

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)



Konsortialführung:	Universitätsmedizin Göttingen
Förderkennzeichen:	01VSF18039
Akronym:	SCREBEL
Projekttitel:	Niederschwelliges Screening versus multidimensionales Assessment von Symptomen und psychosozialen Belastungen bei Krebspatienten ab dem Zeitpunkt der Inkurabilität
Autoren:	Bernd Alt-Epping, Stefanie Solar, Johannes Wieditz, Thomas Asendorf
Förderzeitraum:	1. April 2019 – 30. September 2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	2
III.	Tabellenverzeichnis	2
1.	Zusammenfassung.....	3
2.	Beteiligte Projektpartner.....	3
3.	Projektziele.....	6
4.	Projektdurchführung.....	7
5.	Methodik.....	9
6.	Projektergebnisse.....	14
7.	Diskussion der Projektergebnisse	20
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	22
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	23
10.	Literaturverzeichnis.....	24
11.	Anhang	26
12.	Anlagen.....	26

I. Abkürzungsverzeichnis

APM	Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy
IPOS	Integrated Palliative Care Outcome Scale
NCCN DT	National Comprehensive Cancer Network distress thermometer
PHQ-4	Patient Health Questionnaire
QoL	Quality of Life/ Lebensqualität
SCNS-SF-34-G	Supportive Care Needs Survey - short form 34 German Version

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SCREBEL Flow Chart	8
Abbildung 2: CONSORT-Flussdiagramm der Patient*innenrandomisierung, Zuteilung, Nachbeobachtung und Studienanalyse.	10
Abbildung 3: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten, stratifiziert nach Interventionsgruppe	17
Abbildung 4: Veränderung des (A) IPOS und der Subskalen (B) psychische Belastungen und (C) körperliche Symptome im Vergleich zum Ausgangswert im Laufe der Studie in der Screening-Gruppe.	18
Abbildung 5: Vergleich der Lebensqualität in Bezug auf IPOS (oben) und NCCN DT (unten) bei Studienbeginn und nach 6 Monaten, stratifiziert nach Assessment (links) und Screening (rechts) in der Per-Protocol-Population.	19

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prüfzentren	4
Tabelle 2: Verteilung der demografischen Daten der Patienten auf die beiden Studienarme	14
Tabelle 3: Paarweise Gegenüberstellung zwischen Assessment- und Screening-Gruppe im Rahmen der multiplen linearen Regression in Bezug auf die verschiedenen Fragebögen	16
Tabelle 4: Veränderungen der mittleren Lebensqualität nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert mit entsprechendem 95%-CI und p-Werten der gepaarten t-Tests.	19

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Bisherige Studien zur Symptomprävalenz zeigen ein vielfältiges Spektrum an Symptomen und eine große Vielfalt an Symptomintensitäten bei Patient*innen, die unmittelbar die Diagnose einer unheilbaren Krebserkrankung erhalten haben. Es ist unklar, wie körperliche Symptome und psychosoziale Belastungen erfasst werden sollten, um den variablen Bedarf an Palliativversorgung und weiterer medizinischer Unterstützung zu ermitteln. Hierfür wurden im Projekt zwei unterschiedliche Strategien zur Erfassung körperlicher Symptome und psychosozialer Belastungen bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem inkurablen Krebs und deren Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf verglichen, um die bestmögliche Strategie zu ermitteln.

Methodik: SCREBEL ist eine kontrollierte, randomisierte, nicht-verblindete Längsschnittstudie des Forschungsnetzwerks der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Verglichen wurde ein weniger komplexes, wiederholtes Screening zur Erfassung von Symptomen und Belastungen bei Patient*innen unter Verwendung des NCCN Distress Thermometers und des IPOS-Fragebogens mit einem multidimensionalen, umfassenden Assessment unter Verwendung des FACT-G und seiner entitätsspezifischen Fragebögen, der PHQ4-Skalen, SCNS-34-SF, IPOS und NCCN Distress Thermometer. Der primäre Endpunkt der Studie war die Lebensqualität (QoL), gemessen am FACT-G nach sechs Monaten. Sekundäre Endpunkte der Studie waren die Lebensqualität anhand der Auswertung sekundärer Scores (NCCN DT, IPOS, PHQ4, SCNS-SF-34G) nach sechs Monaten, die Anzahl der Krankenhaustage, die Inanspruchnahme von Palliativversorgung, Notdiensten und psychosozialen Versorgungsstrukturen. Zur Bewertung der Auswirkungen und Unterschiede wurden multiple lineare Regressionsmodelle angepasst und Überlebensanalysen durchgeführt.

Ergebnisse: 504 Patient*innen wurden in die Studie aufgenommen. 262 Patienten konnten nicht weiter verfolgt werden, darunter 155 gesicherte Todesfälle. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen dem niederschwelligen Screening-Ansatz und eines umfassenden Assessments in Bezug auf Symptome und andere Aspekte der Lebensqualität. Mit Hilfe des IPOS konnte eine Verbesserung der Lebensqualität in der niederschwelligen Screening-Gruppe um 0,67 Punkte (95%-CI: 0,34 bis 0,99) alle 30 Tage gemessen werden ($p < 0.001$). Die Daten über die Inanspruchnahme von Notfalleinrichtungen und unterstützenden Diensten reichten für eine Analyse nicht aus.

Diskussion: Ein umfassendes, multidimensionales Assessment unterschied sich nicht signifikant von einem kurzen Screening in Bezug auf die Erfassung und Erhalt mehrerer Dimensionen der Lebensqualität. Diese Ergebnisse könnten die Implementierung strukturierter, niederschwelliger Screening-Programme für unterstützende und palliative Bedürfnisse in DKG-zertifizierten Krebszentren positiv beeinflussen.

2. Beteiligte Projektpartner

Im Projekt lag die alleinige Konsortialführung bei der Universitätsmedizin Göttingen. Die teilnehmenden Prüfärzt*innen erhielten Kooperationsvereinbarungen. Von den 37 eingeschlossenen Studienzentren nahm ein Zentrum die Teilnahme noch vor Schließung einer Kooperationsvereinbarung zurück. Insgesamt schlossen 24 Zentren Patient*innen für die Studie erfolgreich ein. Die folgenden Prüfzentren nahmen teil:

Tabelle 1: Prüfzentren

	Standort	Namen und Einrichtung
1.	Bad Homburg	Dr. Migle Link, Hochtaunus Kliniken
2.	Bad Homburg Gastro	Dr. Migle Link, Hochtaunus Kliniken
3.	Berlin	PD Dr. Anne Letsch, Charité Berlin, Medizinische Klinik III
4.	Bonn	Dr. Andrea Hocke, Universitätsfrauenklinik Bonn, Abteilung Gynäkologische Psychosomatik
5.	Brandenburg	Prof. Dr. Peter M. Deckert Städtisches Klinikum Brandenburg GmbH
6.	Braunschweig	Prof. Dr. Jürgen Krauter, Dr. Miriam Ahlborn Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH, Medizinische Klinik III, Hämatologie/Onkologie
7.	Burgwedel	Dr. Godehard Obst, Internistische Praxis
8.	Essen	Dr. Susanne Stevens, Prof. Stahl, Dr. Pluntke, Dr. Heß-Busch Kliniken Essen-Mitte, Zentrum für Palliativmedizin
9.	Frankfurt	Dr. Karolina-Maria Wiedemann, Klinik für Onkologie und Hämatologie, Krankenhaus Nordwest GmbH
10.	Göttingen (Kopf-Hals)	Prof. Dr. Bernd Alt-Epping, Klinik für Palliativmedizin, Universitätsmedizin Göttingen
11.	Göttingen	Dr. König, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
12.	Hamburg	Prof. Dr. Karin Oechsle, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
13.	Hannover	Dr. Kathrin Matthias, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
14.	Heidelberg	Prof. Dr. Michael Thomas, Dr. Matthias Villalobos, Thoraxklinik Heidelberg
15.	Jena	PD Dr. Wedding, Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Jena
16.	Karlsruhe	Dr. Anne Ruellan, Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH, Klinik für Strahlentherapie
17.	Landshut	Dr. Ursula Vehling-Kaiser, VK&K Studien GbR
18.	Leipzig CCC	Prof. Dr. Florian Lordick, Universitätskrebszentrum Leipzig
19.	Leipzig HNO	Prof. Dr. Andreas Dietz, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde

20.	Leipzig Palliativ	Klinikum St. Georg gGmbH, Palliativmedizin, Dr. Sonja Hiemer
21.	Leverkusen	Dr. Andrea Heider, Prof. Dr. Utz Krug; Klinikum Leverkusen gGmbH, Medizinische Klinik III
22.	Magdeburg	Prof. Dr. Christoph Kahl, Klinikum Magdeburg gGmbH, Klinik für Hämatologie/Onkologie
23.	Mainz	PD Dr. Carmen Loquai, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Hautklinik
24.	Mainz Palliativ	Unimedizin Mainz, Interdisziplinären Abteilung für Palliativmedizin, Dr. Christina Gerlach
25.	Mönchengladbach	Dr. Jochen Sistermanns, Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik an der RWTH Aachen
26.	Münster	Prof. Dr. Philipp Lenz, Uniklinikum Münster
27.	Recklinghausen	Dr. Dorothea Riesenbeck, Strahlentherapeutische Gemeinschaftspraxis Recklinghausen
28.	Regensburg	Prof. Dr. Olaf Ortmann, Universitätsfrauenklinik Regensburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef, PD. Dr. Inwald
29.	Regensburg	Dr. Michael Rechenmacher, Uniklinik Regensburg
30.	Rostock	PD Dr. Max Dieterich, Klinikum Südstadt Rostock, Universitäts-Frauenklinik
31.	Rüdersdorf	Dr. Kerstin Stahlhut, Immanuel Poliklinik Rüdersdorf, Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
32.	Stuttgart	Fr. Dr. Pascale Régincos, Klinikum Stuttgart Katharinenhospital
33.	Traunstein	Dr. Thomas Kubin, Klinikum Traunstein, Onkologisches Zentrum
34.	Tübingen	Dr. Marén Viehrig, Bereichsleitung Palliativstation, Universitätsklinikum Tübingen
35.	Wiesbaden	Dr. Oliver Maier, St. Josef Hospital, Uniklinik Regensburg
36.	Würzburg	Prof. Dr. Birgitt van Oorschoot, Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str.2, D20, 97080 Würzburg

3. Projektziele

Es gibt zahlreiche Belege aus klinischen Studien, dass verschiedene Parameter der Lebensqualität (Quality of Life – Abk. QoL) und die Umsetzung der Versorgungsziele und Patient*innenpräferenzen (1–3) durch eine frühzeitige und rechtzeitige Einbeziehung einer palliativmedizinischen Perspektive bei Patient*innen, die inkurabel Krebs erkrankt sind, verbessert werden können (4–8).

Hier stimmen krebsstadienabhängige Ansätze (z.B. alle Patient*innen mit Fernmetastasen / unheilbar / im Stadium IV) mit Red-Flag-Konzepten überein (z.B. Patient*innen mit typisch belastenden Krebsentitäten, mit Mangelernährung oder Gebrechlichkeit) (9,10). In einer epidemiologischen Studie schätzten die Ärzt*innen, dass 15,8 % aller Krebspatient*innen, die aus dem Krankenhaus entlassen werden, weitere palliative Unterstützung benötigen (11). Andere Studien haben gezeigt, dass die körperlichen und psychosozialen Symptome von Patient*innen mit neu diagnostiziertem unheilbarem Krebs stark variieren (12,13) was mit Hilfe von Bewertungsinstrumenten festgestellt werden kann (13,14).

Ein mehrdimensionales Assessment ist in der Lage, die verschiedenen Symptome und Belastungen der Patient*innen zu erfassen und so den Bedarf an Betreuung zu erkennen, was die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Betroffenen verbessern kann (14).

Ein wiederholtes und kurzes Screening mit geringem Aufwand („niederschwellig“) scheint jedoch die Erfassung von Symptomen zu verbessern und scheint einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und sogar das Gesamtüberleben zu haben (15,16). All diese Erkenntnisse sprechen für die Nützlichkeit eines Screening- oder Assessmentsansatzes, um diese Symptome und Bedürfnisse rechtzeitig und strukturiert zu erfassen (6,7).

Dementsprechend fordern die strukturpolitischen Entwicklungen in Deutschland, zum Beispiel im Rahmen des Zertifizierungsprozesses von Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), bereits einen strukturierten Screening-Ansatz für psychosoziale Belastungen durch die Psychoonkologie. Sie schlagen ein ähnliches Vorgehen für körperliche Symptome und andere Beschwerden vor, die in der Schmerztherapie und Palliativversorgung bereits relevant sind (4). Die "Evidenzbasierte Leitlinie: Palliative Care for patients with incurable cancer" (4) empfiehlt die wiederholte Erfassung der körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse. Sie unterstreicht den Bedarf an Informationen zu palliativen Themen für unheilbare Krebspatient*innen. Es fehlt jedoch noch ein Standard, wie diese Symptome und Bedürfnisse am effektivsten erfasst werden können.

In anderen Bereichen der Medizin konkurriert ein niedrigschwelliges und leicht durchzuführendes Screening (wie das Screening auf psychosoziale Belastungen in der Psychoonkologie) mit umfassenden, mehrdimensionalen Beurteilungsstrategien (wie formale Basisbeurteilungen in der spezialisierten Palliativmedizin oder Schmerztherapie). Das niedrigschwellige Screening ist eine kurze Strategie zur Identifizierung potenzieller körperlicher Symptome und psychosozialer Belastungen bei Patienten, während ein Assessment eine umfassende, mehrdimensionale Erfassung und Bewertung der Symptome und Belastungen des Patienten mit Hilfe verschiedener Fragebögen darstellt.

Ein niedrigschwelliges Screening kann aufgrund seiner ressourcenschonenden Eigenschaften bei Patient*innen und Gesundheitsdienstleister*innen bevorzugt werden. Ein multidimensionales Assessment hingegen könnte jedoch einen differenzierteren Blick auf die Komplexität der körperlichen Symptome und psychosozialen Belastungen in fortgeschrittenen

Krankheitsstadien ermöglichen, auch wenn es viel mehr Zeit und Aufmerksamkeit von Patient*innen und Personal erfordert.

Daher war das Ziel der SCREBEL-Studie (Niederschwelliges Screening versus multidimensionale Assessment von Symptomen und psychosozialer Belastung bei Krebspatient*innen ab dem Zeitpunkt der Inkurabilität), die Auswirkungen zweier unterschiedlicher Erfassungsstrategien für die Bewertung der Patient*innenbedürfnisse im Hinblick auf ihre Lebensqualität, die Einbeziehung von Palliativpflege und psychosozialen Unterstützungsstrukturen, auf Strukturen der Notfallversorgung und auf Krankenhausaufenthalte in Bezug auf die verbleibende Überlebenszeit zu bewerten.

4. Projektdurchführung

Wir führten eine multizentrische, kontrollierte, randomisierte, nicht-verblindete Längsschnittstudie durch und verglichen zwei verschiedene Strategien zur Erfassung körperlicher Symptome und psychosozialer Belastungen.

Zu diesem Zweck wurden im Screening-Arm die Symptome und der Leidensdruck mit Hilfe von IPOS (15) und NCCN Distress Thermometer (16) (Erklärung der Tools in Kapitel 5) wiederholt in drei- bis sechswöchigen Abständen erfasst (angepasst an die üblichen Zyklen der Tumortherapieanwendung und Vorstellungen in den onkologischen Einrichtungen). Die konkreten Konsequenzen des Screeningergebnisses auf die weitere (palliativmedizinische) Versorgung wurden nicht vorgegeben. IPOS wurde als Fragebogen im Screening-Arm ausgewählt, da es sich um ein validiertes und in europäischen Ländern weit verbreitetes Instrument zur Bewertung des Wohlbefindens von Patient*innen und zur Überwachung ihres Pflege- und Behandlungsbedarfs handelt. (17–19). Der NCCN wurde in Anlehnung an die vorangegangene APM-Studie als unspezifisches Instrument zur Erfassung physischer und psychosozialer Belastungen ausgewählt. (13)

Im Assessment-Arm wurde zunächst eine einmalige umfassende Erfassung mehrerer Dimensionen der Lebensqualität mit IPOS (15), NCCN Distress Thermometer (16), sowie FACT-G (allgemein und organspezifisch) (20) PHQ-4 (21) und SCNS-SF-34-G (22) durchgeführt. Die Fragebögen wurden wiederum in Anlehnung an die vorangegangene APM-Studie ausgewählt. (13)

Das Studienkonzept war darauf ausgelegt, Symptome oder Belastungen zu erfassen, damit bei Bedarf zeitnah Unterstützungsmaßnahmen eingeleitet werden können. Die Testergebnisse sollten in den jeweiligen institutionellen klinischen Dokumentationssystemen sichtbar gemacht werden. Die daraus resultierenden Interventionen lagen im Ermessen des behandelnden Teams.

Nach 6 Monaten wurde in beiden Interventionsarmen eine Bewertung der Lebensqualität durchgeführt, wiederum unter Verwendung von IPOS, NCCN Distress Thermometer sowie FACT-G, PHQ-4 und SCNS-SF-34-G. Wir wählten diesen Beobachtungszeitraum als Kompromiss zwischen der Beobachtung von Langzeiteffekten der Intervention und der Vermeidung übermäßiger Drop-Out-Raten. Wir stützten uns auf die Daten der vorangegangenen APM-Studie (13), bei der nach 6 Monaten noch ausreichend viele Daten gewonnen werden konnten, nach 12 Monaten jedoch (aufgrund der progredienten Erkrankungsverläufe mit konsekutiven Studienabbrüchen) nicht.

