilität unter relevanten Symptomen und

Belastungen leidet. Trotz der klinischen (und auch epidemiologischen) Relevanz dieser Problematik frühzeitiger, erkrankungsbedingter Belastungen ist die aktuelle Studienlage hierzu – auch nach einer Aktualisierung für die Jahre 2013 bis 2020 - sehr gering; es liegen kaum Daten zur Symptomlast dieser Patienten zum frühen Zeitpunkt vor. Dieses Wissen um Symptome und Belastungen ist unabdinglich für die Abschätzung des Bedarfes, für eine zu diesem Zeitpunkt bereits konsequente Behandlung der belastenden Symptome und der ggf. erforderlichen konkreten palliativmedizinischen Versorgungsstrukturen. Hierfür wäre zum Beispiel ein strukturiertes Screening und eine Miterfassung palliativmedizinisch relevanter Aspekte mittels des validierten minimalen Dokumentationssystems (MIDOS) zur Selbsterfassung der Symptomlast bei Palliativpatienten sehr zeitnah nach der Diagnosestellung beispielsweise durch den behandelnden Onkologen oder Hausarzt sinnvoll (Radbruch et al. 2000), wie es auch im psychoonkologischen Kontext bereits etabliert ist (S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten 2014). Durch die Erfassung konkreter Symptome wie beispielsweise Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitmangel oder Depressivität sowie durch das Abfragen des Befindens mittels des MIDOS, könnte so eine niederschwellige, schnell durchführbare und umgehend therapeutisch relevante Einschätzung der Notwendigkeit einer (palliativmedizinischen) Symptombehandlung erfolgen. Zudem wären anhand der Symptomerfassung eine Entscheidung zur Intensität der weiteren palliativen Mitbehandlung sowie eine konkrete Symptombehandlung möglich.

Auf die Sinnhaftigkeit entitätsspezifischer Symptomerfassungen (über die hier gefundenen Studien zu Ovarial- und Bronchialkarzinom sowie zum malignen Pleuramesotheliom hinaus) wurde oben bereits eingegangen.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Die Anzahl der im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit identifizierten Studien zur Symptomlast unheilbar erkrankter Tumorpatienten zum Diagnosezeitpunkt ist gering. Die gefundenen Artikel beziehen sich zudem in expliziter Weise nur auf drei verschiedene Tumorentitäten (Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom und Pleuramesotheliom). Die 15 ausgewerteten Symptomprävalenzstudien zeigen, dass ein Großteil der untersuchten Patienten physische Symptome und psychosoziale Belastungen aufwies, so dass neben der hausärztlichen Versorgung und onkologischen Behandlung von einem frühzeitig vorhandenen Bedarf an interdisziplinärer Zusammenarbeit und palliativmedizinischer Mitbehandlung ausgegangen werden kann. Entsprechend der Leitlinienempfehlung soll

jeder von einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Betroffene Zugang zu allgemeiner Palliativversorgung erhalten, und die involvierten Ärzte sollen palliativmedizinische Bedürfnisse erfassen, palliativen Handlungsbedarf erkennen und ggf. eine spezialisierte Palliativversorgung einleiten (S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (2020)). Insbesondere den Hausärzten kommt in diesem Rahmen eine übergeordnete Rolle zu, da sie nicht nur zumeist die palliativmedizinische Ersterhebung des Patienten durchführen, sondern oftmals (und insbesondere im ländlichen Raum) der Hauptansprechpartner für den Patienten sind und die Weichen für weitere Behandlungen und eine mögliche spezialisierte Palliativmedizin stellen. Neben der Kommunikation und Therapiezielfindung unterstreicht die Leitlinie sowohl die Symptomkontrolle als auch die Koordination der Behandlung mit möglicher Einbeziehung von Palliativmedizinern. Gründe für die Inanspruchnahme spezialisierter Palliativversorgung (ambulant oder stationär) können u. a. eine komplexe Belastungssituation, eine erschwerte Symptomkontrolle, pflegerische Versorgung, psychosoziale Unterstützung oder die Notwendigkeit einer dauerhaften Erreichbarkeit für Krisensituationen sein.

Neben der in der Leitlinie geforderten strukturellen Stärkung der Hausärzte hat die weitere palliativmedizinische Integration auch Einzug in die Erhebungsbögen für onkologische Zentren im Rahmen der Zertifizierung durch die Deutsche Krebsgesellschaft gefunden und setzt dort u. a. ein Screening auf palliativmedizinischen Unterstützungsbedarf in der onkologischen Regelversorgung und die Teilnahme eines Palliativmediziners an der Tumorkonferenz voraus um neben der Behandlung und Symptomkontrolle durch den behandelnden Onkologen die Patientenversorgung interdisziplinär weiter zu verbessern (Deutsche Krebsgesellschaft 2020).

Konkret lässt sich festhalten, dass bei Patienten mit Lungenkarzinom vor allem Atemnot, Husten, Schmerz, Gewichtsverlust und Appetitmangel erfasst wurden.

Bei Patientinnen mit Ovariakarzinom wurden ein geblähtes Abdomen, Schmerzen, gastrointestinale Symptome und urogenitale Symptome am häufigsten erfasst.

Bei Patienten mit einem malignen Pleuramesotheliom wurden Müdigkeit, Atemnot und Schmerzen sowie im psychosozialen Bereich Ängste/Sorgen, eine depressive Stimmung und das Gefühl, dass „alles eine Anstrengung ist“, am häufigsten genannt.

Allerdings bedarf es weiterer und konkreter klinischer Forschung, um die Bedürfnisse und Behandlungsansätze für diese spezielle Patientengruppe zu ermitteln, besser zu verstehen und entsprechend professionell handeln zu können. Konkret könnte dies beispielsweise die strukturierte Symptomerfassung für weitere, häufig anzutreffende Tumorentitäten oder der Abgleich der erfassten Symptomprävalenzen mit dem damit verbundenen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten sein.

