

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Symptomkontrolle mittels Tablet-basierter Abfrage  
von „Patient Reported Outcomes“  
bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie  
in einer multizentrischen, prospektiven Pilotstudie  
(TabPRO)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Elvira Claudia Morgalla  
aus Tarnowitz (Polen)

promoviert am 20. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2022

Dekan:                                    Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter:                            Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann  
2. Gutachterin:                         Privatdozentin Dr. rer. medic. N. M. L. Scholten

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Universitätsprofessor Dr. med. Peter Mallmann  
Herr PD Dr. med. Michael Mallmann  
Frau Mónica Matas Nobis

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientinnen-Befragungen und Datenerhebungen wurden von mir in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Michael Mallmann, Herrn Prof. Dr. med. Christian Rudlowski, Frau Dr. med. Marina Wirtz, Herrn Fredric Bach und Herrn David Engelbert in den Zentren für Gynäkologie und Geburtshilfe an den Universitätskliniken Köln und Bonn sowie dem Evangelischen Lehrkrankenhaus Bergisch Gladbach durchgeführt.

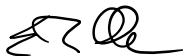
Im Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn erfolgte in meiner Mitarbeit die Zusammenführung der multizentrischen Datensammlung und deren statistische Auswertung in Unterstützung durch die Clinical Datamanagerin Frau Mónica Matas Nobis.

Die Interpretation der Tablet-basierten und handschriftlich erhobenen Fragebögen im Hinblick auf die Symptomkontrolle der subjektiven chemotherapeutischen Behandlungsnebenwirkungen habe ich selbstständig unter der Betreuung des Leiters der klinischen Studie, Herrn PD Dr. med. Michael Mallmann, durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 05.08.2022

Unterschrift: .....  .....

Die wissenschaftliche Pilotstudie wurde von der Deutschen Telekom AG durch die Bereitstellung der Tablet-Computer, den technischen Support und die kostenlosen Mobilfunkverbindungen unterstützt. Eine sonstige Aufwandschädigung für die Studienmitarbeiter oder die onkologischen Patientinnen erfolgte nicht.

## Danksagung

Meine größte Wertschätzung und Dankbarkeit richten sich an all die Personen, die mich in der erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere danke ich:

- Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Mallmann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Köln, für die Möglichkeit zur Teilnahme an der wissenschaftlich klinischen Studie in seinem onkologischen Zentrum.
- Herrn PD Dr. med. Michael Mallmann, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Köln, als Studienleiter für die Aufnahme in seinem wissenschaftlichen Team und die wertvolle Betreuung meiner Arbeit. Er hat die Voraussetzungen für eine gute und erfolgreiche Zusammenarbeit geschaffen und mir auch den Raum geboten, eigene Ideen vorzubringen, zu diskutieren und zu verwirklichen.
- Frau Mónica Matas Nobis, wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn, für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.
- Dem onkologischen ärztlichen Team unter der Abteilungsleitung von Frau Dr.med. Marina Wirtz, Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Köln, für Ihre kompetente und hochqualifizierte medizinische Behandlung und Betreuung meiner Patientinnen.
- Den zahlreichen Brustkrebspatientinnen, die trotz ihrer schweren Erkrankung dazu bereit waren aktiv an unserer Pilotstudie teilzunehmen. Durch ihre kontinuierliche Angabe ihrer Beschwerdesymptomatik mittels Tablets und Fragebögen sowie im persönlichen Kontakt haben sie die Grundlage für unsere wissenschaftliche Datengewinnung geschaffen.

Als Ausdruck der Freude über die vielfältig erfahrene, stets freundliche Hilfestellung des oben genannten Personenkreises möchte ich Louis Pasteur mit folgenden Worten zitieren: „Une decouverte scientifique...n´ est jamais l´ oeuvre d´un seul homme“. – Eine wissenschaftliche Entdeckung ist niemals das Werk eines Einzelnen“. So ermöglicht nur ein entsprechender Hintergrund ein gutes wissenschaftliches Arbeiten.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	8 - 9
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	10
<b>2. EINLEITUNG</b>	11-21
2.1 Epidemiologie onkologischer Erkrankungen und des Mammakarzinoms	11
2.2 Chemotherapeutika beim Mammakarzinom	11-12
2.2.1 Epirubicin	11
2.2.2 Cyclophosphamid	11-12
2.2.3 Paclitaxel	12
2.2.4 Docetaxel	12
2.3 Adjuvante Kombinations-Chemotherapien beim Mammakarzinom	13
2.3.1 Epirubicin-Cyclophosphamid-Docetaxel [EC-Doc]	13
2.3.2 Epirubicin-Cyclophosphamid-Paclitaxel [EC-Pac]	13
2.4 Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen	13-17
2.4.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen	14-15
2.4.2 Chemotherapie-induzierte Diarrhoe und Obstipation	15-16
2.4.3 Chemotherapie-induzierte Schmerzen und Polyneuropathie	16
2.4.4 Chemotherapie-induzierte Dysphagie	17
2.5 Gesundheitsökonomische Aspekte bösartiger Neubildungen	17-19
2.6 Patient-reported Outcome (PRO)	19-20
2.7 Elektronischer Patient-reported Outcome (ePRO)	20-21
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	22-30
3.1 Studiendesign	22
3.2 Studienzentren	22
3.3 Studienteilnehmerinnen	22-23
3.4 Studiendauer	23
3.5 Technische Hilfsmittel und Software	23-25
3.6 PRO-Fragebogen	25
3.7 Studienziele und Endpunkte	26

3.8 Studienablauf	26-28
3.9 Persönliche Studienmitwirkung	29
3.10 Statistische Studiaauswertung	29-30
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>31-91</b>
4.1 Patientencharakteristika	31-34
4.1.1 Alter	31
4.1.2 Schulbildung und Berufstätigkeit	32
4.1.3 Herkunft	33
4.1.4 Vorerkrankungen	34
4.2 Charakteristika der Mammakarzinom-Erkrankung	35-36
4.2.1 Tumorstadium bei Erstdiagnose	35
4.2.2 Operation	36
4.3 Durchgeführte Chemotherapien	37-38
4.3.1 Neoadjuvant versus Adjuvant	37
4.3.2 Art der geplanten Chemotherapie	37-38
4.4 Ausgefüllte wöchentliche PRO-Fragebögen	39-42
4.4.1 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit FEC	39
4.4.2 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit EC	40
4.4.3 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit ECdd	41
4.4.4 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit Doc	42
4.5 Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom Zeitverlauf nach Chemotherapie	43-82
4.5.1 Häufigkeit der Nebenwirkung Durchfall	43-46
4.5.2 Häufigkeit der Nebenwirkung Übelkeit	47-50
4.5.3 Stärke der Nebenwirkung Übelkeit	51-54
4.5.4 Häufigkeit der Nebenwirkung Erbrechen	55-58
4.5.5 Stärke der Nebenwirkung Erbrechen	59-62
4.5.6 Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen	63-66
4.5.7 Stärke der Nebenwirkung Schmerzen	67-70
4.5.8 Beeinflussung des täglichen Lebens unter der Chemotherapie	71-74
4.5.9 Stärke der Nebenwirkung Verstopfung	75-78
4.5.10 Stärke der Nebenwirkung Stomatitis	79-82
4.6 Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der Art der Chemotherapie	83-92
4.6.1 Häufigkeit der Nebenwirkung Durchfall	83-84
4.6.2 Häufigkeit der Nebenwirkung Übelkeit	84-85

4.6.3	Stärke der Nebenwirkung Übelkeit	85-86
4.6.4	Häufigkeit der Nebenwirkung Erbrechen	86
4.6.5	Stärke der Nebenwirkung Erbrechen	87
4.6.6	Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen	88
4.6.7	Stärke der Nebenwirkung Schmerzen	89
4.6.8	Beeinflussung des täglichen Lebens unter der Chemotherapie	90
4.6.9	Stärke der Nebenwirkung Verstopfung	91
4.6.10	Stärke der Nebenwirkung Schluckbeschwerden / Stomatitis	92
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	93-96
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	97-104
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	105-110
7.1	Abbildungsverzeichnis	105-107
7.2	PRO-Fragen	108-109
7.3	Studienablaufplan	110



## Abkürzungsverzeichnis

<b>AE</b>	<u>A</u> dverse <u>E</u> vents = unerwünschte Nebenwirkungen
<b>AMG</b>	<u>A</u> rzneimittelgesetz
<b>BIP</b>	<u>B</u> ruttoinlandprodukt
<b>CHIP</b>	<u>C</u> hemotherapie-induzierte Schmerzen ( <u>P</u> ain)
<b>CINV</b>	<u>C</u> hemotherapie-induzierte Übelkeit ( <u>N</u> ausea) und Erbrechen ( <u>V</u> omiting)
<b>CIC</b>	<u>C</u> hemotherapie-induzierte Verstopfung ( <u>C</u> onstipation)
<b>CID</b>	<u>C</u> hemotherapie-induzierte Durchfall ( <u>D</u> iarrhea)
<b>CIPN</b>	<u>C</u> hemotherapie-induzierte <u>P</u> olyneuropathie
<b>ClinicalTrials.gov</b>	US-amerikanische, weltweit größte Datenbank internationaler Studien
<b>CTCAE</b>	<u>C</u> ommon <u>T</u> erminology <u>C</u> riteria for <u>A</u> dverse <u>E</u> vents
<b>Destatis</b>	<u>D</u> eutschen <u>S</u> tatistischen Bundesamtes
<b>Doc</b>	<u>D</u> ocetaxel – Chemotherapie
<b>EC</b>	<u>E</u> pirubicin- <u>C</u> yclophosphamid Kombinationschemotherapie
<b>ECdd</b>	<u>E</u> pirubicin- <u>C</u> yclophosphamid <u>d</u> osis <u>d</u> icht
<b>EC-Doc</b>	<u>E</u> pirubicin- <u>C</u> yclophosphamid- <u>D</u> ocetaxel-Kombinationschemotherapie
<b>ECOG</b>	<u>E</u> astern <u>C</u> o-operative <u>O</u> ncology <u>G</u> roup
<b>ENS</b>	<u>E</u> nteritisches <u>N</u> ervensystem
<b>EORTC</b>	<u>E</u> uropean <u>O</u> rganisation for <u>R</u> esearch and <u>T</u> reatment of <u>C</u> ancer Europäische Organisation zur Erforschung und Behandlung von Krebs
<b>ePRO</b>	<u>e</u> lectronic <u>P</u> atient-reported <u>O</u> utcome elektronisch vom Patienten berichtete Ergebnisse
<b>FDA</b>	<u>F</u> ood and <u>D</u> rug <u>A</u> dministration / Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA
<b>FEC</b>	5- <u>F</u> luorouracil- <u>E</u> pirubicin- <u>C</u> yclophosphamid- Kombinationschemotherapie
<b>HrQoL</b>	<u>H</u> ealth-related <u>Q</u> uality of <u>L</u> ife / Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>IMBIE</b>	<u>I</u> nstitut für <u>M</u> edizinische <u>B</u> iometrie, <u>I</u> nformatik und <u>E</u> pidemiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
<b>ISPOR</b>	<u>I</u> nternational <u>S</u> ociety of <u>P</u> harmacoeconomics and <u>O</u> utcomes Research = Internationale Gesellschaft für Pharmakoökonomie und Ergebnisforschung
<b>MPG</b>	<u>M</u> edizinproduktegesetz
<b>NCI</b>	<u>N</u> ational <u>C</u> ancer <u>I</u> nstitute / Nationales Krebsforschungszentrum d. USA
<b>NIH</b>	<u>N</u> ational <u>I</u> nstitute of <u>H</u> ealth / Nationales Gesundheitsinstitut der USA
<b>PRO</b>	<u>P</u> atient- <u>r</u> eported <u>O</u> utcome / vom Patienten berichtete Ergebnisse
<b>PROM</b>	<u>P</u> atient- <u>r</u> eported <u>o</u> utcome <u>m</u> easures / Instrumente zur Ermittlung der direkten Patientenangaben
<b>QLQ</b>	<u>Q</u> uality of <u>L</u> ife <u>Q</u> uestionnaire / Fragebogen zur Lebensqualität
<b>QoL</b>	<u>Q</u> uality <u>o</u> f <u>L</u> ife / Lebensqualität
<b>REDCap®</b>	<u>R</u> esearch <u>E</u> lectronic <u>D</u> ata <u>C</u> apture = Datenerfassungstool
<b>SZB</b>	<u>S</u> tudienzentrum <u>B</u> onn
<b>TabPRO</b>	<u>T</u> ablet basierte <u>P</u> atient- <u>r</u> eported <u>O</u> utcome
<b>ZfKD</b>	<u>Z</u> entrum für <u>K</u> rebsregistrierdaten

## 1. Zusammenfassung

In einer prospektiven, multizentrischen Pilotstudie haben wir bei 57 Patientinnen mit einem nicht-metastasierten Mammakarzinom in wöchentlichen papierbasierten sowie täglichen Tablet-basierten Selbstangaben die Nebenwirkungen der Chemotherapie fortlaufend abgefragt. In allen vier Therapiegruppen mit unterschiedlichen Chemotherapie-Schemata fanden sich, unabhängig von den sozialen Parametern, eine gute Kooperationsbereitschaft der Studienteilnehmerinnen mit einer guten Machbarkeit dieses Patientenmonitorings. Die Patient-Reported Outcomes (PRO's) zeigten dabei statistisch signifikante und insofern aussagekräftige Unterschiede zu den Nebenwirkungen abhängig vom zeitlichem Verlauf und Art der Chemotherapien. Dementsprechend ergibt unsere Studie konkrete Hinweise darauf, dass die Selbstauskünfte der onkologischen Patientinnen ein geeignetes Instrument zur Symptomkontrolle und Therapieüberwachung von Chemotherapien sein können. Mit dem realistischen Ziel einer höheren Behandlungssicherheit und einer zeitechten ärztlichen Interventionsmöglichkeit sowie einer effektiven, individualisierten Therapieanpassung bietet unsere Studie damit auch eine aussagekräftige Grundlage für weitere PRO-Studien und PRO-Anwendungen auf Basis elektronischer selbstberichteter Patientenabfragen (ePRO's). Das Ergebnis unserer multizentrischen Pilotstudie weckt diesbezüglich die Hoffnung darauf, dass die IT-gestützten Selbstberichte in der Zukunft sowohl die individuelle Behandlung der onkologischen Patientinnen verbessern können als auch einen bedeutsamen gesundheitsökonomischen Beitrag zur Optimierung der onkologischen Therapie leisten werden.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie onkologischer Erkrankungen und des Mammakarzinoms**

Gemäß dem Zentrum für Krebsregistrierdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut erkranken jährlich fast 500.000 Menschen in Deutschland neu an Krebs [1]. Nach aktueller Statistik sind jeder zweite Mann und jede zweite Frau in ihrem Lebensverlauf von einem Krebsleiden betroffen. In der Zeit zwischen 2015 und 2030 erwartet das Krebsregistrierzentrum darüberhinausgehend eine Zunahme der Krebsleiden von rund 23 % [1]. Die Weltgesundheitsorganisation erwartet bis 2040 sogar, dass sich die weltweite Zahl der jährlichen Krebsfälle fast verdoppeln wird [2]. Krebserkrankungen stellen sowohl in Deutschland gemäß dem Statistischen Bundesamt als auch weltweit dabei die zweithäufigste natürliche Todesursache dar. Brustkrebsleiden sind hierbei nach Angaben des ZfKD bei Frauen die mit Abstand häufigste Krebserkrankungen und die häufigste Krebssterbeursache. [1]

### **2.2 Chemotherapeutika beim Mammakarzinom**

#### **2.2.1 Epirubicin**

Epirubicin ist eine organisch-chemische Substanz, die zu der Stoffgruppe der Anthracycline gehört. Es wird als ein zytotoxisches Antibiotikum zur chemotherapeutischen Behandlung insbesondere bei frühen und fortgeschrittenen Mamakarzinomen eingesetzt. [3]. Die polyzyklische Verbindung schiebt sich zwischen benachbarte Nukleotide in der DNA ein, welches als Interkalierung bezeichnet wird. Sie hemmt damit die Topoisomerase und Polymerase und verhindert insofern die Vervielfältigung / Replikation der DNA. Durch den Ausfall der DNA-Synthese kommt es zum Zelltod, der Apoptose. Als Nebenwirkungen bestehen dementsprechend insbesondere eine Knochenmarksdepression, eine Kardiotoxizität, gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautentzündungen und Durchfälle, Haarausfall aber auch eine mutagene Wirkung mit einem erhöhten Risiko für eine sekundäre Leukämie [4].

#### **2.2.2 Cyclophosphamid**

Cyclophosphamid ist eine Stickstoff- / N-Lost- bzw. dem Senfgas ähnliche Verbindung und gehört in die Gruppe der Alkylantien. Als Zytostatikum wird es als Chemotherapeutikum sowohl in der Krebstherapie sowie auch als ein Immunsuppressivum bei

Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Es wird als ein Prodrug erst in der Leber durch das Cytochrom-P450 in seine Wirkform, Phosphoramid-Mustard, umgewandelt. Durch eine Alkylierung der DNA bewirkt es dann eine Vernetzung sowie Einzel- und Doppelstrangbrüche der Erbsubstanz in sich schnell teilenden Zellen. Zum Nebenwirkungsspektrum zählen eine Knochenmarksdepression, Übelkeit, Haarausfall, ein erhöhtes sekundäres Leukämie- und Urothelkarzinomrisiko sowie in spezifischer Weise eine hämorrhagische Zystitis, die durch eine prophylaktische MESNA-Beimedikation gelindert werden kann. [4; 5].

### 2.2.3 Paclitaxel

Paclitaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz aus der Gruppe der Taxane. Ursprünglich wurde dieser biologische Wirkstoff aus der Rinde der pazifischen Eibe, einer sehr langsam wachsenden Baumart, gewonnen. Hierbei fiel seine wachstumshemmende Eigenschaft auf Zellen in besonderer Weise auf. Die zytostatische Wirkung von Paclitaxel beruht auf seiner Bindung an den Mikrotubuli. Dadurch wird der Spindelapparat stabilisiert, sein Abbau gehemmt und die Zellteilung in der Metaphase der Mitose blockiert. Das mittlerweile semisynthetisch hergestellte Chemotherapeutikum wird vor allem zur Behandlung von Mamma- und Ovariakarzinomen, aber auch in der Beschichtung von Stents eingesetzt. Als typische Nebenwirkungen sind neben einer Myelotoxizität mit schweren Neutropenien, Alopecien, gastrointestinalen Störungen auch Lungenfibrosen und periphere Neuropathien mit chronischen Schmerzsymptomen zu beachten. [4; 6; 7].

### 2.2.4 Docetaxel

Docetaxel ist von seiner Struktur her ein Derivat der Paclitaxels und wird aus Extrakten der Europäischen Eibe halbsynthetisch hergestellt. Als ein Taxan wirkt es wie Paclitaxel als ein Mitosehemmstoff in der Bindung an den Spindelapparat zytostatisch. Seine Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs, aber auch das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom, Prostata-, Magen- und Kopf-Hals-Tumore. Häufige Nebenwirkungen sind neutropenische Infektionen als Zeichen der Knochenmarkssuppression, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Stomatitiden. Alopecien, und ebenfalls peripher sensorische Neuropathien. [4; 8].

## **2.3 Adjuvante Kombinations-Chemotherapien beim Mammakarzinom**

### **2.3.1 Epirubicin-Cyclophosphamid-Docetaxel [EC-Doc]**

In der Behandlung des Mammakarzinoms wird mittlerweile zunehmend eine Kombination von mehreren Wirkstoffen und insofern unterschiedlichen Wirkmechanismen eingesetzt.[9] Die sogenannte Polychemotherapie soll die Wahrscheinlichkeit dafür erhöhen, dass die Tumorzellen erfolgreich bekämpft und zielgerichtet zerstört werden. Die Kombinationsbehandlung existiert in einer Vielzahl von Regimen. Die Kurzbezeichnung EC-DOC steht hierbei für eine Therapie mit Epirubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel. Damit werden sowohl die DNA-Synthese, DNA-Replikation als auch die Mitose der Zellen blockiert. Durch das Zusammenwirken der zytotoxischen bzw. zytostatischen Chemotherapeutika wird dementsprechend die biologische Eigenschaft der entarteten Zellen zum ungehemmten Wachstum an mehreren Schaltstellen bekämpft. Durch einen additiven Effekt der Substanzen wird ein besserer Behandlungseffekt angestrebt. In der Kombination soll dabei mit einer Dosisreduzierung der einzelnen Therapeutika eine individuelle Anpassung an die Patientinnen mit einer besseren Verträglichkeit erreicht werden. Da sich aber auch die Nebenwirkungen gegenseitig verstärken können, werden Polychemotherapien insbesondere bei komplexen Krankheitsstadien mit einem forciertem Tumorwachstum eingesetzt. Monochemotherapien mit einzelnen Wirkstoffen sind im Allgemeinen verträglicher. Die Auswahl der Wirkstoffe und Kombinationen erfolgt damit abhängig vom individuellen Krankheitsstadium und der Tumorart in Abwägung der Wirkung und Nebenwirkungen und der therapeutischen Zielsetzung.

### **2.3.2 Epirubicin-Cyclophosphamid-Paclitaxel [EC-Pac]**

Die Kurzbezeichnung EC-PAC steht für eine Therapie mit Epirubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel. Diese Polychemotherapie soll ebenfalls durch mehrere Behandlungsansätze einen Vorteil in der Behandlung aggressiver Karzinome bewirken. Dabei sind gleichsam die individuellen Nebenwirkungen zu beachten und abzuwägen.

## **2.4 Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen**

Zu den drei wichtigsten Säulen in der Behandlung von Krebserkrankungen zählen die Operation, die Medikotherapie einschließlich der Chemotherapie und die Strahlenanwendung. Hierbei wird die individuelle Auswahl der Therapieform insbesondere durch die Tumorart und das Stadium der Erkrankung bestimmt. Trotz einer kontinuierlichen

Verbesserung der onkologischen Behandlungsstrategien und einer Senkung der Mortalität verursachen die Krebstherapien aber zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen. Zu den belastenden Folgen der Chemotherapie zählen dabei insbesondere Übelkeit und Erbrechen [10], Obstipation und Durchfälle [11], Haarausfall, Schleimhautentzündungen, Schluckstörungen, Knochenmarkssuppression mit Infektneigung als auch Schmerzen, Polyneuropathien, Depressionen und ein Fatigue-Syndrom [12; 13]. Die Chemotherapie-assoziierten Symptome können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [13] sowie auch dauerhaft die Gesundheit oder sogar das Leben der Betroffenen gefährden.

#### 2.4.1 Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Chemotherapie-assoziierte Übelkeit und Erbrechen (CINV – chemotherapy-induced nausea and vomiting) zählen zu den häufigsten und den am stärksten belastenden Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. Der Schweregrad und die Dauer der Symptomproblematik hängen dabei von der Art und der Dosierung der antineoplastischen Substanzen, deren Kombination und Anwendungsdauer sowie den individuellen Risikofaktoren der Patienten, wie Alter und Geschlecht, ab [14]. Nach dem Zeitpunkt der Beschwerden erfolgt eine Unterteilung in eine akute (Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Therapie) und eine verzögerte (Auftreten später als 24 Stunden mit einer Dauer bis zu 5 Tagen) Form der CINV. Als dritte Variante kann die Symptomatik zudem durch psychogene Faktoren wie Ängste, negative Vorerfahrungen oder Erwartungen antizipatorisch, u.a. durch konditionierte Reize wie Gerüche, Geschmack oder optische Wahrnehmungen, bereits vor dem Behandlungsbeginn ausgelöst werden. Nach der 'Allgemeinen Terminologie und den Merkmalen unerwünschter Ereignisse', den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wird die Ausprägung der Übelkeit und des Erbrechens in 5 Stufen eingeteilt: Bei Grad 0 sind weder Übelkeit noch Erbrechen vorhanden. Grad 1 beschreibt eine leichte Symptomatik ohne Einschränkung der Nahrungsaufnahme mit einem Erbrechen von maximal 1 – 2 x täglich. Bei Grad 2 ist die Nahrungsaufnahme eingeschränkt, aber nicht aufgehoben und das Erbrechen auf 3 – 5 x täglich frequentiert. Grad 3 beschreibt eine schwerwiegende Störung mit einem Erbrechen von > 6 x täglich ohne die Möglichkeit zur weiteren Nahrungsaufnahme. Der Grad 4 stellt darüberhinausgehend einen schon lebensbedrohlichen Zustand dar [15]. Abhängig von dem emetogenen Potential der antineoplastischen Therapeutika, unterteilt auf ein hohes, moderates, geringes oder minimales Risiko von Übelkeit und Erbrechen, empfehlen die Leitlinien der Fachgesellschaften eine prophylaktische Behandlung mit Antiemetika. Als Goldstandard werden hierzu 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor-Antagonisten (5-HT<sub>3</sub>-RA) und Neurokinin<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten (NK<sub>1</sub>-RA) neben Kortikosteroiden eingesetzt [15]. Bei

einer dementsprechend angemessenen Patientenbetreuung, Symptomüberwachung und zeitnahen therapeutischen Intervention können 70 % bis 80% des CINV gelindert oder verhindert werden [16]. Ohne eine effektive akute Symptomkontrolle und -behandlung droht ansonsten eine Eskalation der Beschwerden und bei 25 % bis 50 % der Patienten eine Ablehnung oder Abbruch der möglicherweise lebensrettenden antineoplastischen Therapie [17].

#### 2.4.2 Chemotherapie-induzierte Diarrhoe und Obstipation

Chemotherapie-induzierte Verstopfung (chemotherapy-induced constipation = CIC) und Durchfall (chemotherapy-induced Diarrhea = CID) sind eine relativ häufige und schwerwiegende Nebenwirkung der Chemotherapie. Die Prävalenz der CIC liegt bei ungefähr 16 %, die der CID, in Abhängigkeit von Art und Dosis der Chemotherapie, bei bis zu 80 % [18; 19]. Zudem kann als Spätfolge der Chemotherapie bei den Überlebenden in fast 50 % eine chronische Obstipation beobachtet werden [18]. Entsprechend dem US-amerikanischen Nationalen Krebsinstitut (National Cancer Institute = NCI) erfolgt eine Graduierung der Durchfälle in 5 Schweregrade: Grad 1 beschreibt eine milde Symptomatik mit einer leicht erhöhten Stuhlfrequenz von 2 -3 täglichen Entleerungen und einem geringgradigen, klinisch asymptomatischen Anstieg des Stuhlvolumens und wässrigen Konsistenz. Bei Grad 2 erfolgt die Defäkation mit einer weiteren Zunahme der Flüssigkeitsausscheidung, 4 – 6 täglichen sowie auch nächtlichen Toilettengängen mit mäßigen Krämpfen noch ohne eine wesentliche Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten. Grad 3 beschreibt eine wässrige, 7- bis 9-malige Defäkationen mit schweren Krämpfen und einer Inkontinenzproblematik. Der Grad 4 stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar mit blutigen, > 10 täglichen Diarrhoen und einer hämodynamischen Beeinträchtigung unter der Notwendigkeit der parenteralen Flüssigkeitssubstitution. Darüberhinausgehend erfolgt zum Grad 5 der Todeseintritt [19]. Eine vergleichbare Klassifizierung der Symptomatik von nicht bedrohlich bis zum Tode erfolgt auch zur CIC. Pathophysiologisch werden für die gastrointestinalen Nebenwirkungen multiple und komplexe Mechanismen angenommen: So führen die zytotoxischen Substanzen zu einer Schädigung der sich schnell teilenden Epithelien, Atrophien der Darmzotten und Krypten, Aktivierung entzündlicher Prozesse, Ulzerationen, Veränderung der Darmbakterien und der Sekretion bzw. des Elektrolythaushaltes sowie einer Beeinträchtigung des enterischen Nervensystems (ENS) [20]. Therapeutisch sind primär ein symptomatischer Ausgleich eines Volumenmangels und des Elektrolythaushaltes erforderlich. Zudem sollte die Ernährung an die jeweilige Symptomatik angepasst werden und einerseits stark abführende bzw. obstipierende Lebensmittel vermieden werden. Gegen Durchfälle werden medikamentös das peripher im



Darm wirksame Opioid Loperamid, das Somatostatin-Analogon Octreotid sowie Opiumtinkturen eingesetzt. Zur Behandlung der Obstipation dienen die Peristaltik anregende Füll- und Quellstoffe, osmotische wirkende Laxantien sowie stuhlaufweichende Abführ- und Schmiermittel. Zukunftsweisend werden des Weiteren Probiotika, Cannabinoide sowie  $\beta$ -Glucuronidase-Inhibitoren erforscht [18]. CIC und CID beeinträchtigen die onkologischen Patienten erheblich und haben zudem einen bedeutenden Einfluss auf den Therapieverlauf. Bezogen auf die CID werden bei ca. 22 % der Patienten eine Dosisreduzierung, 28 % eine Dosisverzögerung sowie bei 60 % eine Änderung des Behandlungsregimes und bei 15 % ein Behandlungsabbruch beschrieben [18]. Eine engmaschige individuelle Patientenbetreuung, Symptomabfrage und effektive Behandlung sind damit von großer Bedeutung.

#### 2.4.3 Chemotherapie-induzierte Schmerzen und Polyneuropathie

Um 20 % bis 40 % der onkologischen Patienten entwickeln als Folge einer neurotoxischen Medikotherapie ein Chemotherapie-induziertes Schmerzleiden (CHIP = chemotherapy-induced pain) bzw. eine Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN = Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie) [21; 22]. Diese kann sich nach Abschluss der Behandlung vollständig oder teilweise zurückbilden, aber auch langfristig oder dauerhaft persistieren und damit die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Bei mehr als 30 % der Brustkrebsüberlebenden wird auch 10 Jahre nach der Behandlung eine überdurchschnittliche Schmerzsymptomatik beklagt [22]. Die Intensität der Beschwerden hängt von der Art und Invasivität des Tumors, der Form und Gewebsschädigung der Krebstherapie, der Art, Dauer und der kumulativen Dosis der Chemotherapeutika, der Zeit nach Ende der Behandlung sowie der Komorbidität ab. Ein Diabetes mellitus oder eine Niereninsuffizienz erhöhen hierzu das Risiko der neurologischen Beeinträchtigung [15]. Pathophysiologisch werden u.a. Störungen der Nozizeptoren, der Mitochondrienfunktion, ein Mangel neurotropher Faktoren, entzündliche Prozesse sowie Veränderungen der Kalium-Natrium-Pumpe und des Membranpotentials der Nerven diskutiert [22]. Als Zeichen der polyneuropathischen Schädigung werden Kribbeln, Brennen, Schmerzen und Taubheitsgefühle vor allem im Bereich der Hände und der Füße beklagt. Hieraus resultieren teils schwerwiegende und fortdauernde Beeinträchtigungen der Bewegungsfähigkeit, der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe einschließlich einer Minderung des sozialen Wohlbefindens und einer Bedrohung der Erwerbsfähigkeit [23]. Pharmakotherapeutisch werden neben nichtsteroidalen Antiphlogistika und Opioiden auch Antidepressiva und Antikonvulsiva eingesetzt. Darüberhinausgehend hat sich insbesondere ein multimodaler Ansatz zum Bewegungs- und Funktionstraining zur Verbesserung und Erhalt der körperlichen Gesundheit bewährt [15; 21; 22].

#### 2.4.4 Chemotherapie-induzierte Dysphagie

Schluckstörungen sind eine häufig auftretende Symptomatik bei Krebspatienten [24]. Die Dysphagie kann durch den Tumor sowie insbesondere dessen chemo- und strahlentherapeutische Behandlung ausgelöst werden. Die Störung kann dabei sowohl die orale, die pharyngeale als auch die ösophageale Schluckphase betreffen. Pathophysiologisch stehen Schädigungen der Mukosa im Mund- und Rachenbereich sowie der Speiseröhre im Vordergrund. Entsprechend der WHO sowie dem National Institute of Health (NIH) erfolgt eine Klassifikation der Mukositis in vier Schweregraden: Bei Grad 1 wird eine initiale Symptomatik mit leichten lokalen Erythemen und milden Schmerzen beobachtet, die die Nahrungsaufnahme noch nicht beeinträchtigt. Grad 2 beschreibt eine Zunahme der lokalen Schäden mit Erosionen und mäßigen Schmerzen beim Schlucken. Zum Grad 3 bestehen Ulzerationen und starke Schmerzen, welche nur noch eine flüssige Ernährung zulassen. Der Grad 4 beinhaltet tiefste, blutige Ulcera und stärkste Schmerzen mit einer vitalen Gefährdung und der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung [15]. Die Vulnerabilität der Patienten kann neben genetischen Faktoren und Geschlecht (tendenziell höheres Risiko bei Frauen) auch von Begleiterkrankungen, der Art der Ernährung und der individuellen Mundhygiene beeinflusst werden [15]. Präventiv sind dementsprechend eine gute Mund- und Zahnpflege, die Vermeidung von Alkohol und Nikotin sowie die Karenz von scharfen und heißen Speisen neben einer engmaschigen Patientenbetreuung und Symptom- bzw. Befundkontrolle von besonderer Bedeutung. Therapeutisch werden lokale Mundspülungen mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) sowie eine orale Kryotherapie zur Schleimhautkühlung durch Lutschen von Eiswürfeln empfohlen [15]. Nach Bedarf werden zudem systemisch Analgetika und topische Anästhetika eingesetzt.