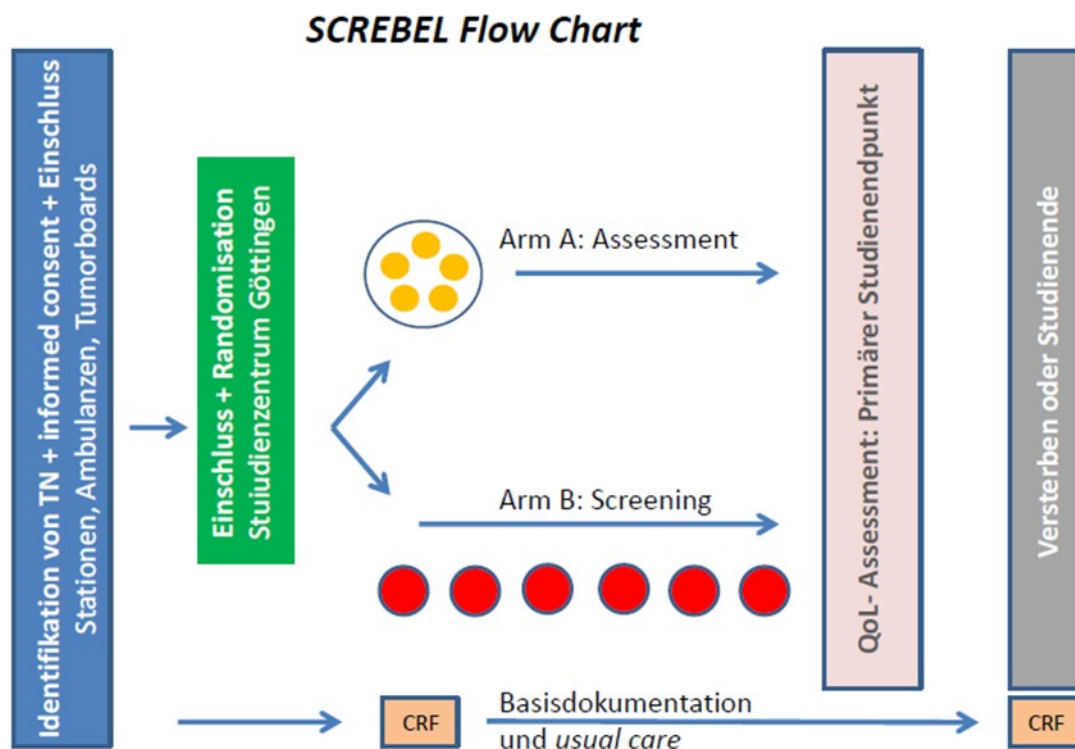
Darüber hinaus wurden die Studienzentren um weitere Daten aus dem Krankenhausdokumentationssystem zu stationären Krankenhaustagen, Notfallaufnahmen, Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung und Einbezug anderer Unterstützungsbereiche bis maximal sechs Monate nach Beginn der Teilnahme gebeten.

Die allgemeinen Patient*innendaten und die Elemente des Case Report Forms (CRF) wurden in einem elektronischen Format (secuTrial) erfasst. Dazu erhielten die Studienzentren ein Benutzerhandbuch (Anlage: Benutzerhandbuch Version 1 secuTrial), das das Programm und die richtige Anwendung für neue Nutzer*innen erklärte.

Vor der Analyse wurde ein statistischer Analyseplan verfasst, registriert und von den leitenden Prüfärzt*innen und dem zuständigen Statistikteam unterzeichnet. Den Studienzentren wurden verschiedene Unterlagen für die Durchführung der Studie zur Verfügung gestellt. Dafür wurden ihnen vor der Patient*innenrekrutierung ein Studienordner zugeschickt, der nicht nur alle Fragebögen beinhaltet, sondern auch das genaue Vorgehen (Anlage SOP: Assessment-Screening und Anlage SOP: Vorgehen SCREBEL) bei Einschluss einer Patient*in beschrieb.

Nachdem geeignete Patient*innen von dem zuständigen Prüfärzt*innen identifiziert worden waren, wurden diese umfangreich über die Studie aufgeklärt und sie mussten eine Patient*inneneinwilligung unterzeichnen. Erst bei erfolgter Einwilligung wurde der CRF in secuTrial eingegeben und der/ie Patient*in wurde durch das Programm randomisiert und dem Assessment-Arm oder dem Screening-Arm zugeteilt. Anweisungen, welche Bögen die Studienzentren verwenden sollten, waren in den SOPs erklärt.

Abbildung 1: SCREBEL Flow Chart



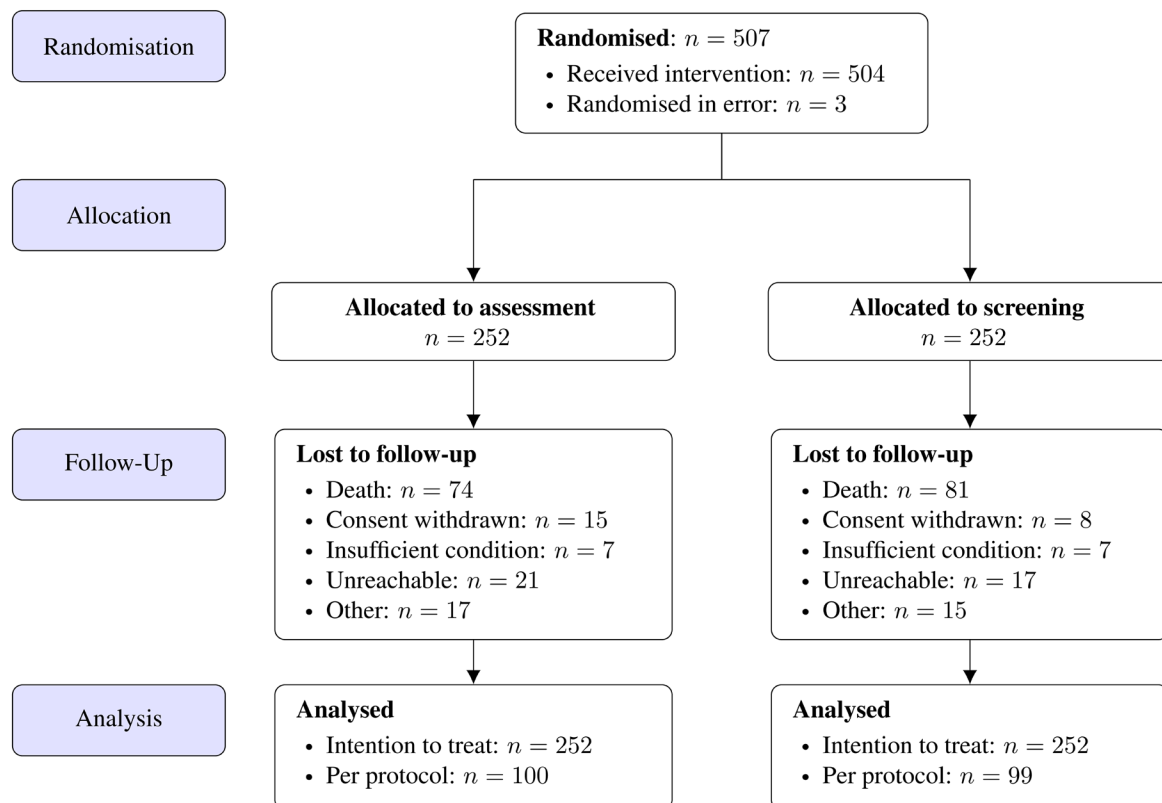
5. Methodik

Studienpopulation:

Es konnten 36 Studienzentren über das Forschungsnetzwerk der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM) der DKG für die Mitbeteiligung gewonnen werden, von denen letztlich 24 Zentren aktiv Patient*innen für die Studie rekrutierten. In den partizipierenden Zentren wurden Patient*innen über 18 Jahre mit soliden Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose der Inkurabilität (d.h. vor Beginn der palliativen Krebstherapie und gemäß der Definition der Unheilbarkeit aus der früheren APM-Studie (13)) über die jeweiligen Versorgungsstrukturen (Ambulanzen, onkologische Stationen oder multidisziplinäre Tumorboards) von den behandelnden Ärzt*innen identifiziert. Erwartete Non-Compliance und ein Alter unter 18 Jahren waren die einzigen Ausschlusskriterien. Nach Studieneinschluss wurden die Patient*innen durch die Studienzentrale in Göttingen mittels Blockrandomisierung nach Zentrum und Tumorentität im Verhältnis 1:1 stratifiziert und einem der beiden Interventionsarme (niederschwelliges Screening versus mehrdimensionales Assessment) zugeordnet (Abbildung 2). Im Assessment-Arm erhielten die Patient*innen nach Einschluss ein einmaliges Eingangsassessment. Hierzu mussten sie den tumorspezifischen FACT-Fragebogen eigenständig ausfüllen, sowie den SCNS-34-SF, den Gesundheitsfragebogen PHQ4, das NCCN-Distress Thermometer und den IPOS. Nach 6 Monaten wurde eine Enderhebung durchgeführt, in dem die gleichen Fragebogen nochmals erhoben wurden.

Im Screening-Arm erhielten die Patient*innen nach Einschluss die Fragebogen IPOS und das NCCN-Distress Thermometer. In drei- sechs-wöchigen Intervallen wurden sie gebeten, die kurzen Fragebögen bei ihren regelmäßigen Nachuntersuchungen weiterhin auszufüllen. Nach 6 Monaten wurde auch in dem Arm eine Enderhebung durchgeführt, in dem die Fragebogen FACT (auf die Tumorentität bezogen), PHQ4, NCCN-Distress Thermometer, SCNS-34-SF und der IPOS erhoben wurden.

Abbildung 2: CONSORT-Flussdiagramm der Patient*innenrandomisierung, Zuteilung, Nachbeobachtung und Studienanalyse.



Für diese Studie wurden 504 Patienten rekrutiert, bei einer erwarteten Drop-Out-Quote von 20 %. Die Teilnehmer*innen wurden im Verhältnis 1:1 entweder in den Assessment- oder den Screening-Arm randomisiert. Für den primären Endpunkt der SCREBEL-Studie erwarteten wir eine Standardabweichung von 17,26 auf der Grundlage der Erfahrungen aus der früheren APM-Studie (12,13). Ein nichtparametrischer Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich FACT-G mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ ergibt somit eine Power von 80 %, wenn die Unterschiede mindestens 5 Punkte betragen, was einen klinisch relevanten Unterschied darstellt (22). Diese Werte wurden auch für SCREBEL angenommen.

Outcome Definitionen

Da den Ärzt*innen empfohlen wurde, die Ergebnisse der letzten Bewertung in ihre Behandlungsentscheidung einzubeziehen, um die Lebensqualität der Patient*innen zu verbessern, wählten wir die nach sechs Monaten resultierende Lebensqualität als primären Endpunkt der Studie. Die Lebensqualität wurde anhand der folgenden Fragebögen bewertet:

Der FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy) (20) ist ein 27 Punkte umfassender Fragebogen zur Messung von vier Bereichen der Lebensqualität bei Krebspatient*innen: Körperliches, soziales, emotionales und funktionelles Wohlbefinden. Die Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) bewertet. Die Punktzahl ergibt sich aus der Summe aller Items und reicht von 0 bis 108. Je höher die Punktzahl, desto besser ist die Lebensqualität. Der FACT-Fragebogen deckt verschiedene Tumorentitäten ab. Für die SCREBEL-Studie wurden die FACT-Fragebogen FACT-B (für Brustkarzinome), FACT-BL (für Karzinome der Blase), FACT-BR (für Hirntumore), FACT-C (für

kolorektale Karzinome), FACT-CX (für Karzinome der Zervix), FACT-E (für Speiseröhrenkrebs), FACT-Ga (für gastrische Karzinome), FACT-HEP (für hepatobiliäre Tumore), FACT-HN (für Tumore des Kopf und Halses), FACT-L (für Tumore der Lunge), FACT-M (für Tumore der Haut), FACT-O (für Tumore der Eierstöcke) und FACT-P (Tumore der Prostata) den Studienzentren zur Verfügung gestellt.

Das NCCN Distress Thermometer (National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer) (23) ist ein validiertes, weit verbreitetes Screening-Instrument. Das Screening umfasst eine visuelle analognumerische Skala mit einem Item, die von 0 ("gar nicht belastet") bis 10 ("extrem belastet") reicht, um den globalen Grad der in der letzten Woche erlebten Belastung zu quantifizieren. Ein höherer Wert weist auf einen höheren Belastungsdruck und damit auf eine geringere Lebensqualität hin (24).

IPOS (Integrated Palliative Care Outcome Scale) (25) ist ein Fragebogen mit 10 Fragen, der entwickelt wurde, um die palliativmedizinisch relevante Symptome und Belastungen von Patient*innen und ihren Angehörigen zu messen. Die Fragen beziehen sich darauf, wie sehr die Person durch die Symptome belastet ist, und weniger auf den Schweregrad der Symptome selbst. Von allen Fragen tragen nur die Fragen 2 (mit wiederum 10 Unterpunkten) und 3-9 zum Gesamtergebnis bei, so dass sich insgesamt 17 Punkte ergeben. Alle Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala (0 bis 4) gemessen. Der IPOS ist die Summe der 17 oben genannten Items und reicht somit von null bis 68. Ein höherer IPOS-Wert weist auf eine geringere Lebensqualität hin. Bei mindestens drei Fragen, die mit "3" beantwortet wurden, oder mindestens zwei Fragen, die mit "2" beantwortet wurden, wird eine weitere Untersuchung und medizinische Behandlung empfohlen.

Die Ergebnisse der bereits abgeschlossenen IPOS-Validierungsstudie zeigen drei Faktoren bzw. „Konstrukte“ auf, die Subskalen innerhalb des IPOS untermauern:

- a) Die Subskala Körperliche Symptome - –diese besteht aus acht IPOS-Items (Schmerz, Atem-not, Schwäche oder fehlende Energie, Verstopfung, Mundtrockenheit oder schmerzhafter Mund, Schläfrigkeit, eingeschränkte Mobilität und Sorgen der Familie und Freunde). Der Punktwert dieser Subskala kann daher zwischen 0 und 32 liegen.
- b) Die Subskala Gastrointestinale Symptome - –diese besteht aus drei IPOS-Items (Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit). Der Punktwert dieser Subskala kann daher zwischen 0 und 12 liegen.
- c) Die Subskala Psychologische und praktische Probleme oder Beschwerden sowie solche, die die Kommunikation betreffen - –diese besteht aus sechs I-POS-Items (Sorgen/Angst, depressive Stimmung, Gefühl, im Frieden mit sich selbst zu sein, die Möglichkeit, Gefühle teilen zu können, Informationsbedarf und praktische Angelegenheiten). Der Punktwert dieser Sub-skala kann daher zwischen 0 und 24 liegen.

Zu beachten: Wenn ein Item, der Komponente einer Subskala ist, mit „nicht beurteilbar“ beantwortet wurde oder fehlt, kann kein Subskalen-Punktwert errechnet werden. Im Rahmen der Studie wurden nur die Subskalen a) und b) zu körperlichen Symptomen bzw. psychologischen und praktischen Problemen/ Beschwerden ausgewertet.

Der PHQ-4 (Patient Health Questionnaire) (21) ist ein Fragebogen mit vier Items, der das psychosoziale Befinden der Patient*innen in Bezug auf Angst und Depression erfasst. Die Items werden auf einer vierstufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (fast jeden Tag) gemessen. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Summe aller Items und reicht von 0 bis 12. Ein Gesamtwert ≥ 3 für die ersten beiden Fragen deutet auf Ängstlichkeit hin. Ein Gesamtwert ≥ 3 für die letzten beiden Fragen deutet auf eine Depression hin. Je höher die Punktzahl, desto geringer ist die Lebensqualität.

SCNS-SF-34-G (Supportive Care Needs Survey - short form 34 German Version) (26) ist ein Fragebogen mit 34 Items und umfasst Untergruppen für psychische Unterstützungsbedürfnisse (10 Items), Bedürfnisse an das Gesundheitssystem und Informationsbedürfnisse (11 Items), körperliche Bedürfnisse und Bedürfnisse des täglichen Lebens (5 Items), Pflege- und Unterstützungsbedürfnisse (5 Items), sowie Sexualität und andere Probleme (3 Items). Die Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala gemessen, die in zwei Klassen unterteilt ist: kein Bedürfnis (Skala 1-2) und ein gewisser Bedarf (Skala 3-5). Die Gesamtpunktzahl, die zur Bewertung herangezogen wird, ist die Summe aller Items des Fragebogens. Hohe SCNS-SF-34-G-Werte zeigen an, dass die Patient*innen mehr Unterstützung benötigen. Bei der verwendeten Version handelt es sich um eine modifizierte Version des SCNS-SF-34-G, die nur 25 Fragen enthält, so dass die Punktzahl zwischen 25 und 125 liegt.

Analyse der Populationen

Die Analyse der Teilnehmer*innen erfolgte in Übereinstimmung mit den ICH E9-Leitlinien für die Datenanalyse (27). Alle randomisierten Patient*innen wurden als Teil der Intention-to-Treat-Population betrachtet. Die Zugehörigkeit zur Per-Protocol-Population erfolgte abhängig vom Studienarm:

- Die Teilnehmer*innen des Assessment-Arms wurden als Per-Protocol-Population betrachtet, wenn zu Beginn der Studie eine Intervention stattfand.
- Die Teilnehmer*innen des Screening-Arm wurden als Teil der Per-Protocol-Population betrachtet, wenn zu Beginn der Studie, sowie mindestens zwei zusätzliche Interventionen zwischen Baseline und dem 6-Monats-Besuch stattgefunden haben.