Weitere Daten sind aus der mittlerweile abgeschlossenen, prospektiven multizentrischen Studie der Deutschen Krebsgesellschaft zur Erfassung von Symptomen und Belastungen bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer inkurablen Erkrankung zu erwarten. Entsprechende erste Subgruppenanalysen wurden hierzu bereits veröffentlicht (Alt-Epping et al. 2016a; Kuon et al. 2019).

## 5 Zusammenfassung

Obwohl die frühzeitige palliativmedizinische Mitbehandlung in der Onkologie im klinischen und strukturpolitischen Kontext zunehmend und explizit gefordert wird und Interventionsstudien den positiven Effekt dieses Ansatzes auf diverse Lebensqualitätsparameter und den weiteren Erkrankungsverlauf insgesamt bestätigen konnten, adressieren Symptomprävalenzstudien vor allem Symptome und Belastungen von Patienten mit Krebs im späteren Erkrankungsverlauf. Um die Symptomlast zum Zeitpunkt der Diagnose einer unheilbaren Krebserkrankung und damit zum Zeitpunkt dieses avisierten, frühzeitigen palliativmedizinischen Erstkontaktes bzw. die dazu gehörige Studiensituation zu erfassen, sollten in dieser systematischen Übersichtsarbeit Symptomprävalenzstudien von unheilbar erkrankten Krebspatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung identifiziert und im Sinne eines Systematic Reviews ausgewertet werden.

Mittels eines gemeinsam mit dem Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen sowie Mitgliedern der Systematic Review Unit entwickelten Suchstrings konnten dabei in einer primären Literaturrecherche im Jahr 2013 (für den Zeitraum 1969-2013) in der medizinischen Datenbank MEDLINE insgesamt 2004 Publikationen durch zwei unabhängige Reviewer sowie im Rahmen einer anschließenden händischen Suche weitere 80 Publikationen zu Erstdiagnosesituationen metastasierter bzw. inkurabler solider Tumorerkrankungen detektiert und entsprechend zuvor definierter Ein- sowie Ausschlusskriterien ausgewertet werden. Bei insgesamt 49 Artikeln konnte ein relevanter Informationsgewinn zur Fragestellung erwartet werden, weshalb sich für diese eine Auswertung der Volltexte anschloss und letztlich elf Treffer die Auswahl- und Zielkriterien, wie etwa eine zeitnah durchgeführte Symptomerfassung nach der Diagnosestellung oder keine bisher durchgeführte Tumortherapie, erfüllten. Eine Aktualisierung der Literaturrecherche für die Jahre 2013 bis 2020 nach obiger Methodik ergab in der medizinischen Datenbank MEDLINE 995 Publikationen sowie im Rahmen der Handsuche weitere 31 Publikationen. Hiervon erfüllten letztlich vier weiterer Treffer alle Kriterien. Die Gründe für die hohe Ausschlussrate lagen vor allem in einem unklaren bzw. zu langen Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und der Symptomerfassung, teils unklaren Tumorstadien bzw. keine Möglichkeit der Differenzierung dieser und bereits durchgeführten Tumortherapien, welche aufgrund teils erheblicher Nebenwirkungen den



Rückschluss auf die Ursache bestimmter Symptome durch die Krebserkrankung oder die Tumorthherapie verzehrt hätten.

Daran anschließend wurden diese 15 Volltexte anhand ihrer formulierten Studienziele, der Studienteilnehmer, dem zeitlichen Zusammenhang zwischen der Diagnosestellung und der Symptomerfassung, der Tumorentitäten und Tumorstadien, den verwendeten Erfassungsinstrumenten und der relevanten Symptomerfassung aufbereitet. In die Auswertung gingen dabei sechs Artikel zum Ovarialkarzinom, acht Artikel zum Lungenkarzinom und ein Artikel zum Pleuramesotheliom ein. Rund die Hälfte der Symptomprävalenzstudien nutzte dabei validierte Tools wie beispielsweise PHQ und FACT-L, während die andere Hälfte für die Untersuchungen entworfene, standardisierte oder offene, nicht-validierte Fragebögen sowie retrospektive Datenanalysen verwendete.

Diese systematische Übersichtsarbeit konnte dabei zeigen, dass trotz der aktuellen Diskussion um Frühintegration von Palliativmedizin bei inkurablen Krebspatienten kaum Informationen zur Symptomlast zu diesem Zeitpunkt vorliegen. Dennoch zeigen die gefundenen Untersuchungen, dass sowohl ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen mit einem inkurablen Ovarialkarzinom als auch der Patienten mit einem inkurablen Bronchialkarzinom oder Pleuramesotheliom schon bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ihrer inkurablen Erkrankung symptomatisch und belastet waren, und eine Vielzahl von relevanten Symptomen sowie Einschränkungen bestanden. Führende Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom waren „Atemnot“ (48,7%-84%), „Husten“ (64%-85%), „Schmerz“ (62%-68,3%), „Gewichtsverlust“ (50%-81,2%) und „Appetitmangel“ (55%-70%). Ebenso war die psychosoziale Belastung bei diesen Patienten deutlich erhöht und rund ein Drittel zeigte Symptome einer Depression oder Angststörung mit weiterführendem Bedarf an Unterstützung und Behandlung. Patientinnen mit Ovarialkarzinom gaben am häufigsten ein „geblähtes Abdomen“ (27,9%-60%), „Schmerz“ (22,6%-58,1%), „gastrointestinale Symptome“ (16,3%-32,3%), „urogenitale Symptome“ (3,2%-27,1%), weitere „abdominelle Symptome“ wie beispielsweise eine abdominelle Umfangsvermehrung (8,8%-25%), „Unwohlsein“ (13%-21,9%), „Atemnot“ (6,8%-20%), „menstruelle Symptome“ (9,5%-13,5%) und „Energierlosigkeit“ (7,4%-10%) an. 97,7% aller untersuchten Patienten mit einem Pleuramesotheliom zeigten sich symptomatisch – führend waren hier Müdigkeit (27%-86%), Atemnot (31%-87%) und Schmerzen (24%-76%).