#### 2.5 Gesundheitsökonomische Aspekte bösartiger Neubildungen

2015 beliefen sich gemäß dem Deutschen Statistischen Bundesamt (Destatis) die direkten Krankheitskosten für bösartige Neubildungen auf insgesamt ca. 20 Milliarden Euro. Bei einem Gesamtvolumen der Gesundheitskosten von ca. 340 Milliarden Euro waren dies fast 6% der kompletten jährlichen Gesundheitsausgaben. Die absoluten, onkologisch bedingten Krankheitskosten in Deutschland lagen dabei 2015 bei 280 Euro je Einwohner [25]. Für das Mammakarzinom liegt Deutschland hierbei in den pro-Kopf-Ausgaben im europäischen Vergleich an der absoluten Spitze [26]. Die Behandlungskosten von onkologischen Erkrankungen weisen zudem einen stetigen, nahezu exponentiellen Anstieg auf, welcher auch mit den zunehmenden direkten Kosten der innovativen Arzneimitteltherapie korreliert [27]. Krebserkrankungen bedingen nach der Quellenangabe des Destatis einen

durchschnittlichen Verlust von 12,4 % der Erwerbstätigkeitsjahre der Bevölkerung und stehen damit nach Verletzungen und psychischen Krankheiten ursächlich an der dritten Stelle für krankheitsbedingte Erwerbsunfähigkeiten. Die hiermit verbundenen nicht-medizinischen, indirekten gesellschaftlichen Kosten der bösartigen Neubildungen mit einer deutlichen Herabsetzung des Bruttoinlandsproduktes (BIP) übersteigen die medizinischen Behandlungskosten noch um ein Vielfaches [27].

Krankheitskostenrechnung Deutschland Krankheitskosten (Mill. EUR)		
Krankheitsdiagnosen (ICD-10)		2015
ICD10-C00-C97	Bösartige Neubildungen	19 915
ICD10-C00-C14	Bösartige Neubildung, Lippe, Mundhöhle, Pharynx	651
ICD10-C15-C26	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	4 364
ICD10-C16	Bösartige Neubildung des Magens	576
ICD10-C18	Bösartige Neubildung des Kolons	1 171
ICD10-C20	Bösartige Neubildung des Rektums	756
ICD10-C25	Bösartige Neubildung des Pankreas	721
ICD10-C30-C39	BN d. Atmungsorgane u. so. intrathorakaler Organe	2 266
ICD10-C33-C34	Bösartige Neubildung der Trachea, Bronchien, Lunge	2 032
ICD10-C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	2 169
ICD10-C51-C58	BN der weiblichen Genitalorgane	971
ICD10-C53	Bösartige Neubildung der Cervix uteri	166
ICD10-C60-C63	BN der männlichen Genitalorgane	1 943
ICD10-C61	Bösartige Neubildung der Prostata	1 850
ICD10-C64-C68	Bösartige Neubildungen der Harnorgane	1 386
ICD10-C67	Bösartige Neubildung der Harnblase	760
ICD10-C81-C96	BN des lymphat., blutbild. und verwandten Gewebes	2 240
ICD10-C91-C95	Leukämie	928
	Insgesamt	338 207

© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022 | Stand: 12.06.2022 / 19:38:55

Abb. 1: Krankheitskosten in Deutschland

Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen haben ebenfalls bedeutsame ökonomische Auswirkungen. So bedingt die Symptomproblematik häufig zusätzliche direkte Kosten zum ergänzenden Medikamenteneinsatz, einer intensivierten Pflege und ärztlichen Betreuung einschließlich einer eventuellen Re-Hospitalisierung [28; 29]. Auch entstehen indirekte Kosten durch erhöhten Verwaltungsaufwand, längere Arbeitsunfähigkeiten, ergänzende rehabilitative, einen vermehrten Hilfsmittelbedarf sowie einer potenziellen Erwerbsunfähigkeit [27].

## **2.6 Patient-reported Outcome (PRO)**

Für die Beurteilung von Krankheitsstörungen sowie der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von medizinischen Behandlungsmaßnahmen gewinnt die Selbstausskunft der Patienten zunehmend an Bedeutung [30]. Die vom Patienten berichteten Ergebnisse (Patient-reported outcomes = PRO) spiegeln dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life = HrQoL), die Patientenzufriedenheit, den psychischen Zustand, die körperliche und soziale Funktionalität einerseits sowie die Symptombelastung und Aktivitätsbeeinträchtigung andererseits häufig besser wider als ausschließlich fremdbeobachtete Messgrößen. So können technische, physikalische, biochemische und statistische Daten, die von den ärztlichen Therapeuten, Wissenschaftlern, Pflegern oder sonstigen Bezugspersonen erhoben werden die persönlichen Empfindungen und die Lebensqualität des Patienten nicht ausreichend erfassen. Bezogen auf die relevanten Endpunkte zum Nutzen und der Akzeptanz einer Chemotherapie besagen damit auch beispielsweise die bloßen Zahlenwerte zur Mortalität bei onkologischen Patienten weniger als die unmittelbare Selbstberichterstattung der Betroffenen. Geeignete Instrumente zur Ermittlung der direkten Patientenangaben (Patient-reported outcome measures = PROM's) sind typischerweise standardisierte Fragebögen zur individuellen Lebensqualität / Quality of Life (QoL). Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat hierfür 2009 einen formellen Leitfaden zur Nutzung von PRO in der klinischen Forschung und Medikamentenentwicklung herausgegeben [31; 32]. Ziel dieser Guideline ist eine vergleichbare Messung der subjektiven Patientenberichte. Zur reproduzierbaren Erfassung der Patientendaten stellt das U.S.-amerikanische National Institute of Health (NIH) diesbezüglich, u.a. auch auf der Internetplattform PROMIS® (<http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>), geeignete Tools und eine nationale Datenbank zur Verfügung. Auch in der Onkologie haben die PRO-Richtlinien der FDA zunehmende Auswirkungen. Bei vergleichbaren Überlebensvorteilen von modernen Therapieregimen dienen die PRO's-vermittelten Selbsterfahrungsberichte der Patienten zu der Anwendungswirksamkeit und Anwendungssicherheit sowie der ökonomisch

relevanten Gesundheitsqualität als eine wichtige und zunehmend relevante Datengrundlage für die Behandlungsentscheidung. In klinischen Studien findet die Verwendung von PRO's dementsprechend eine immer höhere Verbreitung und Akzeptanz. Während eine 2007 durchgeführte Analyse aller 2002 – 2006 unter ClinicalTrials.gov registrierten onkologischen Studien ca. 12% PRO's-Berichte fand, waren dies 2010 im Betrachtungszeitraum von 2004 – 2010 mehr als 15 %. 2013 wurden sehr deutlich darüberhinausgehend im Zeitintervall von 9/2006 bis 6/2012 in ClinicalTrials.gov bereits bei 85% PROM's unter den Onkologie-Studien festgestellt [33]. Dabei stehen vor allem die symptombezogenen Patientenselbstberichte im Vordergrund. In der Krebs-spezifischen PRO-Auswertung hat unter anderem die Europäische Organisation zur Erforschung und Behandlung von Krebs (EORTC) standardisierte Fragebögen, wie den QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire), zur Beurteilung der Lebensqualität (QoL = Quality of Life) entwickelt [34]. Zur Beurteilung der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen wurde 1996 von der EORTC des Weiteren der QLQ-BR23 als ein ergänzendes PRO-Instrument eingeführt. Die Patient-reported Outcomes sind bereits ein substanzieller Bestandteil in vielen Bereichen der Medizin und der Krebstherapie sowie des damit verbundenen Patienten-Monitorings geworden.

## **2.7 Elektronischer Patient-reported Outcome (ePRO)**

PRO-Instrumente sammeln Daten direkt vom Patienten ohne eine vorausgehende Interpretation durch einen Fremdbeobachter. Klassisch erfolgt dieses in Form einer papierbasierten Dokumentation. Der technologische Fortschritt und die weite gesellschaftliche Verbreitung von internetbasierten Kommunikationssystemen ermöglichen mittlerweile aber auch eine elektronische Erfassung der vom Patienten berichteten Ergebnisse. So waren gemäß der Pressemitteilung des Deutschen Statistischen Bundesamtes vom September 2018 bereits 90% der Bevölkerung, rund 64 Millionen Personen, ab dem 10. Lebensjahr in Deutschland online [35]. Für den Internetzugang nutzten im 1. Quartal 2018 hierbei 87% ein Handy/Smartphone, 65% ein Laptop und 46 % ein Tablet. 85 % dieser User waren zudem auch mobil, außerhalb ihres häuslichen und beruflichen Arbeitsplatzes, im Internet unterwegs [35]. Es liegt dementsprechend nahe, dieses Informationssystem auch effizient zur medizinischen Datenerhebung in Form eines elektronischen, vom Patienten berichtetes Outcome-System (ePRO) einzusetzen. Neben telefonbasierten, interaktiven Sprachantwort-Systemen (Interactive Voice Response = IVR-Systeme) finden hierbei zur Symptomkontrolle und Therapieüberwachung vor allem bildschirmbasierte Technologien zunehmende Anwendung. Außer PC, Desktop und Laptop werden anwendungsfreundlich auch sogenannte Handhelds wie Smartphones und Tablets mit Touchscreens als Hilfssysteme genutzt. Die Internationale Gesellschaft für

Pharmakoökonomie und Ergebnisforschung (ISPOR = International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research) hat schon 2009 einen Taskforce-Bericht veröffentlicht, welcher Empfehlungen zur Messungsäquivalenz zwischen elektronischen und papierbasierten PRO-Anwendungen beinhaltet [36].

Als ein besonderer Vorteil der elektronischen Berichterstattung gegenüber der konventionellen, intermittierenden PRO-Abfrage im ärztlichen Interview während des Therapiezyklus oder zum schriftlichen Fragebogen ist die zeitliche, unmittelbare Datenerfassung zu erwarten. Während der direkte Patienten-Arzt-Kontakt mit Unterbrechungen erfolgt, kann die ePRO-Erfassung kontinuierlich erfolgen und Veränderungen des Gesundheitszustandes und Nebenwirkungen insofern schneller und effektiver anzeigen.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

In unserer prospektiven, multizentrischen, offenen, nicht-randomisierten, Phase I Pilotstudie wurde die Machbarkeit einer Tablet-basierten täglichen PRO-Abfrage während der Chemotherapie untersucht. Zur Vergleichskontrolle der täglichen online-Pro-Dokumentation erfolgte auch eine wöchentliche retrospektive PRO-Dokumentation mittels papierbasierter Fragebögen. Jeweils vor dem Beginn eines neuen chemotherapeutischen Zyklus wurden zudem zur ärztlichen Untersuchung eine retrospektive Symptomabfrage erstellt.

Die Studie erfolgte unter bereits etablierten chemotherapeutischen Behandlungsregimen und die verwendeten Tablets waren ohne einen eigenen medizinisch-therapeutischen Einfluss. Eine gesonderte Erfassung, Meldung, Überwachung oder Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) oder dem Medizinischen Produktegesetz (MPG) war insofern nicht erforderlich. Seitens der zuständigen Ethikkommission wurde dem Studienplan, den Amendments / Änderungen, den Patienten-Informationen und den Patienteneinwilligungserklärungen zugestimmt. Es erfolgte auch eine Studienregistrierung in ClinicalTrials.gov unter der Kennung NCT01991691. Die Patientenbetreuung erfolgte streng vertraulich nach den Regeln der ärztlichen Schweigepflicht. Die Dateneingabe der Probandinnen wurde mittels einer persönlichen ID pseudoanonymisiert, die Authentizität und Plausibilität blieb hierunter aber stets erhalten. Die Datenübertragung vom Tablet wurde verschlüsselt über das Mobilnetz der Deutschen Telekom übertragen und die Daten verschlüsselt gespeichert, so dass die Grundlagen des Datenschutzgesetzes damit fortlaufend gewährleistet wurden.

### **3.2. Studienzentren**

Die klinische Studie wurden in drei deutschen Zentren (den Universitätsfrauenkliniken in Köln und in Bonn sowie in der Frauenklinik der Evangelischen Kliniken Bergisch-Gladbach) durchgeführt. An allen drei Studienzentren wurden die personellen, technischen und strukturellen Voraussetzungen zur gynäkologischen und onkologischen Therapie sowie der studiengerechten Betreuung und Verlaufsdagnostik erfüllt.

### **3.3 Studienteilnehmerinnen**

Da das Mammakarzinom überwiegend ein Erkrankungsbild der Frauen ist, wurden nur weibliche Patientinnen in die klinische Studie aufgenommen. Die Teilnahme der volljährigen

Patientinnen erfolgte in allen Phasen stets freiwillig ohne eine Aufwandentschädigung und ohne Unkosten für die Patientinnen. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen, bei denen ein primäres, nicht metastasierendes Mammakarzinom histopathologisch gesichert wurde, die krankheitsbedingt auch operiert worden sind und eine Chemotherapie erhielten. Die individuelle Indikation für eine adjuvante, neoadjuvante oder gemischt neoadjuvante-adjuvante Chemotherapie wurde zuvor im wöchentlichen interdisziplinären Tumorboard der Therapiezentren festgestellt. Aus dieser Gruppe wurden die geeigneten Teilnehmerinnen ausgewählt, über die Studie zur Tablet-basierten Nebenwirkungskontrolle während der Chemotherapie ärztlich aufgeklärt und nach einer mindestens 24-stündigen eigenen Bedenkzeit bei freiwilliger Zustimmung in die Studie aufgenommen. Als Einschlusskriterien der Patientinnen wurden fernerhin eine hinreichend erhaltene Selbstständigkeit (maximal Grad 2 im Eastern Co-operative Oncology Group [ECOG] Status), eine Lese- und Schreibfähigkeit in der deutschen Sprache sowie ein ausreichendes Verständnis für die Studienanweisungen und eine voraussichtlich anhaltende Mitwirkungsbereitschaft für Teilnahme vorausgesetzt. Es erfolgte eine schriftliche Einwilligungserklärung der Studienteilnehmerinnen. Bereits vor dem Studienbeginn wurde die Anzahl der Teilnehmerinnen auf 57 festgelegt und in der Studie auch eingehalten. In die offene Studie wurden Patientinnen unterschiedlichen Lebensalters, Bildungs- und Berufsstandes sowohl mit einem gesetzlichen als auch einem privaten Krankenversicherungsschutz, als auch mit unterschiedlichen Internetvorkenntnissen aufgenommen. Die Patientinnen wurden nach der Art ihrer Chemotherapien (FEC; FEC-Doc; EC-Doc; EC-Pac) in 4 Gruppen eingeteilt.

### **3.4 Studiendauer**

Die TabPRO-Pilotstudie wurde mit Einschluss der ersten Studienteilnehmerin vom September 2013 bis zur Endbefragung der letzten Studienteilnehmerin Ende März 2016 durchgeführt. Jede Teilnehmerin wurde bis zu 30 Wochen lang in der Studie betreut. Nach einer Screening-Phase von ca. 4 Wochen folgte über 24 Wochen eine tägliche Tablet-basierte PRO-Abfrage während der Chemotherapie und 2 Wochen nach dem letzten Chemotherapie-Zyklus eine Abschlussbefragung.

### **3.5 Technische Hilfsmittel und Software**

Als Hauptziel unserer Pilotstudie sollte untersucht werden, ob Brustkrebspatientinnen während ihrer Chemotherapie dazu bereit sind, ihre wahrgenommenen Nebenwirkungen täglich mit Hilfe eines Tablet-Computers in einem elektronischen Fragebogen einzugeben und ihren behandelnden Ärzten als PRO-Abfrage zu übermitteln. Hierfür wurden den



Patientinnen für die Studiendauer ein handelsübliches, aber bereits vorprogrammiertes Samsung Galaxy Tab 2 nach Empfangsbestätigung mit einem studienorientierten Benutzer-Handbuch ausgehändigt. Die Tablets dienten dabei ausschließlich dem Aufrufen der gesicherten Internetseite zur PRO-Abfrage auf dem Studienserver, aber keinem darüberhinausgehenden persönlichen Internetgebrauch. Die Hardware-Bereitstellung von insgesamt 50 Tablets, der Technik-Support und die D1-GSM- bzw. UMTS-Mobilfunkverbindung der Geräte wurden für die gesamte Studiendauer kostenlos durch die Deutsche Telekom AG übernommen. Die Tablets wurden als gewöhnliche Kommunikationsmittel verwendet, um softwaregestützt die elektronischen PRO-Fragebögen auf einer verschlüsselten Website aufzurufen, auszufüllen und zu versenden. Bei den genutzten Tablets handelte sich damit nicht um Medizinprodukte im Sinne des MPG. Als Pro-Abfragesoftware wurde ein elektronisches Dokumentationssystem der Firma DOM (Digital Online Media) GmbH Köln auf den Tablets installiert. Es erfolgte eine ca. 10-minütige Einführung der Patientinnen in die Touchscreen-Bedienung des Tablet-basierten Fragebogensystem. Nach dem Einschalten des Gerätes und einer persönlichen PIN-Eingabe wurde zunächst ein Begrüßungsbildschirm geöffnet. Durch Antippen des „Weiter-Buttons“ folgte jeweils eine Seite mit einer Frage zu den Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen. Auf dem Touchscreen konnte dann durch das Antippen des entsprechenden Auswahlfeldes jeweils eine oder keine von fünf möglichen, nach dem Schweregrad gewichteten Antworten zum Befinden der Patientinnen pro Frage ausgewählt werden. Anschließend war ein Springen zur nächsten Frageseite durch das Antippen des Feldes „Weiter“ möglich. Der aus insgesamt 10 Fragen bestehende Fragebogen wurde dann durch die Berührung des Feldes „Schließen“ oder nach Ablauf von 30 Minuten selbstständig beendet und verschlüsselt an den Server der betreuenden Klinik versandt. Der behandelnde Arzt erhielt eine automatische Rückmeldung, dass ein Fragebogen eingegangen war, sichtete und bewertete diesen. Im Falle einer zur Auswertung angenommenen kritischen Verschlechterung des Zustandes bzw. einer schwerwiegenden Nebenwirkung erfolgte ein telefonischer Rückruf bei der Patientin. Durch die Seriennummer des Tablets und die im Studienarztordner geschützt hinterlegten individuellen Studien-ID konnte dabei trotz der verschlüsselten Datenübertragung und verschlüsselten Speicherung die im Internet (pseudo-) anonymisierte Patientin durch den Studienarzt unter Wahrung des Datenschutzes identifiziert werden.

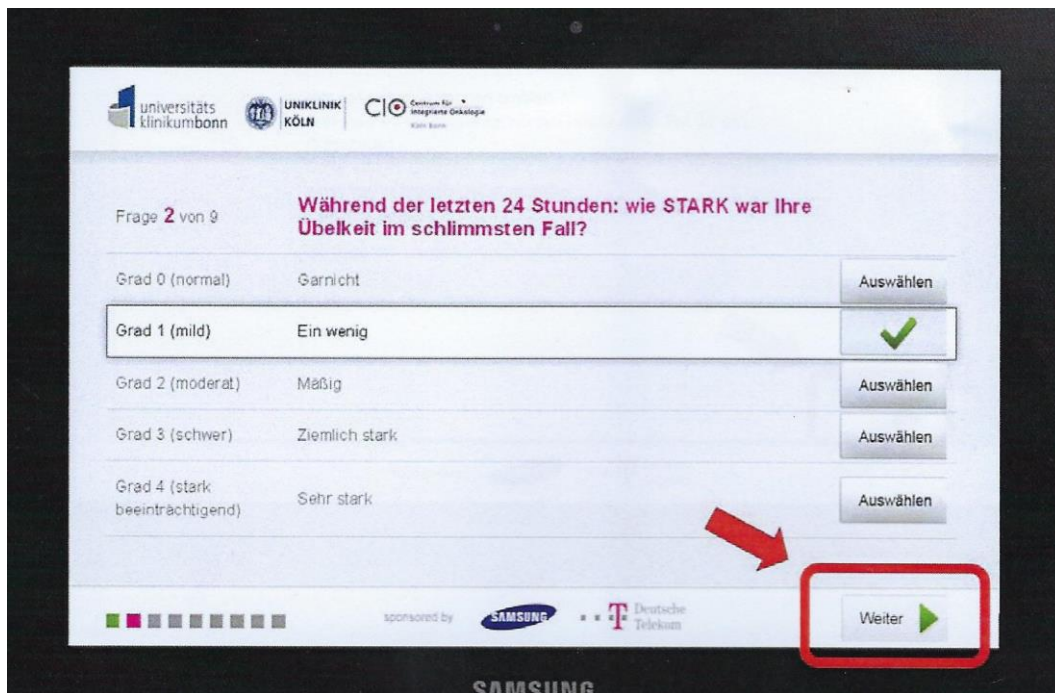


Abb.2: Screenshot des Tablet-gestützten PRO-Fragebogens

### 3.6 PRO-Fragebögen

In klinischen Krebsstudien, u.a. zur Entwicklung neuer onkologischer Therapien, spielt die Erfassung symptomatischer Nebenwirkungen / Adverse Events (AE) eine bedeutsame Rolle. Um eine qualitativ hochwertige und vergleichbare Auswertung dieser heterogenen unerwünschten Ereignisse zu ermöglichen, hat das National Cancer Institute (NCI) der USA zunächst einen Katalog von CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse-Events) - Fragen für das Klinikpersonal entwickelt. Damit aber auch die von den Patienten berichteten Ergebnisse (PRO's) einbezogen werden können, wurde dieser Fragen-Pool vom NCI so umformuliert, dass dieser ebenso direkt von den Patienten beantwortet werden können, mit einer diesbezüglichen Veröffentlichung als PRO-CTCAE-Version [37]. Es erfolgte zudem eine Übersetzung der Fragensammlung in mehrere Sprachen, unter anderem in Deutsch, sowie eine Validierung der Ergebnisse von mehreren Interessensgruppen, einschließlich der FDA (Food and Drug Administration der USA). In der hier vorliegenden Studie wurde eine Auswahl von 10 der klinisch relevanten, deutschsprachigen, evaluierten PRO-Fragen der NCI getroffen. Es wurde dabei angestrebt, dass die bedeutsamen Nebenwirkungen der Chemotherapien möglichst gut abgebildet wurden, ohne aber durch eine zu große Anzahl von Fragen die Praktikabilität der Patientenabfrage einzuschränken (siehe die entsprechende Fragenlisten im Anhang).

### **3.7 Studienziele und Endpunkte**

Die TabPRO-Pilotstudie hatte das primäre Ziel die Möglichkeit einer Tablet-basierten täglichen Patienten-Abfrage (PRO) während der Chemotherapie zu überprüfen. Als Machbarkeits-Hypothese galt es hierbei zu belegen, dass mehr als 60% der onkologischen Studienteilnehmerinnen dazu bereit waren, die von ihnen festgestellten Nebenwirkungen mittels einem Tablet-Computer in einen elektronischen PRO-Fragebogen einzugeben und hierzu über 60% der täglichen Fragebögen auszufüllen sowie an den behandelnden Arzt zu versenden.

Ergänzend sollte dabei auch abgeklärt werden, ob die Anzahl der beantworteten Fragebögen von besonderen Merkmalen der Patientinnen, wie dem Lebensalter, dem Bildungsstand, Beruf oder der bisherigen Internetnutzung abhängig waren. Auch sollten der zeitliche Verlauf der Symptomatik während der chemotherapeutischen Zyklen erfasst sowie die häufigsten Symptome und der Schweregrad der Symptomatik identifiziert werden. Fernerhin wurden die Häufigkeit und Stärke der interventionsbedürftigen Nebenwirkungsereignisse sowie die Anzahl und die Zeit bis zum ärztlichen Einschreiten bestimmt. In diesem Zusammenhang wurden zudem die Zeiten zwischen dem Abschicken des Fragebogens durch die Patientin, bis zur ärztlichen Erstbewertung und zum Patientenkontakt gemessen. Des Weiteren waren technische Ausfälle sowie die Zufriedenheit der Patientinnen und der Ärzte mit dem System in der Studienplanung als sekundäre Endpunkte relevant. Abschließend wurde auch eine gesundheitsökonomische Bewertung vom Institut für Gesundheitsökonomie der Universität zu Köln zu den gewonnenen PRO-Daten im Abgleich mit den Arzt-Patienten-Kontakten, der Tablet- und Mobilfunkkosten sowie der Datenerfassung vorgenommen.

Zur Vergleichskontrolle der täglichen online-Pro-Dokumentation erfolgte auch eine wöchentliche retrospektive PRO-Dokumentation mittels konventioneller, papierbasierter Fragebögen. Es wurde diesbezüglich ermittelt, inwiefern sich die Angaben der Patientinnen hinsichtlich des Schweregrades der Symptomproblematik zwischen den stetigen täglichen und den rückblickenden PRO's unterschieden.

### **3.8 Studienablauf**

In unserer Pilotstudie »TabPRO« sollte die Möglichkeit einer täglichen Tablet-basierten elektronischen PRO-Abfrage während der Chemotherapie untersucht werden. Hierzu wurden an drei gynäkologisch-onkologischen deutschen Zentren 57 Frauen mit einem primären, nicht metastasierten Mammakarzinom als Studienteilnehmerinnen rekrutiert: Bei allen Patientinnen waren zuvor bereits die klinische Evaluation, mit einer histopathologischen Sicherstellung der Diagnose und dem Tumor-Staging, abgeschlossen sowie in der

interdisziplinären Tumor-konferenz eine kurative, kombinierte operative und chemotherapeutische Behandlung empfohlen worden. Die nach den vordefinierten Studieneinschlusskriterien in Betracht kommenden Studienteilnehmerinnen wurden dann in einem Erstgespräch zur Visite 0, noch vor dem Beginn der Chemotherapie, über die klinische Studie, deren Zielsetzung und die freiwilligen Patientenaufgaben zur täglichen Selbstauskunft informiert. Nach dem schriftlich erklärten Einverständnis und einer ärztlichen Screening-Untersuchung wurden die Patientinnen anschließend formal zur Visite 1 in die Studie aufgenommen. Sie erhielten eine individuelle Studien-ID zur (Pseudo) - Anonymisierung und dem Schutz ihrer persönlichen Daten sowie mit einer weiteren Systemeinstruktion einen Tablet-Computer für die Dauer ihrer Studienteilnahme. Bereits ab dem Tag 0 zur 1. Chemotherapie-Applikation wurden die Studienpatientinnen dazu gebeten, sich jeden Tag in das online-PRO-System einzuloggen und mindestens 1 x / Tag einen elektronischen Fragebogen auf ihrem Tablet für die gesamte Dauer der Chemotherapie bis zum Abschlussgespräch auszufüllen. Wenn die Patientinnen nicht mindestens einen online-Fragebogen innerhalb von 24 Stunden ausgefüllt hatten, wurden sie automatisch vom Tablet-Computer daran erinnert. Die Tablet-basierten, ausgefüllten Fragebögen wurden dann gesichert zentral auf einem Server der Universität Bonn abgelegt und der Studienarzt über deren Eingang informiert. Der Studienarzt wertet die Angaben der Patientin aus und achtet darauf, ob sich eine kritische Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter der Chemotherapie ergab. Die Rückmeldung des Studienarztes musste wiederum spätestens innerhalb von 6 Stunden gewährleistet sein (siehe den entsprechenden Studienablaufplan im Anhang).

## Patientinnen mit primärem Mammakarzinom

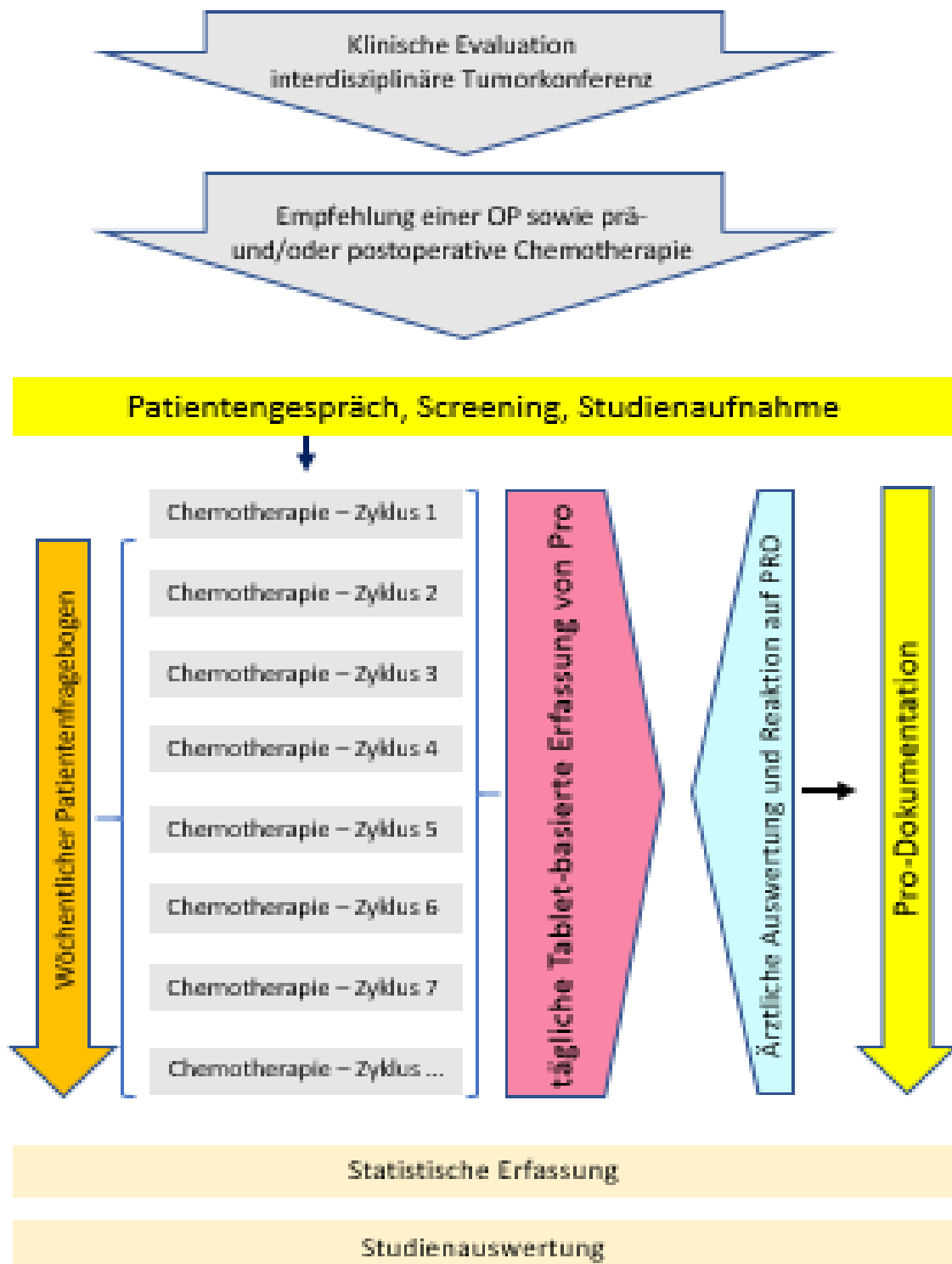


Abb. 3: Studienablauf

### **3.9 Persönliche Studienmitwirkung**

Im Rahmen meiner Dissertationsarbeit habe ich unter der Leitung von Herrn PD Dr. Michael Mallman, Oberarzt der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universitätsklinik Köln, vom Juni 2014 bis Januar 2016 aktiv an der klinischen TabPRO-Studie mitgewirkt und nachfolgend auch an der weiteren Erfassung und der Auswertung der komplexen Daten darüberhinausgehend persönlich teilgenommen. Hierbei war ich für die fortlaufende persönliche Betreuung der Brustkrebspatientinnen und die Erfassung der PRO-Fragebögen am Studienzentrum der Universitätsfrauenklinik Köln zuständig. Neben der initialen Einführung der Studienteilnehmerinnen in das System, der Erhebung der Personendaten, der Dokumentation der Begleiterkrankungen und der Medikotherapie sowie der Befragung zur Patientenzufriedenheit erfolgte meinerseits auch eine regelmäßige Visitierung der Patientinnen, die Führung eines Studienordners für die schriftlichen PRO-Fragebögen sowie die Dateneingabe in das Datenerfassungstool REDCap® (= Research Electronic Data Capture) am Studienzentrum Bonn (SZB) für die statistische Auswertung in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Anschließend beschäftigte ich mich schwerpunktmäßig mit der Auswertung der konventionellen, papierbasierten retrospektiven wöchentlichen Pro-Dokumentation sowie den täglichen, Tablet-basierten PRO-Dokumentationen der Patientinnen in Hinblick auf die Nebenwirkungen. Abhängig von dem zeitlichen Verlauf der Chemotherapien und der Art der Chemotherapeutika habe ich dazu insbesondere die Häufigkeit und Stärke der mitgeteilten Nebenwirkungen ausgewertet.