Darüber hinaus verlangten wir für die Per-Protocol-Population, dass der letzte Besuch 6 Monate nach Studieneinschluss ± 2 Monate stattfand (für beide Studienarme). Sensitivitätsanalysen ergaben, dass die Länge des für die Einhaltung des Protokolls vorgesehenen Zeitrahmens von 6 Monaten keinen relevanten Einfluss auf unsere Ergebnisse hatte.

Statistische Auswertung

Deskriptive Statistiken werden als absolute und relative Häufigkeiten oder Median mit der entsprechenden Spannweite angegeben. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Tests zweiseitig zum Signifikanzniveau 5 % durchgeführt. Die Parameterschätzungen werden mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (95%-CI) angegeben.

Primärer Endpunkt war der FACT-G-Score zum Zeitpunkt $t = 6$ Monate. Unterschiede im relativen Interventionseffekt zwischen den Studienarmen wurden nichtparametrisch mit einem Zweistichproben-t-Test für das nichtparametrische Behrens-Fisher-Problem getestet (28). Darüber hinaus wurde ein multiples lineares Regressionsmodell für den FACT-G mit der Kovariablen Studienarm (Screening vs. Assessment) und mit zusätzlichen Einflussfaktoren (Tumorentität, Studienorte und wichtige prognostische Ausgangsfaktoren wie Geschlecht, Alter, persönlicher Lebensstatus und Lost-to-Follow-up-Status) angepasst. Primäre und Überlebensanalysen wurden an der Intention-to-Treat-Population durchgeführt, sekundäre und Sensitivitätsanalysen an der Per-Protocol-Population. Die sekundären Endpunkte zum Zeitpunkt $t = 6$ Monate (NCCN Distress Thermometer, IPOS, PHQ4, SCNS-SF-34-G) wurden analog zum primären Score bewertet; entsprechend wurden multiple lineare Regressionsmodelle angepasst.

Die Überlebensraten innerhalb von 6 Monaten wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven mit zusätzlichen 95%-Konfidenzbändern geschätzt. Der Vergleich der beiden Interventionsgruppen wurde mit einem Log-Rank-Test durchgeführt. Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und die durchschnittliche Verweildauer wurden mittels negativer Binomialregression bzw. zero-inflated Poisson-Regression analysiert. Zusätzlich wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Untersuchung weiterer Faktoren angewandt.

Für den Assessment-Arm wurde die Veränderung der QoL-Scores zwischen der ersten Bewertung und dem 6-Monats-Besuch mittels multipler linearer Regression unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren und weiterer Kovariaten wie Alter und Geschlecht analysiert. Für den Screening-Arm wurden körperliche Symptome und psychosoziale Belastungen (gemessen mittels IPOS) über den Zeitverlauf deskriptiv ausgewertet.

Für nicht-parametrische Tests wurde eine zusammengesetzte Teststrategie angewandt und fehlende Werte mit dem am schlechtesten möglichen Wert (z. B. für FACT-G mit dem Wert Null) imputiert, so dass der Drop-out mit dem geringsten möglichen Wert für die Lebensqualität assoziiert wurde. Dies wurde dann als Auswertung des vollständigen Analysesatzes gemäß eines Worst-Case-Ansatz für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen interpretiert (27). Zudem führten wir eine Complete-Case-Analyse als Sensitivitätsanalyse durch, um mögliche Beeinträchtigungen oder Verzerrungen unserer Studienergebnisse aufgrund von Dropouts zu bewerten.

Die Unterschiede in der Lebensqualität in Bezug auf IPOS und NCCN zwischen den Studienarmen zu Studienbeginn und nach 6 Monaten wurden mithilfe nicht-parametrischer Tests ermittelt. Prä-Post-Vergleiche der Lebensqualität in Bezug auf IPOS und NCCN wurden mittels t-Tests für verbundene Stichproben nach Gruppen stratifiziert analysiert.

Für alle weiteren Analysen wurden fehlende Items gemäß den entsprechenden Bewertungsrichtlinien imputiert. Bei fehlenden Gesamtergebnissen wurden die Werte zehnmal mittels predictive mean matching (29) basierend auf Studienzentrum, Geschlecht, Alter, Entität, Zeitpunkt der Diagnose und Studienarm berechnet. Alle Daten wurden mit der R-Version 4.2.1 (30) mit den Zusatzpaketen mice, nparcomp und survminer für die mehrfache Imputation, nicht-parametrische Tests bzw. Überlebensanalyse analysiert.

Ethik und Einwilligung

Das Studienprotokoll wurde von den Ethikausschüssen allen teilnehmenden Studienzentren genehmigt (PI-Studienzentrum Nr. 23/2/19) und entsprach den ethischen Grundsätzen der Erklärung von Helsinki für die medizinische Forschung. SCREBEL wurde im Deutschen Register für Klinische Studien registriert (DRKS Nr. 00017774). Die Patient*innen wurden nach schriftlicher Information, Aufklärung über die Studie und ihrer ausdrücklichen schriftlichen Einwilligung als Teilnehmer*innen aufgenommen. Auf Wunsch des Patient*innen konnte die Teilnahme an der Studie zu jeder Zeit zurückgezogen werden.

6. Projektergebnisse

An der Studie nahmen 507 Patient*innen aus 24 verschiedenen Studienzentren teil. Drei Patient*innen wurden irrtümlich randomisiert, da sie nicht den Studienbedingungen entsprachen und mussten ausgeschlossen werden.

Von den eingeschlossenen Patient*innen waren 233 weiblich und 271 männlich, mit einem Durchschnittsalter von 66,6 Jahren. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren und reichte von 29 bis 90 Jahren (Spannweite 61 Jahre). Von diesen Patient*innen waren 314 verheiratet/lebten in einer Beziehung, 121 lebten allein und zwei lebten in einer Pflegeeinrichtung. 67 machten keine Angaben zu ihren persönlichen Lebensumständen. Die Inanspruchnahme von Diensten der zusätzlichen Palliativversorgung, psychosozialen Unterstützung und Notfallstrukturen wurde nur für 34 Patient*innen erfasst, wobei 16 Patient*innen nachweislich Notfall- oder Unterstützungsdienste aufgesucht haben. Somit erwies sich diese ergänzende Datenerhebung als unzureichend für eine weitere Analyse.

Von den 504 eingeschlossenen Patient*innen waren nach 6 Monaten 262 nicht mehr in der Nachbeobachtung (lost to follow-up), darunter 155 Todesfälle (siehe Abbildung 2 oben).

In die Studie wurden Patient*innen mit 13 verschiedenen Tumorentitäten eingeschlossen, wobei Patient*innen mit Lungenkrebs in beiden Studienarmen am häufigsten vertreten waren, gefolgt von Patient*innen mit Leber- und Bauchspeicheldrüsenkrebs sowie Hautkrebs (Tabelle 2).

Tabelle 2: Verteilung der demografischen Daten der Patienten auf die beiden Studienarme.

	Assessment (n = 252)		Screening (n = 252)	
Alter (mean ± s.d.)	66.0 ± 11.0		67.2 ± 10.4	
Geschlecht (n / %)*				
Frau	126	50%	107	42%
Mann	126	50%	145	58%
Lebensumstände (n / %)*				
Verheiratet/ in einer Beziehung	148	59%	166	66%
alleinlebend	67	27%	54	21%
In einer Pflegeeinrichtung lebend	0	0%	2	0%
Keine Angabe	37	15%	30	12%

Tumorentität (n / %)*				
Lungenkarzinom	68	27%	70	28%
Hepatobiliäre Tumore und Pankreaskarzinom	49	19%	51	20%
Hautkrebs	37	15%	35	14%
Kolorektales Karzinom	24	10%	23	9%
Hals-Kopf-Tumore	23	9%	25	10%
Brustkrebs	15	6%	19	8%
Gebärmutterschleimhaut- und Eierstockkrebs	15	6%	9	4%
Magenkrebs/-karzinom	6	2%	6	2%
Urologische Tumore (Nieren und Harnwege)	6	2%	7	3%
Speiseröhrenkrebs	4	2%	1	0%
Tumore des Gehirns	3	1%	3	1%
Zervix- und Vulvakarzinom	1	0%	1	0%
Prostatakrebs	1	0%	2	1%

* Häufigkeit (Prozent), s.d. = Standardabweichung

Primäranalyse

Primärer Endpunkt war die Lebensqualität der Patient*innen nach t = 6 Monaten, gemessen via FACT-G, sowie die Überlebenszeit. In der Per-Protocol-Population gab es insgesamt 13 fehlende FACT-G-Werte (6 davon im Assessment und 7 im Screening-Arm). In der ITT-Population für die Primäranalyse fehlen Monat-6-Werte zu 147 Assessment und 146 Screening-Patienten.

Die Primäranalyse ergab keine signifikanten Unterschiede in den Interventionseffekten auf die Lebensqualität (gemessen mittels FACT-G) zwischen den beiden Gruppen nach t = 6 Monaten, weder im Worst-Case-Ansatz noch in der Complete-Case-Analyse, in der die relativen Effekte der Intervention auf 0,504 (95%-CI: 0,458 bis 0,549) bzw. 0,509 (95%-CI: 0,431 bis 0,587) geschätzt wurden. Im Rahmen des linearen Regressionsmodells stellte sich heraus, dass keine der einbezogenen Variablen einen signifikant von null verschiedenen Einfluss auf die Lebensqualität hatte. (siehe Tabelle 3 unten)

In Bezug auf den "Lost to Follow-up"-Status der Patient*innen beobachteten wir nur nicht-signifikant geringere Werte der QoL. Außerdem beobachteten wir etwas geringere Werte für Patient*innen in der Screening-Gruppe, während männliche Patienten eine etwas höhere QoL zu haben schienen als weibliche Patientinnen. Hinsichtlich des Einflusses des Alters schien die QoL unempfindlich zu sein.

Sekundäre Analysen

Sekundäre Endpunkte war die Lebensqualität der Patient*innen nach t = 6 Monaten, gemessen via NCCN Distress Thermometer, IPOS, PHQ4 und SCNS-SF-34-G. In Übereinstimmung mit unserer Primäranalyse ergab die nicht-parametrische Prüfung auf Unterschiede in der Wirkung der Intervention auf die anhand der sekundären Scores gemessene Lebensqualität ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse, sowohl für den Worst-Case-Ansatz als auch für die entsprechende Sensitivitätsanalyse. Auch in den linearen Regressionsmodellen erwiesen sich die eingeschlossenen Variablen nicht als signifikante Einflüsse auf die QoL, obwohl Männer ein etwas geringeres Stressniveau von -0,25 Punkten (95%-CI: -0,47 bis -0,04) gemessen am PHQ4 zu haben schienen als Frauen, $p = 0,023$. Die Tendenzen der Einflüsse der einbezogenen Faktoren gehen in die gleiche Richtung wie oben für FACT-G beschrieben. Die geschätzten Unterschiede zwischen Assessment- und Screening-Gruppe anhand der verschiedenen primären und sekundären Ergebnisfragebögen sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Paarweise Gegenüberstellung zwischen Assessment- und Screening-Gruppe zum Zeitpunkt t = 6 Monate im Rahmen der multiplen linearen Regression in Bezug auf die verschiedenen Fragebögen (erste Spalte), vgl. auch den Abschnitt Outcome-Definitionen.

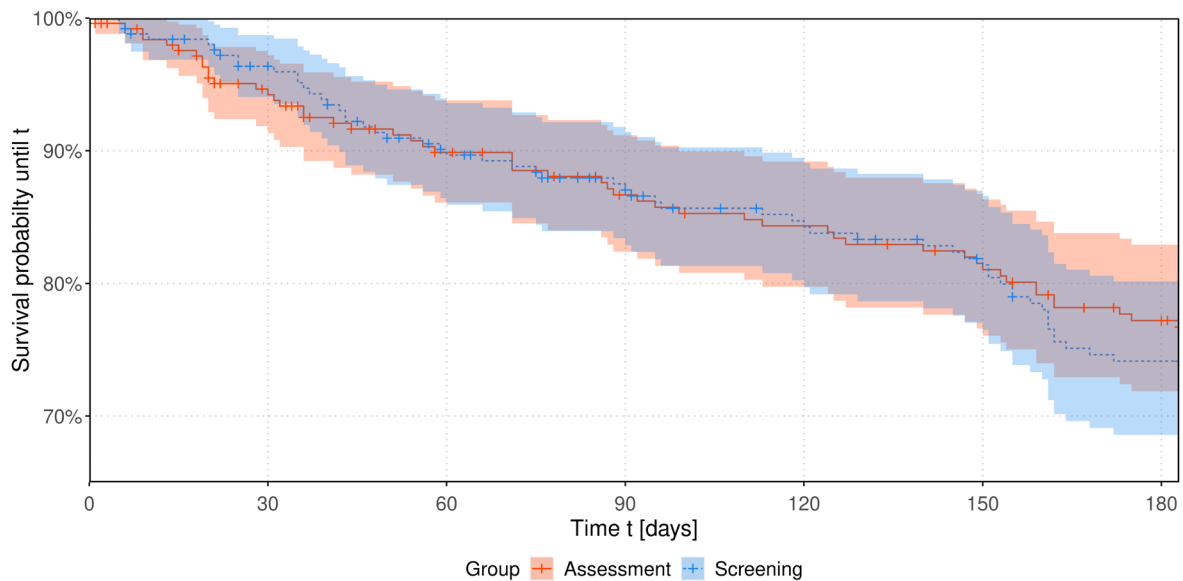
Fragebogen	Estimated difference (Assessment – Screening)	95%-CI	p-value
FACT-G	0.728	[-2.601; 4.058]	0.667
NCCN DT	0.169	[-0.645; 0.982]	0.683
IPOS	1.344	[-1.924; 4.612]	0.418
PHQ4	-0.002	[-0.186; 0.182]	0.986
SCNS-SF-34	1.322	[-6.005; 8.650]	0.722

FACT-G= Functional Assessment of Cancer Therapy – General, NCCN DT= National Comprehensive Cancer Network Distress Thermometer, IPOS= Integrated Palliative Care Outcome Scale, PHQ4= Patient Health Questionnaire 4, SCNS= Supportive Care Needs Survey short form 34

Überlebensanalyse

Der Verlauf der geschätzten Kaplan-Meier-Überlebenskurven bis zu sechs Monaten ist in Abbildung 3 dargestellt. Ein Log-Rank-Test auf Unterschiede in den Überlebenszeiten ergab keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den beiden Studienarmen, $p = 0,309$.

Abbildung 3: Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeiten über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten, stratifiziert nach Interventionsgruppe.



Bei der Betrachtung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells stellte sich heraus, dass keiner der eingeschlossenen Faktoren Studiengruppe, Geschlecht, Alter, Studienzentrum, Entität oder persönlicher Lebensstatus einen signifikanten Einfluss auf die Hazard-Funktion haben. Die Zugehörigkeit zur Screening-Gruppe scheint das Risiko nicht signifikant um den Faktor 1,37 (95%-CI: 0,97 bis 1,94) zu erhöhen, $p = 0,073$.

Im Rahmen der Regressionsmodellierung wurde die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung innerhalb von 6 Monaten für die Assessment- und die Screening-Gruppe auf 51 % (95 %-CI: 45 % bis 58 %) bzw. 61 % (95 %-CI: 55 % bis 67 %) geschätzt und erwies sich als signifikant unterschiedlich, $p = 0,033$. Bei einer Krankenhauseinweisung wurde die Aufenthaltsdauer in der Assessment- und der Screening-Gruppe auf 7,2 (95%-CI: 6,9 bis 7,6) bzw. 8,0 (95%-CI: 7,6 bis 8,3) Tage geschätzt, was einen signifikanten Unterschied darstellt ($p = 0,003$). Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte innerhalb von 6 Monaten wurde in der Assessment-Gruppe auf 0,38 (95%-CI: 0,30 bis 0,48) und in der Screening-Gruppe auf 0,51 (95%-CI: 0,41 bis 0,64) geschätzt. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,07$).

