

Aus der Frauenklinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
Direktor: Prof. Dr. med. Marc Sütterlin

Patientenpräferenzen bei der Chemotherapie mit taxanhaltigen Zytostatika zur Behandlung  
des metastasierten Mammakarzinoms – eine Conjoint-Analyse

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Johanna Kinder

aus  
Herdecke  
2018

Dekan: Prof. Dr. med. S. Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. M. Sütterlin

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	2
1.1 Epidemiologie des metastasierten Mammakarzinoms .....	2
1.2 Ein Überblick über die Therapie bei metastasiertem Mammakarzinom.....	3
1.3 Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom .....	4
1.3.1 Chemotherapie mit taxanhaltigen Chemotherapeutika .....	7
1.4 Patientenpräferenzen.....	10
1.5 Choice-based Conjoint-Analyse .....	15
1.6 Ziele und Fragestellung der Untersuchung .....	17
2 PATIENTINNEN UND METHODEN .....	19
2.1 Setting und Patientenauswahl .....	19
2.2 Datenerhebung.....	20
2.3 Erstellung der Conjoint-Analyse .....	21
2.3.1 Festlegung der Attribute und Ausprägungen .....	22
2.4 Statistische Auswertung.....	25
2.4.1 Auswertung der Choice-based Conjoint-Analyse: Berechnung der relativen Wichtigkeit jeder Eigenschaft.....	25
2.4.2 Monovariate Analyse .....	26
2.4.3 Berechnung der Gesamtnutzenwerte der Taxane.....	28

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
3.1	Deskriptive Statistik der Studienkohorte	29
3.1.1	Kollektiv - Erkrankungscharakteristika	30
3.1.2	Soziale Umstände	32
3.1.3	Karnofsky-Index und Allgemeinbefinden	34
3.1.4	Begleiterkrankungen	35
3.1.5	Therapieerfahrungen und aktuelle Therapien	36
3.2	Ergebnisse der Choice-based Conjoint-Analyse	39
3.2.1	Präferenzen der gesamten Studienkohorte	39
3.2.2	Präferenzen in Abhängigkeit vom Alter	42
3.2.3	Präferenzen in Abhängigkeit von der Anfahrtsdauer	44
3.2.4	Präferenzen in Abhängigkeit vom Schulabschluss	45
3.2.5	Präferenzen in Abhängigkeit von der Erwerbstätigkeit	46
3.2.6	Präferenzen in Abhängigkeit vom Beziehungsstatus	47
3.2.7	Präferenzen in Abhängigkeit von Kindern und der Verantwortung für eine andere Person	48
3.2.8	Präferenzen in Abhängigkeit von einer vorherigen Cortisontherapie	49
3.2.9	Präferenzen in Abhängigkeit von der Behandlung mit einer Chemotherapie	50
3.2.10	Präferenzen nach Erfahrungen mit Nebenwirkungen	51
3.3	Gesamtnutzen der Taxane	55
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>57</b>
4.1	Gesamtergebnisse – geringe Nebenwirkungen haben oberste Priorität	57
4.2	Einfluss des Alters auf die Präferenzbildung	59
4.3	Einfluss anderer sozioökonomischer Faktoren auf die Präferenzbildung	60
4.4	Therapieerfahrungen haben keinen Einfluss auf die Präferenzbildung	62

4.5	Der Stellenwert der Alopezie in der zytostatischen Therapie .....	62
4.6	Vergleich des Studiensettings und Limitationen .....	64
4.7	Gesamtnutzen der Taxane und Zusammenfassung der Ergebnisse .....	66
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	70
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	72
7	ANHANG .....	78
	Anhang 1: Kontakt onkologische Praxis Dr. Karcher & Dr. Fuxius .....	78
	Anhang 2: Kontakt Sawtooth Software Inc. ....	78
	Anhang 3: Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen .....	79
	Anhang 4: Fragebogen .....	82
	Anhang 5: Beispiel Conjoint-Analyse .....	89
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	99
9	TABELLENVERZEICHNIS .....	101
10	PUBLIKATION .....	102
11	CURRICULUM VITEA .....	113
12	DANKSAGUNG .....	115