Entsprechend können diese Erkenntnisse um das Vorliegen von relevanten Symptomen sowie Bedürfnissen als eine Grundlage für die Bedarfsermittlung an palliativer

Mitbehandlung und damit für eine optimierte Behandlung und Symptomkontrolle dieser Patientengruppe genutzt werden.

## 6 Anhang

HOPE ©2016 MIDOS M Basisbogennr:	
<p>Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,            Sie kennen Ihre Situation selber am besten. Darum bitten wir Sie, diesen Bogen sorgfältig auszufüllen und die Aussagen so anzukreuzen, wie Sie sie im Augenblick bei sich wahrnehmen.</p> <p>Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!</p>	<p><b>1. Name</b></p> <p><b>13. Datum</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>
M1. Bitte kreuzen Sie an, wie <b>stark</b> heute Ihre <b>Beschwerden</b> sind.	
<b>Schmerz</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Schmerzen
<b>Übelkeit</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Übelkeit
<b>Erbrechen</b>	<input type="checkbox"/> kein <input type="checkbox"/> leichtes <input type="checkbox"/> mittleres <input type="checkbox"/> starkes Erbrechen
<b>Luftnot</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Luftnot
<b>Verstopfung</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Verstopfung
<b>Schwäche</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Schwäche
<b>Appetitmangel</b>	<input type="checkbox"/> kein <input type="checkbox"/> leichter <input type="checkbox"/> mittlerer <input type="checkbox"/> starker Appetitmangel
<b>Müdigkeit</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Müdigkeit
<b>Depressivität</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Depressivität
<b>Angst</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke Angst
<b>Andere:</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke
<b>Andere:</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leichte <input type="checkbox"/> mittlere <input type="checkbox"/> starke
M2. Bitte kreuzen Sie an, wie Sie sich heute <b>fühlen</b> :	
<b>Befinden</b>	<input type="checkbox"/> sehr schlecht <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> sehr gut
M3. Bemerkungen:	
M4. Selbsterfassung <b>nicht möglich</b> wegen:	
<input type="checkbox"/> Sprachproblemen <input type="checkbox"/> Schwäche <input type="checkbox"/> Kognitiven Störungen <input type="checkbox"/> Patient lehnt ab <input type="checkbox"/> keine Zeit	

Abbildung A1: MIDOS Fragebogen (Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von CLARA - Clinical Analysis, Research and Application)

Author	Title	Year	Entity	Sample size	Study design	Primary objective	Assessment tools	Selected findings
Chan et al.	Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer	2003	Ovarial-Ca	80	Open ended questionnaire study	To explore whether health education on symptoms would aid in early detection by examining the relationship between symptoms, coping strategies and timing of presentation	Open questions questionnaire	91,1% of the patients were symptomatic, most frequent: 40,5% abdominal pain/discomfort, 29,7% abdominal distension, 24,3% bowel symptoms
Flem et al.	Symptomatology of ovarian cancer	1988	Ovarial-Ca	363	Retrospective questioning	To pinpoint the earliest symptoms and those prompting the patient to seek medical advice	Specific questioning concerning patients symptoms leading to medical consultation	97,9% were symptomatic, most frequent: 27,9% abdominal swelling, 22,6% abdominal pain, 16,3% gastrointestinal symptoms
Nelson et al.	Ovarian cancer in young women in Sweden, 1989-1991	1999	Ovarial-Ca	152	Retrospective data from hospital notes	To evaluate the symptoms and gynecological status at the time of seeking medical advice	Retrospective analysis of medical records	80% were symptomatic, most frequent: 39% abdominal/back pain, 25% self detected increased abdominal girth/mass, 8,5% gynecological/urological symptoms
Olsen et al.	Comparison of symptoms and presentation of women with benign, low malignant potential and invasive ovarian tumors	2007	Ovarial-Ca (244 invasive cancer)	457	Retrospective, cross-sectional comparative study	To describe symptoms, delay in presentation and reasons for non-presentation	standard questionnaire	96,8% were symptomatic, most frequent: 60% abdominal swelling, 58,1% abdominal pain/pressure, 14,8% lump
Smith und Anderson	The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary	1985	Ovarial-Ca	82	Retrospective, standardised questionnaires	To evaluate characteristics of symptoms, their perceived cause and delay in seeking a diagnosis	retrospective pretested, standardized questionnaires	60,9% were symptomatic, most frequent: 37,5% abdominal pain, 32,5% abdominal swelling, 10% fatigue
Webb et al.	Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer	2004	Ovarial-Ca	800	Part of a case-control study	To document symptoms and to identify personal characteristics associated with early versus late diagnosis	Open-ended questionnaire	96% were symptomatic; most frequent: 42,6% abdominal pain/pressure, 40,9% abdominal swelling/tightening, 17,9% gastrointestinal symptoms

Abbildung A2: Evidenztabelle zur Volltextauswertung (Symptome vor Diagnosestellung) (bis 2013)