### **3.10 Statistische Studiauswertung**

Die Machbarkeitsstudie zur Tablet-gestützten PRO-Abfrage während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wurde mittels einem einseitigen exakten Binomialtest mit einem 2,5% Niveau statistisch überprüft. Dieses erfolgte unter der Nullhypothese, dass der Anteil der Patientinnen, die compliant sind, kleiner oder gleich 60% ist, gegenüber der Alternativhypothese eines Compliance-Erfolges von größer 60%. Zusätzlich wurde die Häufigkeit eines Compliance-Erfolges anhand der Daten mit der Angabe eines 95%-Konfidenzintervalls geschätzt. Um die Nullhypothese einer Compliance-Rate von  $\leq 60\%$  mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 90% abzulehnen, bedurfte es bei der Annahme, dass 60% der Patientinnen compliant im Sinne der Compliance-Definition sind, zum einseitigen Binomialtest einer Fallzahlgruppe von 57 Patientinnen.

Die sekundären Zielgrößen wurden darüberhinausgehend deskriptiv ausgewertet. Für qualitative Ergebnisse wurden hierzu die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet; für quantitative Ergebnisse wurden zudem die Werteverteilung durch die Angabe des Mittelwertes, des Medians, des Minimum und Maximum sowie der Standardabweichung beschrieben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Alter

Insgesamt wurden 57 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, hierbei war die jüngste Patientin 29 Jahre alt, die älteste Patientin 76 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die Patientinnen  $50.46 \pm 11.8$  Jahre alt (Abb. 4).

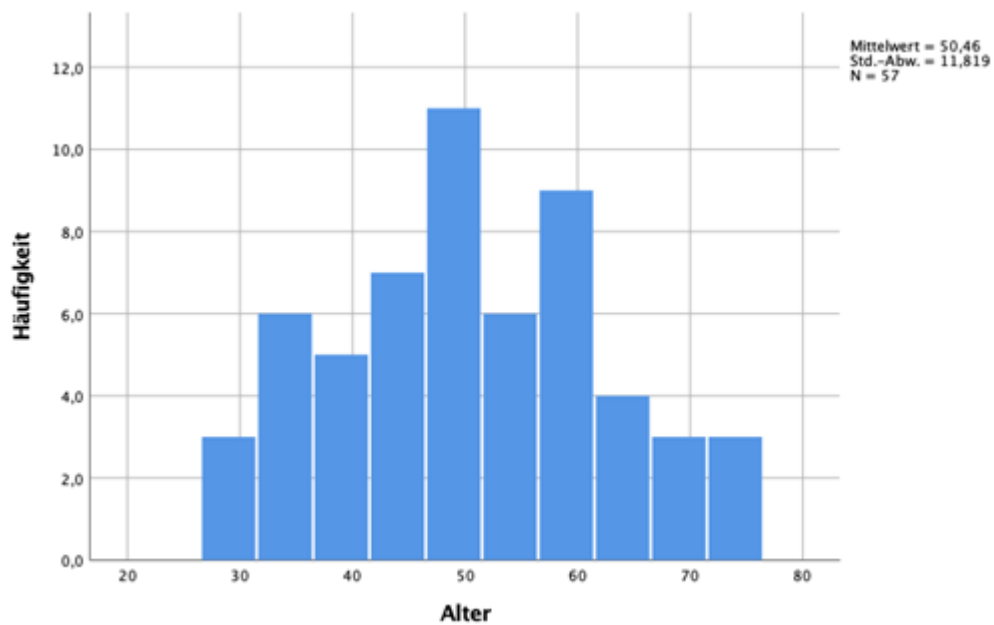


Abb. 4: Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen



#### 4.1.2 Schulbildung und Berufstätigkeit

Von 57 Studienteilnehmerinnen wies 1 Patientin (1,8 %) keinen Schulabschluss auf, 17,5% (10/57) der Patientinnen wiesen einen Hauptschulabschluss auf, 33,3% (19/57) der Patientinnen wiesen einen Realschulabschluss, 12,3% (7/57) der Patientinnen wiesen ein Fachabitur und 35% (20/57) wiesen ein Abitur auf (Abb. 5).

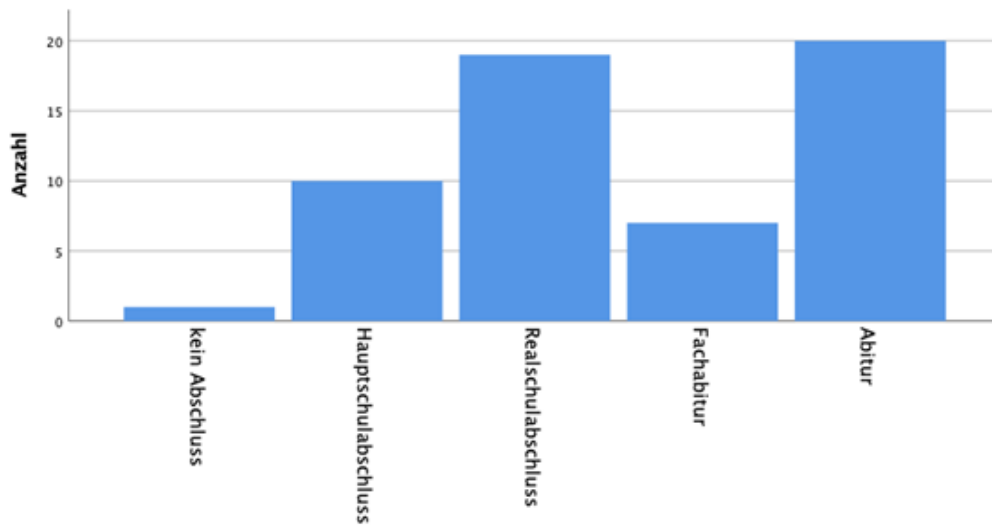


Abb. 5: Verteilung zur Schulausbildung der Studienteilnehmerinnen

Von 57 Studienteilnehmerinnen waren 75,4 % (43/57) berufstätig, 24,6 % (14/57) waren nicht berufstätig (Abb.6)

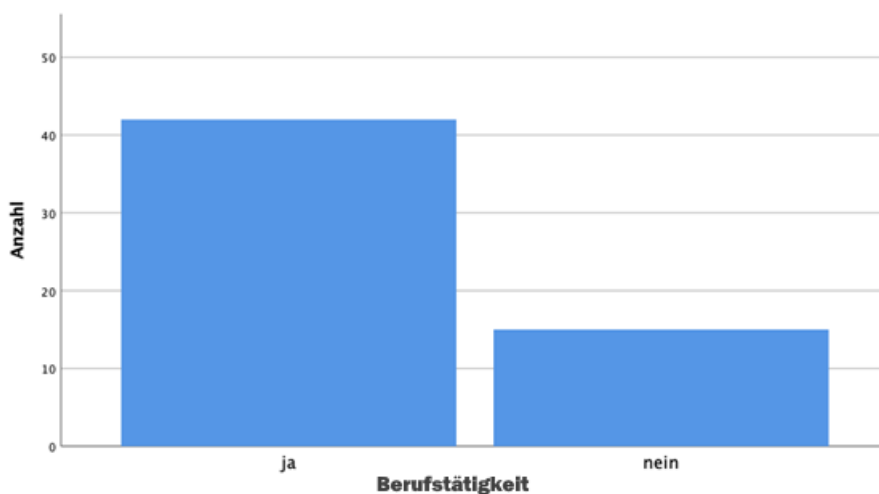


Abb. 6: Verteilung zur Berufstätigkeit der Studienteilnehmerinnen

### 4.1.3 Herkunft

Von 57 Studienteilnehmerinnen hatten 89,5% (51/57) Deutschland als Herkunftsland, 1,8% (1/57) Mittel- und Nordeuropa, 5,3% (3/57) Osteuropa, 1,8% (1/57) Mittlere Osten, Nordafrika, 1,8% (1/57) Asien, 1,8% (1/57) Südamerika (Abb. 7)

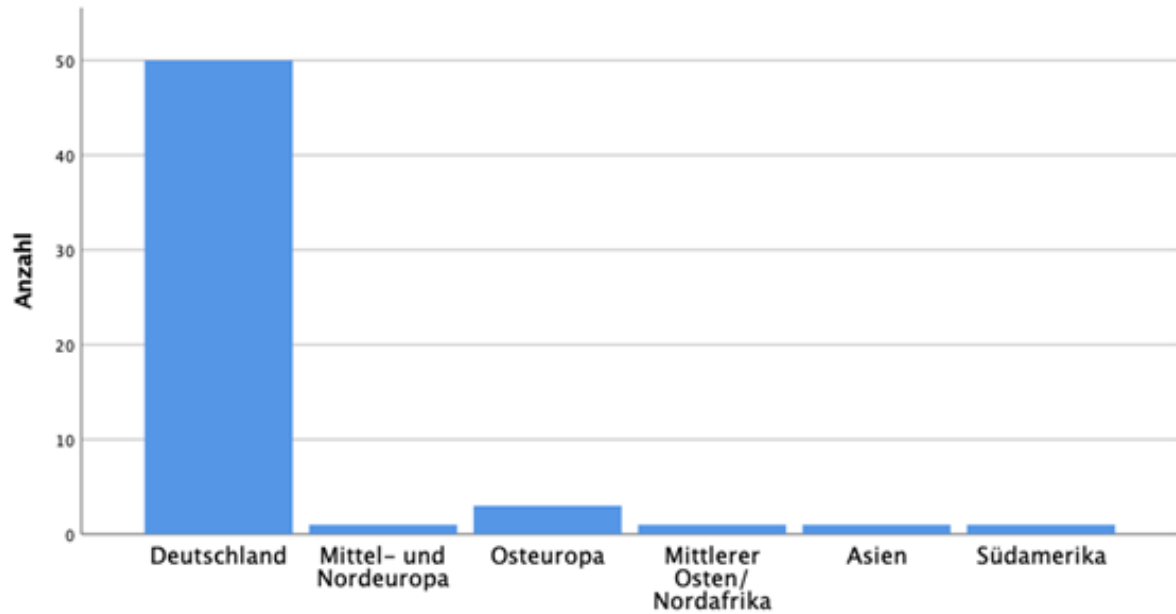


Abb. 7: Verteilung zur Herkunftsregion der Studienteilnehmerinnen

#### 4.1.4 Vorerkrankungen

Nur 36.8 % (21/57) der Patientinnen wiesen keine Vorerkrankungen auf. Insgesamt zeigten aber 63.2% (36/57) der Patientinnen relevante Vorerkrankungen. Davon litten 28% (16/57) unter einer Schilddrüsenfehlfunktion, 21% (12/57) an einer arteriellen Hypertonie, 7.0% (4/57) an einem Asthma bronchiale, 7.0% (4/57) an einem Malignen Melanom sowie 7.0% (4/57) an Herzrhythmusstörungen. Mehrere Patientinnen (12/57) waren hierbei auch von sonstigen Erkrankungen betroffen, einige Patientinnen wiesen zudem gleichzeitig mehrere Begleiterkrankungen auf.

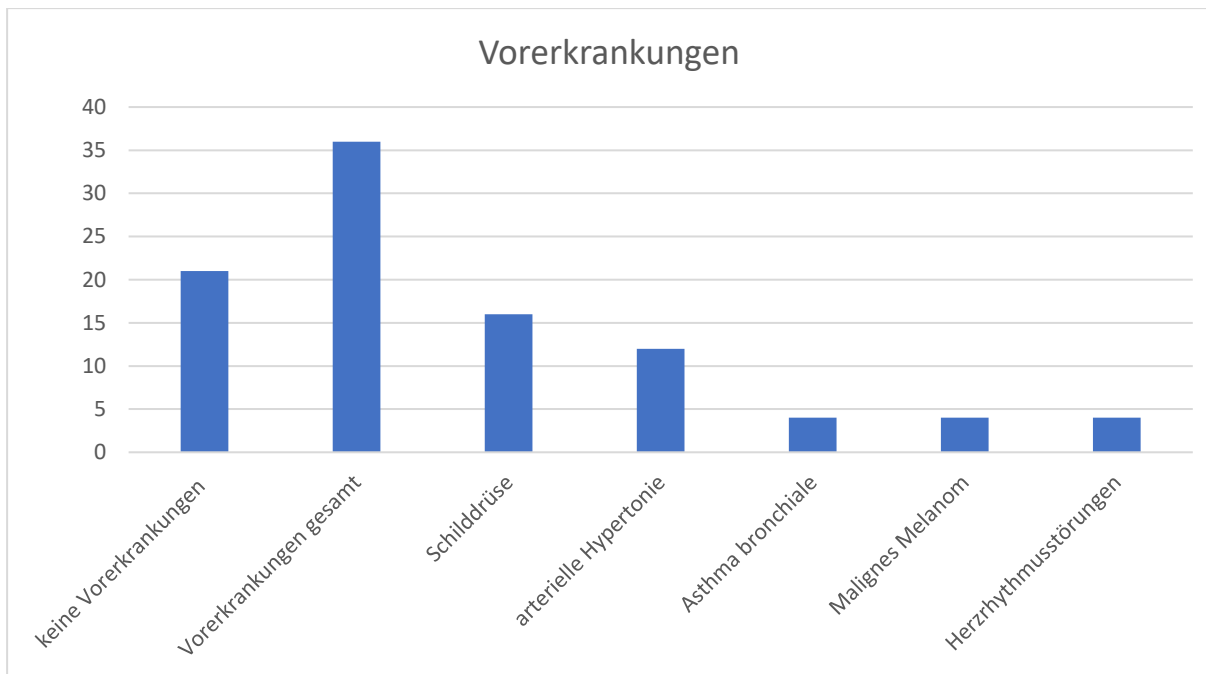


Abb. 8: Art und Häufigkeit der Vorerkrankungen

## 4.2 Charakteristika der Mammakarzinom-Erkrankung

### 4.2.1 Tumorstadium bei Erstdiagnose

		Neoadjuvant	Adjuvant
T	T0	41,7 % (10/24)	0 % (0/33)
	T1	45,8% (11/24)	42,4% (14/33)
	T2	4,2% (1/24)	54,5% (18/33)
	T3	8,3% (2/24)	3% (1/33)
	T4	0% (0/24)	0% (0/33)
N	N0	83,3% (20 /24)	54,5% (18/33)
	N1	16,7% (4/24)	30,3% (10/33)
	N2	0% (0/24)	6,1% (2/33)
	N3	0% (0/24)	9,1% (3/33)
M	M0	100% (24/24)	100% (33/33)
	M1	0% (24/24)	0% (0/33)
ER	ER+	45,8% (11/24)	87,9% (29/33)
	ER-	54,2% (13/24)	12,1% (4/33)
PR	PR+	29,2% (7/24)	69,7% (23/33)
	PR-	70,8% (17/24)	30,3% (10/33)
Her2	Her2+	45,8% (11/24)	33,3% (11/33)
	Her2-	54,2% (13/24)	66,7% (22/33)
Grading	G1	0% (0/24)	3,1% (1/32)
	G2	45,8% (11/24)	53,1% (17/32)
	G3	54,2% (13/24)	43,8% (14/32)
L-Status	L0	80% (16/20)	77,0% (20/26)
	L1	20% (4/20)	23,0% (6/26)
V-Status	V0	100% (19/19)	100% (24/24)
	V1	0% (0/19)	0% (0/24)

Abb. 9: Tumorstadium bei Erstdiagnose

Die Mehrheit der Patientinnen (> 90%) wies ein Tumorstadium von pT2 oder kleiner auf. 83,3% (20/24) der Patientinnen in der neoadjuvanten Therapie bzw. 54,5 % (18/33) der Patientin in der adjuvanten Therapie wiesen einen negativen Nodalstatus auf. 33,3 % (19/57) der Patientinnen zeigten einen Lymphknotenbefall. Keine Patientin wies eine Metastasierung auf.

70,2% der Patientinnen (40/57) wiesen eine Östrogenrezeptorexpression des Tumors auf, 52,6% der Patientinnen (30/57) wiesen eine Progesteronrezeptorexpression des Tumors auf sowie 38,6% (22/57) der Patientinnen wiesen eine Herzeptin-2-Rezeptorexpression auf.

1,8 % (1/57) der Patientinnen hatten ein G1-Grading, 49,1% (28/57) der Patientinnen ein G2-Grading sowie 47,4% (27/57) ein G3-Grading.

Bei 78,3 % (36/46) der Patientinnen, bei denen dieses beurteilbar (46/57) war, wurde keine Lymphgefässinvasion bzw. bei 21,7% (10/46) eine Lymphgefässinvasion festgestellt. Keine der Patientinnen zeigte eine Veneninvasion.

#### 4.2.2 Operation

	Neoadjuvant	Adjuvant
Wide excision	62,5% (15/24)	57,6 (19/33)
Skin-Sparing Mastektomie	29,2% (7/24)	0% (0/33)
Mastektomie	4,2% (2/24)	30,3% (10/33)
Sentinel-Node Biopsie	41,7% (10/24)	63,6% (21/33)
Axilla-Dissektion	50% (12/24)	36,4% (12/33)

Abb.10: Art der operativen Intervention

59,6% (34/57) der Patientinnen erhielten eine Wide excision – Operation, 54,4 % (31/57) eine Sentinel-Node-Biopsie, 42,1 % (24/57) eine Axilla-Dissektion, 21,1 % (12/57) eine Mastektomie, 12,3 % (7/57) eine Skin-sparing Mastektomie.

## 4.3 Durchgeführte Chemotherapien

### 4.3.1 Neoadjuvant versus Adjuvant

Von den 57 Patientinnen wurden 57,9% (33/57) adjuvant und 42,1% (24/57) neoadjuvant behandelt.

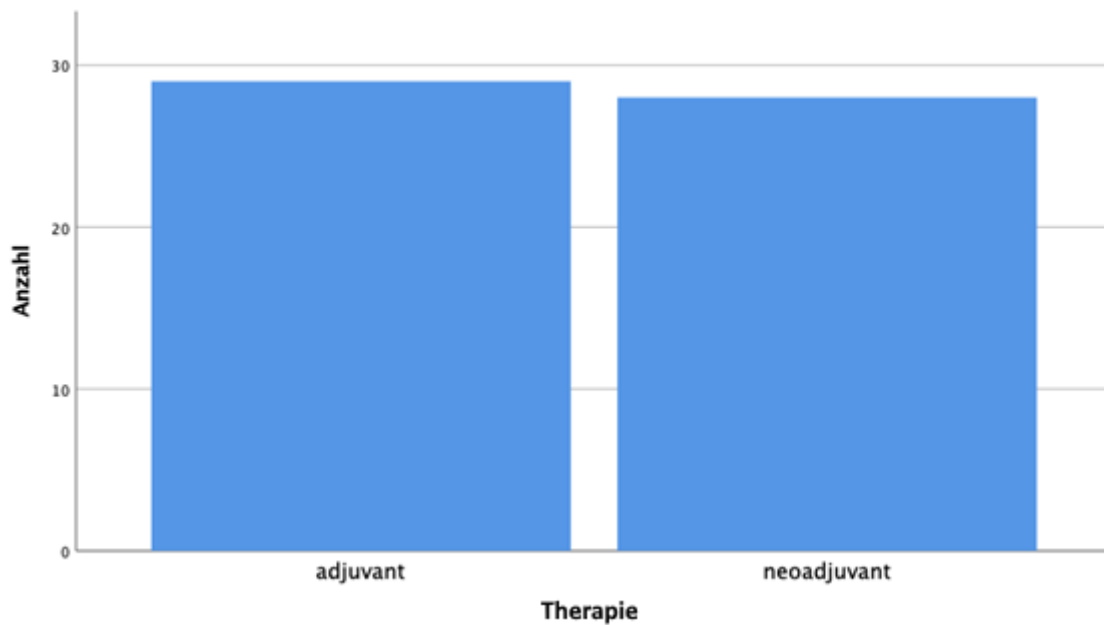


Abb. 11: Verteilung der adjuvanten versus der neoadjuvanten Chemotherapie

### 4.3.2 Art der geplanten Chemotherapie

Art der Chemotherapie	Anteil der Patientinnen
FEC	7.0 % (4/57)
FEC-Doc	5.3 % (3/57)
EC-Doc	45,6% (26/57)
EC-Paclitaxel	42,1% (24/57)

Abb. 12: Häufigkeitsverteilung zur Art der Chemotherapie

Von den 57 Patientinnen, die in unseren drei Studienzentren behandelt wurden, erhielten 7.0 % (4/57) eine FEC-Chemotherapie über 6 Zyklen, 5.3% (3/57) eine Kombination aus 3. Zyklen FEC und nachfolgend 3 Zyklen Docetaxel. Die meisten Patientinnen, 87.7% (50/57), waren aber für eine Kombinationsbehandlung mit EC vorgesehen. Davon erhielten 10 Patientinnen eine dosisdichte EC-Chemotherapie über 4 Zyklen. Bei 45.6% (26/57) sollte eine Behandlung mit 4. Zyklen EC und im Anschluss 4 Zyklen Docetaxel erfolgen sowie bei 42.1% (24/57) eine Therapie mit 4 Zyklen EC, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel. In 2/57 Fällen erfolgte aber wegen Unverträglichkeiten ein Wechsel von Docetaxel auf Paclitaxel sowie bei 1 Patientin ein umgekehrter Wechsel von Paclitaxel auf Docetaxel. Patientinnen mit Her2+ Mammakarzinom, 38,6% (22/57), wurde zusätzlich Trastuzumab zu den Taxanen hinzugegeben, bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom, 7.0% (4/57), wurde zusätzlich Bevacizumab zu der Chemotherapie hinzugegeben.

#### 4.4 Ausgefüllte wöchentliche PRO-Fragebögen

Im Rahmen der Studie füllten die Patientinnen jede Woche einen Fragebogen zu 10 Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen aus. Insgesamt wurden 864 Fragebögen ausgefüllt.

##### 4.4.1 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit FEC

Pat.-ID	1.FEC -Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	2.FEC-Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	3.FEC-Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	4.FEC-Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	5.FEC-Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	6.FEC-Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC
B-06																		
B-19																		
B-22																		
B-25																		

Abb. 13: ausgefüllte Fragebögen unter fortlaufender FEC-Chemotherapie

vollständig
  unvollständig
  nicht ausgefüllter Fragebogen

Pat.-ID	1.FEC -Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	2.FEC-Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	3.FEC-Gabe	1. Woche nach FEC	2. Woche nach FEC	1.Doc-Gabe	1. Woche nach Doc	2. Woche nach Doc	2.Doc-Gabe	1. Woche nach Doc	2. Woche nach Doc	3.Doc-Gabe	1. Woche nach Doc	2. Woche nach Doc
B-09																		
B-14																		
B-26																		

Abb. 14: ausgefüllte Fragebögen unter FEC- und Doc-Kombichemotherapie



#### 4.4.2 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit EC

Pat.-ID	1.EC -Gabe	1.Woche nach EC	2.Woche nach EC	2.EC-Gabe	1.Woche nach EC	2.Woche nach EC	3.EC-Gabe	1.Woche nach EC	2.Woche nach EC	4.EC-Gabe	1.Woche nach EC	2.Woche nach EC	1.Doc-Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc	2.Doc -Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc	3.Doc -Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc	4.Doc -Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc
K-01	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-04	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-05	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-01	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-02	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-02	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-03	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-04	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-05	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Abb.15: ausgefüllte Fragebögen unter EC- und Doc-Kombichemotherapie

#### 4.4.3 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit ECdd

Pat.ID	1.EC -Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach	2.EC-Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach	3.FC-Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach	4.EC-Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach	1.Doc-Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach	2.Doc -Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach	3.Doc -Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach	4.Doc -Gabe	1.Woche nach	2.Woche nach
K-02																								
K-03																								
K-07																								
K-08																								
K-09																								
K-10																								
K-11																								
K-16																								
B-08																								
B-11																								

Abb.16: ausgefüllte Fragebögen unter Ecdd- und Doc-Kombichemotherapie

#### 4.4.4 Ausgefüllte Fragebögen unter Chemotherapie mit Doc

Pat.-ID	1.Doc-Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc	2.Doc -Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc	3.Doc -Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc	4.Doc -Gabe	1.Woche nach Doc	2.Woche nach Doc
K-01	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-02	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-03	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-04	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-05	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-07	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
K-16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-01	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-02	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B-26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-02	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-03	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-04	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G-05	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Abb.17: ausgefüllte Fragebögen unter Doc-Chemotherapie

## 4.5 Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom Zeitverlauf nach Chemotherapie

### 4.5.1 Häufigkeit der Nebenwirkung Durchfall

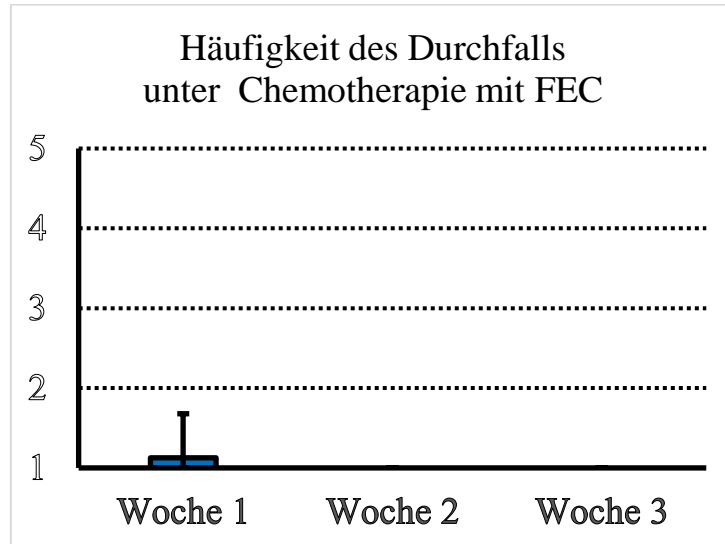


Abb. 18 Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC litten im Verlauf nur wenige Patientinnen unter Durchfall. Lediglich für die 1. Woche nach Applikation der Kombichemotherapeutika 5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid gab 1/7 Patientinnen an, selten Durchfall sowie 1/7 Patientinnen häufig Durchfall gehabt zu haben. In Woche 2 und Woche 3 nach der Chemotherapie gaben jeweils alle Patientinnen an, keinen Durchfall gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Durchfall zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.148$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=1.0$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.148$ ).

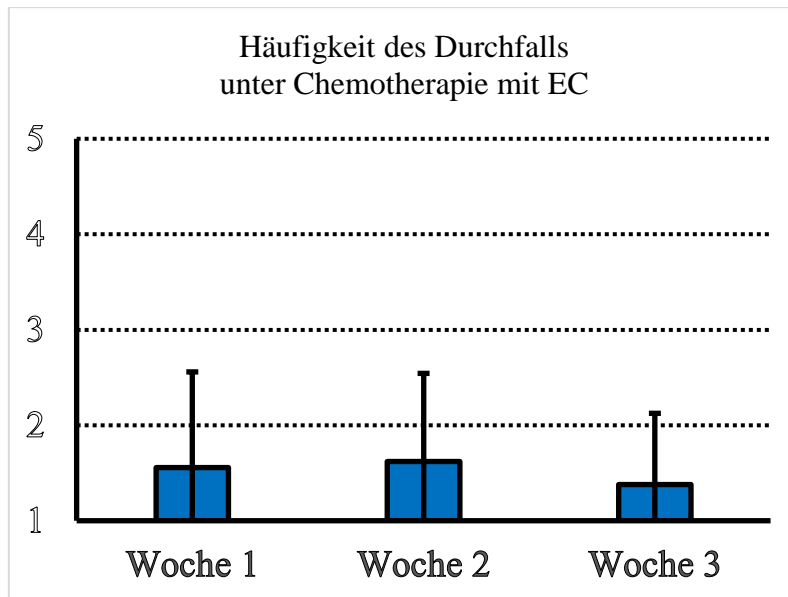


Abb. 19 Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC zeigten deutlich mehr Patientinnen Probleme mit Durchfall. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin/Cyclophosphamid 11/15 Patientinnen an, nie Durchfall gehabt zu haben, 3/15 Patientinnen, selten oder gelegentlich Durchfall gehabt zu haben und 1/15, häufig oder fast immer Durchfall gehabt zu haben. In Woche 2 waren 10/15 Patientinnen nicht von Durchfall betroffen, 4/15 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 1/15 Patientinnen häufig oder fast immer. In Woche 3 berichteten 13/15 Patientinnen, keinen Durchfall gehabt zu haben, 2/15 Patientinnen selten oder gelegentlich über Durchfall. Keine Patientin hatte häufigen oder fast immer Durchfall.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Durchfall zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.420$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.126$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.447$ ).

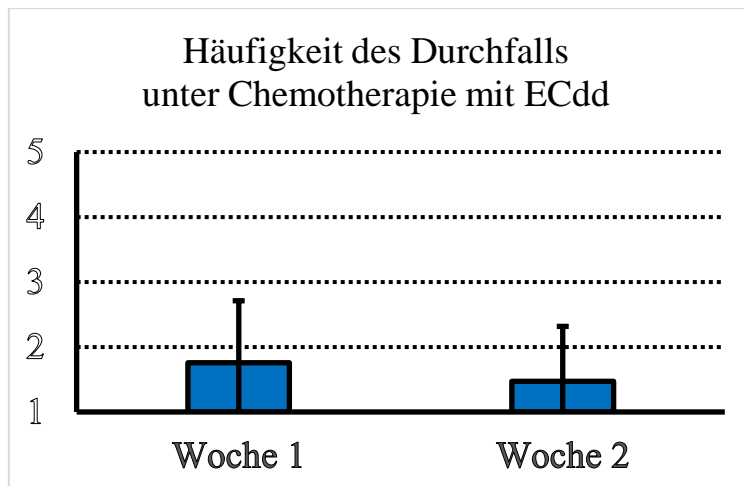


Abb. 20 Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC (also einer zeitlich verkürzten Applikation vom Epirubicin/Cyclophosphamid alle 2 Wochen anstatt von allen 3 Wochen), erhöhte sich die Häufigkeit der Durchfälle. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie 6/10 Patientinnen an, nie Durchfall gehabt zu haben, 4/10 Patientinnen, selten oder gelegentlich Durchfall gehabt zu haben und keine Patientin häufig oder fast immer Durchfall gehabt zu haben. In der 2. Woche waren 7/10 Patientinnen nicht von Durchfall betroffen, 2/10 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 1/10 Patientinnen häufig oder fast immer.

Es zeigte sich kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit, Durchfall zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.183$ ).

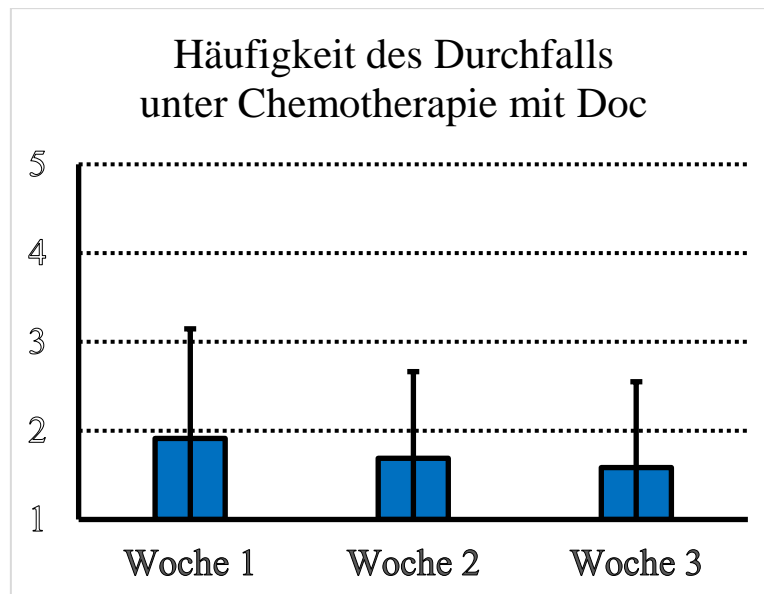


Abb. 21 Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc litten die Patientinnen am häufigsten unter Durchfällen. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 13/24 Patientinnen an, nie Durchfall gehabt zu haben, 8/24 Patientinnen, selten oder gelegentlich Durchfall gehabt zu haben und sogar 3/24, häufig oder fast immer Durchfall gehabt zu haben. In Woche 2 waren 14/24 Patientinnen nicht von Durchfall betroffen, 8/24 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 2/24 Patientinnen häufig oder fast immer. In Woche 3 berichteten 17/24 Patientinnen, keinen Durchfall gehabt zu haben, 6/24 Patientinnen selten oder gelegentlich Durchfall sowie 1/24 Patientinnen häufigen oder fast immer Durchfall gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Durchfall zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.437$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.307$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P<0.112$ ).