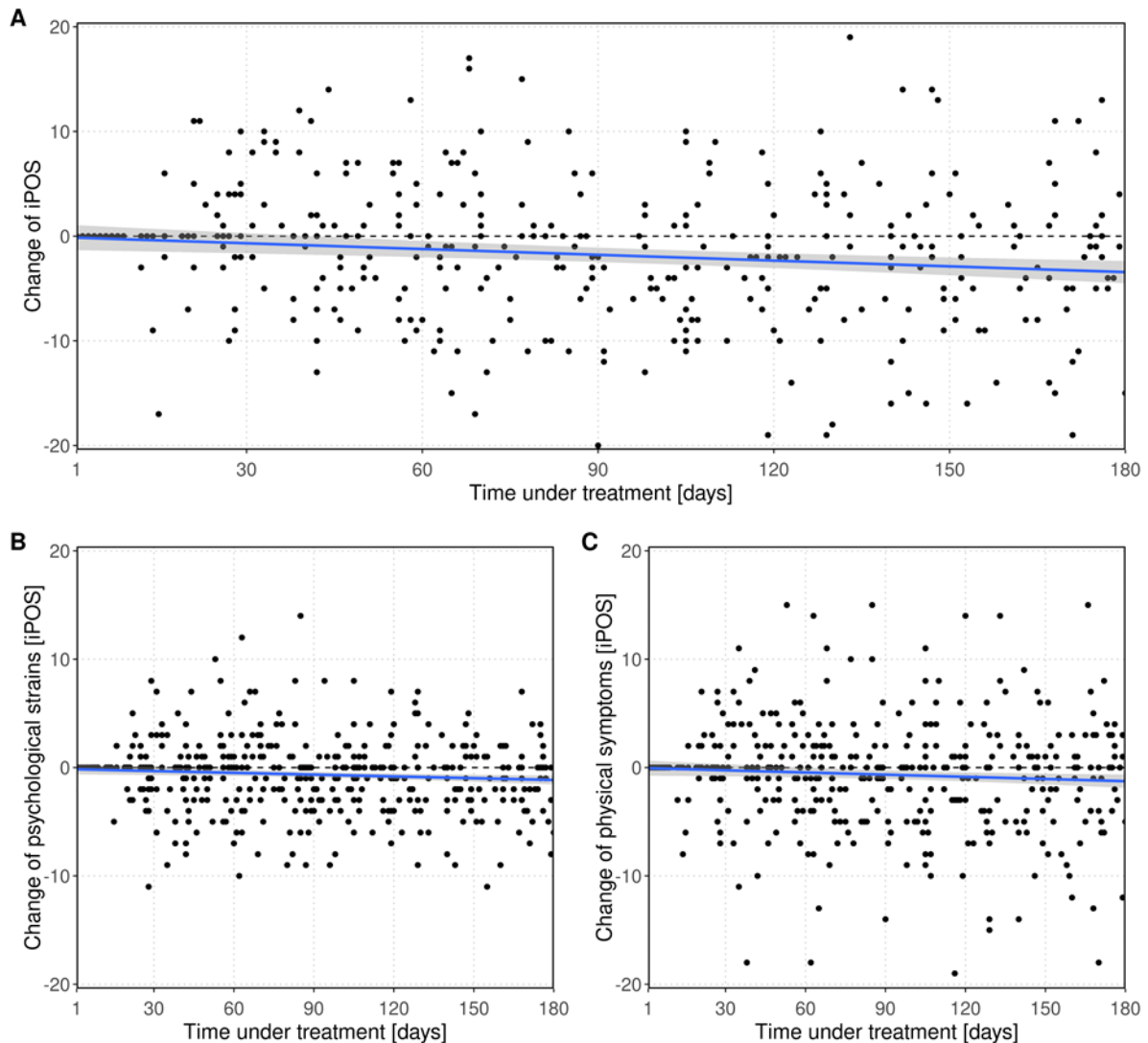
Zusätzliche Analysen zu primären und sekundären Endpunkten

In einem linearen Regressionsmodell für FACT-G innerhalb der Assessmentgruppe erwies sich keiner der erklärenden Faktoren Alter, Geschlecht und Besuchszeitpunkt (Baseline vs. sechs Monate) als signifikanter Einfluss. Der Unterschied in FACT-G nach - vor der Intervention betrug 2,2 (95%-CI: -3,0 bis 7,3), was sich als keine signifikante Zunahme der Lebensqualität im Laufe der Zeit herausstellte ($p = 0,406$).

Eine multiple lineare Regression der Veränderung der IPOS im Vergleich zum Ausgangswert in Abhängigkeit von der Einschlusszeit in die Studie, dem Alter und dem Geschlecht ergab eine signifikante Abnahme im Laufe der Zeit ($p < 0,001$), was auf eine Entlastung hindeutet. Pro 30 Tage innerhalb des Studieneinschlusses nahm die IPOS um -0,54 (95%-CI: -0,84 bis -0,24) Punkte ab, vgl. Abbildung 4 (A). Im gleichen Zeitraum konnten die psychischen Belastungen

um $-0,16$ (95%-CI: $-0,28$ bis $-0,05$) und die körperlichen Symptome um $-0,20$ ($-0,39$ bis $-0,02$) IPOS-Punkte reduziert werden, vgl. Abbildung 3 (B) und (C).

Abbildung 4: Veränderung des (A) IPOS und der Subskalen (B) psychische Belastungen und (C) körperliche Symptome im Vergleich zum Ausgangswert im Laufe der Studie in der Screening-Gruppe.

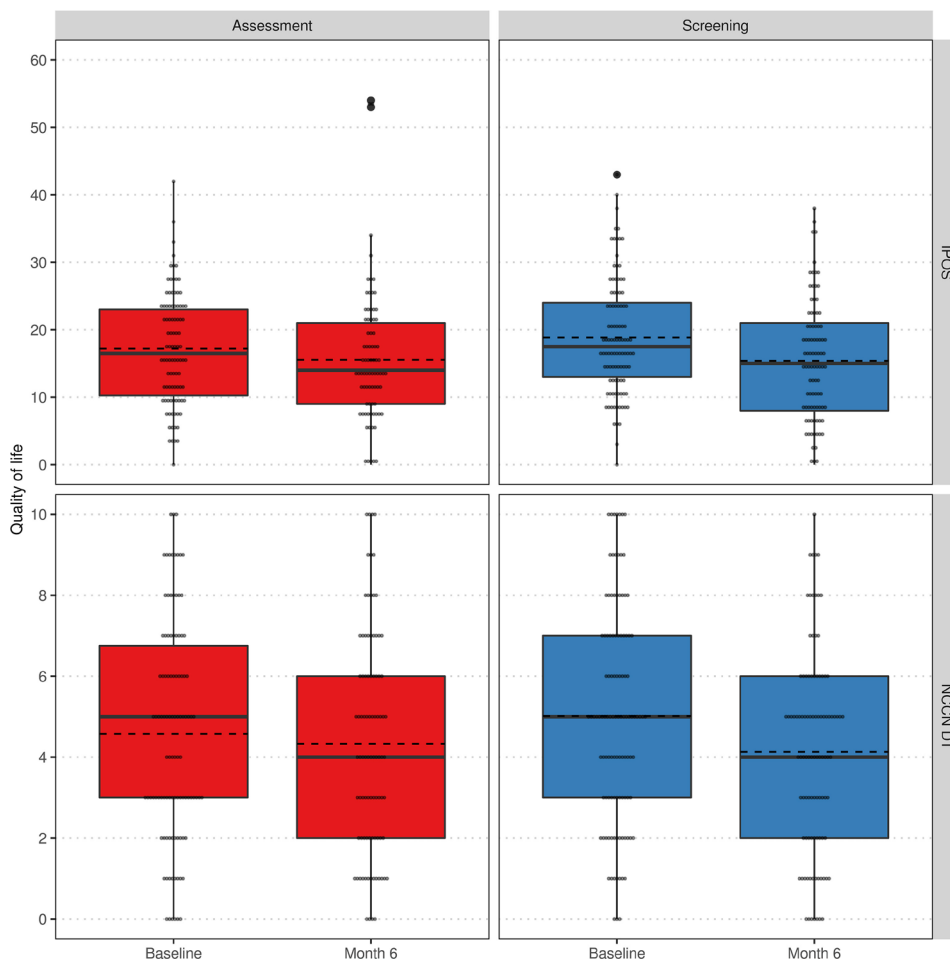


Jeder Punkt steht für eine Punktedifferenz bei einem Besuch während des Beobachtungszeitraums. Die gestrichelte Linie bei Null stellt keine Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert dar.

Zusätzlich analysierten wir die Veränderung der Lebensqualität in Bezug auf IPOS und NCCN DT im Laufe der Zeit innerhalb und zwischen den Gruppen. Weder zu Beginn noch nach 6 Monaten unterschieden sich der IPOS, seine Subscores für psychische Belastungen und körperliche Symptome oder der NCCN DT signifikant zwischen der Assessment- und der Screening-Gruppe. Im Assessment-Arm konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nur in Bezug auf den Subscore für psychische Belastungen erreicht werden. Im Gegensatz dazu wies der Screening-Arm nach 6 Monaten eine signifikant bessere Lebensqualität in Bezug auf alle betrachteten Scores auf (siehe Tabelle 4). Die Verteilung der Veränderungen der Lebensqualität innerhalb der Studienarme ist in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 4: Veränderungen der mittleren Lebensqualität nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert mit entsprechendem 95%-CI und p-Werten der gepaarten t-Tests.

	Assessment	p-value	Screening	p-value
IPOS	-1.52 [-3.68; 0.65]	0.166	-3.49 [-5.42; -1.57]	<0.001
IPOS – Psychologische Beschwerden	-1.19 [-2.00; -0.38]	0.005	-1.17 [-1.79; -0.55]	<0.001
IPOS – Physische Symptome	-0.54 [-1.63; 0.54]	0.321	-1.11 [-2.20; -0.02]	0.046
NCCN DT	-0.28 [-0.86; 0.30]	0.339	-0.89 [-1.39; -0.38]	<0.001

Abbildung 5: Vergleich der Lebensqualität in Bezug auf IPOS (oben) und NCCN DT (unten) bei Studienbeginn und nach 6 Monaten, stratifiziert nach Assessment(links) und Screening (rechts) in der Per-Protocol-Population.

Niedrigere Werte weisen auf eine höhere Lebensqualität hin. Einzelwerte als kleine graue Punkte, Mittelwert innerhalb der Gruppe und der Visite als gestrichelte Linie.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verbesserung der Lebensqualität nach sechs Monaten zwischen der Assessment-Gruppe und der Screening-Gruppe. Auf der Grundlage unserer Daten könnten sowohl ein niederschwelliges Screening als auch ein mehrdimensionales Assessment eine geeignete Strategie zur Erfassung von Symptomen und Belastungen für Patient*innen sein, um die Lebensqualität der Patient*innen bestmöglich abzubilden und zu erhalten. Da das niederschwellige Screening Ressourcen und Zeit spart, könnte diese Strategie in der täglichen klinischen Praxis bevorzugt werden.

Eine frühere Studie des APM-Forschungsnetzes führte eine nicht vergleichende, longitudinale Kohortenstudie mit 500 Patient*innen nach der Diagnose der Inkurabilität durch und erfasste Daten zu körperlichen Symptomen und psychosozialen Belastungen mit Hilfe eines multidimensionalen Assessments (12,13). Die Patient*innen in dieser vorangegangenen Studie wiesen sehr unterschiedliche Symptom- und Belastungsniveaus auf, was auf die Sinnhaftigkeit einer strukturierten Belastungserfassung hindeutet, sei es durch Screening oder Assessment, um Patient*innen mit Bedarf zusätzlicher spezialisierter, multiprofessioneller Palliativversorgung zu erkennen (12,13). Der Umfang und die wahrgenommene Intensität der körperlichen Symptome und der psychosozialen Belastung waren in der Vorgängerstudie und dieser Studie vergleichbar.

In der Screening-Gruppe fanden wir Hinweise darauf, dass die Lebensqualität gemäß IPOS trotz des Krankheitsverlaufs beibehalten werden konnte oder sogar leicht zunahm. Dies kann beispielsweise auf die Wirkung palliativer Krebstherapien (die gemäß Einschlusskriterien erst nach der Aufnahme in die Studie begannen), oder auf ein Phänomen der Reaktionsverschiebung im Zusammenhang mit einer zunehmenden Resilienz gegenüber den Einschränkungen ihrer Krankheit („response shift“, (31)) oder auf andere positive Faktoren wie erfolgreiche Palliativpflegemaßnahmen zurückzuführen sein. Eine systematische Überprüfung quantitativer Studien deutet darauf hin, dass Resilienz und Hoffnung, Unabhängigkeit, soziale Unterstützung, Spiritualität, Müdigkeit, emotionale Belastung und Bewältigungsfähigkeiten bei Patient*innen mit unheilbaren Krankheiten zusammenhängende Faktoren sind. Frühere Erfahrungen mit Krankheit und widrigen Lebensumständen, Sinnstiftung, Versöhnung mit der Endlichkeit des Lebens, Krankheitsakzeptanz, Kontrolle und andere Faktoren für Resilienz wurden zusätzlich in qualitativen Studien gefunden (32). Eine andere Studie weist auf die Bedeutung der medizinischen Kommunikation hin, die einen erheblichen Einfluss auf das Wohlbefinden und das verbleibende Leben des Patienten haben kann (33). Die verwendeten Fragebögen in dieser Studie können jedoch keine Hinweise darauf geben, welche Gründe die Patient*innen selbst für eine eventuelle Verbesserung ihrer Lebensqualität anführen würden.

Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (psychische Belastungen und körperliche Symptome, siehe Tabelle 3) gemäß NCCN DT und IPOS wurde auch in der Screening-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde in der Assessment-Gruppe eine signifikante Verbesserung nur beim IPOS-Subscore für psychische Belastungen festgestellt. Dies könnte darauf hindeuten, dass das ein niederschwelliges Screening besser geeignet ist, psychische Belastungen und Symptombelastungen zu erfassen, worauf die behandelnden Ärzt*innen reagieren können. Da im Rahmen der Studie keine ausreichenden Daten zu palliativen Behandlungen oder psychoonkologischer Betreuung vorlagen, kann hierzu keine genaue Aussage getroffen werden.

In der Screening-Gruppe waren die Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthaltes und die Anzahl der Krankenhaustage höher als in der Assessment-Gruppe. Auch waren die Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthalts und die Anzahl der Krankenhaustage in der Screening-Gruppe höher. Es ist umstritten, ob ein regelmäßiges Screening Krankenhausaufenthalte begünstigt oder ob der Zustand der Patient*innen in der Screening-Gruppe schlechter war und daher eine längere Behandlung erforderlich war. Leider können anhand der Daten keine Aussage dazu getroffen werden.

Stärken und Limitationen

Die Studie vergleicht nicht nur zwei unterschiedliche Strategien zur Erfassung von Symptomen, sondern gibt auch einen detaillierteren Einblick in die berichtete Lebensqualität kurz nach der Diagnose einer unheilbaren Krebserkrankung. Wir haben die Variabilität des Symptomspektrums und der Symptomintensität aufgezeigt und Daten dafür geliefert, dass sich die wahrgenommene Lebensqualität auch bei fortgeschrittener, eventuell fortschreitender Erkrankung verbessern kann. Aufgrund des Beitrags einer großen Anzahl von Studienzentren (24), von denen einige entitätsbezogen hochspezialisiert sind, konnte ein breites Spektrum verschiedener Krebsarten einbezogen werden.

Eine wesentliche Einschränkung der Studie war die gleichzeitige COVID-19-Pandemie und ihre tiefgreifenden logistischen Auswirkungen, die die Patient*innenrekrutierung in vielen Studienzentren stark beeinträchtigten. Viele Prüffärzt*innen meldeten uns zurück, dass sie keine Patient*innen aufgrund der Pandemielage persönlich kontaktieren und einschließen konnten und nahmen deswegen nicht mehr aktiv an der Studie teil. Auch vielen Zentren war es dem Studienpersonal oft nicht möglich, die Patient*innen regelmäßig zu besuchen. Die Ressourcen des klinischen Personals waren verständlicherweise noch stärker auf die Patient*innenbetreuung als auf Studienaktivitäten ausgerichtet, so dass eine Überwachung der Studie vor Ort durch klinisches Personal nicht möglich war. Die Weiterleitung von Testergebnissen an die Krankenblätter und die Verwertung wurde durch die Pandemieeinschränkungen ebenfalls beeinträchtigt. Ein digitales Studienmonitoring hätte schließlich die Datenintegrität sichergestellt, indem es bei fehlenden Eingaben oder Fehlern auch unter pandemischen Studienbedingungen Aufforderungen angezeigt hätte. Insbesondere kleinere Studienzentren waren schneller ausgelastet als größere Einrichtungen. Daher wurden insbesondere Daten über die Einbeziehung von Palliativmedizin und anderen Notfall- oder Unterstützungsstrukturen nur sehr unzureichend erhoben, so dass keine verwertbaren Daten zu diesen Sekundärzielen gesammelt werden konnten. Darüber hinaus wurde die geplante Dokumentation der Gründe für die Nichtteilnahme von Patient*innen durch die sehr speziellen Umstände in den Jahren 2020-22 beeinträchtigt.

Eine weitere Einschränkung der Studie könnte ein möglicher Learning Bias durch die rekrutierenden Ärzt*innen sein. Aufgrund des Charakters der Studie könnte es einen Lerneffekt gegeben haben, der die rekrutierenden Ärzt*innen dazu veranlasste, die Patient*innen häufiger nach ihrem Wohlbefinden zu fragen, unabhängig davon, welcher Gruppe die Patient*innen zugewiesen wurden. Dies kann nicht vermieden werden, ohne dass die verschiedenen Studienzentren nur einem Interventionsarm zugewiesen werden. Diese Idee wurde jedoch verworfen, da die ungleiche Struktur der beteiligten Einrichtungen (Universitätskliniken, Arztpraxen, Gemeinschaftskliniken) eine Vergleichbarkeit der Daten erschwert hätte.

Die therapeutischen Konsequenzen der aus den Fragebögen gewonnenen Informationen für die weitere Behandlung der Patient*innen (z. B. die Überweisung an palliative oder andere unterstützende Dienste) lagen bei den behandelnden Ärzt*innen. Da sich die Studienintervention nur auf die Erfassung von Symptomen und Bedürfnissen konzentrierte, wurden keine Kriterien dafür festgelegt, wie die Ärzt*innen im Falle positiver Testergebnisse handeln sollten. Diese Einschränkung könnte auch dazu beigetragen haben, dass beide Arme eine ähnliche Entwicklung der Lebensqualität aufwiesen.

Die Studie hatte eine hohe Drop-Out-Rate zu verzeichnen. Es besteht die Gefahr, dass vor allem nur die Patient*innen ein Abschlussassessment abgelegt haben, die deutlich fitter als andere Studienteilnehmer*innen waren. Das wiederum könnte die Studienergebnisse beeinflusst haben. Allerdings kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die Corona-Pandemie den Zugang zu den Patient*innen oft behinderte und so eine hohe Drop-Out-Rate generierte. So meldeten uns auf Anfrage Studienzentren zurück, dass ihre Patient*innen keine Termine aus Angst mehr wahrnahmen oder aufgrund von hoher Auslastung wahrscheinlich von anderen Ärzt*innen behandelt werden.