Author	Title	Year	Entity	Sample size	Study design	Primary objective	Assessment tools	Selected findings
Mohan et al.	Quality of life in lung cancer patients: impact of baseline clinical profile and respiratory status	2007	NSCLC / SCLC	101	Prospective, cross-sectional study	To evaluate the baseline QOL of lung cancer patients and observe its association with various clinical parameters and overall respiratory status	EORTC QLQ-C30 + LC13	46,5% had four or more symptoms, most frequent: 81,2% shortness of breath, 81,2% weight loss, 74,3% cough, highest impact on QoL; fatigue, appetite loss and pain
Shin et al.	Dyspnea and panic among patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer	2014	NSCLC	624	Prospective, secondary analysis of of baseline survey data	To explore the frequency of panic disorder symptoms and the association of dyspnea with the risk of panic disorder symptoms	PHQ with 15 item panic module; FACT-L	48,7% experienced dyspnea during the past week before assessment, 12,3% had at least one panic attack in the last four weeks, panic disorder symptoms were more common among patients with dyspnea
Temel et al.	Phase II study: Integrated palliative care in newly diagnosed advanced non-small-cell lung cancer patients	2007	NSCLC	51	Prospective, clinical phase II study	To determine the feasibility of early palliative care and longitudinal QOL assessments	FACT-L; HAAS	At least 50% were symptomatic, most frequent: 70% shortness of breath, 64% cough, 50% weight loss; mean LCS scale: 19.9; HAAS: 31% anxiety, 21% depression
Tishelman et al.	Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity	2005	NSCLC / SCLC	400	Prospective, longitudinal study	To determine whether patterns of symptom intensity were similar to patterns of symptom distress, whether patterns were consistent at different time points, whether patterns varied by subgroups, and whether high symptom intensity was equivalent to distress	SDS; TSSD-LC	The dimension of symptom intensity and the dimension of symptom distress were not equivalent; breathing, pain and fatigue were associated with the most distress
Tishelman et al.	Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? A mixed-methods analysis	2010	NSCLC / SCLC	343	Prospective, longitudinal study	To investigate what patients reported as most distressing during the first year following diagnosis and in relation to time to death and how these concerns were assessed by three quality-of-life and symptom questionnaires	EORTC-QLQ-C30 + LC13; MSAS; DST	Reporting concerns: 67% bodily distress, (26% fatigue and general weakness, 19% pain, 18% other somatic problems) and 56% life situation with lung cancer (22,5% outlook, 18% limitations in daily life, 9% relationships)

Abbildung A3: Evidenztabelle zur Volltextauswertung (Symptome nach Diagnosestellung) (bis 2013)

Author	Title	Year	Entity	Sample size	Study design	Primary objective	Assessment tools	Selected findings
Hoon et al.	Symptom Burden and Unmet Needs in MPM: Exploratory Analyses From the RESPECT-Meso Study	2020	Malignant pleural mesothelioma	174 (84)	post-hoc exploratory analysis of RESPECT-Meso (multicenter randomized group-controlled trial)	To analyse the symptom burden and unmet needs from RESPECT-Meso participants	EORTC QLQ-C30; ESAS; SPARC	97.7% reported at least one symptom and 69.8% reported three or more, most common: 81.4% fatigue, 73% dyspnea, 52.6% pain; median of 9 (of 22) physical symptoms; most psychological symptoms: 55% anxiety, 52% low mood, 49% feeling like „everything is an effort“
Kuon et al.	Symptoms and Needs of Patients with Advanced Lung Cancer: Early Prevalence Assessment	2019	NSCLC / SCLC	208	subgroup analysis of a prospective, multicenter study	To evaluate symptom burden and psychosocial needs of patients who were just faced with the diagnosis of incurable cancer	NCCN distress thermometer; FACT-L; SEQOL-Q; PHQ-4; SCNS-SF-34-6 modified	71.6% „at risk“ and 35.1% „high risk“ for severe psychological distress; high symptom burden in FACT-L; lowest scores for „functional“ or „emotional well-being“; „physical health“, „psychological well-being“, „family“ and „partnership“ are most important life domains; 1/3 had „yellow flags“ for anxiety or depression; 75.5% reported at least one unmet supportive care need and 14.9% had a very high number of unmet needs (22-24 out of 24)
Mendoza et al.	Assessment of baseline symptom burden in treatment-naïve patients with lung cancer: an observational study	2019	NSCLC / SCLC	460 (298 advanced cancer)	Retrospective analysis of routinely collected data at initial intake	To assess baseline symptom severity and interference („symptom burden“) in treatment-naïve patients	MDASI; Quality of life and functional well-being: four single-item scales	Most severe symptoms: fatigue, pain, disturbed sleep, distress, shortness of breath; over 30% of all patients (early and advanced cancer) had moderate to severe symptoms (fatigue, disturbed sleep, distress and pain)
Reinke et al.	Management of Outpatients Newly Diagnosed With Lung Cancer	2016	NSCLC / SCLC	20 (7 advanced cancer)	Prospective, longitudinal study	To assess symptoms within 2 months of diagnosis and the frequency with which clinicians addressed symptoms among a cohort of veterans (n=20) newly diagnosed with lung cancer	SDS	Highest symptom distress for pain, fatigue, dyspnea, nausea, appetite, bowel, cough, insomnia; 45% of all patients (early and advanced cancer) had severe overall symptoms, 65% experienced pain in the last week, 40% dyspnea and 55% fatigue

Abbildung A4: Evidenztabelle zur Volltextauswertung (2013-2020)