#### 4.5.2 Häufigkeit der Nebenwirkung Übelkeit

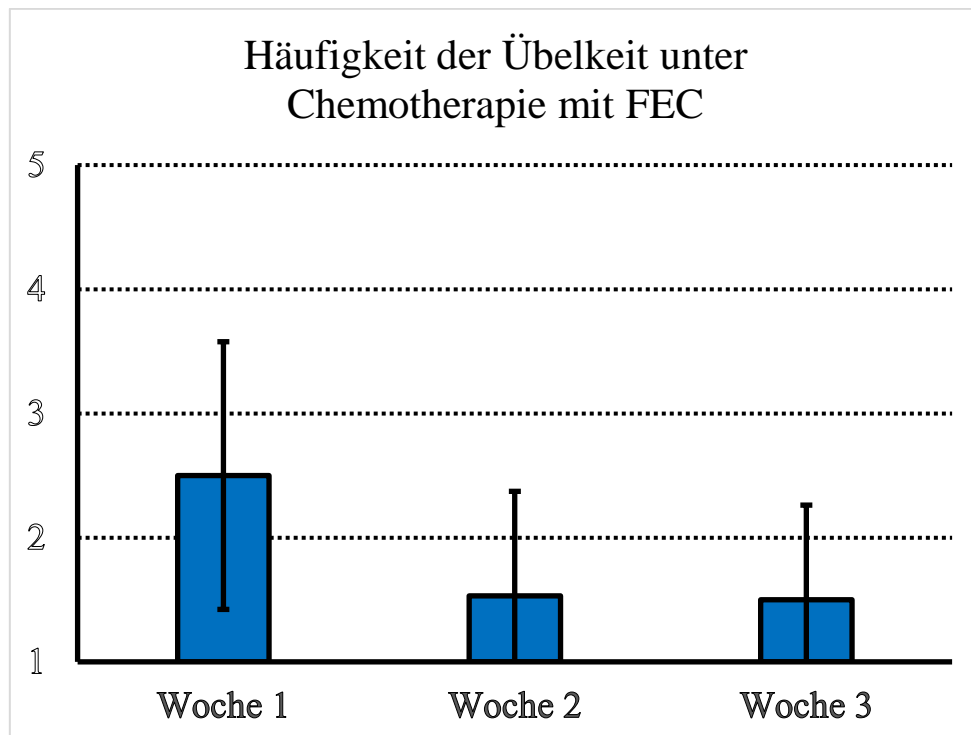


Abb. 22 Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC litten die Patientinnen im Verlauf selten bis gelegentlich unter Übelkeit. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid 1/7 Patientinnen an, nie Übelkeit gehabt zu haben, 4/7 Patientinnen, selten oder gelegentlich Übelkeit gehabt zu haben und sogar 2/7, häufig oder fast immer Übelkeit gehabt zu haben. In der Woche 2 waren 5/7 Patientinnen nicht von Übelkeit betroffen, 2/7 Patientinnen selten oder gelegentlich. Keine Patientin gab in der Woche 2 an, dass sie häufig oder fast immer Übelkeit gehabt habe. In Woche 3 berichteten ebenfalls 5/7 Patientinnen, keine Übelkeit gehabt zu haben sowie 2/7 Patientinnen selten oder gelegentlich Übelkeit gehabt zu haben und keine Patientin häufigen oder fast immer Übelkeit gehabt zu haben.

Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P < 0.001$ ) sowie der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P < 0.001$ ). Zwischen der Woche 2 gegenüber Woche 3 zeigten sich aber keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erleiden ( $P = 0.956$ )



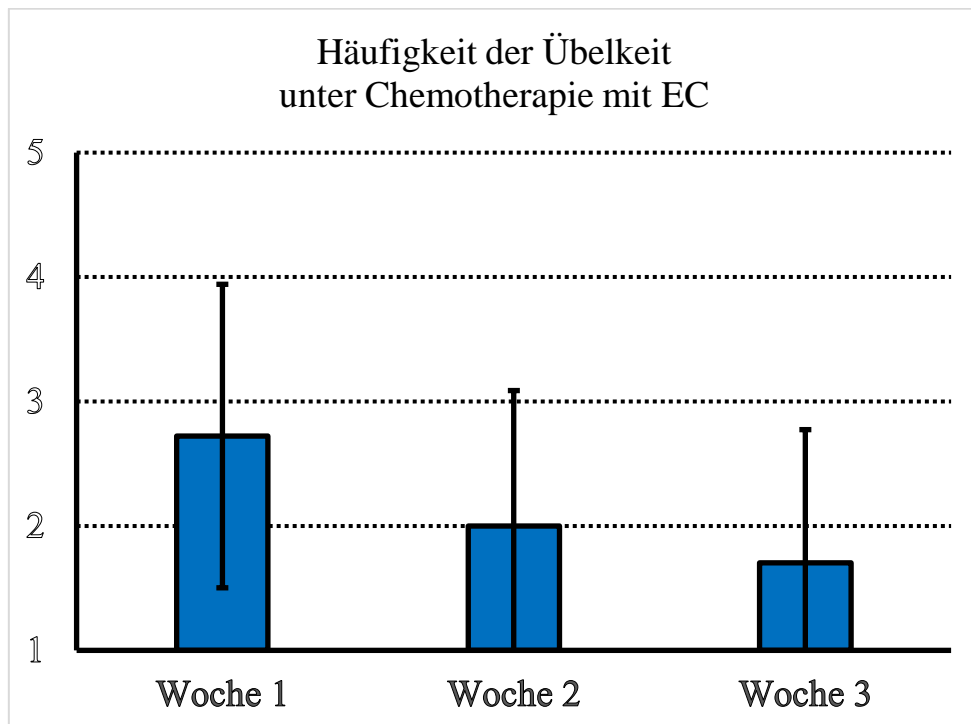


Abb. 23 Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC zeigten deutlich mehr Patientinnen Probleme mit Übelkeit. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 4/15 Patientinnen an, nie Übelkeit gehabt zu haben, 8/15 Patientinnen, selten oder gelegentlich Übelkeit gehabt zu haben und 3/15 häufig oder fast immer Übelkeit gehabt zu haben. In Woche 2 waren 7/15 Patientinnen nicht von Übelkeit betroffen, 7/15 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 1/15 Patientinnen häufig oder fast immer. In Woche 3 berichteten 10/15 Patientinnen, keine Übelkeit gehabt zu haben, 4/15 Patientinnen selten oder gelegentlich über Übelkeit und 1/15 Patientinnen häufig oder fast immer über Übelkeit.

Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P= 0.01$ ) sowie der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P<0.001$ ). Zwischen der Woche 2 gegenüber Woche 3 zeigten sich aber keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erleiden ( $P=0.088$ )

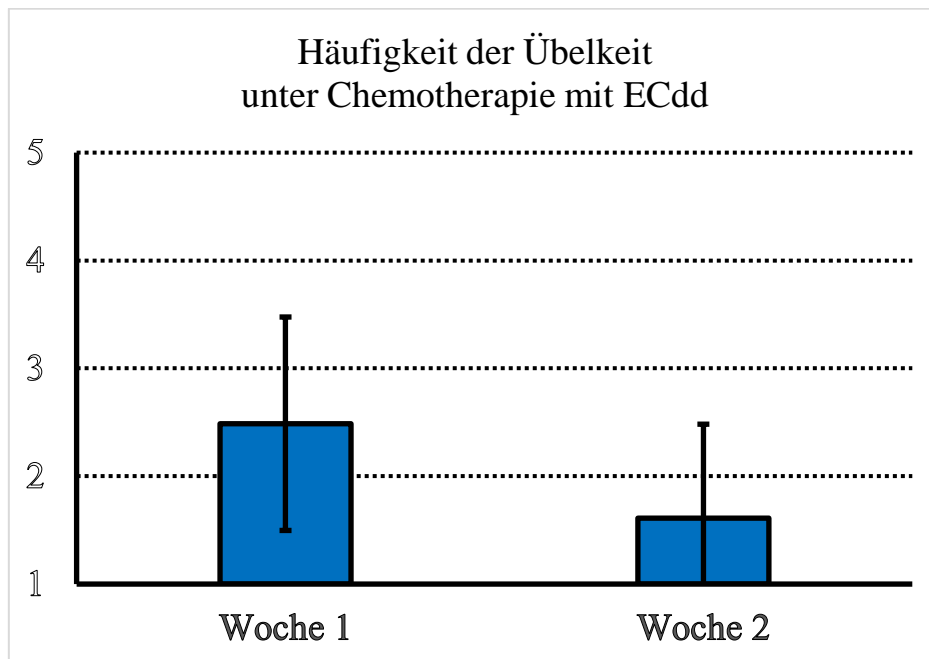


Abb. 24 Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC litten die Patientinnen selten bis gelegentlich an Übelkeit. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie 3/10 Patientinnen an, nie Übelkeit gehabt zu haben, 6/10 Patientinnen, selten oder gelegentlich Übelkeit gehabt zu haben und 1/10 Patientinnen häufig oder fast immer Übelkeit gehabt zu haben. In der 2. Woche waren 7/10 Patientinnen nicht von Übelkeit betroffen, 3/10 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie keine Patientin häufig oder fast immer.

Es zeigte sich ein deutlicher, signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P < 0.001$ )

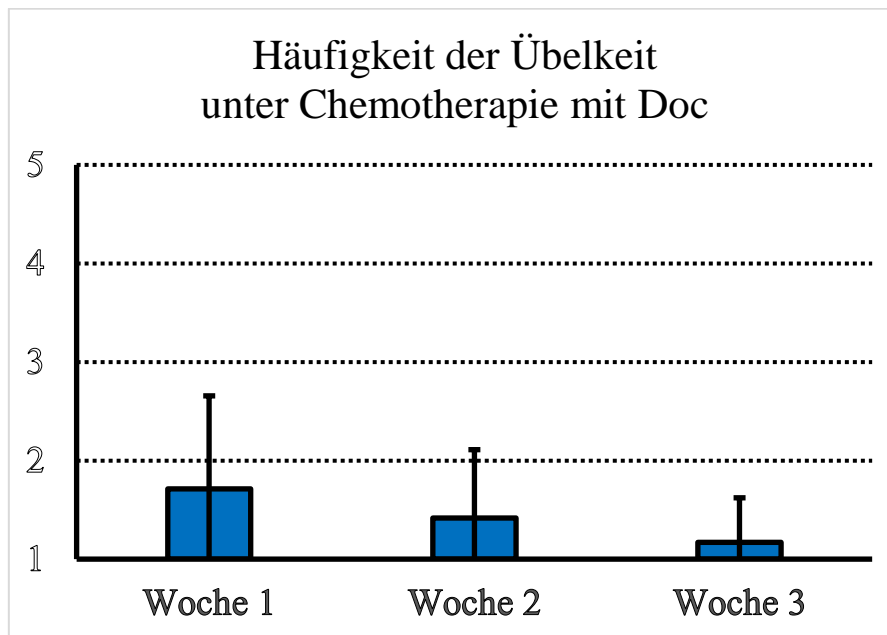


Abb. 25 Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc litten im Verlauf nur wenige Patientinnen unter Übelkeit. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 15/24 Patientinnen an, nie Übelkeit gehabt zu haben, 8/24 Patientinnen, selten oder gelegentlich Übelkeit gehabt zu haben und 1/24 Patientinnen, häufig oder fast immer Übelkeit gehabt zu haben. In Woche 2 waren 18/24 Patientinnen nicht von Übelkeit betroffen, 6/24 Patientinnen selten oder gelegentlich und keine Patientin häufig oder fast immer. In Woche 3 berichteten 22/24 Patientinnen, keine Übelkeit gehabt zu haben, 2/24 Patientinnen selten oder gelegentlich Übelkeit sowie keine Patientin häufigen oder fast immer Übelkeit gehabt zu haben.

Es zeigten sich deutliche, signifikante Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P= 0.046$ ) sowie der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.001$ ). Zwischen der Woche 2 gegenüber Woche 3 zeigten sich aber keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Übelkeit zu erleiden ( $P=0.078$ )

#### 4.5.3 Stärke der Nebenwirkung Übelkeit

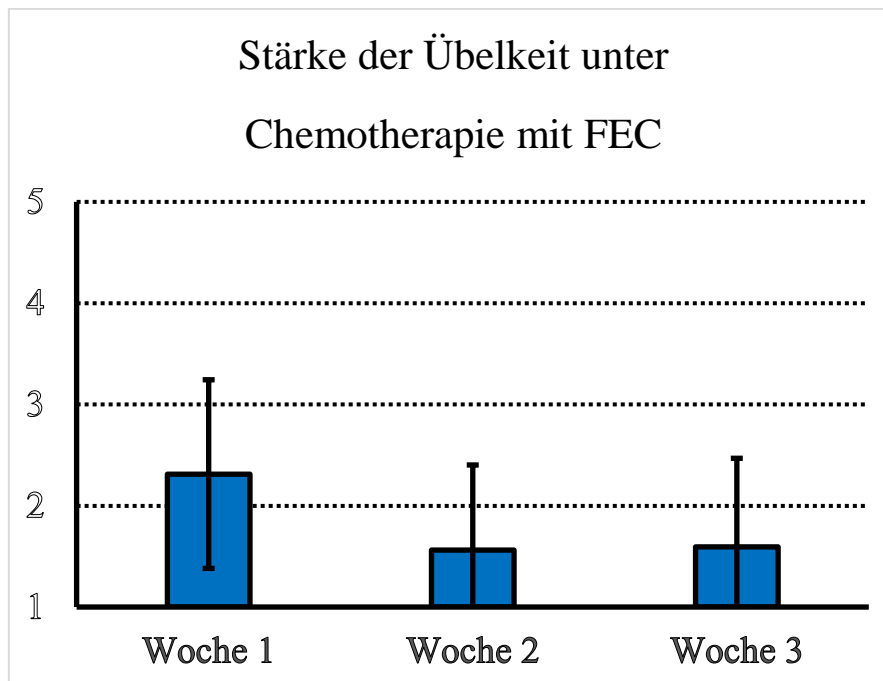


Abb. 26 Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC wurde im Verlauf die Intensität der Übelkeit im Durchschnitt als ein wenig oder mäßig belastend angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid 1/7 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Übelkeit gelitten hatten. 5/7 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, 1/7 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren 5/7 Patientinnen gar nicht von Übelkeit betroffen, 2/7 Patientinnen hatten eine wenig oder mäßig starke Übelkeit, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit. In Woche 3 berichteten ebenfalls 5/7 Patientinnen, keine Übelkeit gehabt zu haben sowie 2/7 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Übelkeit gehabt zu haben und keine Patientin eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit gehabt zu haben.

Es zeigten sich deutliche, signifikante Unterschiede in der Intensität der Übelkeit zwischen Woche 1 und 2 ( $P= 0.01$ ) sowie der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.001$ ). Zwischen der Woche 2 gegenüber Woche 3 zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Übelkeit ( $P=0.932$ )

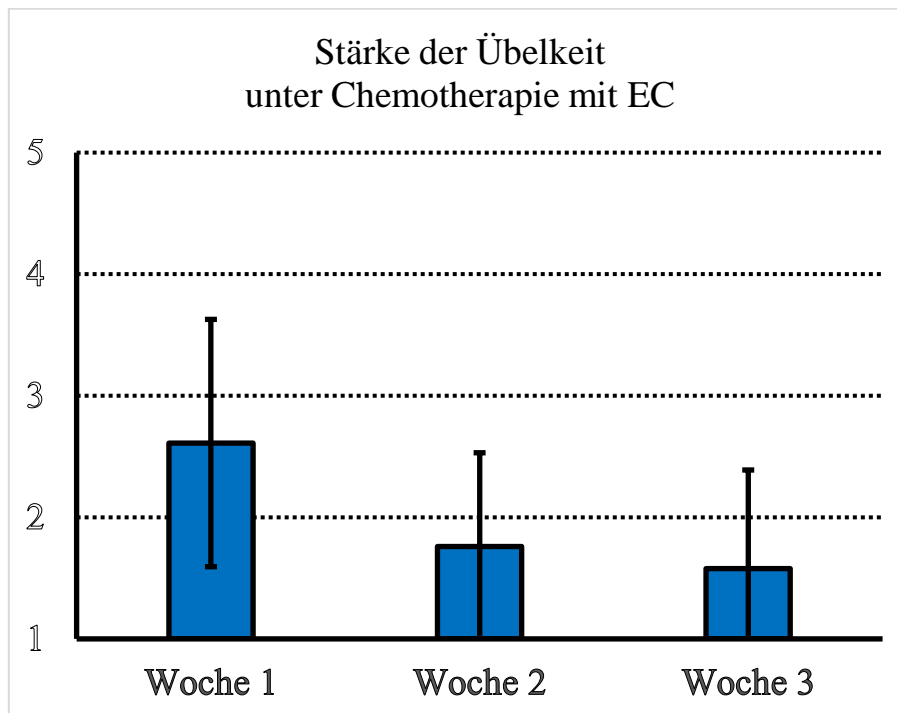


Abb. 27 Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC wurde im Verlauf die Intensität der Übelkeit am stärksten angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 4/15 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Übelkeit gelitten hatten. 8/15 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, 3/15 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatten, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren 8/15 Patientinnen gar nicht von Übelkeit betroffen, 7/15 Patientinnen hatten eine wenig oder mäßig starke Übelkeit, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit. In Woche 3 berichteten 11/15 Patientinnen, keine Übelkeit gehabt zu haben sowie 4/15 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Übelkeit gehabt zu haben und keine Patientin eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit gehabt zu haben.

Es zeigten sich deutliche, signifikante Unterschiede in der Intensität der Übelkeit zwischen Woche 1 und 2 ( $P < 0.001$ ) sowie der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P < 0.001$ ). Zwischen der Woche 2 gegenüber Woche 3 zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Übelkeit ( $P = 0.158$ )

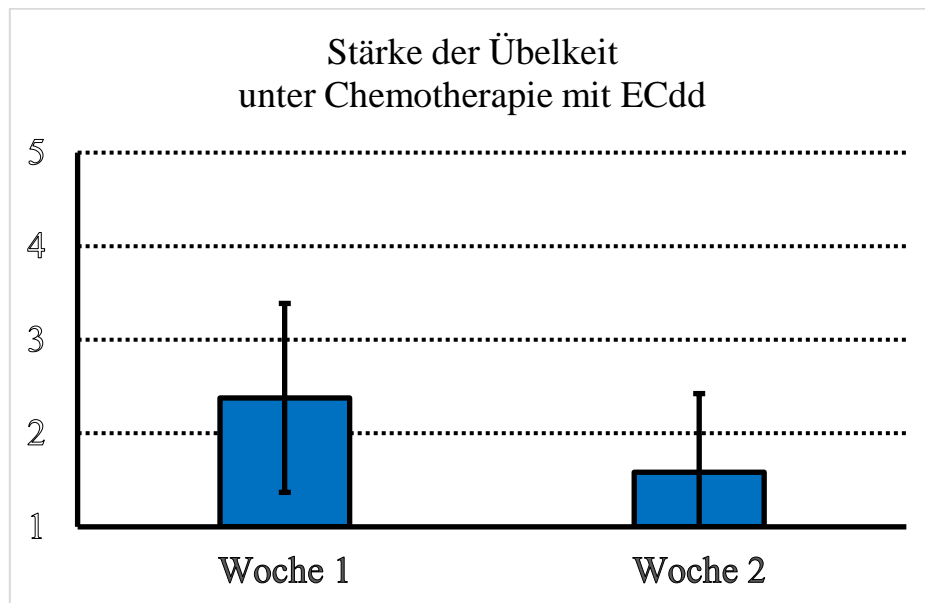


Abb. 28 Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC wurde im Verlauf die Intensität der Übelkeit im Durchschnitt als ein wenig oder mäßig belastend angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie 3/10 Patientinnen an, nie Übelkeit gehabt zu haben. 6/10 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatten, die ein wenig oder mäßig stark war und 1/10 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der 2. Woche waren 7/10 Patientinnen nicht von Übelkeit betroffen, 3/10 Patientinnen hatten eine wenig oder mäßig starke Übelkeit, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit.

Es zeigte sich ein deutlicher, signifikanter Unterschied in der Intensität der Übelkeit zwischen Woche 1 und 2 ( $P < 0.001$ )

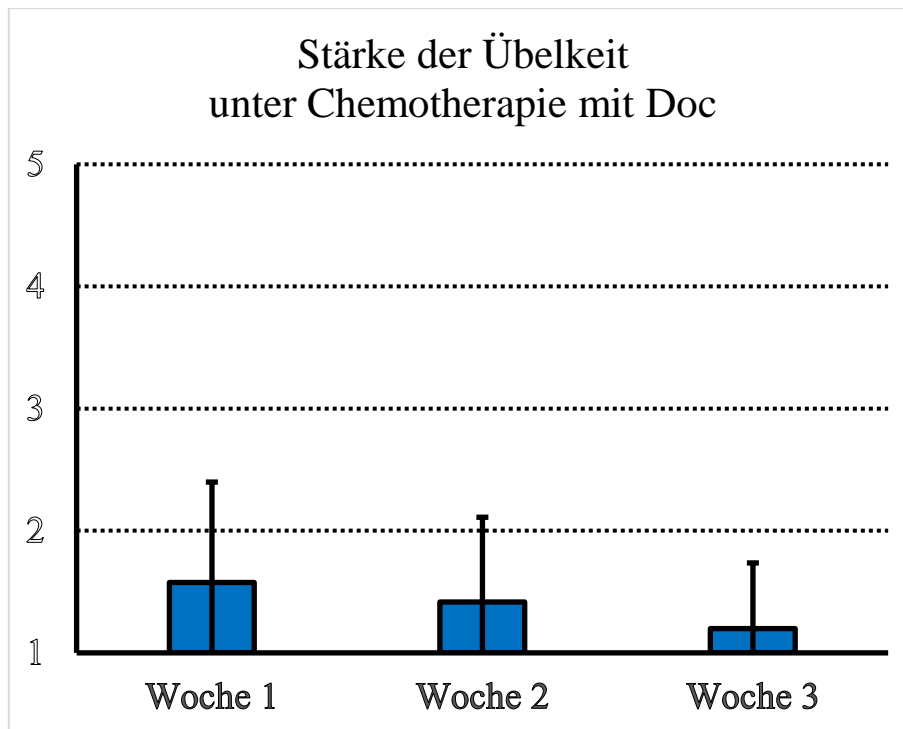


Abb. 29 Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc wurde die Intensität der Übelkeit am schwächsten angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 16/24 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Übelkeit gelitten hatten. 7/24 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, 1/24 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren 18/24 Patientinnen gar nicht von Übelkeit betroffen, 6/24 Patientinnen hatten eine wenig oder mäßig starke Übelkeit, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit. In Woche 3 berichteten 22/24 Patientinnen, keine Übelkeit gehabt zu haben sowie 2/24 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Übelkeit gehabt zu haben und keine Patientin eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Übelkeit zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.219$ ) sowie der Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.087$ ). Zwischen der Woche 1 gegenüber Woche 3 zeigte sich aber ein deutlicher, signifikanter Unterschied in der Intensität der Übelkeit ( $P=0.007$ )

#### 4.5.4 Häufigkeit der Nebenwirkung Erbrechen

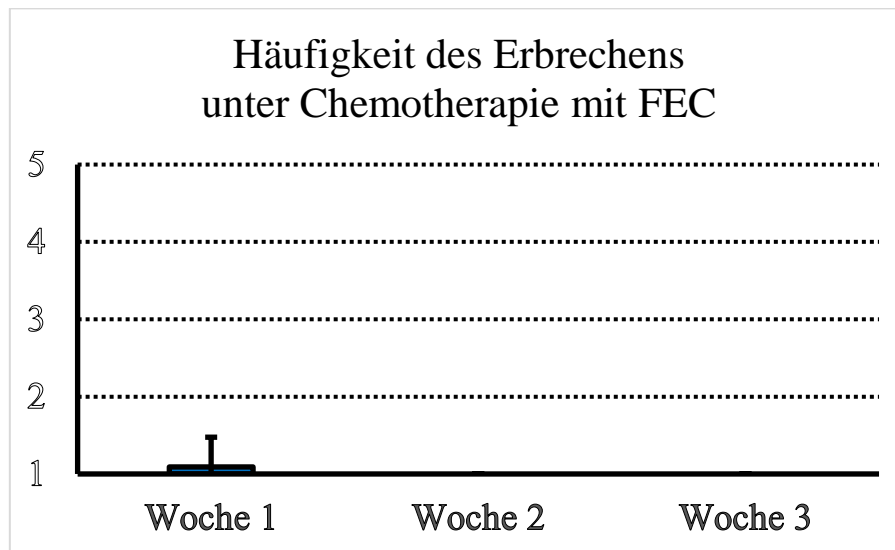


Abb. 30 Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC litten im Verlauf nur wenige Patientinnen unter Erbrechen. Lediglich für die 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid gab 1/7 Patientinnen an, selten erbrochen sowie 1/7 Patientinnen gelegentlich erbrochen zu haben. In Woche 2 und Woche 3 nach der Chemotherapie gaben jeweils alle Patientinnen an, kein Erbrechen gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, ein Erbrechen zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.154$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=1.000$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.154$ ).



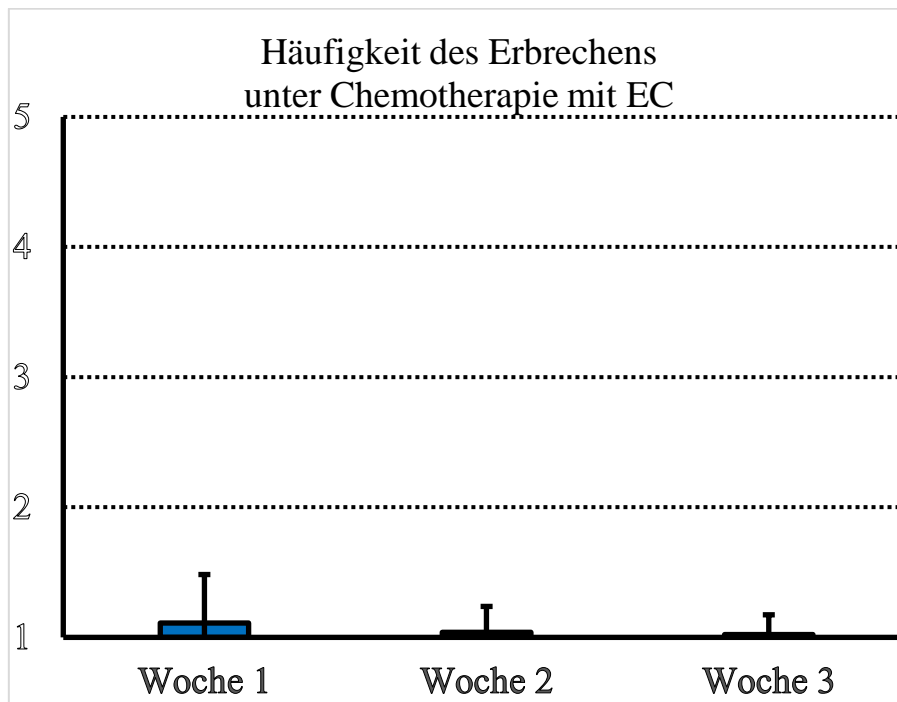


Abb. 31 Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC zeigten etwas mehr Patientinnen Probleme mit Erbrechen. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 14/15 Patientinnen an, nie erbrochen zu haben, 1/15 Patientinnen, selten oder gelegentlich erbrochen zu haben und keine Patientin gab an, häufig oder fast immer erbrochen zu haben. In Woche 2 waren ebenfalls 14/15 Patientinnen nicht von Erbrechen betroffen, 1/15 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie keine Patientin häufig oder fast immer. In Woche 3 berichteten in gleicher Weise 14/15 Patientinnen, nicht erbrochen zu haben, 1/15 Patientinnen selten oder gelegentlich und keine Patientin häufig oder fast erbrochen zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, unter Erbrechen zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.281$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.636$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.151$ ).

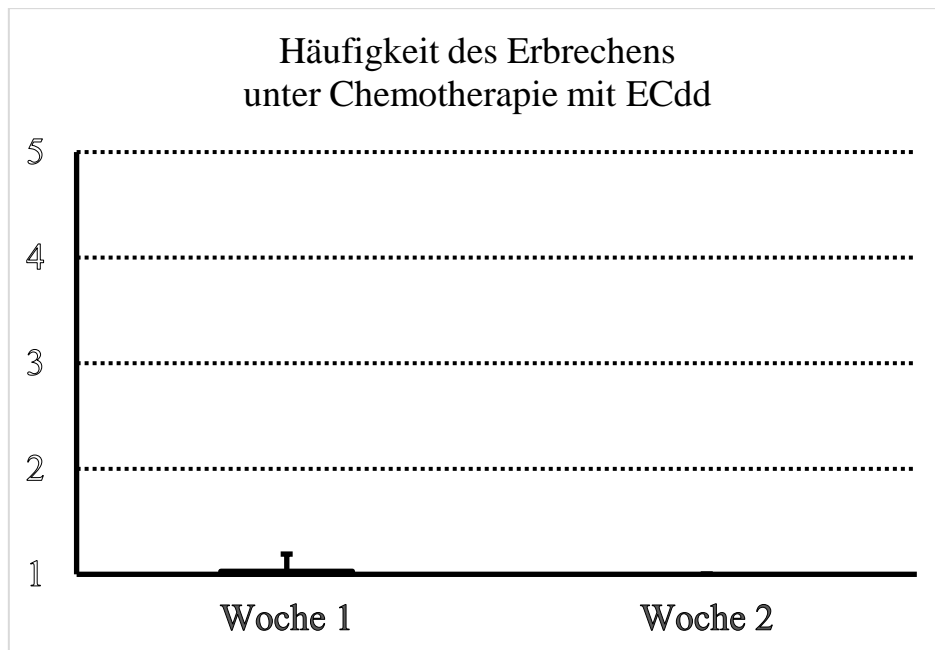


Abb. 32 Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC litt lediglich 1/10 Patientinnen in der 1. Woche selten unter Erbrechen. In der 2. Woche erbrach diese Patientin nie. Alle anderen Patientinnen erbrachen unter der dosisdichten Chemotherapie mit Epirubicin / Cyclophosphamid weder in der 1. noch in der 2. Woche.

Es zeigte sich kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit, unter Erbrechen zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.324$ ).

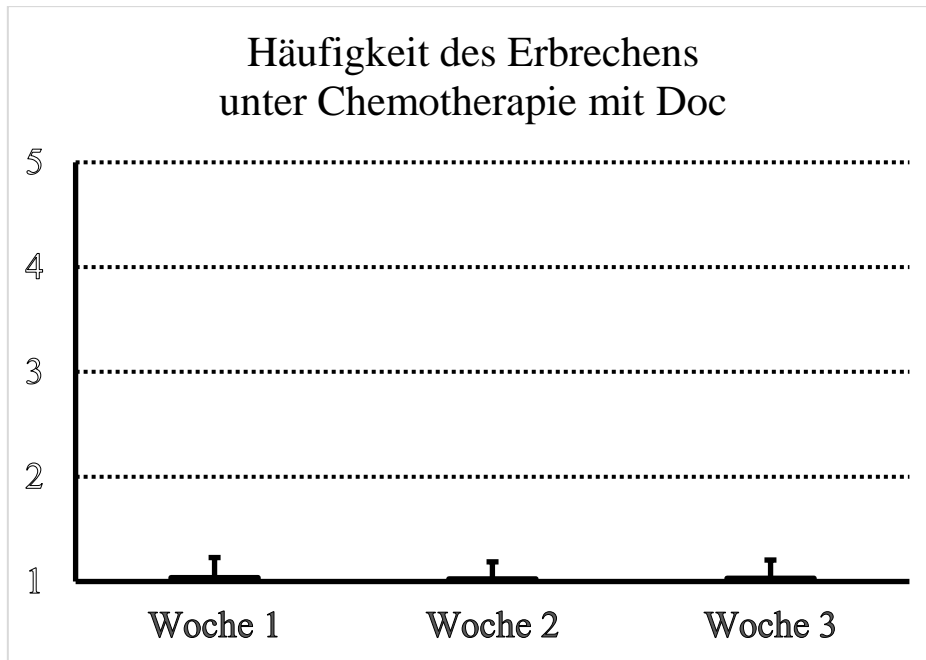


Abb. 33 Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit Doc

Auch unter der Chemotherapie mit Docetaxel trat Erbrechen nur selten auf. In der 1., 2. und 3. Woche waren jeweils nur 1/24 Patientinnen selten davon betroffen. 23/24 Patientinnen erbrachen nie.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, unter Erbrechen zu leiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.693$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.714$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.994$ ).