Fazit:

Ein umfassendes ganzheitliches Assessment unterschied sich in Bezug auf den Erhalt mehrerer Dimensionen der Lebensqualität nicht signifikant von einem niederschweligen Screening.

Auch wenn in keiner der beiden Arme ein Signifikanzniveau erreicht wurde, ist unter Umständen anzunehmen, dass ein niederschwelliges, ressourcenschonendes und einfach zu handhabendes Screening in der täglichen klinischen Praxis bevorzugt werden sollte. Die Überlebensanalysen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Allerdings hatten sich die Werte für die Lebensqualität in der Screening-Gruppe bis zum Ende des Beobachtungszeitraums signifikant verbessert. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Gründe für diese Verbesserung der Lebensqualität und die damit verbundene Verringerung der Belastung und der Symptome herauszufinden. Wie andere Studien ist auch diese durch die verfügbaren Daten eingeschränkt. Auch die Kombination von Screening/Assessment, die Kombination mit anderen prädiktiven Parametern in Form von Scores, und daraus resultierender Intervention (testgesteuerte Intervention) sollte in weiteren Studien umfassend untersucht werden.

Nichtsdestotrotz könnten unsere Ergebnisse die Implementierung von strukturierten Screening-Programmen in zertifizierten Krebszentren positiv beeinflussen.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die Studienergebnisse von SCREBEL flossen bereits in ein unmittelbares Nachfolgeprojekt der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM), in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der krebshilfegeförderten Spitzenzentren ein, bei der aktuelle Stand der Implementierung eines niederschweligen Screenings in Deutschland abgefragt wurde mit Blick auf das generelle Vorhandensein eines strukturierten Screenings, die eingesetzten Tools, deren cut-off-Werte sowie die daraus folgenden, möglicherweise strukturiert festgelegten therapeutischen Konsequenzen – dies auch vor dem Hintergrund der in der DKG-Zertifizierungskommission für Onkologische Zentren diskutierten neuen Kennzahl für die Symptom- und Belastungserfassung, die die bisherigen Kennzahlen im OZ-Erhebungsbogen, die ausschließlich auf spezialisierte Palliativeinrichtungen abzielten, ablösen soll.

Demensprechend heisst das Folgeprojekt „Kennzahl Symptom- und Belastungserfassung“, KesBa (34–37). Eine weitere Antragschreibung aufbauend auf den SCREBEL-Ergebnissen erfolgt derzeit zur klinischen Evaluation eines fachbereichsübergreifenden Multisymptomscreenings / onkologischen Belastungsscreenings, bei dem Synergien mit der Psychoonkologie, der Ernährungsberatung, dem Sozialdienst und anderen Unterstützungsbereichen, die in gleicher Weise von einem strukturierten Screening profitieren dürften, ausgenutzt und in ihrem Benefit auf klinische Outcome-Parameter getestet werden sollen.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Hauptpublikation: Screening versus multidimensional assessment of symptoms and psychosocial distress in cancer patients from the time of incurability. *Front Oncol*, 26 January 2023, Sec. Cancer Epidemiology and Prevention, Volume 13 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1002499> (open access)

Andere Publikationen:

1. Solar S, Kloidt AM, Asendorf T, Alt-Epping B. „Wann geht’s los?“ Vorlaufzeiten durch Formalia in multizentrischen Studien, *Forum* 2021; <https://doi.org/10.1007/s12312-021-00897-1>
2. Alt-Epping B, Solar S, Lordick F, Mehnert-Theuerkauf A, Oechsle K, van Oorschot B, Thomas M, Asendorf T. Niederschwelliges Screening versus multidimensionales Assessment von Symptomen und psychosozialen Belastungen bei Krebspatienten ab dem Zeitpunkt der Inkurabilität (SCREBEL). *Forum DKG* 2020; 35(2), 143-144, DOI 10.1007/s12312-020-00769-0
3. Demuth S, Solar S, Asendorf T, Wieditz J, Alt-Epping B. Screening oder Assessment? Erfassungsstrategien von Symptomen und Belastungen bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren im kontrollierten Vergleich. Kongress der DGP, Bremen 2022 (Posterpräsentation)
4. Solar S, Rieder N, Alt-Epping B. Bearbeitungszeiten von Formalia in einer multizentrischen Studie. Kongress der DGP, Wiesbaden 2020. *Z Palliativmed* 2020; 21, DOI:10.1055/s-0040-1715057 (Posterpräsentation)
5. Solar S, Rieder N, Alt-Epping B. Niederschwelliges Screening versus multidimensionales Assessment von Symptomen und psychosozialen Belastungen bei Krebspatienten ab dem Zeitpunkt der Inkurabilität (SCREBEL): Protokoll einer multizentrischen Studie. Kongress der DGP, Wiesbaden 2020. *Z Palliativmed* 2020; 21, DOI:10.1055/s-0040-1714784 (Kongressvortrag)

Geplante Publikationen:

- Subgruppenanalyse zu Kopf-Hals-Tumore durch die Universitätsmedizin Göttingen (Publikation ausstehend)
- Subgruppenanalyse zu Bronchial-Karzinomen durch das Universitätsklinikum Mainz (Publikation ausstehend)
- Subgruppenanalyse zu Hauttumore durch das Universitätsklinikum Mainz (Publikation ausstehend)

10. Literaturverzeichnis

1. Kaldjian LC, Curtis AE, Shinkunas LA, Cannon KT. Review Article: Goals of Care Toward the End of Life: A Structured Literature Review. *Am J Hosp Palliat Care* (2009) 25:501–511. doi: 10.1177/1049909108328256
2. Secunda K, Wirpsa MJ, Neely KJ, Szmuilowicz E, Wood GJ, Panozzo E, McGrath J, Levenson A, Peterson J, Gordon EJ, et al. Use and Meaning of “Goals of Care” in the Healthcare Literature: a Systematic Review and Qualitative Discourse Analysis. *J GEN INTERN MED* (2020) 35:1559–1566. doi: 10.1007/s11606-019-05446-0
3. Tulskey JA, Steinhäuser KE, LeBlanc TW, Bloom N, Lyna PR, Riley J, Pollak KI. Triadic agreement about advanced cancer treatment decisions: Perceptions among patients, families, and oncologists. *Patient Education and Counseling* (2022) 105:982–986. doi: 10.1016/j.pec.2021.08.001
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Leitlinienprogramm Onkologie: Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Accessed January 5, 2018]
5. El-Jawahri A, LeBlanc T, VanDusen H, Traeger L, Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Telles J, Rhodes A, Spitzer TR, et al. Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* (2016) 316:2094. doi: 10.1001/jama.2016.16786
6. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* (2010) 363:733–742. doi: 10.1056/NEJMoa1000678
7. Odejide OO. Strategies for introducing palliative care in the management of relapsed or refractory aggressive lymphomas. *Hematology* (2020) 2020:148–153. doi: 10.1182/hematology.2020000100
8. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, Back AL, Kamdar M, Jacobsen J, Chittenden EH, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JCO* (2017) 35:834–841. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5046
9. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X, Espauella J, Espinosa J, Constante C, Mitchell GK. Prevalence and characteristics of patients with advanced chronic conditions in need of palliative care in the general population: A cross-sectional study. *Palliat Med* (2014) 28:302–311. doi: 10.1177/0269216313518266
10. Coventry PA, Grande GE, Richards DA, Todd CJ. Prediction of appropriate timing of palliative care for older adults with non-malignant life-threatening disease: a systematic review. *Age and Ageing* (2005) 34:218–227. doi: 10.1093/ageing/afi054
11. Becker G, Hatami I, Xander C, Dworschak-Flach B, Olschewski M, Momm F, Deibert P, Higginson IJ, Blum HE. Palliative Cancer Care: An Epidemiologic Study. *JCO* (2011) 29:646–650. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2599
12. Alt-Epping B, Seidel W, Vogt J, Mehnert A, Thomas M, van Oorschot B, Wolff H, Schliephake H, Canis M, Dröge LH, et al. Symptoms and Needs of Head and Neck Cancer Patients at Diagnosis of Incurability - Prevalences, Clinical Implications, and Feasibility of a Prospective Longitudinal Multicenter Cohort Study. *Oncol Res Treat* (2016) 39:186–191. doi: 10.1159/000445307
13. Vogt J, Beyer F, Siermanns J, Kuon J, Kahl C, Alt-Epping B, Stevens S, Ahlborn M, George C, Heider A, et al. Symptom Burden and Palliative Care Needs of Patients with Incurable Cancer at Diagnosis and During the Disease Course. *The Oncologist* (2021) 26:e1058–e1065. doi: 10.1002/onco.13751
14. Remawi BN, Gadoud A, Murphy IMJ, Preston N. Palliative care needs-assessment and measurement tools used in patients with heart failure: a systematic mixed-studies review with narrative synthesis. *Heart Fail Rev* (2021) 26:137–155. doi: 10.1007/s10741-020-10011-7

Akronym: SCREBEL

Förderkennzeichen: 01VSF18039

15. 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) 318:197. doi: 10.1001/jama.2017.7156
16. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *JCO* (2016) 34:557–565. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0830
17. Bausewein C, Fegg M, Radbruch L, Nauck F, von Mackensen S, Borasio GD, Higginson IJ. Validation and Clinical Application of the German Version of the Palliative Care Outcome Scale. *Journal of Pain and Symptom Management* (2005) 30:51–62. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.01.017
18. Sterie A-C, Borasio GD, Bernard M. Validation of the French Version of the Integrated Palliative Care Outcome Scale. *Journal of Pain and Symptom Management* (2019) 58:886-890.e5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.07.012
19. Laissaar M, Hallik R, Sillaste P, Ragun U, Pärn M-L, Suija K. Translation and cultural adaptation of IPOS (integrated palliative care outcome scale) in Estonia. *J Patient Rep Outcomes* (2021) 5:15. doi: 10.1186/s41687-021-00288-z
20. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *JCO* (1993) 11:570–579. doi: 10.1200/JCO.1993.11.3.570
21. Löwe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, Schneider A, Brähler E. A 4-item measure of depression and anxiety: Validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *Journal of Affective Disorders* (2010) 122:86–95. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.019
22. Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General Population and Cancer Patient Norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof* (2005) 28:192–211. doi: 10.1177/0163278705275341
23. Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* (2006) 54:213–223. doi: 10.1024/1661-4747.54.3.213
24. Donovan KA, Grassi L, McGinty HL, Jacobsen PB. Validation of the Distress Thermometer worldwide: state of the science: Validation of Distress Thermometer. *Psycho-Oncology* (2014) 23:241–250. doi: 10.1002/pon.3430
25. Schildmann EK, Groeneveld EI, Denzel J, Brown A, Bernhardt F, Bailey K, Guo P, Ramsenthaler C, Lovell N, Higginson IJ, et al. Discovering the hidden benefits of cognitive interviewing in two languages: The first phase of a validation study of the Integrated Palliative care Outcome Scale. *Palliat Med* (2016) 30:599–610. doi: 10.1177/0269216315608348
26. Lehmann C, Koch U, Mehnert A. Psychometric properties of the German version of the Short-Form Supportive Care Needs Survey Questionnaire (SCNS-SF34-G). *Support Care Cancer* (2012) 20:2415–2424. doi: 10.1007/s00520-011-1351-1
27. European Medicines Agency. ICH: E9: statistical principles for clinical trials. (2020) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf
28. Konietschke F, Placzek M, Schaarschmidt F, Hothorn LA. **nparcomp**: An R Software Package for Nonparametric Multiple Comparisons and Simultaneous Confidence Intervals. *J Stat Soft* (2015) 64: doi: 10.18637/jss.v064.i09

Akronym: SCREBEL

Förderkennzeichen: 01VSF18039

29. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. **mice** : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Soft* (2011) 45: doi: 10.18637/jss.v045.i03
30. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. (2022) <http://www.r-project.org/index.html>
31. Aburub AS, Gagnon B, Ahmed S, Rodríguez AM, Mayo NE. Impact of reconceptualization response shift on rating of quality of life over time among people with advanced cancer. *Support Care Cancer* (2018) 26:3063–3071. doi: 10.1007/s00520-018-4156-7
32. Lau J, Khoo AM, Ho AH, Tan K. Psychological resilience among palliative patients with advanced cancer: A systematic review of definitions and associated factors. *Psycho-Oncology* (2021) 30:1029–1040. doi: 10.1002/pon.5666
33. Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HG. Factors Important to Patients' Quality of Life at the End of Life. *Arch Intern Med* (2012) 172: doi: 10.1001/archinternmed.2012.2364
34. Gerlach C, Ratjen I, Brandt J, Para S, Alt-Epping B, van Oorschot B, Letsch A, KeSba-Projektzentren. Kennzahl Symptom- und Bedarfserfassung in der Hämatologie – Beobachtungen aus der Praxis. *Onkologie* (2023) 29:351–357. doi: 10.1007/s00761-023-01322-z
35. Krug U, Para S, Letsch A, Alt-Epping B, Wecht D, Naegele M, Meßmann M, van Oorschot B, KeSba-Projektzentren. Symptom- und Belastungsscreening bei Patienten mit inkurabler Erkrankung: Eine Staturerhebung an 43 deutschen und schweizerischen Kliniken. *Onkologie* (2023) 29:237–245. doi: 10.1007/s00761-023-01301-4
36. Para S, Letsch A, Alt-Epping B, Wecht D, Naegele M, Meßmann M, Krug U, van Oorschot B. Symptom- und Belastungserfassung mit MIDOS oder IPOS – Kennzahl Symptom- und Bedarfserfassung, KeSba-Projekt: Pilotierung einer neuen palliativmedizinischen Kennzahl. *Forum* (2022) 37:405–407. doi: 10.1007/s12312-022-01116-1
37. Roch C, Heckel M, van Oorschot B, Alt-Epping B, Tewes M. Screening for Palliative Care Needs: Pilot Data From German Comprehensive Cancer Centers. *JCO Oncology Practice* (2021) 17:e1584–e1591. doi: 10.1200/OP.20.00698

11. Anhang

Nicht zutreffend

12. Anlagen

- Anlage 1: Corona-Auswertung
- Anlage 2: Benutzerhandbuch Version_1.0 secuTrial
- Anlage 3: SOP: Assessment – Screening
- Anlage 4: SOP: Vorgehen SCREBEL

Fragebögen zu Corona

Um den Einfluss der Covid-Restriktionen auf die Rekrutierung der Patienten und die Durchführung der Studie beurteilen zu können, wurde ein kurzer Fragebogen an die rekrutierenden Zentren verschickt.

Den Fragebogen haben insgesamt 25 Zentren ausgefüllt, wobei ein Zentrum den Fragebogen zweimal ausgefüllt und zugeschickt hat. Sonstige Aspekte konnten auch genannt werden, hier gab es jedoch keine weiteren Nennungen. Allgemein treten Veränderungen und Probleme durch die Covid-Restriktionen in den Zentren eher in der Studienrekrutierung als in der Studiendurchführung auf.

1 Studienrekrutierung

Die größten Probleme in der Studienrekrutierung treten in Bezug auf die Erreichbarkeit der Patienten, weniger Zugang für nicht-ärztliches Personal und die geringere Zeit für die Studientätigkeiten auf. Das größte Problem ist hier die Erreichbarkeit der Patienten. Hier gaben zehn Zentren (38%) an, dass die Covid-Restriktionen etwas Einfluss auf die Erreichbarkeit hatten und für neun Zentren (35%) diese sogar einen großen Einfluss auf die Erreichbarkeit der Patienten hatten. Jeweils acht Zentren (31%) haben angegeben, dass es etwas und großen Einfluss auf den Zugang für nicht-ärztliches Personal hatte, das gleiche gilt auch für die geringere Zeit für die Studientätigkeit.

Weniger Probleme durch die Covid-Restriktionen gab es bei der Motivation der Patienten. Hier gaben nur drei Zentren an, dass es sehr zutreffend ist und fünf Zentren, dass es etwas dadurch beeinflusst wurde. Auswirkungen auf die Abwesenheit von Mitarbeitern und auf die finanziellen Aspekte waren allgemein eher gering. Bei 16 bzw. 18 Zentren hatte es keine Auswirkungen, bei neun bzw. acht Zentren hatte es etwas Auswirkungen und bei einem Zentrum hatte es große Auswirkungen auf die Abwesenheit der Mitarbeiter. Die geringsten Auswirkungen hatten die Restriktionen auf die Abwesenheit der Ärzte selber. Hier gab nur jeweils ein Zentrum an, dass die Restriktionen etwas bzw. große Auswirkungen hatten. Für alle anderen 24 Zentren (92%) gab es keine Auswirkungen.

Table 1: Studienrekrutierung, relative Häufigkeiten

	nicht	etwas	sehr zutreffend	Anzahl an Antworten
Weniger Patienten erreichbar	0.27	0.38	0.35	26
Weniger Zugang für nicht-ärztliches Personal	0.38	0.31	0.31	26
Weniger Zeit für Studientätigkeit	0.38	0.31	0.31	26
Patienten weniger motiviert mitzumachen	0.69	0.19	0.12	26
Selbst krank / Quarantäne / nicht da	0.92	0.04	0.04	26
Mitarbeiter krank / Quarantäne / nicht da	0.62	0.35	0.04	26
Finanzielle Aspekte mehr im Vordergrund	0.69	0.31	0.00	26

2 Studiendurchführung

Ein Zentrum konnte zur Studiendurchführung noch keine Angaben machen, da sie noch keine Patienten eingeschlossen hat, daher haben diese Fragen nur 24 Zentren (ein Zentrum doppelt) beantwortet.