## 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
- Ahmed N, Hughes P, Winslow M, Bath PA, Collins K, Noble B (2015): A Pilot Randomized Controlled Trial of a Holistic Needs Assessment Questionnaire in a Supportive and Palliative Care Service. *J Pain Symptom Manage* 50, 587–598
- Alsirafy SA, Abd El-Aal HH, Farag DE, Radwan RH, El-Sherief WA, Fawzy R (2016): High Symptom Burden Among Patients With Newly Diagnosed Incurable Cancer in a Developing Country. *J Pain Symptom Manage* 51, e1–e5
- Alt-Epping B, Nauck F (2010): Tumorspezifische Therapien und ihr Einsatz in der Palliativmedizin. *Schmerz* 24, 633–641
- Alt-Epping B, Seidel W, Vogt J, Mehnert A, Thomas M, van Oorschot B, Wolff H, Schliephake H, Canis M, Dröge LH, et al. (2016): Symptoms and Needs of Head and Neck Cancer Patients at Diagnosis of Incurability - Prevalences, Clinical Implications, and Feasibility of a Prospective Longitudinal Multicenter Cohort Study. *Oncol Res Treat* 39, 186–191
- Alt-Epping B, Haas A-L, Jansky M, Nauck F (2018): Symptomlinderung durch Tumortherapie?: Eine systematische Übersicht über onkologische Therapiestudien. *Schmerz* 32, 90–98
- Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Betti M, Sarti S, Soru G, Cruciani G, Di Maio M, Andrea B, Deuson RR (2007): The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 15, 179–185
- Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J (2005): Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 112, 857–865
- Bausewein C, Booth S, Gysels M, Kühnbach R, Haberland B, Higginson IJ (2010): Understanding breathlessness: cross-sectional comparison of symptom burden and palliative care needs in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *J Palliat Med* 13, 1109–1118
- Bernaert K, Pardon K, Van den Block L, Devroey D, De Laat M, Geboes K, Surmont V, Deliëns L, Cohen J (2016): Palliative care needs at different phases in the illness trajectory: a survey study in patients with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 25, 534–543
- Bekelman DB, Rumsfeld JS, Havranek EP, Yamashita TE, Hutt E, Gottlieb SH, Dy SM, Kutner JS (2009): Symptom burden, depression, and spiritual well-being: a comparison of heart failure and advanced cancer patients. *J Gen Intern Med* 24, 592–598

- 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. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 30A, 635–642
- Brims F; G Samal ; Lawrie, Iain ; Marshall, Laura ; Fogg, Carole ; Qi, Cathy ; Creech, Lorraine ; Holtom, Nicola ; Killick, Stephanie ; Yung, Bernard ; Cooper, David ; Stadon, Louise ; Cook, Peter ; Fuller, Elizabeth ; Walther, Julie ; Plunkett, Claire ; Bates, Andrew ; Mackinlay, Carolyn ; Tandon, Anil ; Maskell, Nicholas A; Forbes, Karen ; Rahman, Najib M; Gerry, Stephen ; Chauhan, Anoop J (2019): Early specialist palliative care on quality of life for malignant pleural mesothelioma: a randomised controlled trial. *Thorax* 74, 354–361
- Bubis LD, Davis L, Mahar A, Barbera L, Li Q, Moody L, Karanicolas P, Sutradhar R, Coburn NG (2018): Symptom Burden in the First Year After Cancer Diagnosis: An Analysis of Patient-Reported Outcomes. *J Clin Oncol* 36, 1103–1111
- Buchanan D, Milroy R, Baker L, Thompson AM, Levack PA (2010): Perceptions of anxiety in lung cancer patients and their support network. *Support Care Cancer* 18, 29–36
- 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
- Chaiviboontham S (2011): Recruitment and retention challenges in research of palliative care in patients with advanced cancer. *Prog Palliat Care* 19, 185–188
- Chan YM, Ng TY, Lee PWH, Ngan HYS, Wong LC (2003): Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 90, 651–656
- Chen S-C, Yu W-P, Chu T-L, Hung H-C, Tsai M-C, Liao C-T (2010): Prevalence and Correlates of Supportive Care Needs in Oral Cancer Patients With and Without Anxiety During the Diagnostic Period: *Cancer Nurs* 33, 280–289
- Cheung WY, Le LW, Zimmermann C (2009): Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Support Care Cancer* 17, 1223–1230
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, Engstrom MC (2000): Assessing symptom distress in cancer patients: The M. D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 89, 1634–1646
- Cooley ME (2000): Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. *J Pain Symptom Manage* 19, 137–153
- 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



- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (2005): Was ist Palliativmedizin?;  
[https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Was\\_ist\\_Palliativmedizin\\_Definitionen\\_Radbruch\\_Nauck\\_Sabatowski..pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Was_ist_Palliativmedizin_Definitionen_Radbruch_Nauck_Sabatowski..pdf); abgerufen am 30.11.2020.
- Deutsche Krebsgesellschaft (2020): Erhebungsbogen für Onkologische Zentren;  
<https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>; abgerufen am: 12.12.2020.
- Dhingra L, Barrett M, Knotkova H, Chen J, Riggs A, Lee B, Hiney B, McCarthy M, Portenoy R (2018): Symptom Distress Among Diverse Patients Referred for Community-Based Palliative Care: Sociodemographic and Medical Correlates. *J Pain Symptom Manage* 55, 290–296
- Dobratz MC (2003): Issues and Dilemmas in Conducting Research with Vulnerable Home Hospice Participants. *J Nurs Scholarsh* 35, 371–376
- Donaldson G, McCorkle R, Georgiadou F, Benoliel JQ (1986): Distress, Dependency, and Threat in Newly Diagnosed Cancer and Heart Disease Patients. *Multivar Behav Res* 21, 267–298
- Donnelly S, Walsh D (1995): The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 22, 67–72
- Fitch M, Deane K, Howell D, Gray RE (2002): Women’s experiences with ovarian cancer: reflections on being diagnosed. *Can Oncol Nurs J* 12, 152–168
- Flam F, Einhorn N, Sjövall K (1988): Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 27, 53–57
- Flatten G, Jünger S, Gunkel S, Singh J, Petzold E (2003): Traumatische und psychosoziale Belastungen bei Patienten mit akuter Tumorerkrankung. *Psychother Psychosom Med Psychol* 53, 191–201
- Fodeh SJ, Lazenby M, Bai M, Ercolano E, Murphy T, McCorkle R (2013): Functional impairments as symptoms in the symptom cluster analysis of patients newly diagnosed with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 46, 500–510
- Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, Antes G, Meffert C, Xander C, Stock S, Mueller D, Schwarzer G, Becker G (2017): Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 357, j2925
- Gandhi A, Roy S, Thakar A, Sharma A, Mohanti B (2014): Symptom burden and quality of life in advanced head and neck cancer patients: AIIMS study of 100 patients. *Indian J Palliat Care* 20, 189
- Gießelmann K (2018): Studienevidenz: Alte Menschen unterrepräsentiert. *Dtsch Arztebl* 115(10), A-434