#### 4.5.5 Stärke der Nebenwirkung Erbrechen

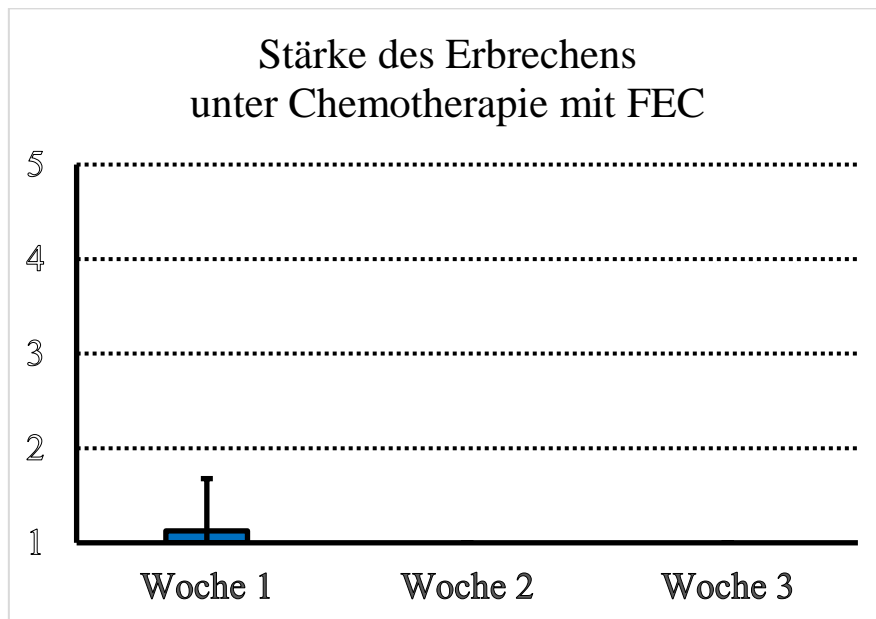


Abb. 34 Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC war die Intensität des Erbrechens nur schwach. So gab in der 1. Woche nur 1/7 Patientinnen an, ein wenig oder ziemlich stark erbrochen zu haben. In den nachfolgenden 2. und 3. Wochen erbrach sie unter der Chemotherapie gar nicht mehr. Die übrigen 6/7 Patientinnen erbrachen in keinen der drei Wochen.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Intensität des Erbrechens zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.161$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=1.000$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.167$ ).

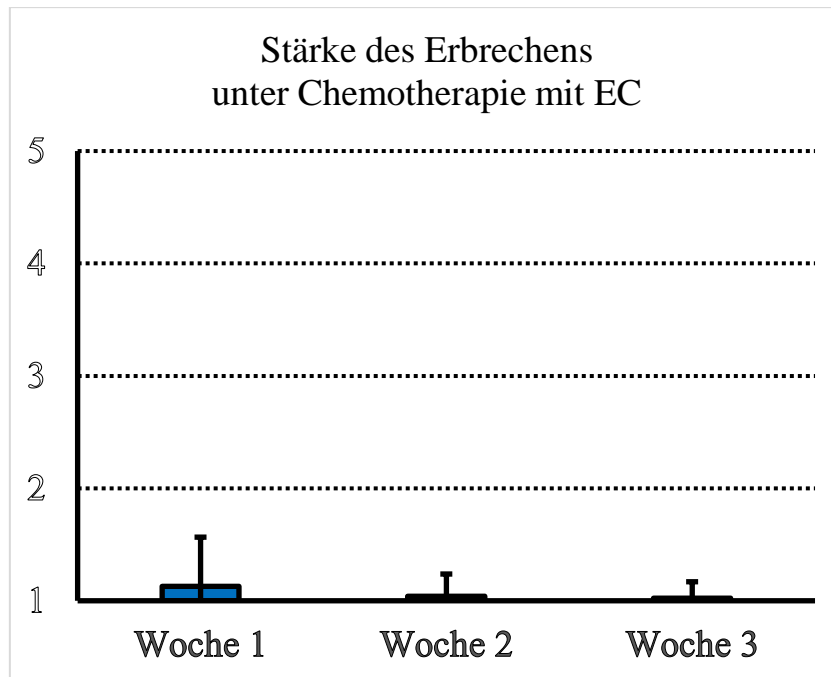


Abb. 35 Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit EC

Auch unter der Chemotherapie mit EC wurde im Verlauf nur eine geringe Intensität des Erbrechens beklagt. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 14/15 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Übelkeit gelitten hatten. Nur 1/15 Patientinnen gaben an, dass sie eine Übelkeit hatte, die ein wenig oder mäßig stark war, keine Patientin gab an, dass sie eine Übelkeit hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren ebenfalls 14/15 Patientinnen gar nicht von Übelkeit betroffen, 1/15 Patientinnen hatte eine wenig starke Übelkeit, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit. In Woche 3 berichteten wiederum 14/15 Patientinnen, keine Übelkeit gehabt zu haben sowie 1/15 Patientinnen ein wenig Übelkeit gehabt zu haben und keine Patientin eine ziemliche oder sehr starke Übelkeit gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Intensität des Erbrechens zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.274$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.609$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.135$ ).

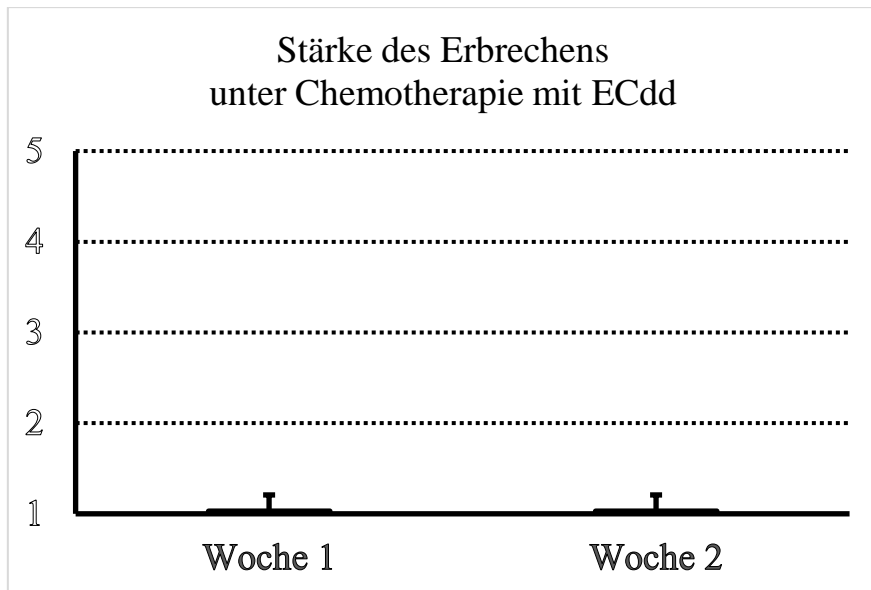


Abb. 36 Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC wurde die geringste Intensität des Erbrechens von den Patientinnen angegeben. So gaben sowohl in der 1. Woche als auch in der 2. Woche nach Applikation der Chemotherapie 9/10 Patientinnen an, nie erbrochen zu haben und jeweils nur 1/10 Patientinnen gab an, dass sie ein Erbrechen hatte, das ein wenig stark war.

Es zeigte sich kein Unterschied in der Intensität des Erbrechens zwischen Woche 1 und 2 ( $P=1$ ).

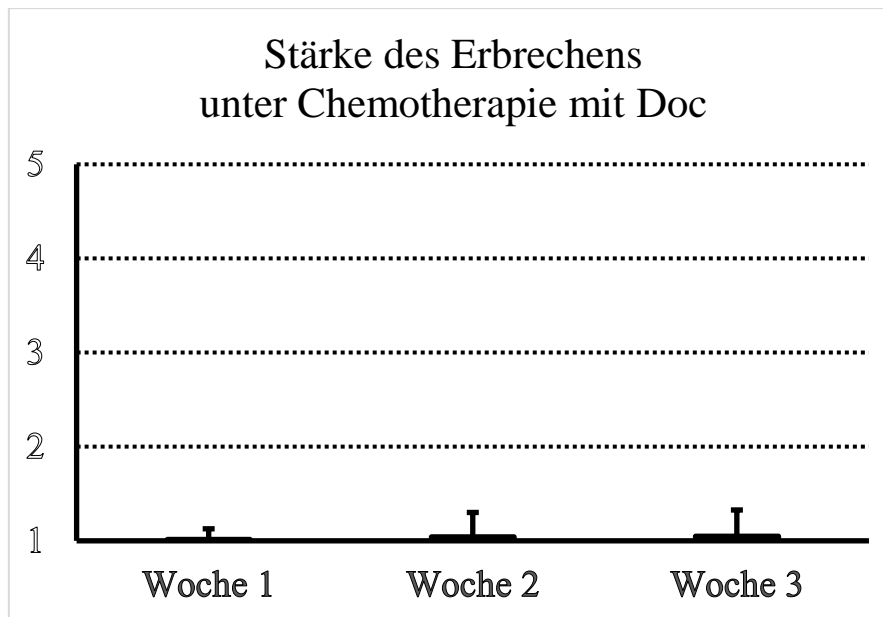


Abb. 37 Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc wurde ebenfalls nur eine geringe Intensität des Erbrechens angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 23/24 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Erbrechen gelitten hatten. 1/24 Patientinnen gab in der 1. Woche an, dass sie ein Erbrechen hatte, das ein wenig stark war, keine der Patientinnen gaben in der 1. Woche an, dass sie ein Erbrechen hatten, das mäßig, ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren wiederum 23/24 Patientinnen gar nicht von Erbrechen betroffen, 1/24 Patientinnen hatten ein wenig oder mäßig starkes Erbrechen, keine Patientin hatte ein ziemliches oder sehr starkes Erbrechen. In Woche 3 berichteten 23/24 Patientinnen, kein Erbrechen gehabt zu haben sowie 1/24 Patientinnen ein wenig starkes Erbrechen gehabt zu haben und keine Patientin ein mäßiges, ziemliches oder sehr starkes Erbrechen gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Intensität des Erbrechens zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.532$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.715$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.340$ ).

#### 4.5.6 Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen

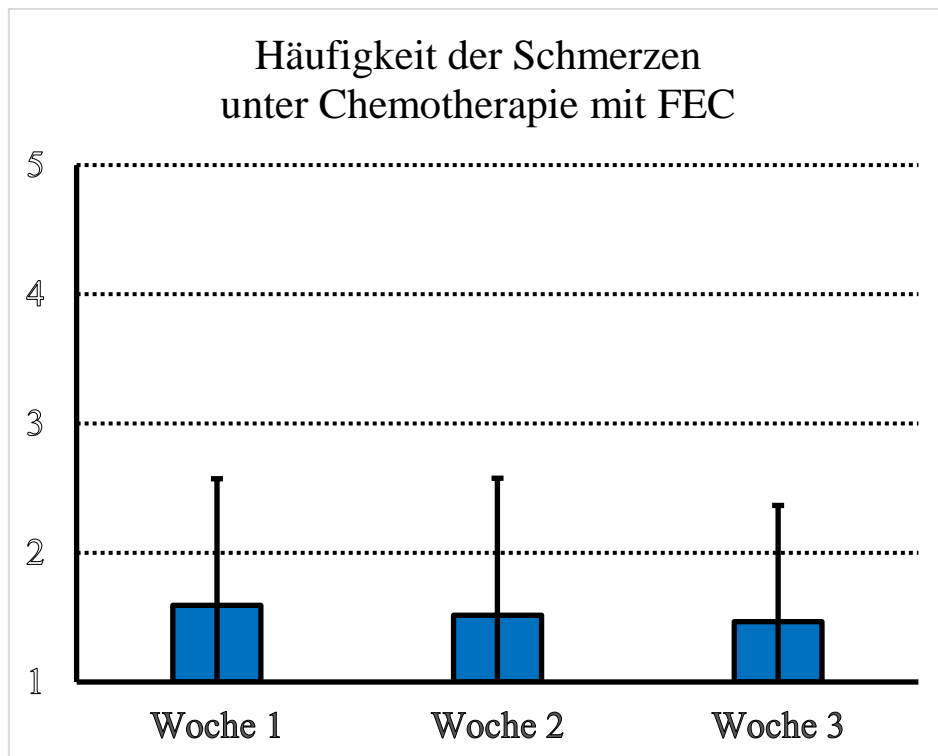


Abb. 38 Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC litten wenige Patientinnen im Verlauf unter Schmerzen. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid 4/7 Patientinnen an, nie Schmerzen gehabt zu haben, 2/7 Patientinnen, selten oder gelegentlich Schmerzen gehabt zu haben und 1/7 Patientinnen, häufig Schmerzen gehabt zu haben. In der Woche 2 waren 5/7 Patientinnen nicht von Schmerzen betroffen, 1/7 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 1/7 Patientinnen häufig oder fast immer von Schmerzen betroffen. In Woche 3 berichteten ebenfalls 5/7 Patientinnen, keine Schmerzen gehabt zu haben sowie 1/7 Patientinnen selten oder gelegentlich Schmerzen gehabt zu haben und 1/7 Patientinnen häufigen Schmerzen gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Schmerzen zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.524$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.985$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.533$ ).



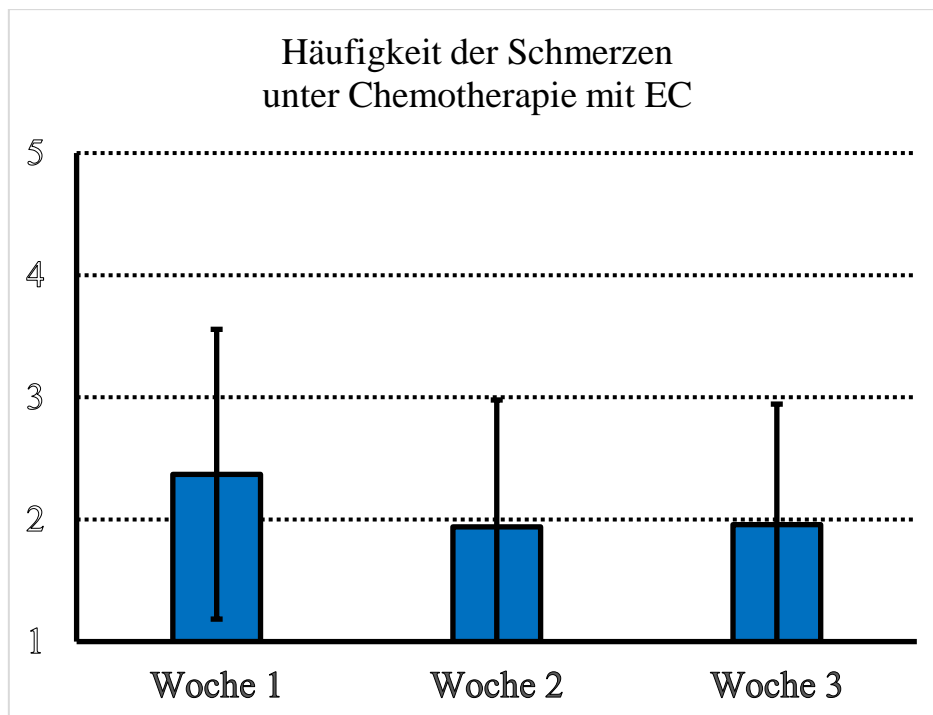


Abb. 39 Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC zeigten deutlich mehr Patientinnen Probleme mit Schmerzen. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 6/15 Patientinnen an, nie Schmerzen gehabt zu haben, 7/15 Patientinnen, selten oder gelegentlich Schmerzen gehabt zu haben und 2/15 häufig oder fast immer Schmerzen gehabt zu haben. In Woche 2 waren 7/15 Patientinnen nicht von Schmerzen betroffen, 6/15 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 1/15 Patientinnen häufig oder fast immer. In Woche 3 berichteten 8/15 Patientinnen, keine Schmerzen gehabt zu haben, 6/15 Patientinnen selten oder gelegentlich über Schmerzen und 1/15 Patientinnen häufig oder fast immer über Schmerzen.,

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Schmerzen zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.058$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.846$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.076$ ).

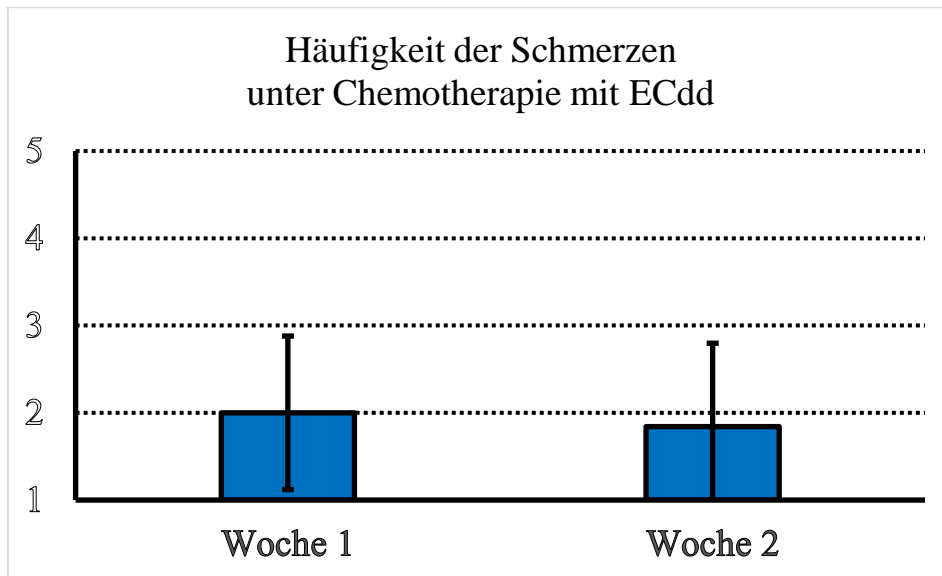


Abb. 40 Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC litten einige Patientinnen unter Schmerzen. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie 4/10 Patientinnen an, nie Schmerzen gehabt zu haben, 5/10 Patientinnen, selten oder gelegentlich Schmerzen gehabt zu haben und 1/10 Patientinnen häufig Schmerzen gehabt zu haben. In der 2. Woche waren 5/10 Patientinnen nicht von Schmerzen betroffen, 4/10 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 1/10 Patientinnen häufig.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Schmerzen zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.392$ ).

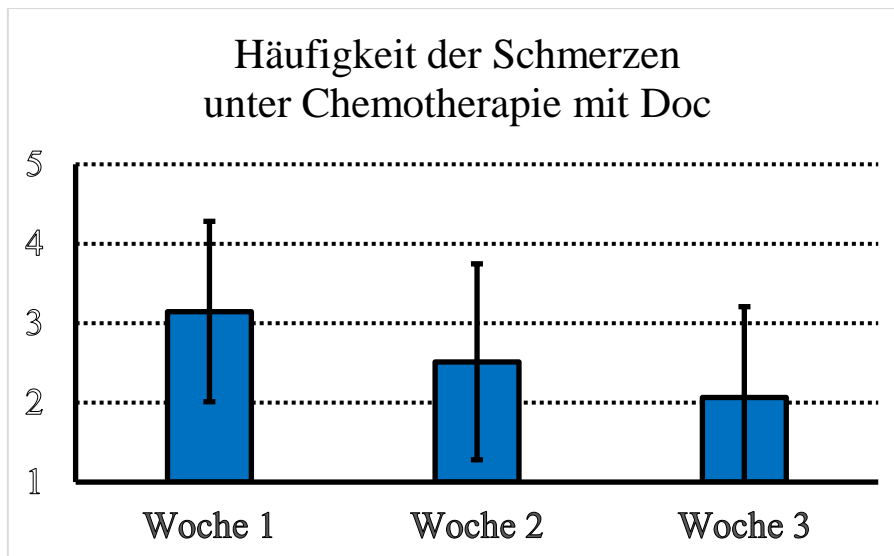


Abb. 41 Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc waren viele Patientinnen von Schmerzen betroffen. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 8/24 Patientinnen an, nie Schmerzen gehabt zu haben, 8/24 Patientinnen, selten oder gelegentlich Schmerzen gehabt zu haben und sogar 8/24, häufig oder fast immer Schmerzen gehabt zu haben. In Woche 2 waren 11/24 Patientinnen nicht von Schmerzen betroffen, 9/24 Patientinnen selten oder gelegentlich sowie 4/24 Patientinnen häufig oder fast immer. In Woche 3 berichteten 15/24 Patientinnen, keinen Schmerzen gehabt zu haben, 7/24 Patientinnen selten oder gelegentlich Schmerzen sowie 2/24 Patientinnen häufigen oder fast immer Schmerzen gehabt zu haben.

Es zeigten sich deutliche, signifikante Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, Schmerzen zu erleiden zwischen Woche 1 und 2 ( $P= 0.001$ ) sowie der Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.017$ ) und zwischen der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P<0.001$ )

#### 4.5.7 Stärke der Nebenwirkung Schmerzen

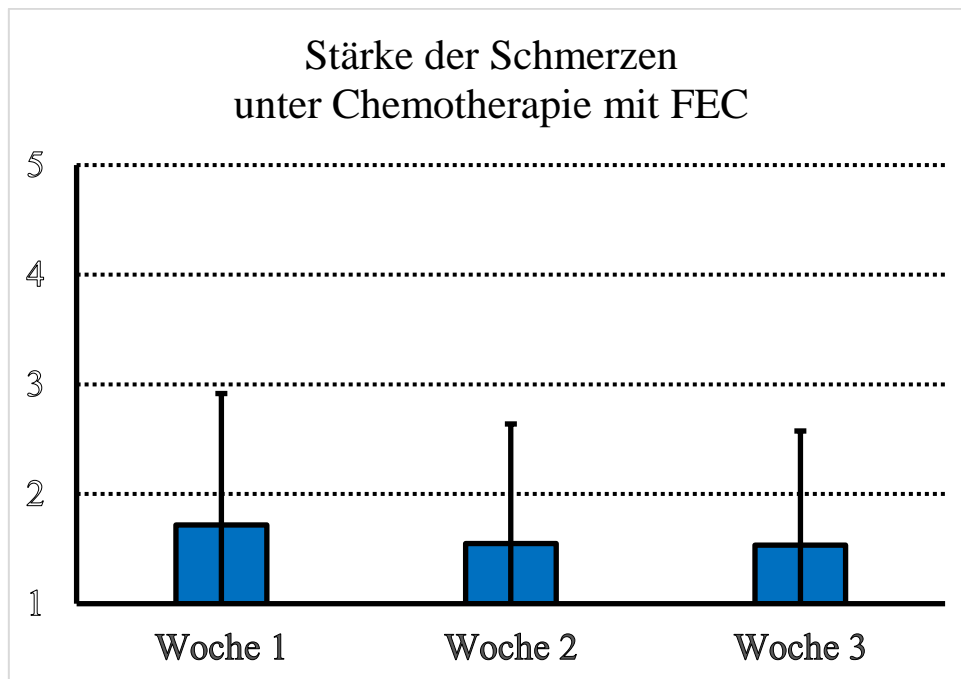


Abb. 42 Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC wurde im Durchschnitt eine eher schwache Schmerzbelastung angegeben. In 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid gaben 5/7 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Schmerzen gelitten hatten; 1/7 Patientinnen gab an, dass sie Schmerzen hatte, die ein wenig oder mäßig stark waren, 1/7 Patientinnen gab an, dass sie Schmerzen hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren ebenfalls 5/7 Patientinnen gar nicht von Schmerzen betroffen, 1/7 Patientinnen hatte ein wenig oder mäßig starke Schmerzen, 1/7 Patientinnen hatte ziemlich oder sehr starke Schmerzen. In Woche 3 berichteten gleichfalls 5/7 Patientinnen, keine Schmerzen gehabt zu haben sowie 1/7 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Schmerzen gehabt zu haben und 1/7 Patientinnen berichtete ziemlich oder sehr starke Schmerzen gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.482$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.970$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.506$ ).

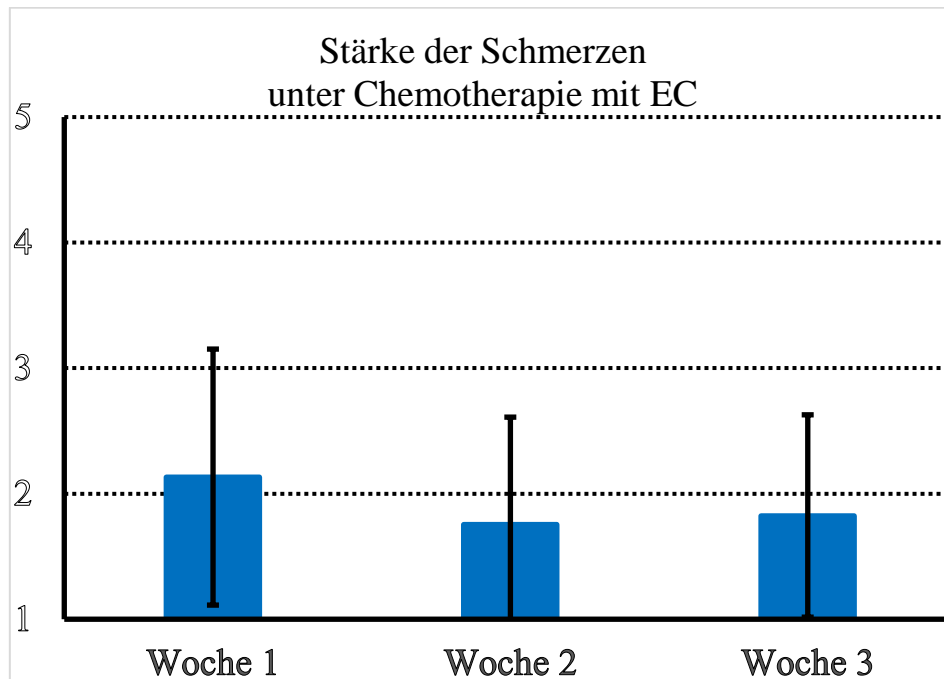


Abb. 43 Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC wurde eine stärkere Schmerzbelastung angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 6/15 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Schmerzen gelitten hatten. 8/15 Patientinnen gaben an, dass sie Schmerzen hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, 1/15 Patientinnen gab an, dass sie Schmerzen hatte, die ziemlich oder sehr stark waren. In der Woche 2 waren 9/15 Patientinnen gar nicht von Schmerzen betroffen, 6/15 Patientinnen hatten ein wenig oder mäßig starke Schmerzen, keine Patientin hatte ziemlich oder sehr starke Schmerzen. In Woche 3 berichteten 8/15 Patientinnen, keine Schmerzen gehabt zu haben sowie 7/15 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Schmerzen gehabt zu haben und keine Patientin gab ziemlich oder sehr starke Schmerzen an.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.006$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.602$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.146$ ).

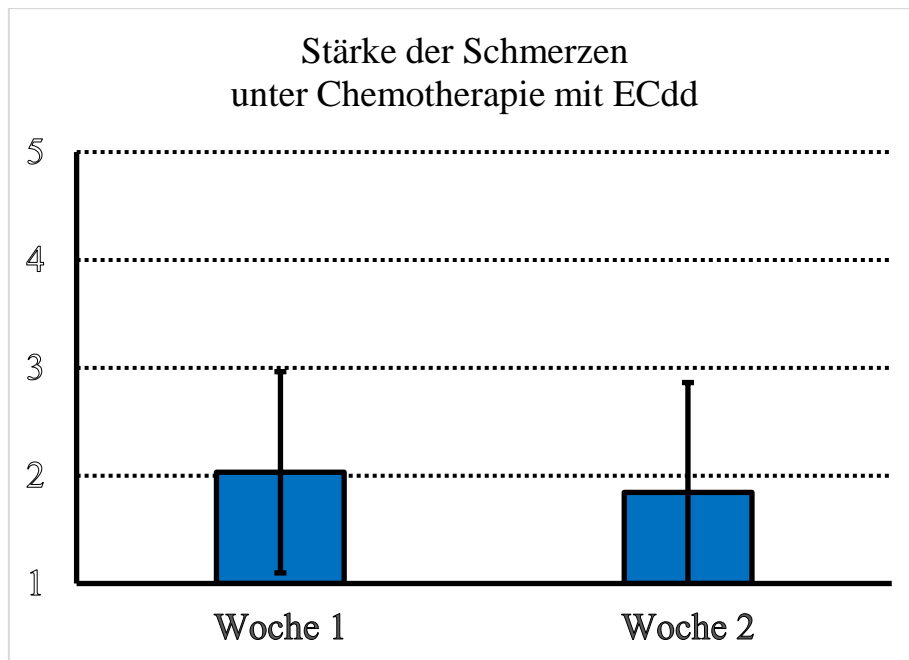


Abb. 44 Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC wurde eine mittelgradige Schmerzbelastung angegeben. In der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie gaben 4/10 Patientinnen keine Schmerzen an, aber 5/10 Patientinnen gaben an, dass sie Schmerzen hatten, die ein wenig oder mäßig stark waren und 1/10 Patientinnen gab an, dass sie Schmerzen hatte, die ziemlich stark waren. In der 2. Woche waren 6/10 Patientinnen nicht von Schmerzen betroffen, 4/10 Patientinnen hatten ein wenig oder mäßig starke Schmerzen, keine Patientin hatte ziemliche oder sehr starke Schmerzen.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Intensität der Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.304$ ).

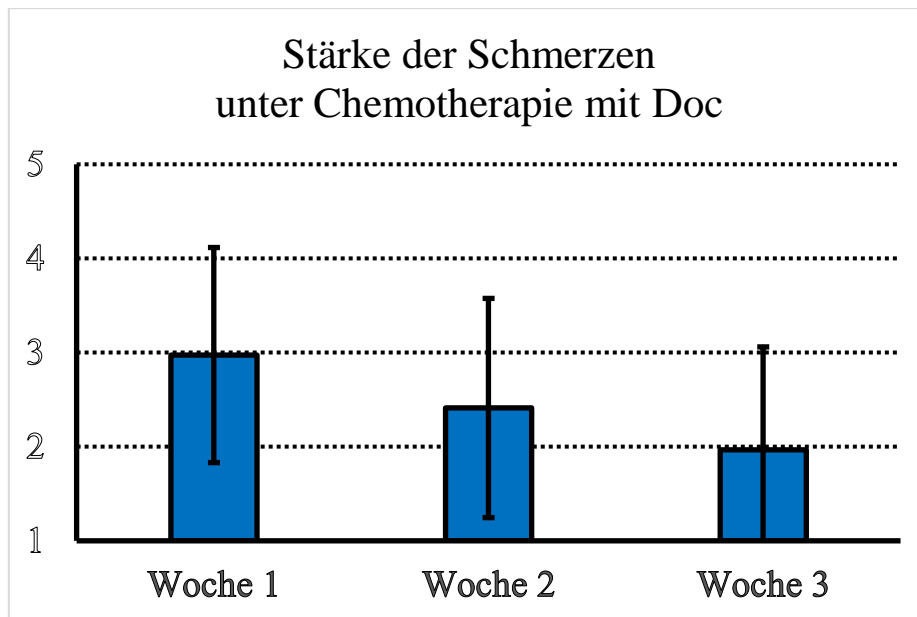


Abb. 45 Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc wurde eine deutlich ausgeprägte Schmerzbelastung angegeben.

So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 8/24 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Schmerzen gelitten hatten. 8/24 Patientinnen gaben aber an, dass sie Schmerzen hatten, die ein wenig oder mäßig stark waren, sowie 8/24 Patientinnen gaben an, dass sie Schmerzen hatten, die ziemlich oder sehr stark waren. In der Woche 2 waren 11/24 Patientinnen gar nicht von Schmerzen betroffen, 9/24 Patientinnen hatten ein wenig oder mäßig starke Schmerzen, 4/24 Patientinnen hatten ziemliche oder sehr starke Schmerzen. In Woche 3 berichteten 15/24 Patientinnen, keine Schmerzen gehabt zu haben sowie 7/24 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Schmerzen gehabt zu haben und 2/24 Patientinnen ziemliche oder sehr starke Schmerzen gehabt zu haben.