Bei der Studiendurchführung hatten die Covid-Restriktionen die größten Auswirkungen auf die Zeit für die Studientätigkeit. Hier gaben neun Zentren (36%) an, dass es große Auswirkungen hatte, für sechs Zentren (24%) hatte es etwas Auswirkungen, aber auch für zehn Zentren (40%) hatte es keine Auswirkungen. Wie auch bei der Studienrekrutierung hatten die Restriktionen Auswirkungen auf den Zugang für nicht-ärztliches

Personal. Sieben Zentren (29%) gaben jeweils an, dass es etwas bzw. große Auswirkungen darauf hatte. Für zehn Zentren (42%) hatten die Restriktionen keine Auswirkungen auf den Zugang für nicht-ärztliches Personal.

Die Covid-Restriktionen hatten auch Auswirkungen auf die Nachverfolgung der Patienten, die Abwesenheit der Mitarbeiter und auch zum Teil auf die Motivation der Patienten und die finanzielle Situation. Bei der Nachverfolgung der Patienten gaben acht Zentren (32%) an, dass es etwas Auswirkungen hatte und für zwei Zentren (8%) hatte es große Auswirkungen, aber auch für 15 Zentren (60%) hatte es keine Auswirkungen. Die Abwesenheit von Mitarbeitern spielte nur bei einem Zentrum eine große Rolle und bei acht Zentren eine geringe bzw. bei 16 Zentren keine Rolle. Fünf Zentren gaben an, dass die Restriktionen etwas Auswirkungen auf die Motivation der Patienten hatten und bei drei Zentren hatte es große Auswirkungen, bei 17 Zentren hatte es allerdings auch keine Auswirkungen. Ähnlich sieht es bei den finanziellen Aspekten aus, hier hatten die Restriktionen bei 17 Zentren keine Auswirkungen, bei fünf Zentren etwas und bei einem Zentrum große Auswirkungen. Auch bei der Studiendurchführung hatten die Covid-Restriktionen am seltensten Auswirkungen auf die Abwesenheit der Ärzte selber. 23 Zentren gaben an, dass sie davon nicht betroffen waren, bei zwei Zentren hatte es große Auswirkungen.

Im Anhang befindet sich noch eine grafische Darstellung der Antworten für die einzelnen Fragen.

Table 2: Studiendurchführung, relative Häufigkeiten

	nicht	etwas	sehr zutreffend	Anzahl an Antworten
Patienten schlechter nachverfolgbar	0.60	0.32	0.08	25
Weniger Zugang für nicht-ärztliches Personal	0.42	0.29	0.29	24
Weniger Zeit für Studientätigkeit	0.40	0.24	0.36	25
Patienten weniger motiviert mitzumachen	0.68	0.20	0.12	25
Selbst krank / Quarantäne / nicht da	0.92	0.00	0.08	25
Mitarbeiter krank / Quarantäne / nicht da	0.64	0.32	0.04	25
Finanzielle Aspekte mehr im Vordergrund	0.68	0.28	0.04	25

3 Zeitlicher Aspekt

Ein Zentrum hat den Fragebogen zweimal ausgefüllt und zurück geschickt. An diesem Beispiel kann man sehen, dass der zeitliche Verlauf auch eine Rolle spielt. Der erste Fragebogen wurde Anfang Mai ausgefüllt und der zweite Fragebogen Ende Juni. Zum ersten Zeitpunkt hatten die Corona-Restriktionen kaum Auswirkungen auf die Studienrekrutierung und -ausführung. Zum zweiten Zeitpunkt hatte es allerdings etwas bzw. große Auswirkungen auf die Erreichbarkeit der Patienten, den Zugang für nicht-ärztliches Personal, die Zeit für die Studientätigkeit und die Motivation der Patienten.

Table 3: Studienrekrutierung

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2
Weniger Patienten erreichbar	nicht	etwas
Weniger Zugang für nicht-ärztliches Personal	nicht	etwas
Weniger Zeit	nicht	etwas
Patienten weniger motiviert	etwas	sehr zutreffend
Selbst krank / Quarantäne / nicht da	nicht	nicht
Mitarbeiter krank / Quarantäne / nicht da	nicht	nicht
Finanzielle Aspekte	nicht	nicht

Table 4: Studiendurchführung

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2
Patienten schlechter nachverfolgbar	nicht	etwas
Weniger Zugang für nicht-ärztliches Personal	nicht	etwas
Weniger Zeit	etwas	sehr zutreffend
Patienten weniger motiviert	etwas	sehr zutreffend
Selbst krank / Quarantäne / nicht da	nicht	nicht
Mitarbeiter krank / Quarantäne / nicht da	nicht	nicht
Finanzielle Aspekte	nicht	nicht

Anhang

Studienrekrutierung

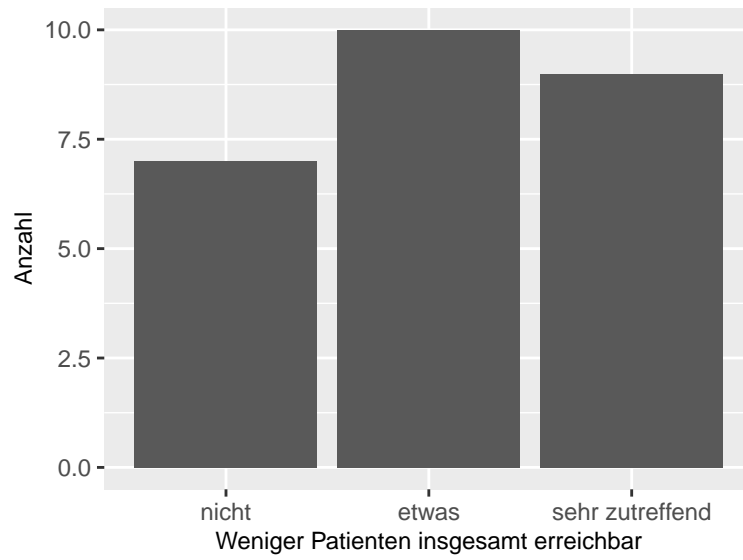


Figure 1: Balkendiagramm - Patienten weniger erreichbar.

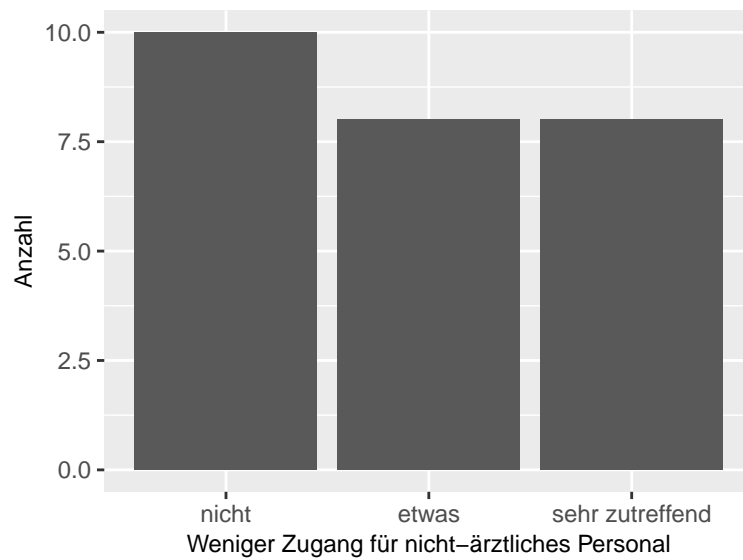


Figure 2: Balkendiagramm - Weniger Zugang für nicht-ärztliches Personal.

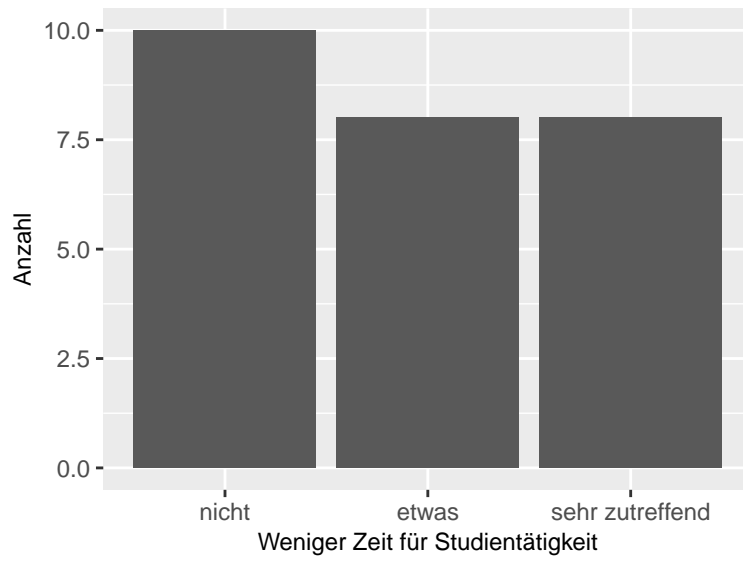


Figure 3: Balkendiagramm - Weniger Zeit für Studentätigkeit.

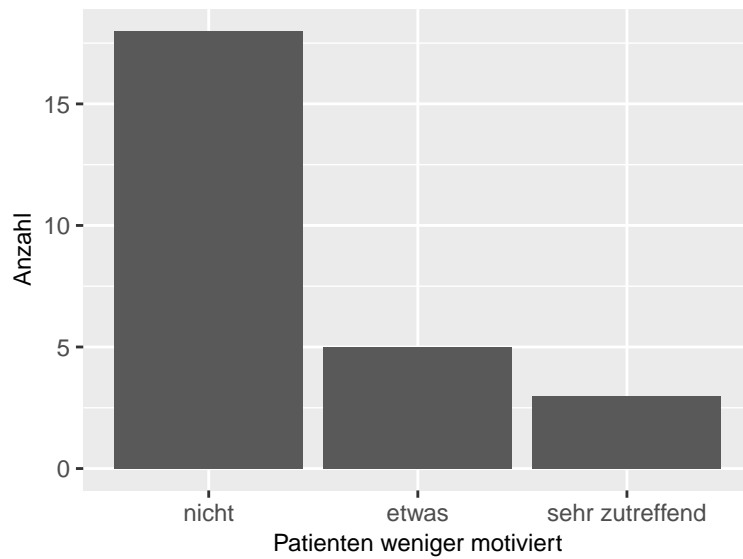


Figure 4: Balkendiagramm - Patienten weniger motiviert.

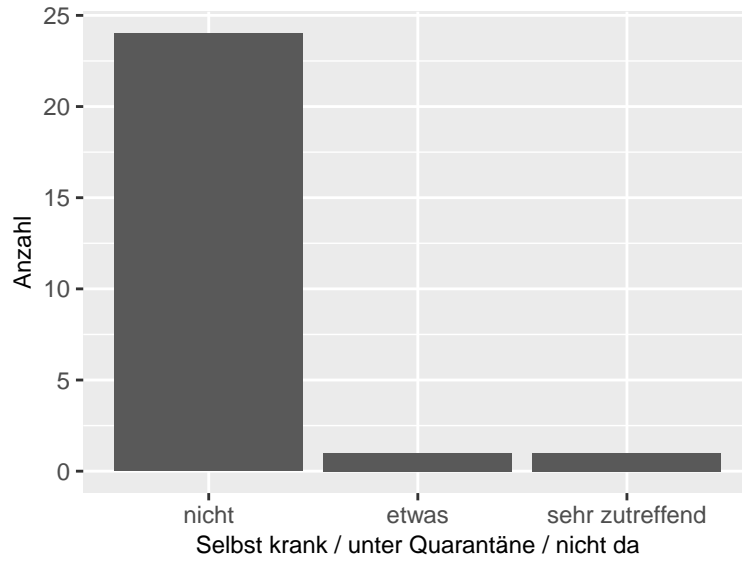


Figure 5: Balkendiagramm - Selbst krank / unter Quarantäne / nicht da.

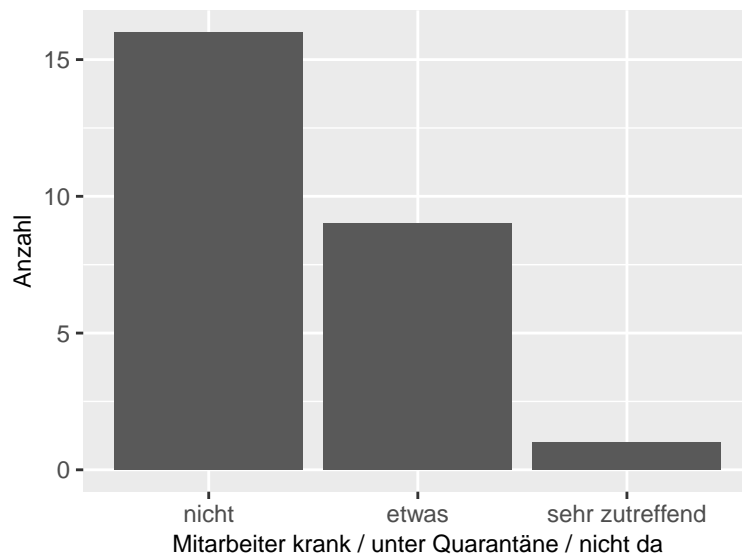


Figure 6: Balkendiagramm - Mitarbeiter krank / unter Quarantäne / nicht da.

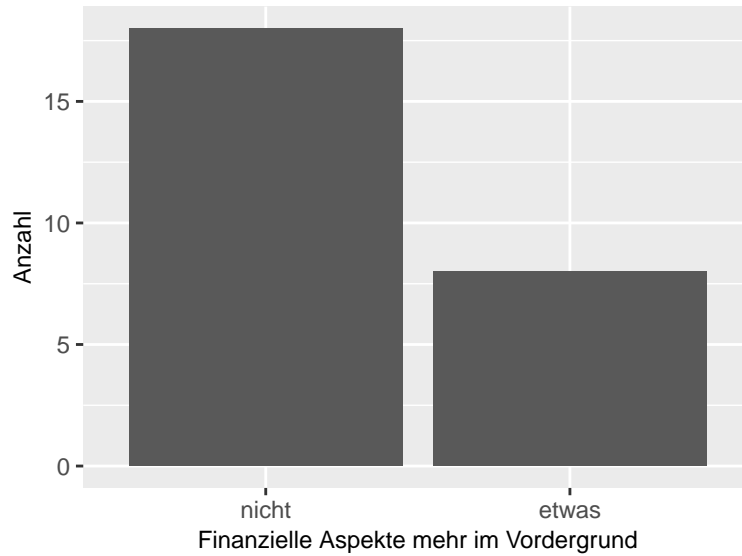


Figure 7: Balkendiagramm - Finanzielle Aspekte mehr im Vordergrund.

Studiendurchführung

Wie schon erwähnt, konnte ein Zentrum zur Studiendurchführung noch keine Angaben machen, da sie noch keine Patienten eingeschlossen hat, daher werden in den Grafiken auch fehlende Werte angezeigt.

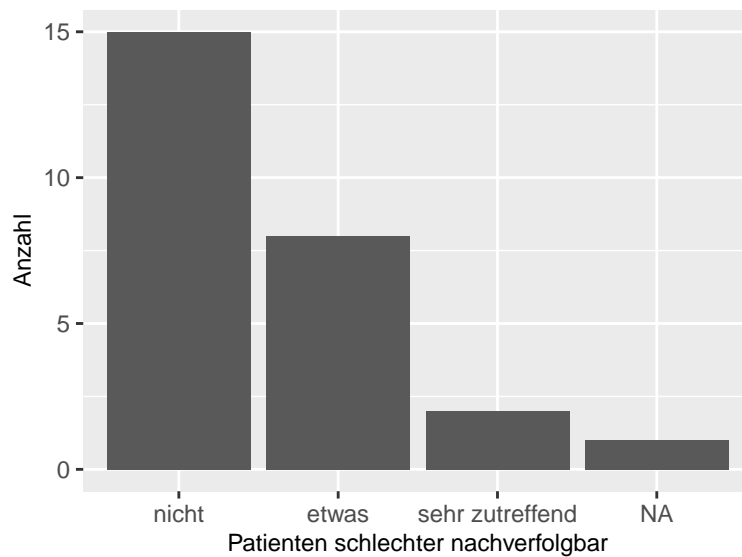


Figure 8: Balkendiagramm - Patienten schlechter nachverfolgbar.

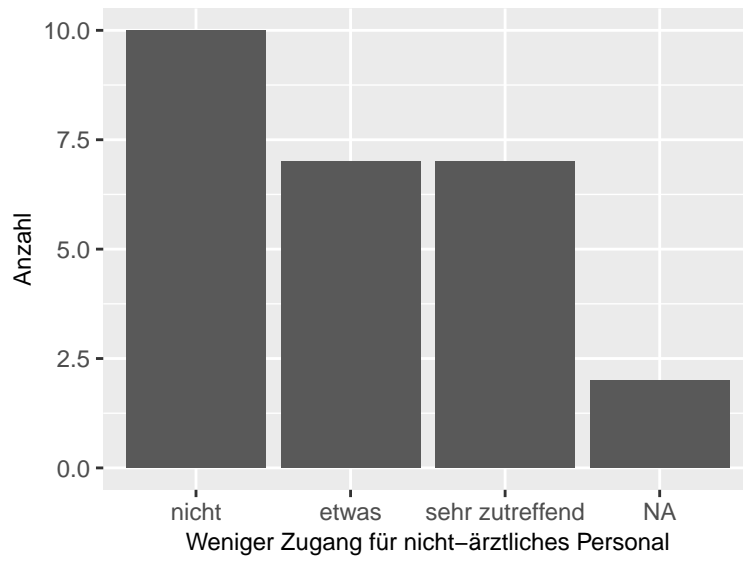


Figure 9: Balkendiagramm - Weniger Zugang für nicht-ärztliches Personal.