- Giroux Leprieur E, Labrune S, Giraud V, Gendry T, Cobarzan D, Chinet T (2012): Delay Between the Initial Symptoms, the Diagnosis and the Onset of Specific Treatment in Elderly Patients With Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 13, 363–368
- Given B, Given C, Azzouz F, Stommel M (2001): Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs Res* 50, 222–232
- Gnass I, Krutter S, Elsner F, Osterbrink J (2016): Methodische Herausforderungen bei der Rekrutierung vulnerabler Patienten. *Z Für Palliativmedizin* 17, 38–43
- Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH (2000): Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 89, 2068–2075
- Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG (2004): Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 291, 2705–2712
- Hanna EY, Mendoza TR, Rosenthal DI, Gunn GB, Sehra P, Yucel E, Cleeland CS (2015): The symptom burden of treatment-naive patients with head and neck cancer: Symptoms in Treatment-Naive Patients With HNC. *Cancer* 121, 766–773
- Harding R, Selman L, Agupio G, Dinat N, Downing J, Gwyther L, Mashao T, Mmoledi K, Sebuyira LM, Ikin B, Higginson IJ (2011): The prevalence and burden of symptoms amongst cancer patients attending palliative care in two African countries. *Eur J Cancer* 47, 51–56
- Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich H-C, Villalobos M, Thomas M, Hartmann M (2017): Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD011129
- Hempenius L, Slaets JPJ, Boelens MAM, van Asselt DZB, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL (2013): Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: Solutions to the problems. *J Geriatr Oncol* 4, 26–31
- Herold G (Hrsg.): *Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Gerd Herold, Köln 2018
- Higgins J, Thomas J: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.1, 2020; <https://training.cochrane.org/handbook/current>; abgerufen am 04.12.2020
- Hoon SN, Lawrie I, Qi C, Rahman N, Maskell N, Forbes K, Gerry S, Monterosso L, Chauhan A, Brims FJH (2020): Symptom Burden and Unmet Needs in MPM: Exploratory Analyses From the RESPECT-Meso Study. *J Palliat Care* 14, 825859720948975
- Hopwood P, Stephens RJ (2000): Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 18, 893–903

- Igoe BA (1997): Symptoms attributed to ovarian cancer by women with the disease. *Nurse Pract* 22, 122, 127–128, 130
- Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A (2013): Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 81, 288–293
- Jacobs JM, Shaffer KM, Nipp RD, Fishbein JN, MacDonald J, El-Jawahri A, Pirl WF, Jackson VA, Park ER, Temel JS, Greer JA (2017): Distress is Interdependent in Patients and Caregivers with Newly Diagnosed Incurable Cancers. *Ann Behav Med* 51, 519–531
- Jones JM, Cohen SR, Zimmermann C, Rodin G (2010): Quality of life and symptom burden in cancer patients admitted to an acute palliative care unit. *J Palliat Care* 26, 94–102
- Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, Brunelli C, Caraceni A, Cervantes A, Currow DC, et al. (2018): Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* 19, e588–e653
- Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, Dionne-Odom JN, Ernecoff NC, Hanmer J, Hoydich ZP, Ikejiani DZ, Klein-Fedyshin M, Zimmermann C, et al. (2016): Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316, 2104–2114
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, Jones CM, Miettinen M, Pass H, Rimmer A, et al. (2018): Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 36, 1343–1373
- Koldjeski D, Kirkpatrick MK, Swanson M, Everett L, Brown S (2003): Ovarian cancer: early symptom patterns. *Oncol Nurs Forum* 30, 927–933
- Kuon J, Vogt J, Mehnert A, Alt-Epping B, van Oorschot B, Siermanns J, Ahlborn M, Ritterbusch U, Stevens S, Kahl C, et al. (2019): Symptoms and Needs of Patients with Advanced Lung Cancer: Early Prevalence Assessment. *Oncol Res Treat* 42, 650–659
- Lehmann C, Koch U, Mehnert A (2012): Psychometric properties of the German version of the Short-Form Supportive Care Needs Survey Questionnaire (SCNS-SF34-G). *Support Care Cancer* 20, 2415–2424
- Lin C, Kang SY, Donermeyer S, Teknos TN, Wells-Di Gregorio SM (2020): Supportive Care Needs of Patients with Head and Neck Cancer Referred to Palliative Medicine. *Otolaryngol Neck Surg* 163, 356–363
- Ma Y, Yang Y, Huang Y, Zhao H, Hou X, Tian Y, Zhao Y, Xue C, Fang W, Wu X, et al. (2014): An investigation of symptom burden and quality of life in Chinese chemo-naïve advanced lung cancer patients by using the Instrument-Cloud QOL System. *Lung Cancer* 84, 301–306
- McCorkle R, Young K (1978): Development of a symptom distress scale. *Cancer Nurs* 1, 373–378