Es zeigten sich deutliche, signifikante Unterschiede in der Intensität der Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.002$ ) sowie der Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.007$ ) und zwischen der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P<0.001$ )

#### 4.5.8 Beeinflussung des täglichen Lebens unter der Chemotherapie

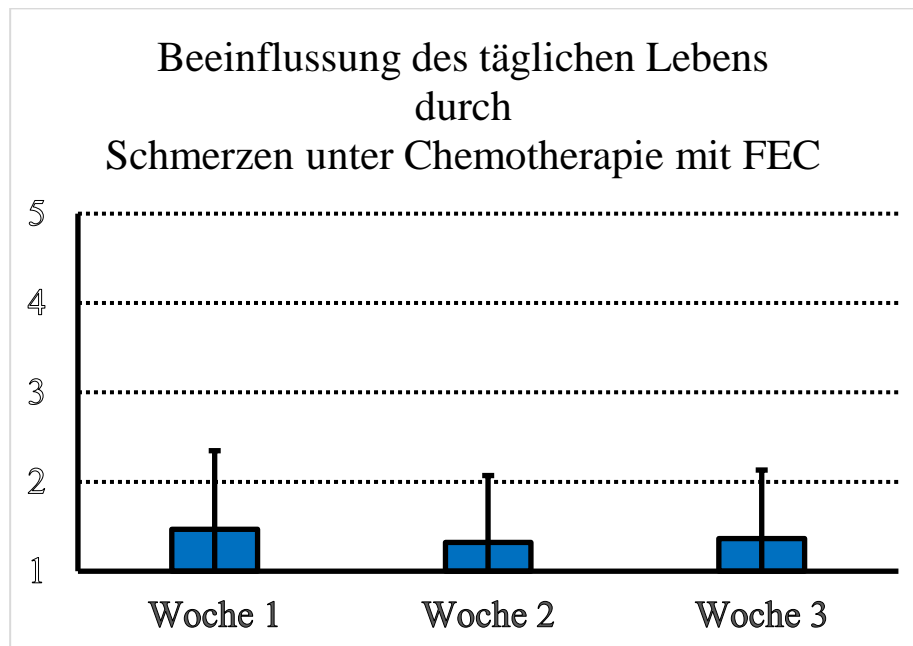


Abb. 46 Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter FEC-Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit FEC wurde im Durchschnitt eine eher schwache Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen angegeben. In 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid gaben 5/7 Patientinnen an, dass sie gar nicht im täglichen Leben durch Schmerzen beeinträchtigt waren, 2/7 Patientinnen gab an, dass Schmerzen sie ein wenig oder mäßig stark im Alltag beeinflussten, keine Patientin gab an, dass Schmerzen sie ziemlich oder sehr stark im Alltag beeinträchtigte. In der Woche 2 waren 6/7 Patientinnen gar nicht von Schmerzen im Alltag beeinträchtigt, 1/7 Patientinnen war durch Schmerzen ein wenig oder mäßig stark im Alltag beeinflusst, keine Patientin wurden durch Schmerzen ziemlich oder sehr stark im Alltag beeinträchtigt. In Woche 3 berichteten gleichfalls 6/7 Patientinnen, nicht im täglichen Leben beeinflusst gewesen zu sein, sowie 1/7 Patientinnen wurde durch Schmerzen ein wenig oder mäßig im Alltag beeinflusst und keine Patientin war durch Schmerzen ziemlich oder sehr stark im Alltag beeinträchtigt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.428$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.732$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.653$ ).



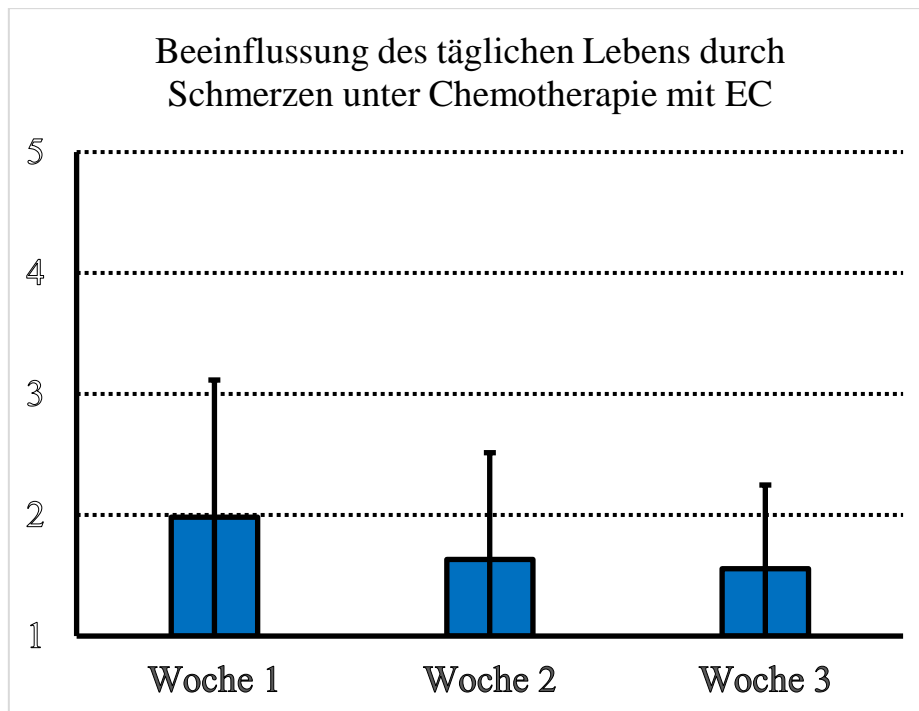


Abb. 47 Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter EC-Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit EC wurde eine stärkere Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 7/15 Patientinnen an, dass sie gar nicht durch Schmerzen im Alltag beeinflusst wurden; 6/15 Patientinnen gaben an, dass sie durch Schmerzen ein wenig oder mäßig stark im Alltag beeinflusst wurden sowie 2/15 Patientinnen gab an, dass sie durch Schmerzen ziemlich oder sehr stark im Alltag beeinträchtigt wurden. In der Woche 2 waren 10/15 Patientinnen gar nicht von Schmerzen im Alltag betroffen, 4/15 Patientinnen waren durch Schmerzen eine wenig oder mäßig stark im Alltag beeinflusst, 1/15 Patientinnen war durch Schmerzen ziemlich im Alltag beeinträchtigt. In Woche 3 berichteten 10/15 Patientinnen, keine Einschränkungen im Alltag durch Schmerzen gehabt zu haben sowie 5/15 Patientinnen, dass sich durch Schmerzen ein wenig oder mäßig im Alltag beeinflusst wurden und keine Patientin gab an, dass Schmerzen sie ziemlich oder sehr stark im Alltag beeinträchtigte.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.118$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.966$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.096$ ).

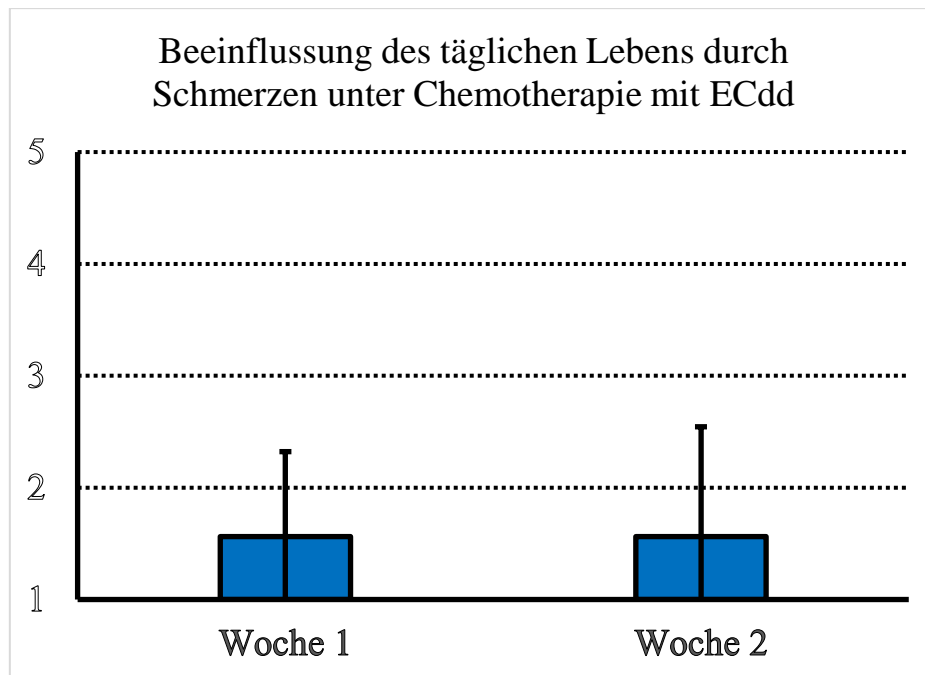


Abb. 48 Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter ECdd-Therapie

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC wurde eine mittelgradige Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen angegeben. In der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie gaben 7/10 Patientinnen keine Beeinflussung durch Schmerzen an, 3/10 Patientinnen gaben an, dass sie durch Schmerzen im Alltag ein wenig oder mäßig stark beeinflusst wurden und keine Patientin gab an, dass sie durch Schmerzen ziemlich oder sehr stark im Alltag beeinträchtigt wurde. In der 2. Woche waren 7/10 Patientinnen nicht von Schmerzen im Alltagsleben beeinflusst, 2/10 Patientinnen hatte eine wenig oder mäßig starke Beeinflussung durch Schmerzen, 1/10 Patientinnen hatte ziemliche oder sehr starke Beeinträchtigungen im Alltag durch Schmerzen.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.588$ ).

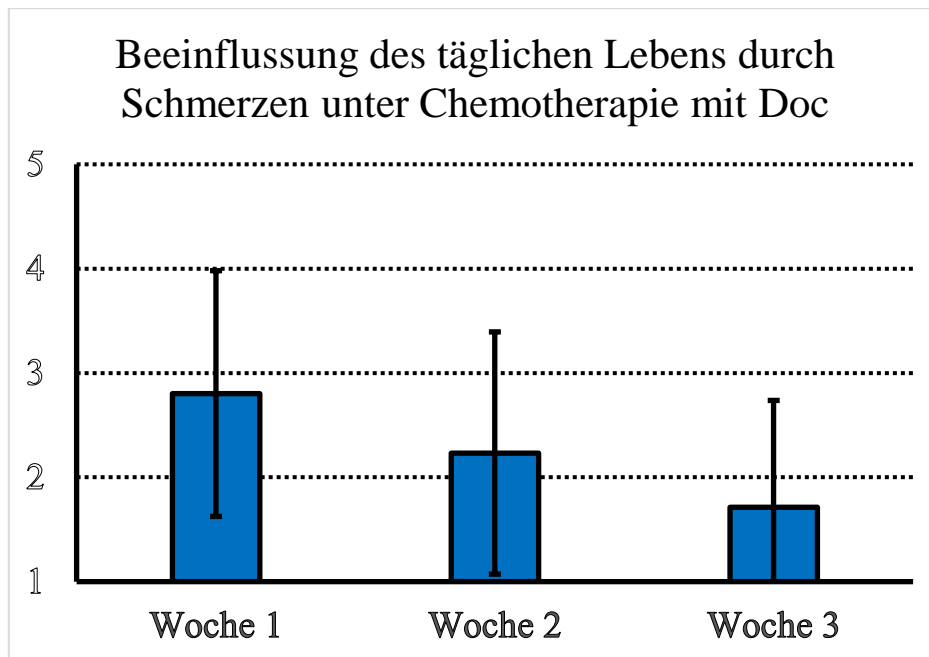


Abb. 49 Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter Doc-Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit Doc wurde eine deutlich ausgeprägte Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 7/24 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Schmerzen im Alltag beeinflusst wurden, 12/24 Patientinnen gaben aber an, dass sie durch Schmerzen ein wenig oder mäßig stark im Alltag beeinflusst waren, sowie 5/24 Patientinnen gaben an, dass sie ziemlich oder sehr stark im täglichen Leben schmerzbedingt beeinträchtigt waren. In der Woche 2 waren 11/24 Patientinnen gar nicht von Schmerzen beeinflusst, 10/24 Patientinnen waren ein wenig oder mäßig im Alltag durch Schmerzen beeinflusst, 3/24 Patientinnen waren ziemlich oder sehr stark durch Schmerzen im täglichen Leben beeinträchtigt. In Woche 3 berichteten 17/24 Patientinnen, keine schmerzbedingten Einschränkungen zu haben sowie 6/24 Patientinnen waren ein wenig oder mäßig durch Schmerzen im Alltag beeinflusst und 1/24 Patientinnen gab an, dass sie ziemlich oder sehr stark durch Schmerzen im täglichen Leben beeinträchtigt war.

Es zeigten sich deutliche, signifikante Unterschiede in der Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen zwischen Woche 1 und 2 ( $P= 0.002$ ) sowie der Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.001$ ) und zwischen der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P<0.001$ )

#### 4.5.9 Stärke der Nebenwirkung Verstopfung

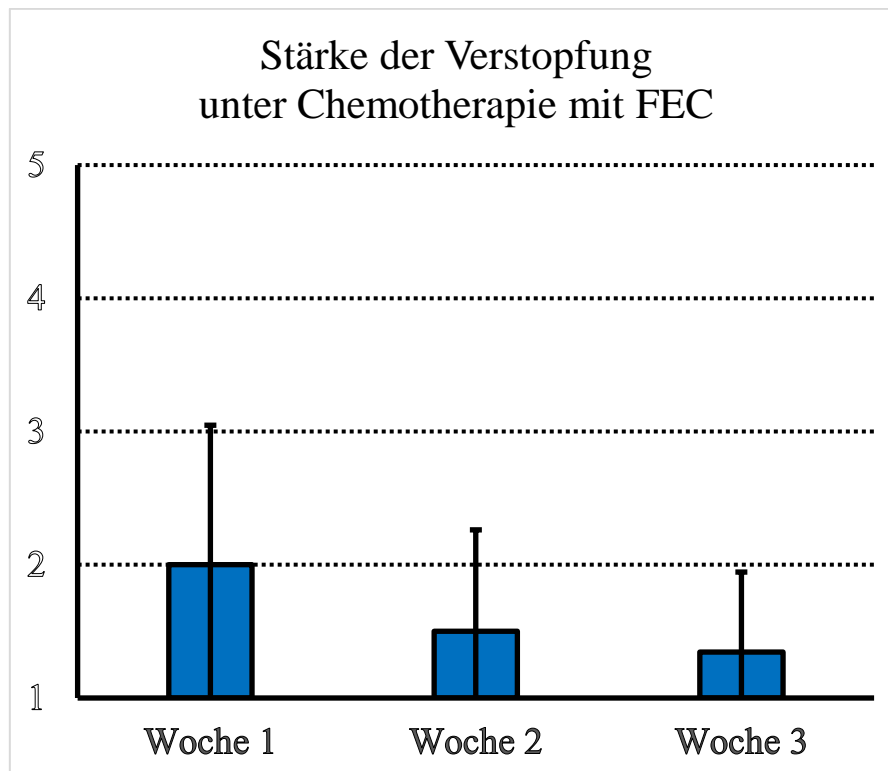


Abb. 50 Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC wurde eine mittelgradige Obstipation angegeben. In 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid gaben 3/7 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Verstopfung gelitten hatten, 3/7 Patientinnen gaben an, dass sie eine Verstopfung hatten, die ein wenig oder mäßig stark waren, 1/7 Patientinnen gab an, dass sie Verstopfung hatte, die ziemlich stark war. In der Woche 2 waren 5/7 Patientinnen gar nicht von Obstipation betroffen, 2/7 Patientinnen hatten ein wenig oder mäßig starke Obstipation, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Obstipation. In Woche 3 berichteten gleichfalls 5/7 Patientinnen, keine Verstopfung gehabt zu haben sowie 2/7 Patientinnen eine wenig oder mäßig starke Verstopfung gehabt zu haben und keine Patientin berichtete ziemlich oder sehr starke Verstopfung gehabt zu haben.

Es zeigten sich deutliche, signifikante Unterschiede in der Stärke der Verstopfung zwischen Woche 1 und 2 ( $P= 0.048$ ) sowie der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.007$ ), aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.411$ )

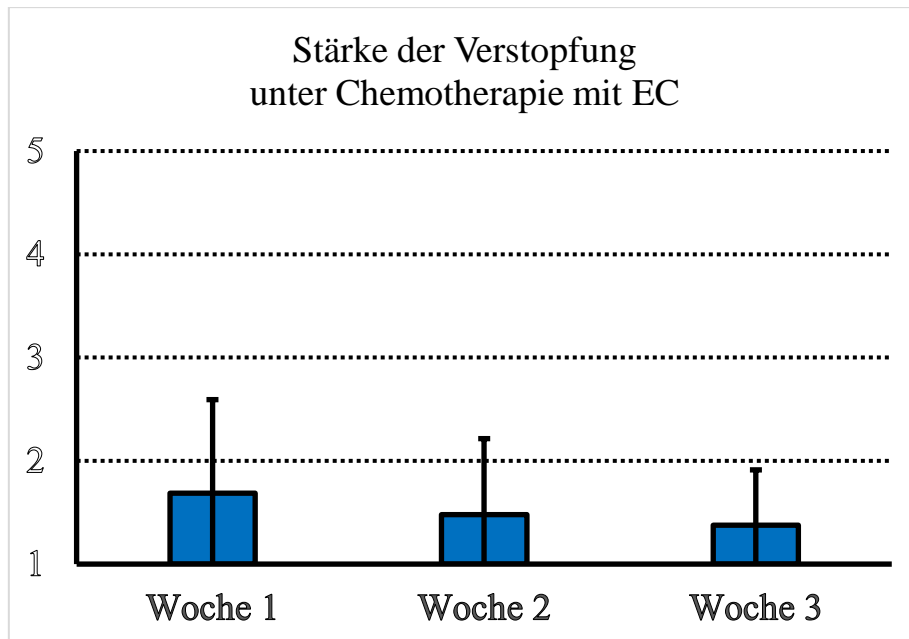


Abb. 51 Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC wurde im Durchschnitt eine eher schwache Obstipation angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 8/15 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Verstopfung gelitten hatten. 6/15 Patientinnen gaben an, dass sie Verstopfung hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, 1/15 Patientinnen gab an, dass sie Verstopfung hatten, die ziemlich oder sehr stark waren. In der Woche 2 waren 10/15 Patientinnen gar nicht von Obstipation betroffen, 4/15 Patientinnen hatten ein wenig oder mäßig starke Obstipation, 1/15 Patientinnen hatte ziemliche Obstipation. In Woche 3 berichteten 11/15 Patientinnen, keine Verstopfung gehabt zu haben sowie 4/15 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Verstopfung gehabt zu haben und keine Patientin gab ziemliche oder sehr starke Verstopfung an.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Verstopfung zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.230$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.704$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.113$ ).

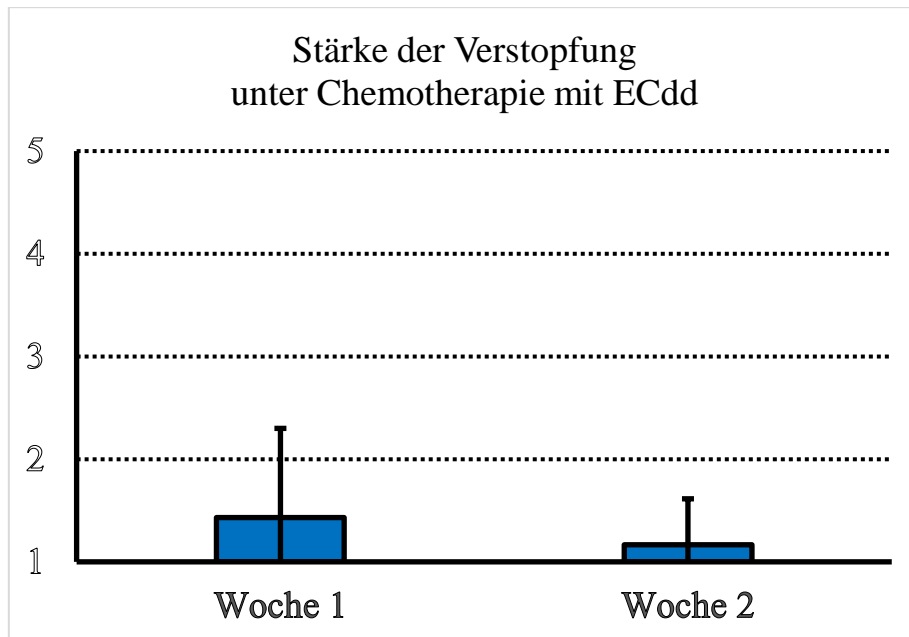


Abb. 52 Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC wurde eine nur geringe Intensität der Obstipation angegeben. In der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie gaben 8/10 Patientinnen keine Verstopfung an, aber 2/10 Patientinnen gaben an, dass sie eine Verstopfung hatten, die ein wenig oder mäßig stark war und keine Patientin gab an, dass sie Verstopfung hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der 2. Woche waren 9/10 Patientinnen nicht von Obstipation betroffen, 1/10 Patientinnen hatte ein wenig oder mäßig starke Obstipation, keine Patientin hatte ziemliche oder sehr starke Obstipation.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Stärke der Verstopfung zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.145$ ).

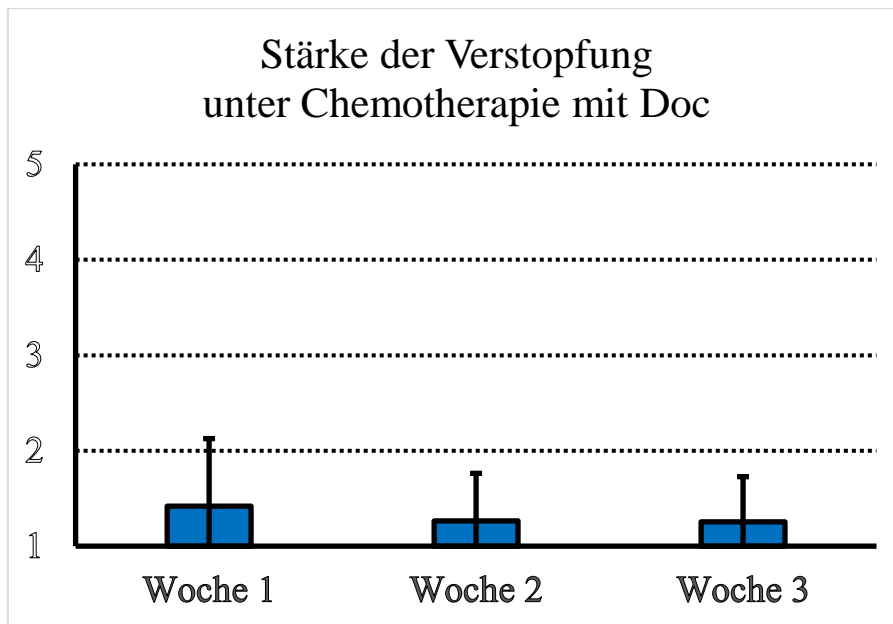


Abb. 53 Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc haben die Patientinnen ebenfalls nur über eine geringe Intensität der Obstipation berichtet. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 18/24 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter Verstopfung gelitten hatten. 6/24 Patientinnen gab in der 1. Woche an, dass sie eine Verstopfung hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, keine der Patientinnen gab in der 1. Woche an, dass sie eine Verstopfung hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren 19/24 Patientinnen gar nicht von Obstipation betroffen, 5/24 Patientinnen hatten ein wenig oder mäßig starke Obstipation, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Obstipation. In Woche 3 berichteten 20/24 Patientinnen, keine Verstopfung gehabt zu haben sowie 4/24 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Verstopfung gehabt zu haben und keine Patientin eine,ziemliche oder sehr starke Verstopfung gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Intensität der Obstipation zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.249$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.920$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.257$ ).

#### 4.5.10 Stärke der Nebenwirkung Stomatitis

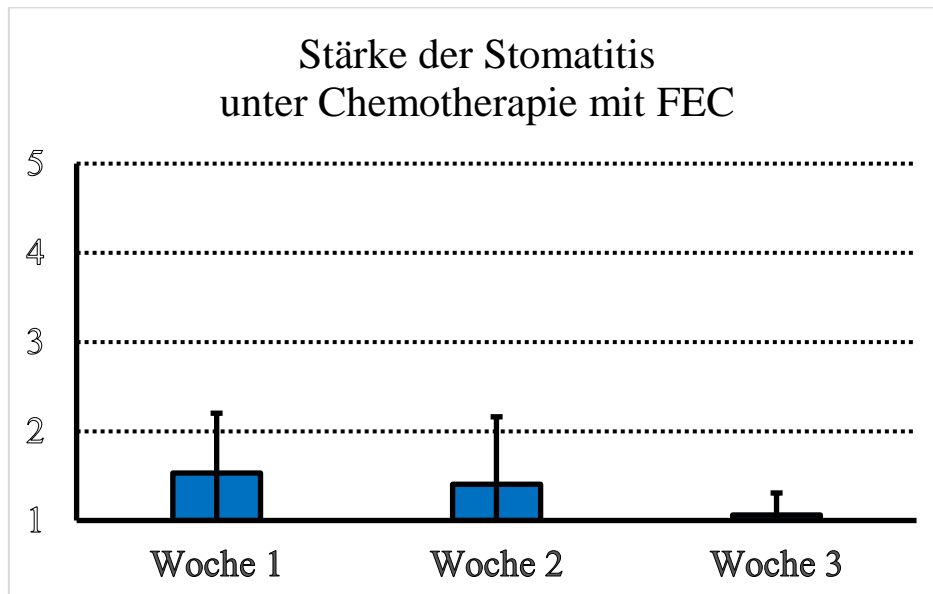


Abb. 54 Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit FEC

Unter der Chemotherapie mit FEC wurde eine nur schwache Intensität der Stomatitis angegeben. In der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika 5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid gaben 4/7 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter einer Stomatitis gelitten hatten, 3/7 Patientinnen gaben an, dass sie eine Stomatitis hatten, die ein wenig oder mäßig stark waren, keine Patientin gab an, dass sie eine Stomatitis hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren 5/7 Patientinnen gar nicht von einer Stomatitis betroffen, 2/7 Patientinnen hatten eine wenig oder mäßig starke Stomatitis, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Stomatitis. In Woche 3 berichteten 6/7 Patientinnen, keine Stomatitis gehabt zu haben sowie 1/7 Patientinnen eine wenig Stomatitis gehabt zu haben und keine Patientin berichtete über eine mäßige, ziemliche oder sehr starke Stomatitis.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Stärke der Stomatitis zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.261$ ), aber statistisch signifikante Unterschiede in Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.019$ ), oder der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.001$ ).



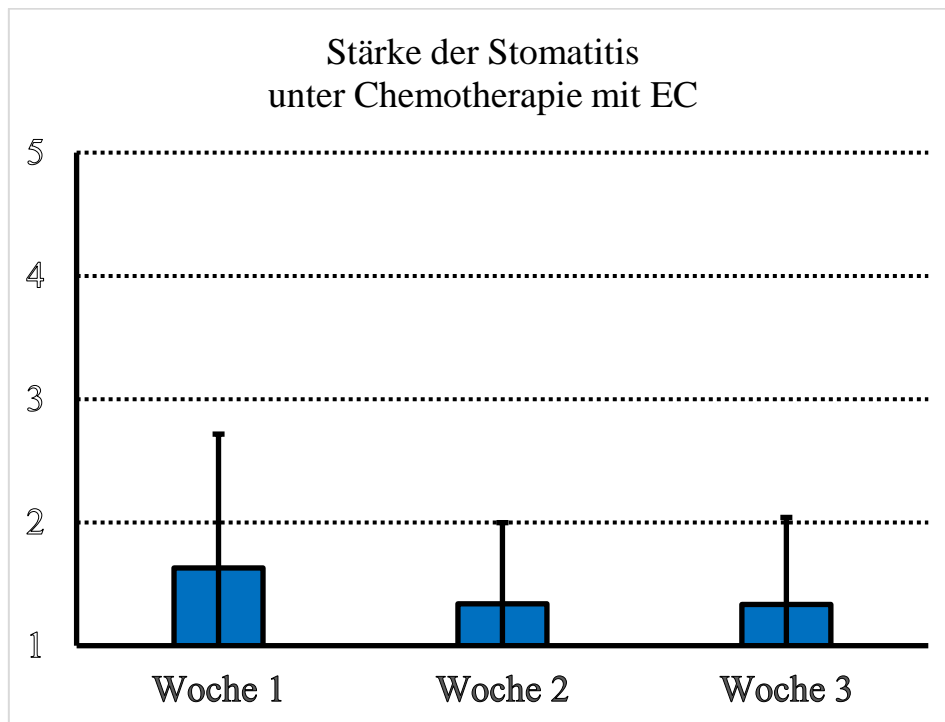


Abb. 55 Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit EC

Unter der Chemotherapie mit EC wurde eine leichte Intensität der Stomatitis angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapeutika Epirubicin / Cyclophosphamid 10/15 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter einer Stomatitis gelitten hatten, 4/15 Patientinnen gaben an, dass sie eine Stomatitis hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, 1/15 Patientinnen gab an, dass sie eine Stomatitis hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren 12/15 Patientinnen gar nicht von einer Stomatitis betroffen, 3/15 Patientinnen hatten eine wenig oder mäßig starke Stomatitis, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Stomatitis. In Woche 3 berichteten 13/15 Patientinnen, keine Stomatitis gehabt zu haben sowie 2/15 Patientinnen eine wenig oder mäßig starke Stomatitis gehabt zu haben und keine Patientin gab eine ziemliche oder sehr starke Stomatitis an.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Stärke der Stomatitis zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.318$ ), Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.647$ ), oder Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.148$ ).

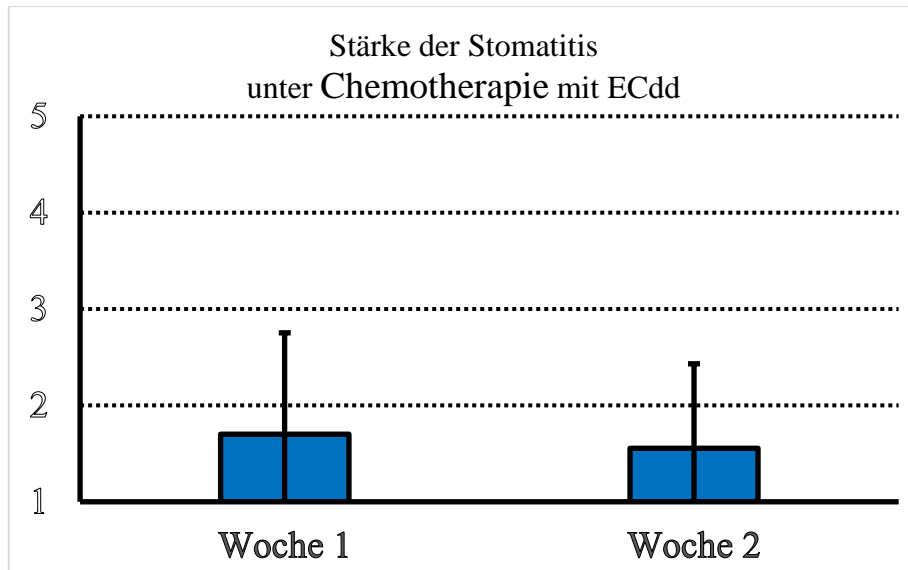


Abb. 56 Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit ECdd

Unter der dosisdichten Chemotherapie mit EC wurde ebenfalls eine leichte Intensität der Stomatitis angegeben. In der 1. Woche nach Applikation der Chemotherapie gaben 6/10 Patientinnen keine Stomatitis an, aber 3/10 Patientinnen gaben an, dass sie eine Stomatitis hatten, die ein wenig oder mäßig stark war und 1/10 Patientinnen gab an, dass sie eine Stomatitis hatte, die ziemlich oder sehr stark war. In der 2. Woche waren 7/10 Patientinnen nicht von einer Stomatitis betroffen, 3/10 Patientinnen hatte eine wenig oder mäßig starke Stomatitis, keine Patientin hatte eine ziemliche oder sehr starke Stomatitis.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Stärke der Stomatitis zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.561$ ),

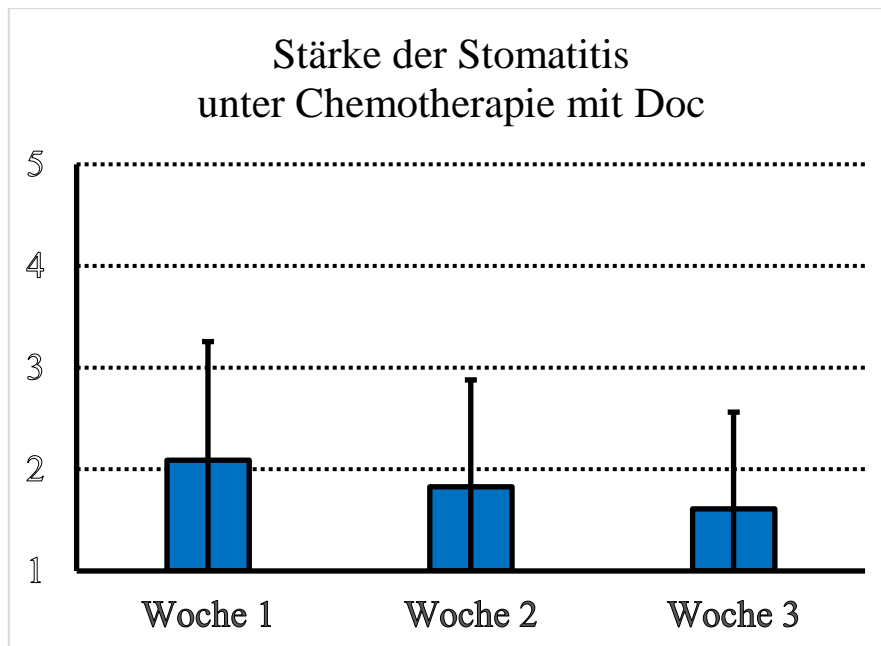


Abb. 57 Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit Doc

Unter der Chemotherapie mit Doc wurde eine mittelgradige Stomatitis angegeben. So gaben in der 1. Woche nach Applikation des Chemotherapeutikums Docetaxel 13/24 Patientinnen an, dass sie gar nicht unter einer Stomatitis gelitten hatten. 8/24 Patientinnen gaben in der 1. Woche an, dass sie eine Stomatitis hatten, die ein wenig oder mäßig stark war, sowie 3/24 Patientinnen gaben in der 1. Woche an, dass sie eine Stomatitis hatten, die ziemlich oder sehr stark war. In der Woche 2 waren 14/24 Patientinnen gar nicht von einer Stomatitis betroffen, 8/24 Patientinnen hatten eine wenig oder mäßig starke Stomatitis, 2/24 Patientinnen hatten eine ziemliche oder sehr starke Stomatitis. In Woche 3 berichteten 17/24 Patientinnen, keine Stomatitis gehabt zu haben sowie 6/24 Patientinnen ein wenig oder mäßig starke Stomatitis gehabt zu haben und 1/24 Patientinnen eine ziemliche oder sehr starke Stomatitis gehabt zu haben.