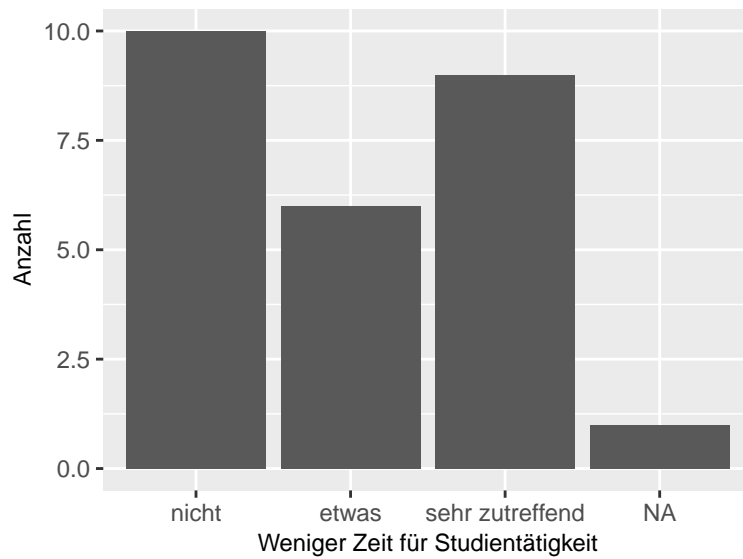


Figure 10: Balkendiagramm - Weniger Zeit für Studentätigkeit.

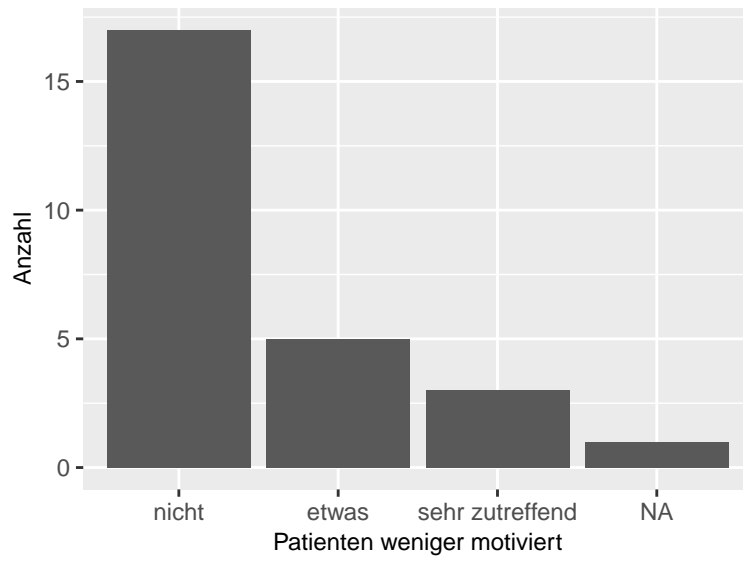


Figure 11: Balkendiagramm - Patienten weniger motiviert.

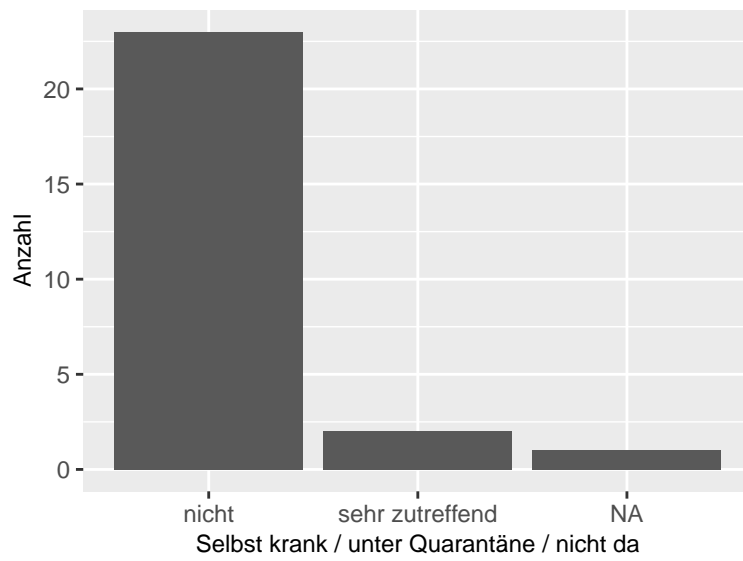


Figure 12: Balkendiagramm - Selbst krank / unter Quarantäne / nicht da.



Figure 13: Balkendiagramm - Mitarbeiter krank / unter Quarantäne / nicht da.

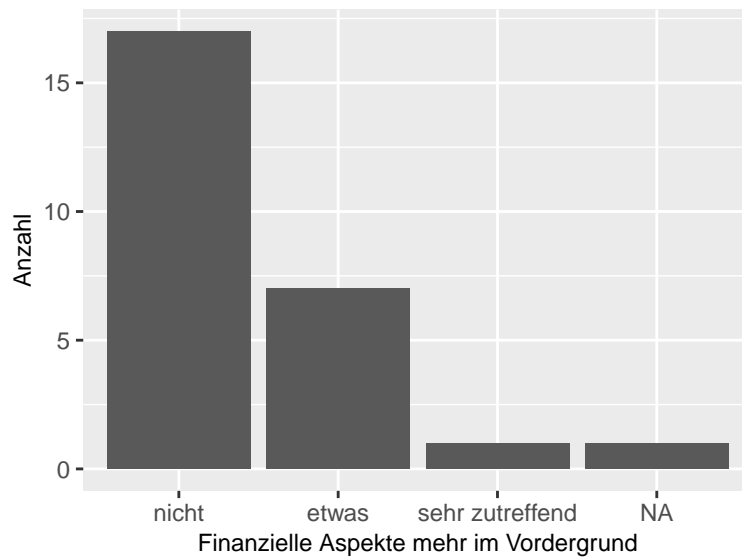


Figure 14: Balkendiagramm - Finanzielle Aspekte mehr im Vordergrund.

secuTrial® Benutzerhandbuch

Datenerhebung in der Studie SCREBEL

Tabelle 1: Kontaktdaten

Kontakt zum Datenmanagement:	sz-umg.screbel@med.uni-goettingen.de
In dringenden Fällen:	Mathias Sandner +49 (0) 551 39 63021 mathias.sandner@med.uni-goettingen.de
	Aaron Marshall +49 (0) 551 39 63022 aaron.marshall@med.uni-goettingen.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung in secuTrial®	3
1.1	Log-In	3
1.2	Passwort ändern	3
1.3	Zugang gesperrt / Passwort vergessen	3
1.4	Regelwerk und Fehlermeldungen	3
1.5	Meldung Teilnehmer wird bearbeitet	4
1.6	Status und Hilfe	4
1.7	Queries	4
2	Dateneingabe bei Patienteneinschluss	6
2.1	Hinzufügen eines neuen Patienten zur Datenbank	6
2.2	Bereits angelegte Patienten auswählen	6
2.3	Navigation zwischen Patientenformularen	7
3	Patientenrandomisierung	8
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	8
3.2	Stammdaten	8
3.3	Randomisierung	8
4	Häufigste Fehler und Probleme	10

1 Einführung in secuTrial®

Dieses Handbuch soll die Benutzung von secuTrial® in der SCREBEL Studie erleichtern. Funktionen zur Eingabe und Verwaltung von Patientendaten werden hierin erläutert.

1.1 Log-In

Um Zugang zur Studiendatenbank zu erhalten, geben Sie im Log-In Fenster (Abbildung 1) Ihre Benutzerkennung (User-ID) und Ihr persönliches Passwort ein. Wenn Sie noch keine Benutzerkennung erhalten haben, können Sie dieses unter sz-umg.screbel@med.uni-goettingen.de formlos anfragen.

secuTrial®
web-based data capture in clinical trials

Willkommen bei secuTrial!
(SZ-UMG: Biometrie & Studiendokumentation 3)
Dieser Bereich ist nicht-öffentlich und nur registrierten Teilnehmern zugänglich.

Beim ersten Anmelden mit Ihrem Anfangspasswort klicken Sie bitte auf den "Anmelden"-Button. Sie gelangen dann automatisch auf die Passwortänderungsseite. Um spätere Passwortänderungen durchzuführen, klicken Sie bitte auf den Button "Passwort ändern".

User-ID

Passwort

Anmelden Passwort ändern Passwort vergessen

secuTrial® 5.5.0.19, 2019

Abbildung 1: Log-In Fenster

1.2 Passwort ändern

Beim ersten erfolgreichen Log-In werden Sie vom System aufgefordert Ihr Passwort zu ändern. Zudem können Sie jederzeit Ihr Passwort ändern, indem Sie auf *Passwort ändern* auf der Anmeldeseite klicken. Bei der Passwortvergabe sollten Sie darauf achten, dass Ihr neues Passwort mindestens **acht Zeichen lang** ist und mindestens **ein Sonderzeichen** oder **eine Zahl** beinhaltet.

1.3 Zugang gesperrt / Passwort vergessen

Sollten Sie Ihr Passwort mehrfach falsch eingeben, wird Ihr Datenbankzugang aus Sicherheitsgründen gesperrt. In diesem Fall wenden Sie sich bitte an das Datenmanagement vom Studienzentrum UMG (Tabelle 1: Kontaktdaten).

1.4 Regelwerk und Fehlermeldungen

Um nicht plausible oder unvollständige Angaben in den Formularen zu vermeiden, sind in der Datenbank diverse Meldungen hinterlegt worden, die den Benutzer auf entsprechende Unstimmigkeiten aufmerksam machen sollen. Unterschieden wird hierbei zwischen *harten Regelverstößen* und *weichen Regelverstößen*:

HARTE REGELVERSTÖßE: führen dazu, dass ein Formular solange nicht gespeichert werden kann, bis der Eintrag den Regeln entsprechend korrigiert wurde.

WEICHE REGELVERSTÖßE: verursachen zwar eine Warnmeldung, allerdings ist ein Speichern des Formulars trotzdem möglich. Dafür ist die erneute Betätigung durch den Benutzer erforderlich.

1.5 Meldung Teilnehmer wird bearbeitet

Vermeiden Sie die Navigation über die Browserfunktionen „Vor“ und „Zurück“. Unter Umständen wird Ihnen sonst folgende Fehlermeldung angezeigt:

„Zurzeit wird dieser Patient von einem anderen Teilnehmer bearbeitet. (Bearbeiten ist daher nicht möglich).“

Wurde die Sperrung der Patientenformulare auf diese Weise ausgelöst, ist es hilfreich, sich über den Button „Abmelden“ auszuloggen und nach ca. 30 Min. wieder einzuloggen. Im Regelfall können die Formulare anschließend wieder bearbeitet werden. Um die Sperrung der Patientenformulare, sowie den Verlust von nicht gespeicherten Daten zu verhindern, soll auf den Gebrauch der Browsernavigationstasten und der Backspacetaste verzichtet und stattdessen die Schaltflächen des secuTrial®-Navigationsbereichs verwendet werden.

1.6 Status und Hilfe

Jedes Formular wird begleitet von kleinen Icons. Die dargestellten Icons hängen vom jeweiligen Status der Formulare ab. Über den Button *Hilfe* im Navigationsbereich erhalten Sie eine Übersicht über die möglichen Icons und deren Bedeutung.

1.7 Queries

Queries sind Nachfragen zu einzelnen Items in den Formularen. Offene Queries müssen beantwortet und (später vom Datenmanager) geschlossen werden. Eine Query erkennen Sie an dem roten Fragezeichen an einem Formular und an einem roten Fragezeichen neben einer Frage (Abbildung 2: Offene Query an Formular und Frage).

Datum 25.09.2019 - 13:51 (MESZ) Patient Pat-ID rye580 Zus-ID GOE040 Rand-Gr ASSESSMENT
 Data Manager Sandner Patienteneinschluss 04.09.2019 (MESZ)
 Projekt SZSC (25.09.2019 - 10:36:14 (MESZ)) Formularfamilie Patienteneinschluss
 Zentrum Göttingen Formular Ein- und Ausschlusskriterien

> Willkommen > Patient rye580 > Patienteneinschluss > Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien Dokument-Nr. 116 - 2

Einschlusskriterien

? 1. Datum der Erhebung: 01-09-2019 tt.mm.jjjj

Abbildung 2: Offene Query an Formular und Frage

Wird bei einer Frage auf dieses Fragezeichen geklickt, öffnet sich das Query und Sie können den Query-Text lesen und beantworten (Abbildung 3: Query-Text).

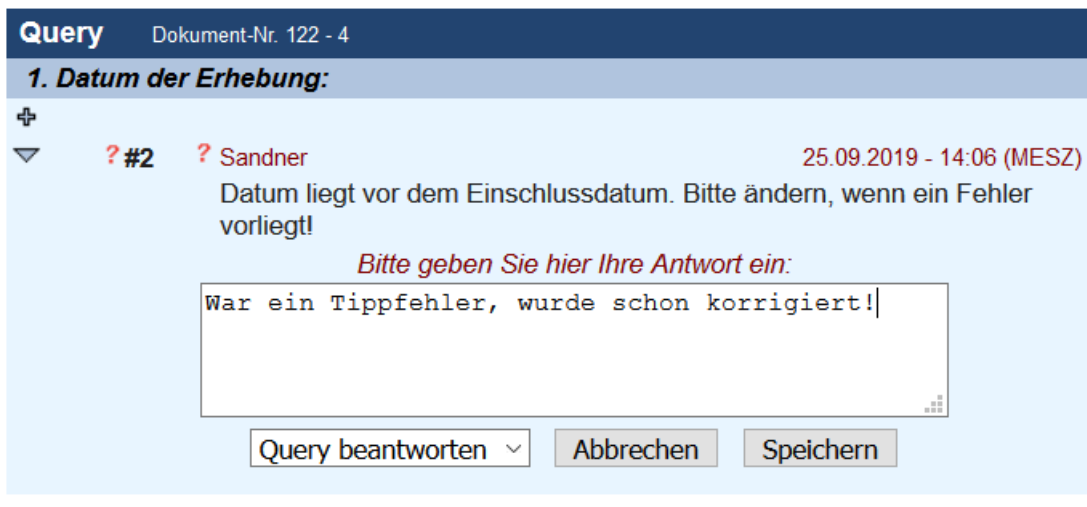


Abbildung 3: Query-Text

Durch die Antwort wird aus dem Fragezeichen ein Ausrufezeichen. Die weiteren Aufgaben (Query Schließen oder ggf. wieder öffnen) übernimmt das Datenmanagement. Einen Überblick über alle gestellten Queries bekommen Sie, wenn Sie unter *Menü* → *Reports* → *Query-Report* (Abbildung 4: Query-Report).

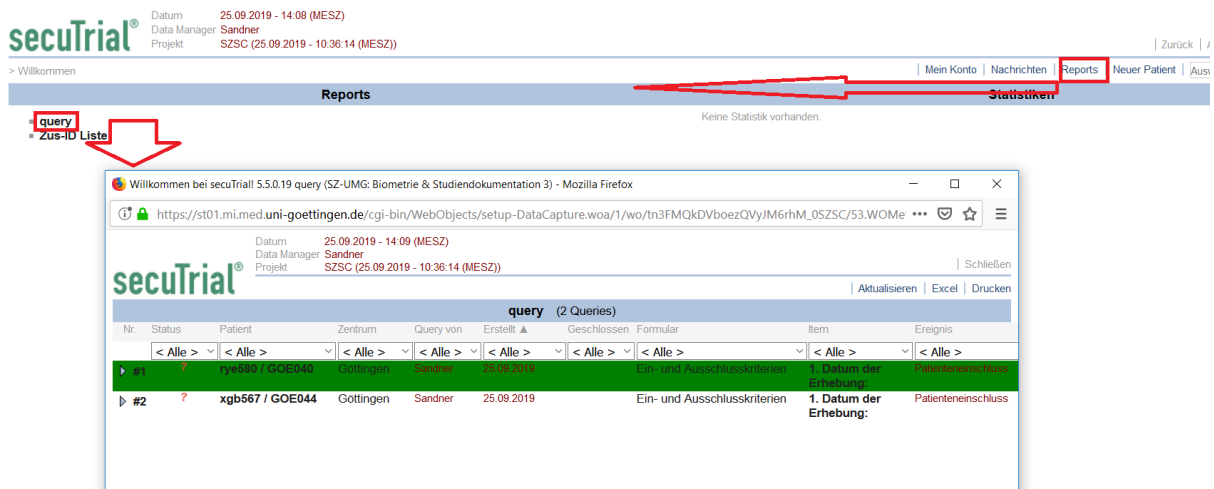


Abbildung 4: Query-Report

2 Dateneingabe bei Patienteneinschluss

2.1 Hinzufügen eines neuen Patienten zur Datenbank

Um einen neuen Patienten anzulegen, müssen Sie im Navigationsbereich auf den Button *Neuer Patient* klicken (Abbildung 5: Neuen Patienten anlegen).

Restzeit: 04:56
| Willkommen | Aktualisieren | Hilfe | Abmelden

Visitenplan bearbeiten | Patientenakte | **Neuer Patient** | Auswählen (Patient)

Neuer Patient

Projekt: **SZSC (26.09.2019 - 14:55:33 (MESZ))**
Zentrum: **Bonn**

Zusätzliche Patienten-ID
Zus-ID: Z02 - 010

Visitenplan anlegen

Bitte geben Sie das Datum der Aufnahme (=1. Visite) als Grundlage für den Visitenplan an.