- McCorkle R, Quint-Benoliel J (1983): Symptom distress, current concerns and mood disturbance after diagnosis of life-threatening disease. *Soc Sci Med* 1982 17, 431–438
- Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U (2006): Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Z Für Psychiatr Psychol Psychother* 54, 213–223
- Mello MRSP de, Moura SF, Muzi CD, Guimarães RM (2020): Clinical Evaluation and Pattern of Symptoms in Colorectal Cancer. *Arq Gastroenterol* 57, 131–136
- Mendoza TR, Kehl KL, Bamidele O, Williams LA, Shi Q, Cleeland CS, Simon G (2019): Assessment of baseline symptom burden in treatment-naïve patients with lung cancer: an observational study. *Support Care Cancer* 27, 3439–3447
- Mohan A, Singh P, Singh S, Goyal A, Pathak A, Mohan C, Guleria R (2007): Quality of life in lung cancer patients: impact of baseline clinical profile and respiratory status. *Eur J Cancer Care (Engl)* 16, 268–276
- Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR (1998): Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow, Scotland. *J Epidemiol Community Health* 52, 203–204
- Nelson L, Ekblom A, Gerdin E (1999): Ovarian cancer in young women in Sweden, 1989-1991. *Gynecol Oncol* 74, 472–476
- Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJF, Tannapfel A (2013): Malignant Pleural Mesothelioma: Incidence, Etiology, Diagnosis, Treatment, and Occupational Health. *Dtsch Arztebl Int* 110, 319–26
- O’Boyle CA (1994): The Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL). *Int J Ment Health* 23, 3–23
- Olsen CM, Cnossen J, Green AC, Webb PM (2007): Comparison of symptoms and presentation of women with benign, low malignant potential and invasive ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 28, 376–380
- Osório FL, Lima MP, Chagas MHN (2015): Assessment and screening of panic disorder in cancer patients: performance of the PHQ-PD. *J Psychosom Res* 78, 91–94
- Otnes B, Harvei S, Fosså SD (1995): The burden of prostate cancer from diagnosis until death. *Br J Urol* 76, 587–594
- Pantilat SZ, O’Riordan DL, Dibble SL, Landefeld CS (2012): Longitudinal assessment of symptom severity among hospitalized elders diagnosed with cancer, heart failure, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Hosp Med* 7, 567–572

- Peruselli C, Camporesi E, Colombo AM, Cucci M, Mazzoni G, Paci E (1993): Quality-of-life assessment in a home care program for advanced cancer patients: a study using the Symptom Distress Scale. *J Pain Symptom Manage* **8**, 306–311
- Pirl WF, Temel JS, Billings A, Dahlin C, Jackson V, Prigerson HG, Greer J, Lynch TJ (2008): Depression After Diagnosis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Survival: A Pilot Study. *Psychosomatics* **49**, 218–224
- Portenoy RK, Kornblith AB, Wong G, Vlamis V, Lepore JM, Loseth DB, Hakes T, Foley KM, Hoskins WJ (1994a): Pain in ovarian cancer patients. Prevalence, characteristics, and associated symptoms. *Cancer* **74**, 907–915
- Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, Sobel K, Coyle N, Kemeny N, Norton L (1994b): The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* **30A**, 1326–1336
- Potter J, Hami F, Bryan T, Quigley C (2003): Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns. *Palliat Med* **17**, 310–314
- Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Jonen-Thielemann I, Elsner F, Hörmann E (2000): MIDOS - Validierung eines minimalen Dokumentationssystems für die Palliativmedizin. *Schmerz* **14**, 231–239
- Ransom S, Azzarello LM, McMillan SC (2006): Methodological issues in the recruitment of cancer pain patients and their caregivers. *Res Nurs Health* **29**, 190–198
- Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J (2012): Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. *J Pain Symptom Manage* **43**, 747–758
- Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC, Cella D, Reeve BB (2013): A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. *Support Care Cancer* **21**, 1525–1550
- Reinke LF, Feemster LC, Backhus LM, Gylys-Colwell I, Au DH (2016): Assessment and Management of Symptoms for Outpatients Newly Diagnosed With Lung Cancer. *Am J Hosp Palliat Med* **33**, 178–183
- Reyes-Gibby CC, Anderson KO, Shete S, Bruera E, Yennurajalingam S (2012): Early referral to supportive care specialists for symptom burden in lung cancer patients: a comparison of non-Hispanic whites, Hispanics, and non-Hispanic blacks. *Cancer* **118**, 856–863
- Richardson LA, Jones GW (2009): A Review of the Reliability and Validity of the Edmonton Symptom Assessment System. *Curr Oncol* **16**

- Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe;  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile); abgerufen am 30.11.2020.
- Rustoen T, Moum T, Wiklund I, Hanestad BR (1999): Quality of life in newly diagnosed cancer patients. *J Adv Nurs* 29, 490–498
- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom (2020): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL,  
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/folikulaeres-lymphom/>; abgerufen am 04.12.2020
- S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (2015): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL,  
<https://www.dgpalliativmedizin.de/allgemein/s3-leitlinie.html>; abgerufen am: 13.12.2020
- S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (2020): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020,AWMF-Registernummer: 128/001OL,  
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>; abgerufen am: 30.11.2020
- S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (2018): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang-version 1.0,2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>; abgerufen am: 27.11.2020
- S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (2014): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>; abgerufen am: 12.12.2020
- Schandelmaier S, Conen K, von Elm E, You JJ, Blümle A, Tomonaga Y, Amstutz A, Briel M, Kasenda B (2015): Planning and reporting of quality-of-life outcomes in cancer trials. *Ann Oncol* 26, 1966–1973

- Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A (2002): Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. *J Pain Symptom Manage* 24, 91–96
- Shin JA, Kosiba JD, Traeger L, Greer JA, Temel JS, Pirl WF (2014): Dyspnea and panic among patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 48, 465–470
- Siemens W, Schönsteiner SS, Orellana-Rios CL, Schaekel U, Kessler J, Eschbach C, Viehrig M, Mayer-Steinacker R, Becker G, Gaertner J (2020): Severe symptoms and very low quality-of-life among outpatients newly diagnosed with advanced cancer: data from a multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 28, 5547–5555
- Singh SK, Talwar R, Kannan N, Tyagi AK, Jaiswal P, Kumar A (2018): Patterns of Presentation, Treatment, and Survival Rates of Gallbladder Cancer: a Prospective Study at a Tertiary Care Centre. *J Gastrointest Cancer* 49, 268–274
- Smith EM, Anderson B (1985): The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. *Cancer* 56, 2727–2732
- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ (2006): A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 31, 58–69
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB (1999): Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 282, 1737–1744
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.) (2016): Ältere Menschen in Deutschland und der EU (2016). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016;  
<https://www.bmfsfj.de/blob/93214/95d5fc19e3791f90f8d582d61b13a95e/aeltere-menschen-deutschland-eu-data.pdf>; abgerufen am: 13.12.2020.
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.) (2017): Todesursachen in Deutschland (2015). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017;  
[https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile); abgerufen am: 30.11.2020.
- Sutherland G, Hill D, Morand M, Pruden M, Mclachlan S-A (2009): Assessing the unmet supportive care needs of newly diagnosed patients with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 18, 577–584

- Temel JS, Jackson VA, Billings JA, Dahlin C, Block SD, Buss MK, Ostler P, Fidas P, Muzikansky A, Greer JA, et al. (2007): Phase II study: integrated palliative care in newly diagnosed advanced non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 25, 2377–2382
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, et al. (2010): Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 363, 733–742
- Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A (2007): Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 34, 94–104
- Tishelman C, Degner LF, Mueller B (2000): Measuring symptom distress in patients with lung cancer. A pilot study of experienced intensity and importance of symptoms. *Cancer Nurs* 23, 82–90
- Tishelman C, Degner LF, Rudman A, Bertilsson K, Bond R, Broberger E, Doukkali E, Levealahti H (2005): Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity. *Cancer* 104, 2013–2021
- Tishelman C, Lövgren M, Broberger E, Hamberg K, Sprangers MAG (2010): Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? A mixed-methods analysis. *J Clin Oncol* 28, 1942–1949
- Twycross R, Harcourt J, Bergl S (1996): A survey of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 12, 273–282
- Vainio A, Auvinen A (1996): Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *J Pain Symptom Manage* 12, 3–10
- Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A (2001): Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 83, 466–471
- Vuorinen E (1993): Pain as an early symptom in cancer. *Clin J Pain* 9, 272–278
- Walling AM, Weeks JC, Kahn KL, Tisnado D, Keating NL, Dy SM, Arora NK, Mack JW, Pantoja PM, Malin JL (2015): Symptom prevalence in lung and colorectal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 49, 192–202
- Walsh D, Donnelly S, Rybicki L (2000): The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 8, 175–179
- Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick M-L, Green AC (2004): Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 92, 232–239



- West H, Jin JO (2015): Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncol* 1, 998–998
- Wikborn C, Pettersson F, Silfverswärd C, Moberg PJ (1993): Symptoms and diagnostic difficulties in ovarian epithelial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 42, 261–264
- World Health Organization (2002): WHO Definition of Palliative Care;  
[https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/WHO\\_Definition\\_2002\\_Palliative\\_Care\\_englisch-deutsch.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/WHO_Definition_2002_Palliative_Care_englisch-deutsch.pdf); abgerufen am 30.11.2020.
- Wysham NG, Cox CE, Wolf SP, Kamal AH (2015): Symptom Burden of Chronic Lung Disease Compared with Lung Cancer at Time of Referral for Palliative Care Consultation. *Ann Am Thorac Soc* 12, 1294–1301
- Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Igarashi A, Akiyama M, Akizuki N, Shirahige Y, Eguchi K (2012): Pain intensity, quality of life, quality of palliative care, and satisfaction in outpatients with metastatic or recurrent cancer: a Japanese, nationwide, region-based, multicenter survey. *J Pain Symptom Manage* 43, 503–514
- Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361–370
- Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, Moore M, Rydall A, Rodin G, Tannock I, et al. (2014): Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 383, 1721–1730

## Danksagung

Ganz besonders herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Bernd Alt-Epping für die ausgezeichnete Betreuung sowie wissenschaftliche und gestaltende Unterstützung dieser Dissertation, bei der er mir stets persönlich und motivierend zur Seite stand.

Bei Herrn Professor Dr. Friedemann Nauck möchte ich mich dafür bedanken, dass ich diese Arbeit in seiner Klinik für Palliativmedizin der Universitätsmedizin Göttingen verfassen durfte. Darüber hinaus vielen Dank für die konstruktiven Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge zu dieser Dissertation.

Den beiden Mitgliedern der Göttinger Systematic Review Unit Professor Dr. T. Friede und PD Dr. S. Straube danke ich für die Beratung und tatkräftige Unterstützung bei der Entwicklung des verwendeten Suchstrings.

Herrn PD Dr. S. Unkel vom Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für die Beratung und sein Engagement hinsichtlich der Aktualisierung der Dissertation im Jahr 2020.

Frau Dr. Anna-Lena Haas und Frau Dr. Carina Maria Gärtner gehört mein Dank für die Prüfung der Titel und Abstracts im Rahmen der Datenbanksuche dieser Doktorarbeit.