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Stärke der Stomatitis zwischen Woche 1 und 2 ( $P=0.182$ ) sowie der Woche 2 gegenüber Woche 3 ( $P=0.149$ ), aber ein statistisch signifikanter Unterschied der Woche 1 gegenüber Woche 3 ( $P=0.015$ ).

## 4.6 Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der Art der Chemotherapie

### 4.6.1 Häufigkeit der Nebenwirkung Durchfall

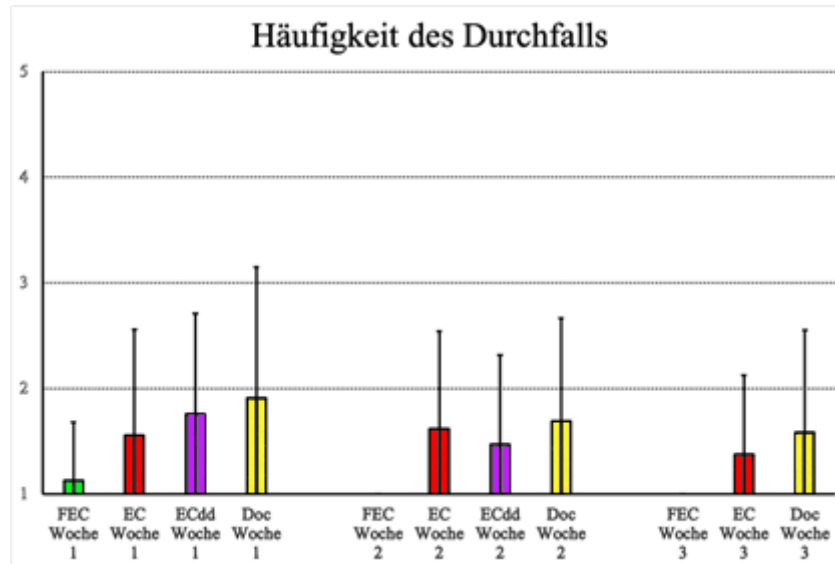


Abb. 58 Häufigkeit der Nebenwirkung Durchfall unter Chemotherapie

Unter der kombinierten Chemotherapie mit FEC zeigte sich die geringste Häufigkeit von Durchfällen. Sowohl in der 1., 2. als auch der 3. Woche nach der Applikation von FEC war jeweils ein signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit Durchfall zu erleiden im Vergleich mit den anderen drei Chemotherapien. Die Patientinnen waren in der 1. Woche nach der FEC-Gabe deutlich geringer im Vergleich zu EC ( $P=0.017$ ), ECdd ( $P=0.001$ ) sowie Doc ( $P=0.001$ ) von Durchfall betroffen. Auch in der 2. Woche nach der Verabreichung von FEC klagen signifikant weniger Patientinnen im Vergleich zu EC ( $P<0.001$ ), ECdd ( $P=0.001$ ) sowie Doc ( $P<0.001$ ) über Durchfall. In der 3. Woche litten die Patientinnen nach der FEC-Chemotherapie im Vergleich zu EC ( $P=0.004$ ) sowie Doc ( $P<0.001$ ) ebenfalls statistisch signifikant weniger unter Durchfall.

Unter der chemotherapeutischen Behandlung mit EC ergaben sich darüberhinausgehend keine signifikanten Abweichungen in der Wahrscheinlichkeit der Durchfallnebenwirkung im Vergleich zu den ECdd- und den Doc-Anwendungen. So zeigten sich in der 1. Woche nach der EC-Applikation keine statistischen Unterschiede im Vergleich zu ECdd ( $P=0.196$ ) sowie Doc ( $P=0.104$ ) betreffend diese Nebenwirkung. Auch in der 2. Woche nach EC-Gabe zeigten die Patientinnen keine statistisch relevanten Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit Durchfall zu erleiden im Vergleich zum ECdd- ( $P=0.435$ ) sowie Doc ( $P=0.777$ )-Therapieschema. In der 3. Woche nach der EC-Verabreichung waren die Patientinnen vergleichbar mit den Patientinnen nach der Doc-Behandlung ( $P=0.244$ ) von Durchfall betroffen.

Nach der Applikation von ECdd ergaben sich im Vergleich zur Doc-Chemotherapie weder in der 1. Woche ( $P=0.763$ ) noch in der 2. Woche ( $P=0.289$ ) Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit Durchfall zu erleiden.

#### 4.6.2 Häufigkeit der Nebenwirkung Übelkeit

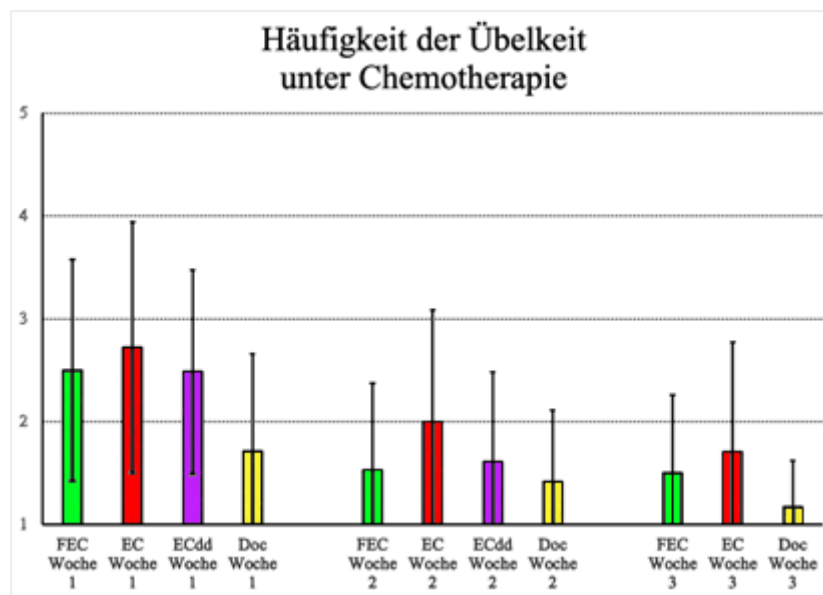


Abb. 59 Häufigkeit der Nebenwirkung Übelkeit unter Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit Doc zeigte sich die geringste Häufigkeit der Übelkeit. Sowohl in der 1., 2. als auch der 3. Woche nach der Applikation von Doc bestand ein signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit Übelkeit zu erleiden im Vergleich mit den anderen drei Chemotherapien. Die Patientinnen waren in der 1. Woche nach der Doc-Gabe deutlich geringer häufig im Vergleich zu FEC ( $P<0.001$ ), EC ( $P<0.001$ ) sowie ECdd ( $P<0.001$ ) von Übelkeit betroffen. Auch in der 2. Woche nach der Verabreichung von Doc klagten signifikant weniger Patientinnen im Vergleich zu EC ( $P=0.001$ ) über Übelkeit; im Vergleich zu ECdd ( $P=0.274$ ) sowie FEC ( $P=0.579$ ) bestand hierzu in der 2. Woche jedoch kein statistischer Unterschied. In der 3. Woche litten die Patientinnen nach der Doc-Chemotherapie im Vergleich zu EC ( $P=0.001$ ) sowie FEC ( $P=0.008$ ) wiederum statistisch signifikant weniger häufig unter Durchfall. Die übrigen chemotherapeutischen Behandlungen wiesen hingegen keine signifikanten Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit der Übelkeit untereinander auf. So zeigten sich in der 1. Woche nach der FEC-Applikation keine statistischen Unterschiede im Vergleich zu EC ( $P=0.404$ ) oder ECdd ( $P=0.885$ ) im Hinblick auf diese Nebenwirkung. Ebenfalls waren in der 1. Woche nach der Chemotherapie mit EC und ECdd die Patientinnen gleich häufig ( $P=0.432$ ) von Übelkeit betroffen. In der 2. Woche nach Gabe von ECdd

zeigten die Patientinnen keine statistisch relevanten Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit Übelkeit zu erleiden im Vergleich zum FEC ( $P= 0.638$ ) sowie EC ( $P=0.075$ ) - Therapieschema. Einzig wurde in der 2. Woche nach den FEC- und EC-Chemotherapien ein Unterschied zur Übelkeit beobachtet ( $P<0.031$ ). In der 3. Woche zeigten diese Therapieschemata von FEC und EC aber wiederum keine Unterschiede ( $P=0.575$ ) zur Häufigkeit der Übelkeit.

#### 4.6.3 Stärke der Nebenwirkung Übelkeit

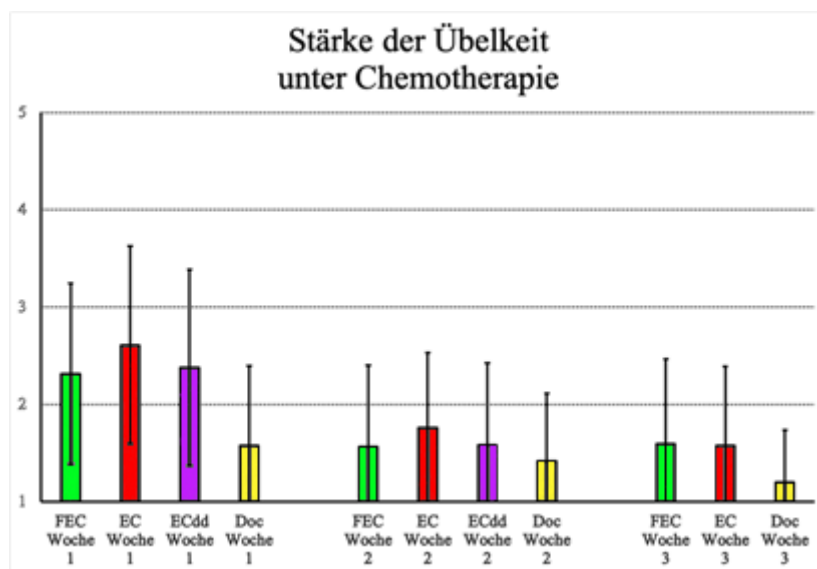


Abb. 60 Stärke der Nebenwirkung Übelkeit unter Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit Doc zeigte sich die geringste Stärke der Übelkeit. Sowohl in der 1., 2. als auch der 3. Woche nach der Applikation von Doc bestand ein signifikanter Unterschied in der Intensität der Übelkeit im Vergleich mit den anderen drei Chemotherapien. Die Patientinnen waren in der 1. Woche nach der Doc-Gabe deutlich weniger stark im Vergleich zu FEC ( $P<0.001$ ), EC ( $P<0.001$ ) sowie ECdd ( $P<0.001$ ) von Übelkeit betroffen. Auch in der 2. Woche nach der Verabreichung von Doc klagten die Patientinnen im Vergleich zu EC ( $P=0.004$ ) statistisch signifikant unter einer schwächeren Übelkeit; im Vergleich zu ECdd ( $P=0.335$ ) sowie FEC ( $P=0.437$ ) bestand hierzu in der 2. Woche jedoch kein statistischer Unterschied. In der 3. Woche litten die Patientinnen nach der Doc-Chemotherapie im Vergleich zu EC ( $P=0.002$ ) sowie FEC ( $P=0.007$ ) wiederum statistisch signifikant weniger stark unter Durchfall.

Die übrigen chemotherapeutischen Behandlungen wiesen hingegen keine signifikanten Unterschiede in der Stärke der Übelkeit untereinander auf. So zeigten sich in der 1. Woche nach der FEC-Applikation keine statistischen Unterschiede im Vergleich zu EC ( $P=0.127$ ) oder ECdd ( $P=0.779$ ) im Hinblick auf diese Nebenwirkung. Ebenfalls waren in der 1. Woche nach der Chemotherapie mit EC und ECdd die Patientinnen gleich stark ( $P=0.226$ ) von Übelkeit betroffen. Auch in der 2. Woche zeigten die Patientinnen nach Gabe von ECdd keine statistisch relevanten Unterschiede in der Stärke der Übelkeit im Vergleich zum FEC ( $P=0.904$ ) sowie EC ( $P=0.180$ )-Therapieschema. Gleichsam wurden in der 2. Woche nach den FEC- und EC-Chemotherapien keine Unterschiede zur Intensität der Übelkeit beobachtet ( $P=0.151$ ). In der 3. Woche zeigten diese Therapieschemata von FEC und EC wiederum keine Unterschiede ( $P=0.948$ ) zur Stärke der Übelkeit.

#### 4.6.4 Häufigkeit der Nebenwirkung Erbrechen

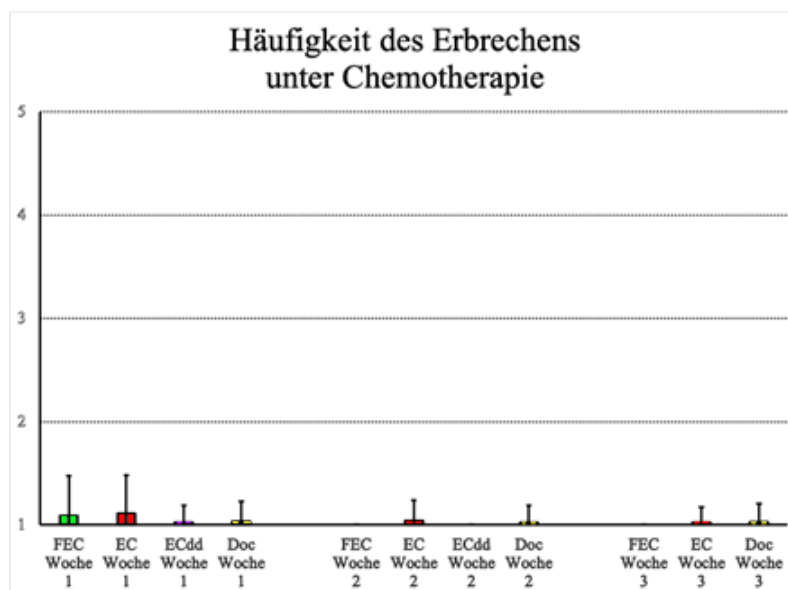


Abb. 61 Häufigkeit der Nebenwirkung Erbrechen unter Chemotherapie

Die jeweilige Häufigkeit des Erbrechens unter den Chemotherapien mit FEC, EC, ECdd sowie Doc war nur gering. Es zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen den Chemotherapien zur Häufigkeit des Erbrechens ( $P \gg 0.05$ )

#### 4.6.5 Stärke der Nebenwirkung Erbrechen

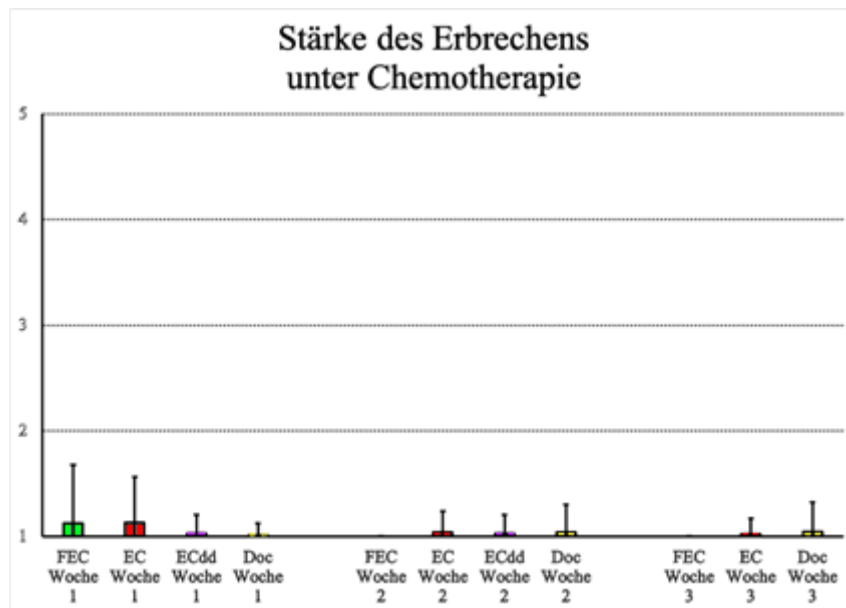


Abb. 62 Stärke der Nebenwirkung Erbrechen unter Chemotherapie

Die Stärke des Erbrechens unter den Chemotherapien mit FEC, EC, ECdd sowie Doc waren ebenfalls nur relativ gering. Es zeigten sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen den Chemotherapien zur Intensität des Erbrechens ( $P > 0.05$ ). Lediglich in der 1. Woche nach den Chemotherapien mit EC bzw. Doc ergab sich ein statistischer Unterschied ( $P = 0.033$ ).



#### 4.6.6 Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen

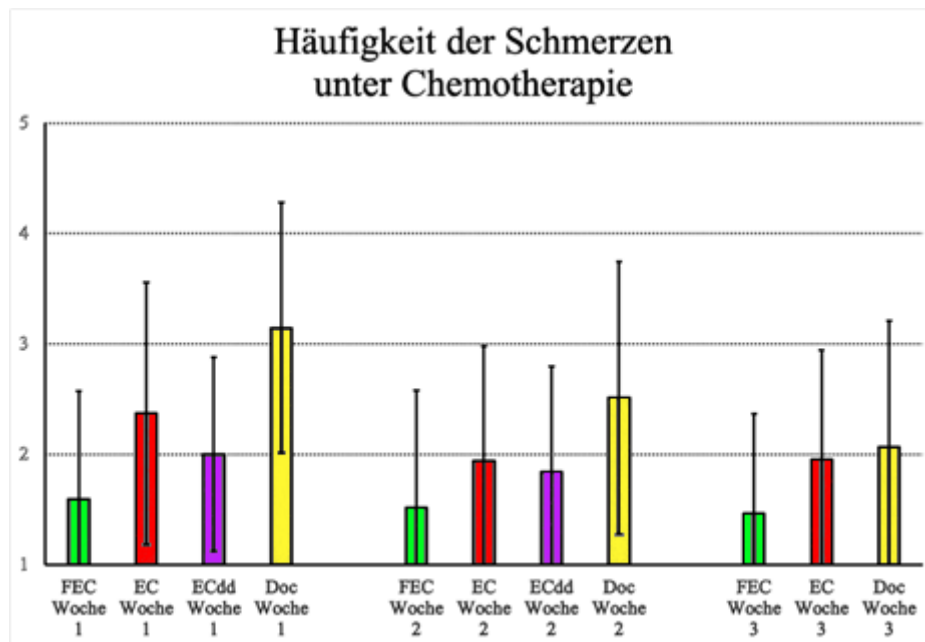


Abb. 63 Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen unter Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit FEC zeigten sich die geringste Häufigkeit von Schmerzen. Im Gegensatz dazu litten die Patientinnen unter Doc an häufigsten unter dieser Nebenwirkung. Dementsprechend waren sowohl in der 1., 2. als auch der 3. Woche nach der Applikation der Chemotherapeutika FEC bzw. Doc jeweils deutliche, signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen diesen beiden Therapiegruppen zur Schmerzhäufigkeit festzustellen ( $P < 0.05$  bzw. 1. Woche  $P < 0.001$ ; 2. Woche  $P < 0.001$ ; 3. Woche  $P = 0.008$ ). Nach einer EC-Behandlung trat die Nebenwirkung Schmerz am zweithäufigsten auf. Auch hierzu zeigte sich im Vergleich mit der FEC-Therapie ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied über alle Kontrollwochen ( $P < 0.05$  bzw. 1. Woche  $P = 0.002$ ; 2. Woche  $P < 0.018$ ; 3. Woche  $P = 0.012$ ). Zur hohen Häufigkeit der Schmerzen unter der Doc-Chemotherapie bestand auch ein statistischer deutlicher Unterschied in der 1. Woche nach der EC ( $P < 0.001$ ) und ECdd-Applikation ( $P < 0.001$ ). Dieser wurde auch in der 2. Woche nach EC- ( $P = 0.01$ ) und ECdd ( $P = 0.009$ ) - Behandlung beobachtet. Bei einem Nachlassen der Schmerznebenwirkung in der Nachbeobachtungsphase war der Unterschied zwischen Doc- und EC dann aber in der 3. Woche nicht mehr signifikant ( $P = 0.765$ ). Die ECdd-Tumormedikation zeigte eine mittlere Schmerzhäufigkeit und unterschied sich dabei nicht mehr zur EC-Therapie in der 1. Woche ( $P = 0.175$ ) oder der 2. Woche ( $P = 0.738$ ). Die ECdd-Anwendung unterschied sich aber in der 1. Woche nach der Applikation in der Häufigkeit von Schmerzen im Vergleich zur FEC-Chemotherapie ( $P = 0.022$ ); in der 2. Woche war dies knapp nicht mehr der Fall ( $P = 0.051$ ).

#### 4.6.7 Stärke der Nebenwirkung Schmerzen

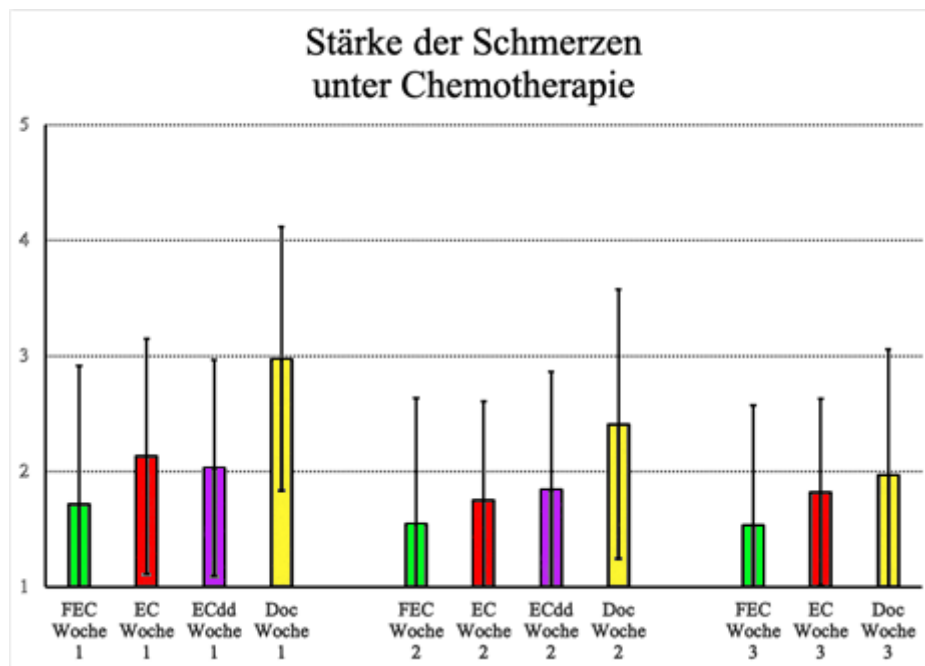


Abb. 64 Stärke der Nebenwirkung Schmerzen unter Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit FEC zeigten sich die geringste Stärke der Schmerzen. Im Gegensatz dazu litten die Patientinnen unter Doc an stärksten unter dieser Nebenwirkung. Dementsprechend waren sowohl in der 1., 2. als auch der 3. Woche nach der Applikation der Chemotherapeutika FEC bzw. Doc jeweils deutliche, signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen diesen beiden Therapiegruppen zur Intensität der Schmerzen festzustellen ( $P < 0.05$  bzw. 1. Woche  $P < 0.001$ ; 2. Woche  $P < 0.001$ ; 3. Woche  $P = 0.022$ ). Zur geringeren Schmerzstärke unter FEC bestand in der 1. Woche nach der Applikation ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu der Behandlung mit EC ( $P = 0.022$ ) und ECdd ( $P = 0.045$ ). Unter Doc zeigte sich wiederum 1. Woche nach der Chemotherapie eine signifikant höhere Schmerzintensität im Vergleich zu EC ( $P < 0.001$ ) und ECdd ( $P < 0.001$ ). Dieser Unterschied zu Doc wurde ebenfalls in der 2. Woche nach der EC- ( $P = 0.002$ ) und ECdd ( $P = 0.014$ )-Behandlung beobachtet. Die Schmerzstärke unter EC sowie ECdd unterschieden sich weder in der 1. Woche ( $P = 0.672$ ) noch der 2. Woche ( $P = 0.847$ ) untereinander. Bei einem Nachlassen der Schmerznebenwirkung in der Nachbeobachtungsphase unterschieden sich die weiteren Therapieregime zur Stärke der Nebenwirkung Schmerz nicht signifikant ( $P < 0.05$ ).

#### 4.6.8 Beeinflussung des täglichen Lebens unter der Chemotherapie

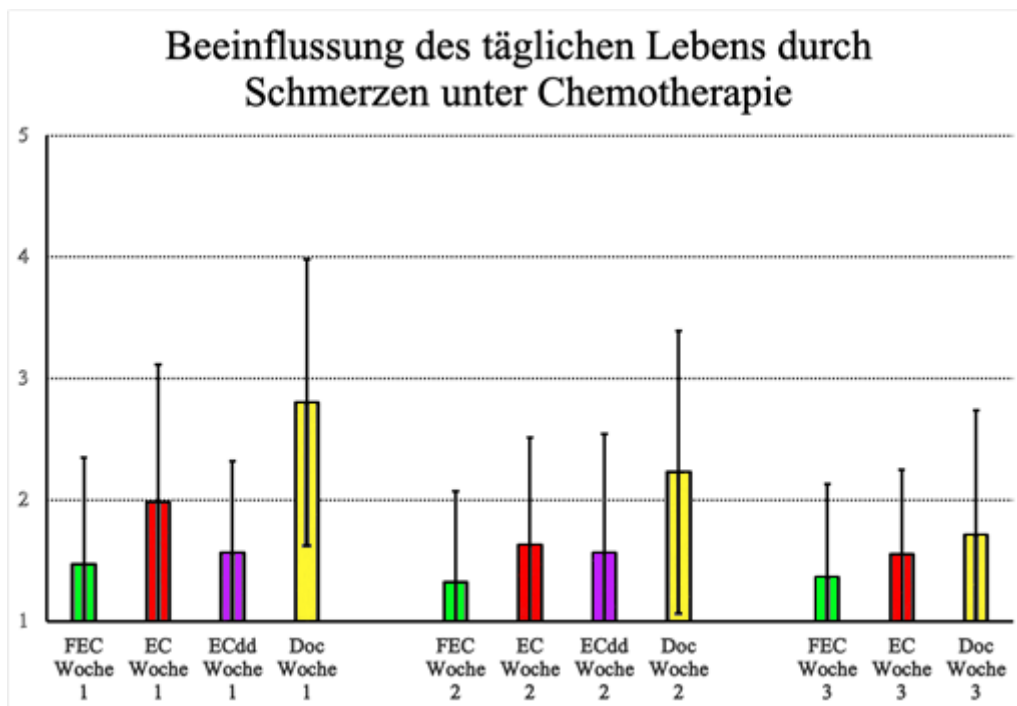


Abb. 65 Beeinflussung des tgl. Lebens durch Schmerzen unter Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit Doc zeigte sich entsprechend der höchsten Schmerzintensität auch die stärkste Beeinflussung des täglichen Lebens. Im Gegensatz dazu waren die Patientinnen unter der FEC Behandlung von den Schmerzen im täglichen Leben am geringsten beeinträchtigt. Dementsprechend waren die Unterschiede zwischen FEC und Doc hierzu sowohl in der 1. Woche ( $P < 0.001$ ) als auch 2. Woche ( $P < 0.001$ ) nach der Chemotherapie statistisch signifikant. Bei einem Nachlassen der Schmerznebenwirkung in der weiteren Nachbeobachtungsphase unterschieden sich sämtliche Therapien aber in der 3. Woche zur Beeinflussung des täglichen Lebens nicht mehr statistisch signifikant voneinander ( $P < 0.05$ ). Die Schmerzen unter der Chemotherapie mit Doc belasteten die Patientinnen aber auch im Vergleich mit EC und ECdd sowohl in der 1. Woche (jeweils  $P < 0.001$ ) als auch in der 2. Woche ( $P = 0.002$  bzw.  $P = 0.001$ ) deutlich stärker. Die Schmerzauswirkung auf das tägliche Leben unter EC sowie ECdd unterschieden sich weder in der 1. Woche ( $P = 0.123$ ) noch der 2. Woche ( $P = 0.548$ ) untereinander.

#### 4.6.9 Stärke der Nebenwirkung Verstopfung

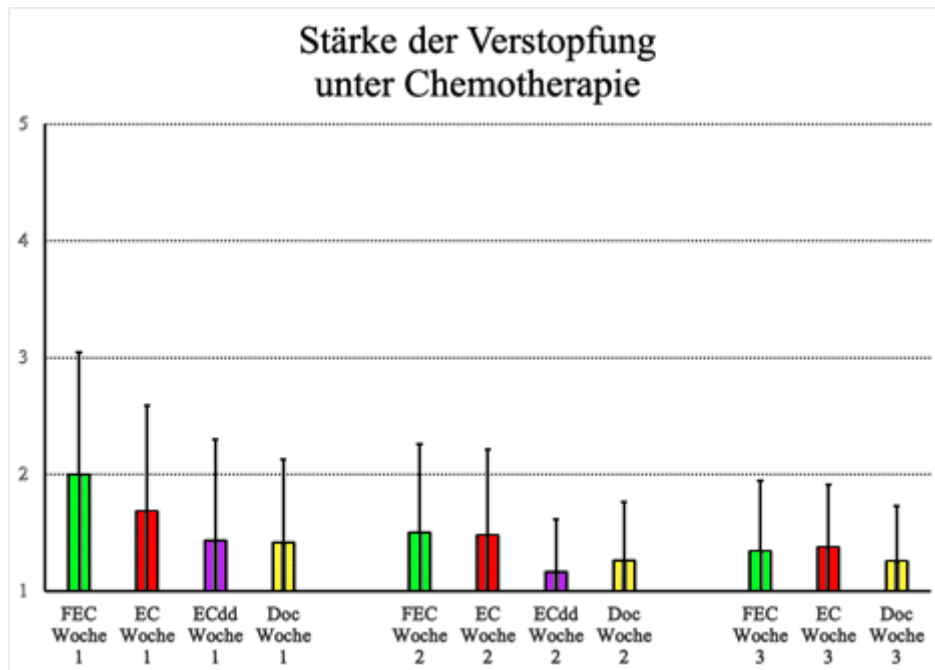


Abb. 66 Stärke der Nebenwirkung Verstopfung unter Chemotherapie

Die Stärke der Verstopfung war unter den Chemotherapien nach Aussagen der Patientinnen insgesamt nur gering ausgeprägt und war im Verlauf zur 2. und 3. Woche regredient. Unter den Chemotherapeutika FEC und EC war die Intensität der Verstopfung dabei relativ am höchsten ausgeprägt. Es zeigte sich in der 1. Woche ( $P=0.168$ ), 2. Woche ( $P=0.956$ ) und 3. Woche ( $P=0.596$ ) diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zur Verstopfung unter diesen beiden Therapien. Zur Behandlung mit ECdd und Doc gaben die Patientinnen hingegen keine intensive Verstopfung an. Die beiden Behandlungen unterschieden sich in der 1. Woche ( $P=0.775$ ) und der 2. Woche ( $P=0.248$ ) ebenfalls nicht statistisch in der Stärke der Verstopfung voneinander. Unter der Chemotherapie mit FEC litten die Patientinnen in der 1. Woche stärker unter Verstopfung im Vergleich zur Behandlung mit ECdd ( $P=0.009$ ) sowie Doc ( $P=0.003$ ), dieses traf auch in der 2. Woche für ECdd ( $P=0.025$ ) zu. In der 3. Woche nach der Behandlung gab es wiederum allgemein keine signifikanten Unterschiede in der Stärke der Verstopfung im Vergleich unter den jeweiligen Chemotherapeutika ( $P>0.05$ ).