Aufnahme: - - tt.mm.jjjj(MEZ/MESZ)

Abbildung 5: Neuen Patienten anlegen

Für jeden Patienten wird eine sogenannte *Zus-ID* eingeführt. Die *Zus-ID* ist eine eindeutige Kennnummer (Pseudonymisierungscode) für jeden Patienten. Dabei entspricht der erste Teil der Zentrumsnummer (Z01) und der letzte Teil einer fortlaufenden Nummer der Patienten am Zentrum (010). Die *Zus-ID* wird, neben weiteren wichtigen Informationen, auch in der Navigationsleiste dargestellt (Abbildung 6: *Zus-ID* in der Navigationsleiste).

secuTrial®	Datum	27.09.2019 - 12:15 (MESZ)	Zentrum	Bonn
	Data Manager	Sandner	Patient	Zus-ID Z02 -001
	Projekt	SZSC (26.09.2019 - 14:55:33 (MESZ))	Rand-Gr	ASSESSMENT

> Willkommen > Patient Z02 -001

Abbildung 6: *Zus-ID* in der Navigationsleiste

Für die *Zus-ID* liegen auch Etiketten vor, die auf den Fragebögen verwendet werden können.

2.2 Bereits angelegte Patienten auswählen

Patienten, die bereits durch das Zentrum angelegt wurden, können folgendermaßen ausgewählt werden:

- Sie geben die vollständige *Zus-ID* des gewünschten Patienten in Suchfeld im Navigationsbereich ein und bestätigen Ihre Eingabe mit Enter
- Sie klicken im Navigationsbereich auf den Button *Reports* und wählen die *Zus-ID-Liste* aus (Abbildung 7: *Zus-ID* Liste). Anschließend klicken Sie auf die *Zus-ID* des gewünschten Patienten um die dazugehörige Visitenübersicht zu öffnen.

Restzeit: 30:21
 | Zurück | Aktualisieren | Hilfe | Abmelden

Mein Konto | Nachrichten | **Reports** | Neuer Patient | Auswählen (Patient)

Zus-ID Liste (9 Zeilen)			
Zus-ID	Zentrum	Einverständniserklärung	Datum der Einverständniserklärung
< Alle >	< Alle >		
Z02 -001	Bonn	Ja	11.09.2019
Z02 -002	Bonn	Ja	19.09.2019
Z02 -003	Bonn	Ja	14.09.2019
Z02 -004	Bonn	Ja	20.09.2019
Z02 -005	Bonn	Ja	20.09.2019
Z02 -006	Bonn	Ja	06.09.2019
Z02 -007	Bonn	Ja	20.09.2019
Z02 -008	Bonn	Ja	20.09.2019
Z02 -009	Bonn	Ja	26.09.2019

Abbildung 7: Zus-ID Liste.

2.3 Navigation zwischen Patientenformularen

Nach der Auswahl eines Patienten befindet sich oben auf der linken Seite eine eigene Navigationsleiste (Abbildung 8).

Datum 27.09.2019 - 12:41 (MESZ) Zentrum **Bonn**
 Data Manager Sandner Patient Zus-ID Z02 -001 Rand-Gr ASSESSMENT
 Projekt SZSC (26.09.2019 - 14:55:33 (MESZ))

> Willkommen > Patient Z02 -001 > Patienteneinschluss

Visitenplan Drop out / Tod

	Patienteneinschluss	Neue Visite
Gep plante Visiten	12.09.19	
Eintrag am	27.09.19	


Patienteneinschluss 

Abbildung 8: Navigationsübersicht der Patientenformulare

Durch klicken auf die jeweilige Position gelangen Sie dorthin. Sie können entweder zur gesamten Formularübersicht eines Patienten (Abbildung 8: *Patient Z02 - 001*) springen, in die Formularfamilie (Abbildung 8: *Patienteneinschluss*) oder auf die erste Ansicht, die nach dem einloggen angezeigt wird (Abbildung 8: *Willkommen*). Mit dem Letzteren verlassen Sie die Patientenübersicht und gelangen zurück in das Startmenü.

3 Patientenrandomisierung

Um einen Patienten randomisieren zu können müssen im Vorfeld die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Stammdaten ausgefüllt werden.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach dem Anlegen eines neuen Patienten werden Sie automatisch in das 1. Formular den *Ein- und Ausschlusskriterien* (E/A-Kriterien) geführt. Alle Fragen in diesem Formular sind Pflichtfelder, müssen also ausgefüllt werden. Wenn der Patient laut E/A-Kriterien für die Studie nicht geeignet ist (d.h. mindestens ein Einschlusskriterium wird nicht erfüllt oder ein Ausschlusskriterium wird erfüllt), werden die Folgeformulare gesperrt und eine weitere Eingabe der Daten ist nicht möglich. Es sind jeweils zwingend die Gründe für einen Ausschluss zu nennen. Beim Speichern des Formulars wird automatisch eine Signierung verlangt. Mit dieser bestätigen Sie die Korrektheit der Daten.

Nach dem erfolgreichen Speichern erscheint ein kleines Menü, in dem entweder zum nächsten Formular (hier: *Stammdaten*), der Formularübersicht oder zurück dem gespeicherten Formular gegangen werden kann.

3.2 Stammdaten

Das zweite Formular Stammdaten besteht wiederum nur aus Pflichtfelder. Die 4. Frage nach der Entität des Krebses, muss zwingend richtig ausgewählt werden, damit die Randomisierung korrekt durchgeführt wird. **Bitte prüfen Sie daher vor dem Speichern nochmals die Eingabe.**

3.3 Randomisierung

Nachdem die E/A-Kriterien und die Stammdaten ausgefüllt wurden, kann nun das Formular *Randomisierung* ausgefüllt werden. Wurden die vorherigen Formulare noch nicht ausgefüllt, erscheint eine Fehlermeldung nach öffnen des Formulars und keine der Fragen ist sichtbar (Abbildung 9).

Datum	24.09.2019 - 16:02 (MESZ)	Patient	Pat-ID dwd433 Zus-ID Z01 -063 Rand-Gr
Data Manager	Sandner	Patienteneinschluss	04.09.2019 (MESZ)
Projekt	SZSC (24.09.2019 - 10:59:23 (MESZ))	Formularfamilie	Patienteneinschluss
Zentrum	Göttingen	Formular	Randomisierung

> Willkommen > Patient dwd433 > Patienteneinschluss > Randomisierung

**Die Vorbedingungen zum Ausfüllen des Formulars sind nicht erfüllt. (Bearbeiten ist daher nicht möglich.)
Bitte das Formular Stammdaten ganz ausfüllen, bevor randomisiert werden kann!**

Randomisierung

Randomisierung

Bitte die Ein- und Ausschlusskriterien vollständig ausfüllen, bevor randomisiert werden kann!

Zuletzt signiert von am	Gültigkeit	Nicht signiert
Projektversion	Signatur	Bedeutung

Vorheriges **Abbrechen**

Abbildung 9: Fehlermeldung im Randomisierungsformular

Wurden die Formular E/A-Kriterien und Stammdaten bereits ausgefüllt, wird das Formular *Randomisierung* korrekt angezeigt (Abbildung 10). Zu Beginn werden im Formular nur zwei Fragen angezeigt. Um die Randomisierung selbst sehen und ausführen zu können, muss erst die erste Frage mit Ja beantwortet werden. Ist alles Notwendige ausgefüllt, muss der Button *Randomisierung* angeklickt werden (Abbildung 10).

Randomisierung

1. Kann der Patient randomisiert werden:

Ja Nein
 1a. Wenn "Ja", Datum der Randomisierung: 05 | 09 | 2019 tt.mm.jjjj 
 1b. Wenn "Nein", bitte Grund angeben:

Randomisierung

2. Randomisierung durchführen:

rt von

Gültigkeit
 Signatur Bedeutung

Nicht signiert

1

Abbildung 10: Randomisierung

Nach erfolgreicher Randomisierung ist zu lesen, in welche Gruppe der Patient randomisiert wurde.

4 Häufigste Fehler und Probleme

Obwohl ich alles vollständig und korrekt eingetragen habe, wird das Formular nicht gespeichert.

In diesem Fall sollten Sie alle roten Fehlermeldungen (hell rot, dunkel rot), die im Formular auftauchen, Schritt für Schritt sorgfältig lesen und korrigieren. Wenn alle Regeln eingehalten wurden, lässt sich das Formular wie gewohnt speichern.

Obwohl ich das Formular gespeichert habe, sind die Daten nicht mehr vorhanden.

Die Daten werden erst dann gespeichert, wenn die folgende Meldung angezeigt wird (Abbildung 11). Wird das Formular auf eine andere Art verlassen, z.B. durch schließen des Browsers, bevor der bestätigende Hinweis dargestellt wird, werden die Daten nicht gespeichert.

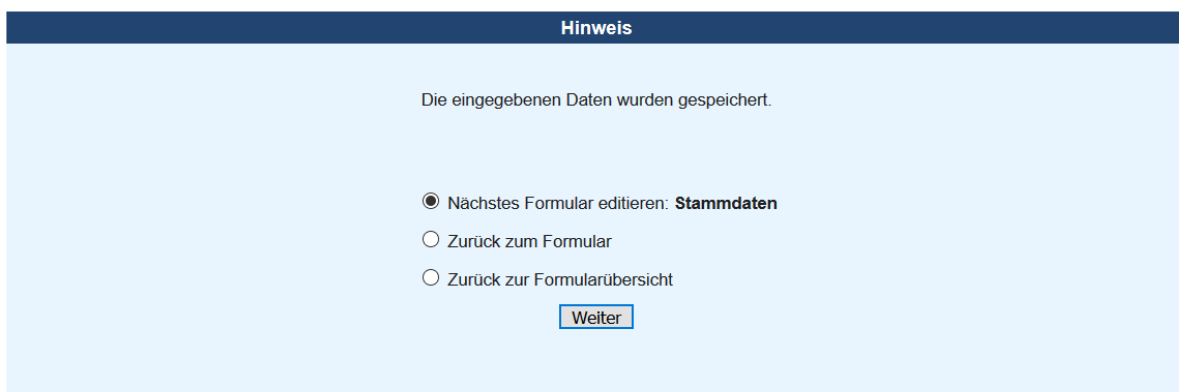


Abbildung 11: Meldung bei gespeichertem Formular

Die anderen Formulare sind gesperrt, ich kann sie nicht ausfüllen.

In dem Fall wurde eines der Einschlusskriterien nicht erfüllt, bzw. eines der Ausschlusskriterien erfüllt (Abbildung 12). Gehen Sie zurück in das Formular Ein- und Ausschlusskriterien und überprüfen Sie dort alle Antworten. Speichern Sie das Formular ggf. erneut.



Abbildung 12: Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt

Ich kann nicht Randomisieren.

Dies kann 2 Gründe haben, entweder wurden die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt oder die Stammdaten noch nicht eingetragen. Im Formular Randomisierung wird der Button zum Randomisieren selbst nur angezeigt, wenn im Formular die Frage „Kann der Patient randomisiert werden?“ mit Ja beantwortet wurde.

Ich komme nicht zu meinem Patienten zurück.

Sie sind vermutlich ausversehen aus der Patientenansicht herausgegangen und möchten in diese zurück. Dies geht am einfachsten über die Eingabe der Zus-ID in das Suchfenster rechts oben in der Navigationsleiste.

Mir wird die Fehlermeldung „Zurzeit wird dieser Patient von einem anderen Teilnehmer bearbeitet. (Bearbeiten ist daher nicht möglich)“ angezeigt.

Vermutlich sind Sie nicht mit den Navigationsfeldern des secuTrial®-Systems zurück oder vorgegangen, sondern mit den Buttons des Browsers. In dem Fall loggen Sie sich aus und warten Sie einige Minuten. Danach sollte eine Bearbeitung des Formulars wieder möglich sein. Um den Fehler gänzlich zu vermeiden, nutzen Sie die Navigationshilfen innerhalb von secuTrial®.

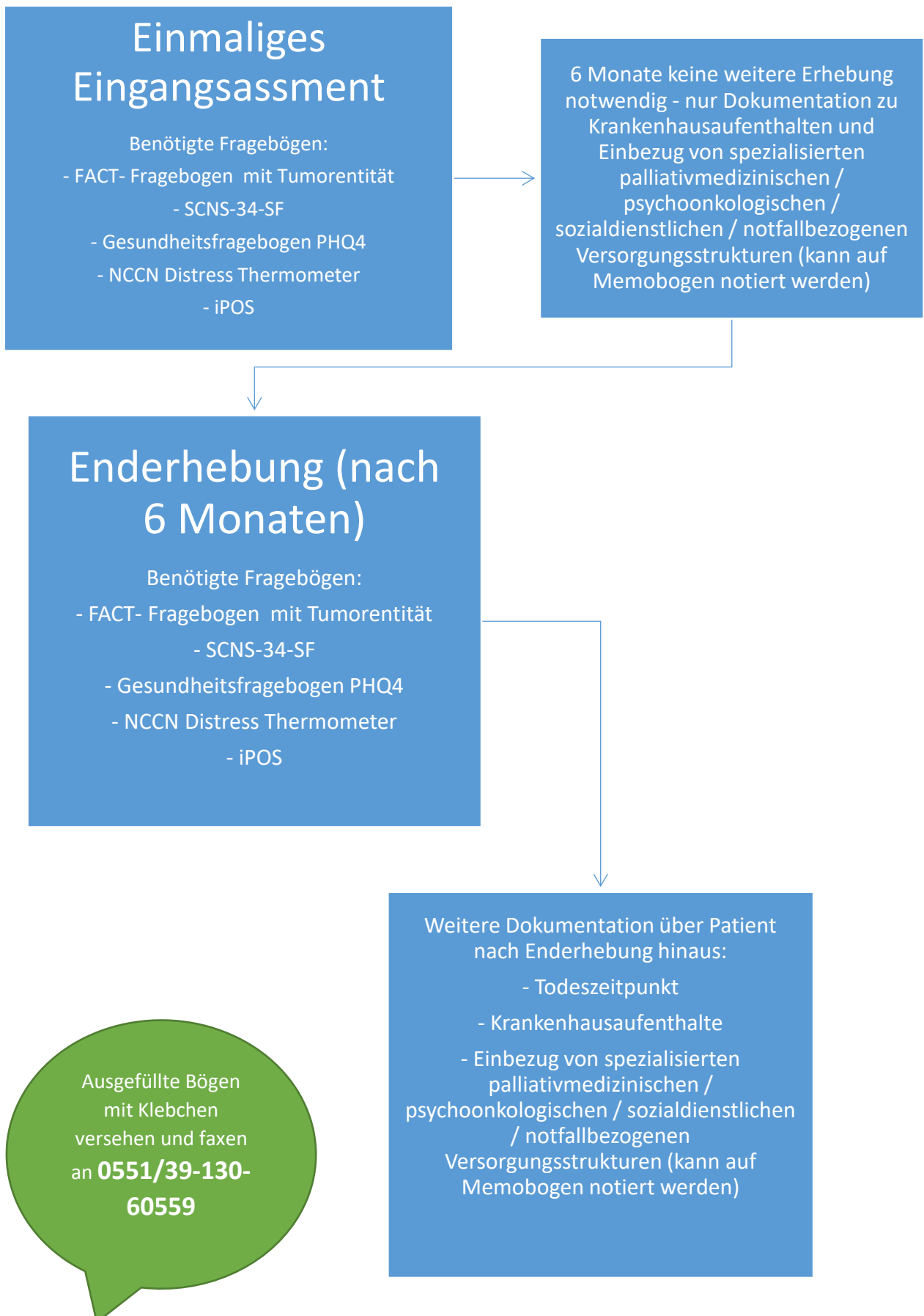
Ich habe mein Passwort vergessen/Ich kann mich nicht einloggen.

Das Passwort lässt sich im Log-In Screen zurücksetzen. Wenn Ihr Benutzerkonto gesperrt ist wenden Sie sich bitte an das Datenmanagement des Studienzentrums UMG. Die Kontaktdaten sind auf der Titelfolie abgebildet.

Ich kann weder Patienten anlegen oder sonst noch etwas tun.

Unter Umständen wurden Ihnen die falschen Rechte zugeteilt. In diesem Fall wenden Sie sich bitte an das Datenmanagement des Studienzentrums UMG. Die Kontaktdaten sind auf der Titelfolie abgebildet.

Wenn Zuteilung zum Assessment-Arm durch secuTrial:



Wenn Zuteilung zum Screening-Arm durch secuTrial:

Kurzes Screening

Benötigte Fragebögen:
- IPOS
- NCCN Distress Thermometer

alle 3- 6 Wochen kurzes Screening (IPOS + NCCN)
auch Dokumentation zu Krankenhausaufenthalten und Einbezug von spezialisierten palliativmedizinischen / psychoonkologischen / sozialdienstlichen / notfallbezogenen Versorgungsstrukturen (kann auf Memobogen notiert werden)

Enderhebung (nach 6 Monaten)

Benötigte Fragebögen:
- FACT- Fragebogen mit Tumorentität
- SCNS-34-SF
- Gesundheitsfragebogen PHQ4
- NCCN Distress Thermometer
- iPOS


Weitere Dokumentation über Patient nach Enderhebung hinaus:

- Todeszeitpunkt
- Krankenhausaufenthalte
- Einbezug von spezialisierten palliativmedizinischen / psychoonkologischen / sozialdienstlichen / notfallbezogenen Versorgungsstrukturen (kann auf Memobogen notiert werden)

Ausgefüllte Bögen mit
Klebstücken versehen
und faxen an

**0551/39-130-
60559**


Rekrutierung Patient/
Einwilligungserklärung
unterzeichnen lassen



Eintippen des CRF in
SecuTrial



Randomisierungs-ID
Sticker auf alle
Fragebögen kleben



Pseudonymisierte
Fragebögen an 0551/
39-60559 faxen