#### 4.6.10 Stärke der Nebenwirkung Schluckbeschwerden

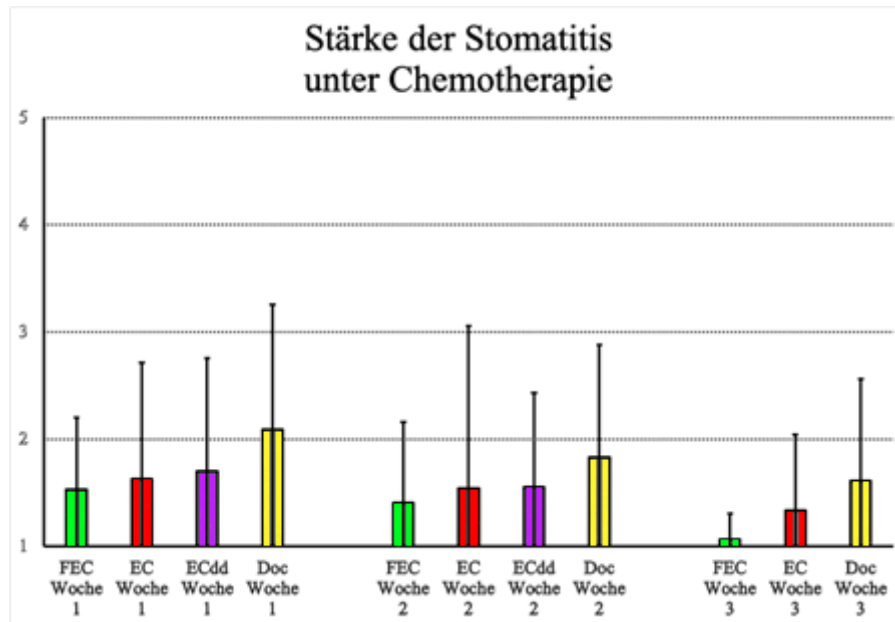


Abb. 67 Stärke der Nebenwirkung Stomatitis / Schluckbeschwerden unter Chemotherapie

Unter der Chemotherapie mit FEC zeigte sich relativ die geringste Stärke der Stomatitis. Im Gegensatz dazu litten die Patientinnen unter Doc an stärksten unter dieser Nebenwirkung. Dementsprechend waren sowohl in der 1., 2. als auch der 3. Woche nach der Applikation der Chemotherapeutika FEC bzw. Doc jeweils deutliche, signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen diesen beiden Therapiegruppen zur Intensität der Stomatitis festzustellen ( $P < 0.05$  bzw. 1. Woche  $P < 0.033$ ; 2. Woche  $P < 0.024$ ; 3. Woche  $P < 0.001$ ). Ebenfalls gaben die Patientinnen unter der Chemotherapie mit Doc in der 1. ( $P = 0.009$ ) und der 2. Woche ( $P = 0.007$ ) im Vergleich zur Behandlung mit EC eine stärkere Stomatitis-Nebenwirkung an. Im Übrigen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur Stärke der Stomatitis nach den jeweiligen Chemotherapien ( $P > 0.05$ ).

## 5. Diskussion

In der Auswertung unserer TabPro-Pilotstudie zeigte sich weitestgehend unabhängig von dem Alter (bei einer Altersdifferenz von 47 Jahren, s. Abb. 4), der Schulbildung (bei einer Varianz vom fehlenden Schulabschluss bis zum bestandenen Abitur, s. Abb. 5), einer aktuellen Berufstätigkeit (s. Abb. 6) oder der Herkunft (s. Abb. 7) der Brustkrebspatientinnen eine insgesamt sehr gute Selbstauskunftsbereitschaft der Studienteilnehmerinnen sowohl im Rahmen der papierbasierten als auch den elektronischen Nebenwirkungsabfragen unter den Chemotherapien. So wurden in allen unseren vier Therapiegruppen die Fragebögen überwiegend vollständig ausgefüllt (über 85%), nur selten unvollständig oder gar nicht (s. Abb. 13 – 17). Bei einer mittlerweile alltagsüblichen Tablet-Hardware und einer anwendungsleichten Bedienungs-Software ergab sich insofern in unserer deutschen Pilotstudie, unabhängig von den diesbezüglich erhobenen sozialen Umfeldfaktoren, eine gute und kontinuierliche Machbarkeit der Tablet-basierten Patientenabfragen im gesamten Ablauf der kurativen Chemotherapien. Da der Einsatz von IT-gestützten Technologien zur kontinuierlichen Behandlungsbetreuung und der Nebenwirkungsüberwachung von onkologischen Patienten aber bisher nur wenig erforscht wurde, ist dieses ein dementsprechend wichtiges Resultat. So ist eine gute Anwendungs-Compliance eine entscheidungsrelevante Grundlage für die erfolversprechende Einführung solcher Kontrollsysteme. Nach einer Erststudie der US-amerikanischen Duke Universität in North Carolina von 2006 bei bereits metastasierten Brustkrebspatientinnen [38] bestätigt unser multizentrisches, deutsches Forschungsergebnis damit ebenfalls die Machbarkeit einer kontinuierlichen Fernüberwachung mit mobilen Gesundheitstechnologien auch bei kurativ behandelten Krebspatientinnen. Vergleichbare gute Erfahrungen zur Rückmeldung der elektronischen patientenberichteten Ergebnismessungen (ePROMS) werden mittlerweile auch von anderen Forschungsgruppen bestätigt [39, 40]. In mehreren weiteren Fremdstudien [41 - 43] war es dabei jedoch das Hauptziel, die ambulante Versorgung von palliativen Patienten zu verbessern und in diesem Zusammenhang insbesondere deren persönlich belastende und kostenintensive Hospitalisierung zu reduzieren. Davon abweichend bezog sich unsere Pilotstudie aber nicht auf eine Palliativbehandlung, sondern auf eine fortlaufende Überwachung und die Optimierung der kurativen chemotherapeutischen Heilbehandlung. Dementsprechend wurde in unseren patientenberichteten Ergebnismessungen (PROMs) zur kontinuierlichen Abfrage auch darüberhinausgehend in besonderer Weise auf eine erweiterte Differenzierung und eine Graduierung der therapeutischen Nebenwirkungen unter der kurativen Chemotherapie Wert gelegt (s. den dementsprechenden PRO-Fragenkatalog im Anhang 8). Über das primäre

Studienziel, zur Abklärung der Machbarkeit einer Tablet-basierten Abfrage während der kurativen Chemotherapie, hinausgehend bietet unserer Studienansatz damit insbesondere auch die Basis für eine kontinuierliche qualitative Identifikation der häufigsten chemotherapeutischen Nebenwirkungen und zur quantitativen Bestimmung der Symptomschwere im Einzelfall. Dieses ist aber wiederum die Grundlage für eine wirksame individuelle Therapie- und Symptomkontrolle und insofern auch für eine verbesserte sowie zeitliche Versorgung der onkologischen Patienten. Unter der hierbei in unserer Studie bestätigten Voraussetzung, dass die internetbasierten Selbstmitteilungen der Patientinnen/-en das Nebenwirkungsspektrum real abbilden und zudem auch personenbezogene Schwellenwertüberschreitungen ermittelt werden können, besteht damit insofern auch die Möglichkeit zu einer frühzeitigen Intervention durch das Therapiezentrum mit einer Optimierung der Therapiesicherheit. Erwartungsgemäß wird dieses sowohl das Patientenvertrauen als auch die Compliance der onkologischen Patienten/-innen während der Chemotherapie verbessern [44]. In unserer Studie zeigten sich hierbei statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit und die Stärke der berichteten Nebenwirkungen in einer Abhängigkeit von dem zeitlichen Verlauf der Behandlung und der Art der Chemotherapeutika. Die erfassten Abweichungen zwischen den jeweiligen Selbstangaben der Patientinnen in Abhängigkeit der Chemotherapien zeigten sich diesbezüglich überwiegend statistisch signifikant und sind daher mit einer überwiegenden Wahrscheinlichkeit nicht auf einen Zufall zurückzuführen, sondern entsprechen vielmehr den erwartungsgemäßen Beeinträchtigungen durch die belastende Medikation. So zeigte sich in meiner statistischen Auswertung der PRO-Fragebögen übereinstimmend in der Häufigkeit und der Stärke der Übelkeit sowie des Erbrechens unter der Chemotherapie mit Doc, gefolgt von ECdd die beste sowie unter EC vor FEC die schlechteste Verträglichkeit (s. Abb. 59 – 62). Die Übelkeit wurde dabei in allen vier Therapiegruppen im Vergleich zum Erbrechen sowohl in der Frequenz als auch der Intensität mit einem höheren relativen Beschwerde- / Belastungsgrad angegeben. Dieses deckt sich gut mit den diesbezüglichen in der Fachliteratur und den Fachinformationen, wie der S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ [45], beschriebenen Nebenwirkungsprofilen dieser Chemotherapien. Im Gegensatz dazu fanden sich die Häufigkeiten, die Stärke als auch die Beeinflussung des täglichen Lebens durch Schmerzen, ebenso die Stärke einer Mundschleimhautentzündung / Stomatitis und die Häufigkeit von Durchfällen unter der onkologisch-medikamentösen Doc-Anwendung am stärksten ausgeprägt, gefolgt von EC (Abb. 58, 63-65, 67). Die Chemotherapie unter FEC war diesbezüglich hingegen vor dem ECdd- Regime am verträglichsten. Die Stärke einer Verstopfung verhielt sich wiederum umgekehrt proportional (Abb. 66). Dieses passt insofern ebenfalls zu den bekannten unerwünschten Belastungen durch die dementsprechenden Medikamente [46]. Im zeitlichen

Verlauf fand sich zudem in allen vier Therapiegruppen erwartungsgemäß eine statistisch signifikante Abnahme der Nebenwirkungen von der ersten bis zur dritten Woche nach der Applikation der Chemotherapeutika (Abb. 18-57). Diesbezüglich sind nach der akuten Wirkung und unmittelbaren Toxizität der Substanzen nachvollziehbar sowohl ein Abklingen der biologischen Körperkonzentrationen der Chemotherapeutika, abhängig von der Pharmakokinetik und der individuellen Pharmakogenetik [47], als auch zusätzlich die organischen Regenerationsprozesse ursächlich zu diskutieren. Dieser zeitlich absehbare Rekonvaleszenz-Effekt bestätigt insofern ebenfalls die Zuverlässigkeit der von uns erhobenen Patientenmitteilungen nach der Chemotherapie.

In der Zusammenschau der vorbesagten Ergebnisse unserer Pilotstudie (bei einer guten Kooperation der Patientinnen und den statistisch aussagekräftigen Angaben) eignen sich insofern derartige PRO-Abfragen zu den selbstberichteten Nebenwirkungen der Patientinnen für eine zeitechte ärztliche Überwachung. Sie schaffen damit auch die Grundlage für eine bedarfsgerechte Intervention und eine effiziente Anpassung der fortlaufenden, prä- als auch postoperativen chemotherapeutischen Brustkrebsbehandlung. Unsere TabPro-Pilotstudie weist dementsprechend darauf hin, dass hiermit ein sinnvolles und fortlaufendes Patienten-Monitoring zum Nutzen der onkologischen Patienten möglich ist. Dieses kann erwartungsgemäß zu einer verbesserten Symptomkontrolle und Therapieüberwachung beitragen. Hierunter ergibt sich auch die Möglichkeit zu einer zeitgerechten ärztlichen Nebenwirkungsintervention. Dementsprechend wäre dann auch mit einer höheren Anwendungssicherheit der Chemotherapien zu rechnen. Dieses könnte aber auch ein Fortschritt bei der Suche nach einer personalisierten und effizienteren onkologischen Behandlung sein.

Sowohl im Rahmen der individuellen Patientenbetreuung als auch der gesellschaftlichen Gesundheitsökonomie besteht unter den belastenden körperlichen und wirtschaftlichen Auswirkungen der onkologischen Chemotherapien grundsätzlich ein zunehmendes Interesse daran, die Symptomüberwachung während der ambulanten Krebsbehandlungen mithilfe von patientenberichteten Ergebnissen (PRO's) zu optimieren. Erste, aber bisher im Umfang noch sehr begrenzte Studien weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass hierdurch auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) der Tumorpatienten verbessert und zugleich eine Vorstellung in der Notaufnahme und kostenintensive stationäre Klinikumsaufnahmen vermindert werden können [48; 49]. Während der komplexen stationären Behandlung und interdisziplinären Symptomüberwachung im Krankenhaus zeigten sich hingegen bei fortgeschrittenen Krebsleiden keine signifikanten Auswirkungen auf die Symptombelastung. [50]. Als Hauptvorteile in der ambulanten Versorgung onkologischer Patienten werden für die Selbstberichterstattung (PRO's) u.a. eine



Verbesserung der Kommunikation und Sicherheitsoptimierung beschrieben [51]. Auch bestehen erste Hinweise darauf, dass im Falle von onkologischen Palliativpatienten durch elektronische Patientenselbstberichte im Vergleich zur konventionellen ambulanten Nachbetreuung sogar eine Verlängerung der Überlebenszeiten erzielt werden kann [49; 52]. Die Ursachen hierfür sind dazu noch weitestgehend unerforscht. Im Rahmen unserer Studie zu den kontinuierlichen Beschwerdeberichten der Patientinnen während der kurativen Chemotherapie lässt sich aber bereits darauf schließen, dass die selbstberichteten Ergebnisse voraussichtlich eine bessere Symptom- und Behandlungskontrolle und damit eine erhöhte Therapiesicherheit und eine personalisierte Behandlung mit einer zeitnahen Betreuung und bedarfsgerechten ärztlichen Intervention ermöglichen kann. Sowohl zum individuellen Nutzen und der erhöhten Lebensqualität der onkologischen Patienten, aber auch zur ökonomisch effektivsten Auswahl und Anwendung der Chemotherapeutika, mit der Vermeidung von unnötigen Therapieabbrüchen, sind dementsprechend aus unserer Sicht weitere vertiefte PRO-Studien mit einer patientenzentrierten Ausrichtung in der Onkologie sinnvoll und zukunftsweisend.


## 6. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021 ISBN 978-3-89606-309-0 DOI 10.25646/8353
2. World Health Organization. (2020). WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. World Health Organization.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>. (Zuletzt abgerufen am 27.07.2022)  
Lizenz: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; ISBN 978-92-4-000129-9 (electronic version); ISBN 978-92-4-000130-5 (print version)
3. Hartlapp JH. Epirubicin--Ergebnisse beim Mammakarzinom [Epirubicin--results in breast cancer]. *Onkologie*. 1986 Aug;9 Suppl 1:3-7. German. doi: 10.1159/000216052. PMID: 3528968.
4. Kroner, Thomas; Margulies, Anita; Taverna, Christian; Studer, Cristina; Schmid, Ursula; Widmer, Simone (2018): Medikamentenprofile – alphabetisch nach Substanzname. In: *Medikamente in der Tumortherapie*, Springer, Berlin, Heidelberg. S. 9–263. DOI: 10.1007/978-3-662-55356-5\_2. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-55356-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-55356-5_2) (Zuletzt abgerufen am 27.07.2022)
5. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. 2022 Jul 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31971727. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087> (Zuletzt abgerufen am 28.07.2022)
6. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):1004-14. doi: 10.1056/NEJM199504133321507. Erratum in: *N Engl J Med* 1995 Jul 6; 333(1): 75. PMID: 7885406.
7. Khayat D, Antoine EC, Coeffic D. Taxol in the management of cancers of the breast and the ovary. *Cancer Invest* 2000; 18 (3): 242–260. doi: 10.3109/07357900009031828. PMID: 10754992.

8. Fulton B, Spencer CM. Docetaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of metastatic breast cancer. *Drugs*. 1996 Jun;51(6):1075-92. doi: 10.2165/00003495-199651060-00011. PMID: 8736622.
  
9. Smith JW 2nd, Buyse ME, Rastogi P, Geyer CE Jr, Jacobs SA, Patocskai EJ, Robidoux A, Conlin AK, Ansari B, Keogh GP, Stella PJ, Gross HM, Lord RS, Polikoff JA, Mauquoi C, Mamounas EP, Swain SM, Wolmark N. Epirubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel With Trastuzumab and Bevacizumab as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer or as Adjuvant Therapy for HER2-Positive Pathologic Stage III Breast Cancer: A Phase II Trial of the NSABP Foundation Research Group, FB-5. *Clin Breast Cancer*. 2017 Feb;17(1):48-54.e3. doi: 10.1016/j.clbc.2016.07.008. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27693116.
  
10. Mohn-Staudner, A.: Neue Guidelines zur Prophylaxe der chemotherapieinduzierten Emesis: eine Zusammenfassung // New guidelines for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) *Journal für Pneumologie* 2018; 6 (1), P. 17-20 <https://www.kup.at/kup/pdf/14240.pdf> (Zuletzt abgerufen am 27.07.2022)
  
11. Jagdt, B.; Lobmaier, G.; Renner, F. (2011): Chemotherapie-assoziierte Obstipation und Diarrhoe – Sehen wir die Patientenbedürfnisse wirklich? In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011; 49 (05), P28. DOI: 10.1055/s-0031-1279865.
  
12. Cleeland, Charles S.; Mendoza, Tito R.; Wang, Xin Shelley; Chou, Chyi; Harle, Margaret T.; Morrissey, Marilyn; Engstrom, Martha C. (2000): Assessing symptom distress in cancer patients. In: *Cancer* 2000; 89 (7), S. 1634–1646. DOI: 10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1634: AID-CNCR29>3.0.CO;2-V.
  
13. Hubbard, Joleen M.; Grothey, Axel F.; McWilliams, Robert R.; Buckner, Jan C.; Sloan, Jeff A. (2014): Physician perspective on incorporation of oncology patient quality-of-life, fatigue, and pain assessment into clinical practice. In: *Journal of oncology practice* 2014; 10 (4), S. 248–253. DOI: 10.1200/JOP.2013.001276.
  
14. Hesketh, Paul J. (2008): Chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: *The New England journal of medicine* 358 (23), S. 2482–2494. DOI: 10.1056/NEJMra0706547.

15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie> (Zuletzt abgerufen am 27.07.2022)
16. Tageja N, Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. *Postgrad Med J*. 2016 Jan;92(1083):34-40. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132969. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26561590.
17. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist*. 2003; 8(2): 187-98. doi: 10.1634/theoncologist.8-2-187. PMID: 12697943.
18. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC and Nurgali K (2016) Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. In: *Frontiers in pharmacology* 7:414. doi: 10.3389/fphar.2016.00414
19. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol*. 2010 Jan;2(1):51-63. doi: 10.1177/1758834009355164. PMID: 21789126; PMCID: PMC3126005.
20. Escalante J, McQuade RM, Stojanovska V, Nurgali K. Impact of chemotherapy on gastrointestinal functions and the enteric nervous system. *Maturitas*. 2017 Nov; 105:23-29. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.021. Epub 2017 May 10. PMID: 28545907.
21. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359-67. doi: 10.1001/jama.2013.2813. PMID: 23549581; PMCID: PMC3912515.
22. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N, Oeffinger KC, Paice JA, Stubblefield MD, Syrjala KL. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 1;32(16):1739-47. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4629. Epub 2014 May 5. PMID: 24799477; PMCID: PMC4031191.

23. Cox-Martin E, Trahan LH, Cox MG, Dougherty PM, Lai EA, Novy DM. Disease burden and pain in obese cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2017 Jun;25(6):1873-1879. doi: 10.1007/s00520-017-3571-5. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28124735; PMCID: PMC5439217.
24. Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T, Bots CP, Michelet M, Sollecito TP, Rouleau TS, Sewnaik A, Bensadoun RJ, Fliedner MC, Silverman S Jr, Spijkervet FK. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012 Mar;20(3):433-43. doi: 10.1007/s00520-011-1342-2. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22205548; PMCID: PMC3271214.
25. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2022  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Tabellen/Krankheitsklassen> (zuletzt aufgerufen 12.06.2022)
26. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1165-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70442-X. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24131614.
27. Michael P. Lux, Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF) der Frauenklinik am Universitätsklinikum Erlangen; Biomarker Summit Berlin, 10. März 2017: Nicht nur sicher, sondern auch wirtschaftlich: Gesundheitsökonomische Aspekte bei der biomarkerbasierten Brustkrebsdiagnostik  
<https://www.hello-healthcare.com/files/sitefiles/Events/01%20Summit%2010.%20Maerz%202017/02%20Vortraege/6.%20Prof.%20Lux.pdf> (zuletzt aufgerufen 12.06.2022)
- 
28. Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler HG, Deuson R, Thödtmann J, Lordick F. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):526-36. doi: 10.1093/annonc/mdh110. PMID: 14998860.

29. Ihbe-Heffinger A, Paessens B, Berger K, Shlaen M, Bernard R, von Schilling C, Peschel C. The impact of chemotherapy-induced side effects on medical care usage and cost in German hospital care--an observational analysis on non-small-cell lung cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jun;21(6):1665-75. doi: 10.1007/s00520-012-1711-5. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23338228.
30. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011 Oct;2(4):137-44. doi: 10.4103/2229-3485.86879. PMID: 22145124; PMCID: PMC3227331.
31. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Oct 11;4:79. doi: 10.1186/1477-7525-4-79. PMID: 17034633; PMCID: PMC1629006.
32. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration: Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Development to Support Labeling Claims. 2009. Docket Number: FDA-2006-D-0362 <https://www.fda.gov/media/77832/download> (zuletzt aufgerufen 28.07.2022)
- 
33. Zagadailov E, Fine M, Shields A. Patient-reported outcomes are changing the landscape in oncology care: challenges and opportunities for payers. *Am Health Drug Benefits*. 2013 Jul;6(5):264-74. PMID: 24991362; PMCID: PMC4031715.
34. Coates, A.; Porzsolt, F.; Osoba, D. (1997): Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. In: *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) 33 (7), S. 1025–1030. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)00049-x ISSN/ISBN: 0959-8049 PMID: 9376182 <https://eurekamag.com/research/009/283/009283507.php> (zuletzt aufgerufen 28.07.22)

35. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2018. Pressemitteilung Nr. 330 vom 05.09.2018: 90% der Bevölkerung in Deutschland sind online  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18\\_330\\_634.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2018/09/PD18_330_634.html) (zuletzt aufgerufen 28.07.2022)
36. Coons, Stephen Joel; Gwaltney, Chad J.; Hays, Ron D.; Lundy, J. Jason; Sloan, Jeff A.; Revicki, Dennis A. et al. (2009): Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force report. In: Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 12 (4), S. 419–429. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00470.x.
37. Kluetz, Paul G.; Chingos, Diana T.; Basch, Ethan M.; Mitchell, Sandra A. (2016): Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). In: American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 35, S. 67–73. DOI: 10.1200/EDBK\_159514. PMID: 27249687.
38. Abernethy, Amy P.; Herndon, James E.; Wheeler, Jane L.; Day, Jeannette M.; Hood, Linda; Patwardhan, Meenal et al. (2009): Feasibility and acceptability to patients of a longitudinal system for evaluating cancer-related symptoms and quality of life: pilot study of an e/Tablet data-collection system in academic oncology. In: Journal of pain and symptom management 37 (6), S. 1027–1038. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.07.011. Epub 2009 Apr 25. PMID: 19394793.
39. Moradian S, Krzyzanowska M, Maguire R, Morita P, Kukreti V, Avery J, Liu G, Cafazzo J, Howell D : Usability Evaluation of a Mobile Phone–Based System for Remote Monitoring and Management of Chemotherapy-Related Side Effects in Cancer Patients: Mixed-Methods Study ; JMIR Cancer 2018; 4(2):e10932 ; DOI: 10.2196/10932 ; PMID: PMC6320433. <https://cancer.jmir.org/2018/2/e10932> (zuletzt aufgerufen 28.07.2022)
40. Hauth F, Bizu V, App R, Lautenbacher H, Tenev A, Bitzer M, Malek NP, Zips D, Gani C. Electronic Patient-Reported Outcome Measures in Radiation Oncology: Initial Experience After Workflow Implementation. JMIR Mhealth Uhealth. 2019 Jul 24; 7(7):e12345. doi: 10.2196/12345 . PMID: 31342906 ; PMID: PMC6685133.

41. McCall K, Keen J, Farrer K, Maguire R, McCann L, Johnston B, McGill M, Sage M, Kearney N. Perceptions of the use of a remote monitoring system in patients receiving palliative care at home. *Int J Palliat Nurs.* 2008 Sep; 14(9): 426-31. doi: 10.12968/ijpn.2008.14.9.31121. PMID: 19060793.
42. Worster B, Swartz K. Telemedicine and Palliative Care: an Increasing Role in Supportive Oncology. *Curr Oncol Rep.* 2017 Jun; 19(6):37. doi: 10.1007/s11912-017-0600-y. PMID: 28417310.
43. Pavic M, Klaas V, Theile G, Kraft J, Tröster G, Guckenberger M. Feasibility and Usability Aspects of Continuous Remote Monitoring of Health Status in Palliative Cancer Patients Using Wearables. *Oncology.* 2020; 98(6): 386-395. doi: 10.1159/000501433. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31336377.
44. Shrestha A, Martin C, Burton M, Walters S, Collins K, Wyld L. Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review. *Psychooncology.* 2019 Jul; 28(7): 1367-1380. doi: 10.1002/pon.5054. Epub 2019 May 15. PMID: 30838697; PMCID: PMC6619389.
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4.2021, AWMF Registriernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (zuletzt aufgerufen am 28.07.2022)
46. Kroner, T., Margulies, A., Taverna, C., Studer, C., Schmid, U., Widmer, S. (2018). Medikamentenprofile – alphabetisch nach Substanzname. In: Kroner, T., Margulies, A., Taverna, C., Studer, C. (eds) *Medikamente in der Tumorthherapie*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-55356-5\_2. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-55356-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-55356-5_2) (Zuletzt abgerufen am 27.07.2022)
47. Tan SH, Lee SC, Goh BC, Wong J. Pharmacogenetics in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2008 Dec 15; 14(24): 8027-41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0993. PMID: 19088019.



48. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D.: Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 20; 34(6): 557-65. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0830 Epub 2015 Dec 7. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016 Jun 20;34(18):2198. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019 Feb 20; 37(6):528. PMID: 26644527; PMCID: PMC4872028.
49. Kerrigan K, Patel SB, Haaland B, Ose D, Weinberg Chalmers A, Haydell T, Meropol NJ, Akerley W. Prognostic Significance of Patient-Reported Outcomes in Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2020 Apr;16(4): e313-e323. doi: 10.1200/JOP.19.00329. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32048943; PMCID: PMC7846047.
50. Nipp RD, Horick NK, Qian CL, Knight HP, Kaslow-Zieve ER, Azoba CC, Elyze M, Landay SL, Kay PS, Ryan DP, Jackson VA, Greer JA, El-Jawahri A, Temel JS.: Effect of a Symptom Monitoring Intervention for Patients Hospitalized With Advanced Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Apr 1; 8(4):571-578. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.7643. PMID: 35142814; PMCID: PMC8832303.
51. Silveira, A., Sequeira, T., Gonçalves, J., Lopes Ferreira P. : Patient reported outcomes in oncology: changing perspectives - a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 20, 82 (2022). doi: 10.1186/s12955-022-01987-x
52. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017 Jul 11; 318(2):197-198. doi: 10.1001/jama.2017.7156. PMID: 28586821; PMCID: PMC5817466.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Krankheitskosten in Deutschland

Abb. 2: Screenshot des Tablet-gestützten PRO-Fragebogens

Abb. 3: Studienablauf

Abb. 4: Altersverteilung der Studienteilnehmerinnen

Abb. 5: Verteilung zur Schulausbildung der Studienteilnehmerinnen

Abb. 6: Verteilung zur Berufstätigkeit der Studienteilnehmerinnen

Abb. 7: Verteilung zur Herkunft der Studienteilnehmerinnen

Abb. 8: Art und Häufigkeit der Vorerkrankungen

Abb. 9: Tumorstadium bei Erstdiagnose

Abb.10: Art der operativen Intervention

Abb.11: Verteilung der adjuvanten versus der neoadjuvanten Chemotherapie

Abb.12: Häufigkeitsverteilung zur Art der Chemotherapie

Abb.13: ausgefüllte Fragebögen unter fortlaufender FEC-Chemotherapie

Abb.14: ausgefüllte Fragebögen unter FEC- und Doc-Kombichemotherapie

Abb.15: ausgefüllte Fragebögen unter EC- und Doc-Kombichemotherapie

Abb.16: ausgefüllte Fragebögen unter ECdd- und Doc-Kombichemotherapie

Abb.17: ausgefüllte Fragebögen unter Doc-Chemotherapie

Abb. 18: Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit FEC

Abb. 19: Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit EC

Abb. 20: Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit ECdd

Abb. 21: Häufigkeit des Durchfalls unter Chemotherapie mit Doc

Abb. 22: Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit FEC

Abb. 23: Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit EC

Abb. 24: Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit ECdd

Abb. 25: Häufigkeit der Übelkeit unter Chemotherapie mit Doc

Abb. 26: Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit FEC

Abb. 27: Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit EC

Abb. 28: Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit ECdd

Abb. 29: Stärke der Übelkeit unter Chemotherapie mit Doc

Abb. 30: Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit FEC

Abb. 31: Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit EC  
Abb. 32: Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit ECdd  
Abb. 33: Häufigkeit des Erbrechens unter Chemotherapie mit Doc  
Abb. 34: Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit FEC  
Abb. 35: Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit EC  
Abb. 36: Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit ECdd  
Abb. 37: Stärke des Erbrechens unter Chemotherapie mit Doc  
Abb. 38: Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit FEC  
Abb. 39: Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit EC  
Abb. 40: Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit ECdd  
Abb. 41: Häufigkeit der Schmerzen unter Chemotherapie mit Doc  
Abb. 42: Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit FEC  
Abb. 43: Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit EC  
Abb. 44: Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit ECdd  
Abb. 45: Stärke der Schmerzen unter Chemotherapie mit Doc  
Abb. 46: Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter Chemotherapie mit FEC  
Abb. 47: Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter Chemotherapie mit EC  
Abb. 48: Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter Chemotherapie mit ECdd  
Abb. 49: Beeinflussung des tägl. Lebens durch Schmerzen unter Chemotherapie mit Doc  
Abb. 50: Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit FEC  
Abb. 51: Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit EC  
Abb. 52: Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit ECdd  
Abb. 53: Stärke der Verstopfung unter Chemotherapie mit Doc  
Abb. 54: Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit FEC  
Abb. 55: Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit EC  
Abb. 56: Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit ECdd  
Abb. 57: Stärke der Stomatitis unter Chemotherapie mit Doc  
Abb. 58: Häufigkeit der Nebenwirkung Durchfall unter Chemotherapie  
Abb. 59: Häufigkeit der Nebenwirkung Übelkeit unter Chemotherapie  
Abb. 60: Stärke der Nebenwirkung Übelkeit unter Chemotherapie  
Abb. 61: Häufigkeit der Nebenwirkung Erbrechen unter Chemotherapie  
Abb. 62: Stärke der Nebenwirkung Erbrechen unter Chemotherapie  
Abb. 63: Häufigkeit der Nebenwirkung Schmerzen unter Chemotherapie  
Abb. 64: Stärke der Nebenwirkung Schmerzen unter Chemotherapie

Abb. 65: Beeinflussung des tägl. Lebens durch die Nebenwirkung Schmerzen

Abb. 66: Stärke der Nebenwirkung Verstopfung unter Chemotherapie

Abb. 67: Stärke der Nebenwirkung Stomatitis / Schluckbeschwerden unter Chemotherapie

## 7.2 PRO-Fragen

### Tägliche PRO-Abfrage:

1. Während der letzten 24 Stunden: Wie HÄUFIG hatten Sie **Durchfall**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
2. Während der letzten 24 Stunden: Wie HÄUFIG hatten Sie **Übelkeit**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
3. Während der letzten 24 Stunden: Wie STARK war ihre **Übelkeit** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
4. Während der letzten 24 Stunden: Wie HÄUFIG mussten sie **erbrechen**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
5. Während der letzten 24 Stunden: Wie STARK war ihr **Erbrechen** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
6. Während der letzten 24 Stunden: Wie HÄUFIG hatten Sie **Schmerzen**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
7. Während der letzten 24 Stunden: Wie STARK waren ihre **Schmerzen** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
8. Während der letzten 24 Stunden: Wie sehr haben **Schmerzen** Sie in ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
9. Während der letzten 24 Stunden: Wie STARK war ihre **Verstopfung** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
10. Während der letzten 24 Stunden: Wie STARK waren ihre **Schwierigkeiten beim Schlucken** im schlimmsten Fall? Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr

Wöchentliche PRO-Abfrage:

1. Während der letzten 7 Tage: Wie HÄUFIG hatten Sie **Durchfall**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
2. Während der letzten 7 Tage: Wie HÄUFIG hatten Sie **Übelkeit**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
3. Während der letzten 7 Tage: Wie STARK war ihre **Übelkeit** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
4. Während der letzten 7 Tage: Wie HÄUFIG mussten sie **erbrechen**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
5. Während der letzten 7 Tage: Wie STARK war ihr **Erbrechen** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
6. Während der letzten 7 Tage: Wie HÄUFIG hatten Sie **Schmerzen**?  
Nie / Selten / Gelegentlich / Häufig / Fast immer
7. Während der letzten 7 Tage: Wie STARK waren ihre **Schmerzen** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
8. Während der letzten 7 Tage: Wie sehr haben **Schmerzen** Sie in ihren täglichen Aktivitäten GESTÖRT?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
9. Während der letzten 7 Tage: Wie STARK war ihre **Verstopfung** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr
10. Während der letzten 7 Tage: Wie STARK waren ihre **Schwierigkeiten beim Schlucken** im schlimmsten Fall?  
Gar nicht / Ein wenig / Mäßig / Ziemlich / Sehr