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
BET	Brusterhaltende Therapie
CBC	Choice based Conjoint Analysis
ER	Östrogenrezeptor
GR	Grades of Recommendation
LoE	Level of Evidence
MBC	metastasiertes Mammakarzinom
PFT	Progression free time, Progressionsfreie Zeit
PR	Progesteronrezeptor
RIS	Relative Importance Score
SD	Standardabweichung
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNW	Teilnutzenwerte
WTP	Willingness-to-pay

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Epidemiologie des metastasierten Mammakarzinoms

Mit einer Inzidenz von etwa 75.000 Fällen ist Brustkrebs mit Abstand die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland.<sup>1</sup> Zwar gibt es heute eine Reihe effektiver Therapieansätze, dennoch erliegen jährlich über 17.000 Patientinnen diesem Krebsleiden.<sup>2</sup> Wie viele Frauen bereits bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms Fernmetastasen haben, ist auf Grund mangelnder Krebsregisterdaten nicht eindeutig zu sagen. Die Zahlen schwanken zwischen 5% bis hin zu 10%.<sup>3</sup> Im Jahresbericht 2012/2013 des Krebsregisters Baden-Württemberg werden 6% angegeben.<sup>4</sup> Deutlich höher ist der Anteil derer, die nach behandelter Primärerkrankung einen Rückschlag in Form eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen erleiden. Auch hier gibt es keine eindeutigen Zahlen, aber es wird vermutet, dass bei etwa 30% der nodal-negativen und bis zu 70% der nodal-positiven Tumor ein Rezidiv der Erkrankung auftritt.<sup>5</sup>

Zu den gängigen Therapieoptionen des Mammakarzinoms gehören neben Operation und Bestrahlung bei lokal begrenzten Tumoren auch die medikamentöse Therapie, die sich sowohl an dem Expressionsprofil des Tumors orientiert, als auch an bereits verabreichten Therapien. Vor allem die eher unspezifisch wirkenden Chemotherapeutika zeigen ein breites Nebenwirkungsspektrum und stellen für die Patientinnen oft den belastendsten Teil der Behandlung dar. Da heute das vorrangige Ziel bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms der Erhalt der Lebensqualität und weniger die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist, sind die durch die Chemotherapie bedingten Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung. Somit gilt es eine Balance zu finden zwischen der Beeinträchtigung durch die Chemotherapie einerseits und dem Erhalt der Lebensqualität andererseits. Daher sollte die Therapie die Patientinnen möglichst wenig belasten, nicht nur bezüglich der physischen Nebenwirkungen, sondern auch bezüglich des Therapieregimes und der damit verbundenen Belastungen.

In unserer Arbeit möchten wir herausarbeiten, welche Charakteristika der palliativen Chemotherapie für die betroffenen Frauen die höchste Priorität haben, bzw. welche Punkte bei der Therapie eher einen geringeren Einfluss auf die Zufriedenheit haben. Dabei fokussieren wir uns auf die taxanhaltigen Chemotherapeutika, da diese zu den

am häufigsten eingesetzten Zytostatika bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zählen.

Diese Arbeit ist wichtig, da sie auf Grund der hohen Inzidenz für eine Vielzahl von Patientinnen relevant ist. Zudem geben die Ergebnisse einen Hinweis dafür, wie Ärzte besser den Spagat zwischen der therapiebedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Verlängerung des Überlebens meistern können. Durch die Auswahl eines passenden Präparates kann somit nicht nur die Zufriedenheit der Patientinnen gefördert werden, sondern durch eine bessere Adhärenz der betroffenen Frauen zu der Behandlung auch die Erfolgchancen der onkologischen Therapie gesteigert werden.

## **1.2 Ein Überblick über die Therapie bei metastasiertem Mammakarzinom**

Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms (MBC) richtet sich in Deutschland heute weitgehend nach der S3 Leitlinie Mammakarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)<sup>6</sup> sowie nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO).<sup>7</sup>

Dabei ist zunächst der Hormonrezeptorstatus des Tumors zu beachten. Bei hormonrezeptorpositivem MBC ist eine endokrine Therapie indiziert und stellt die Therapie der ersten Wahl dar.<sup>8</sup> Sind der Tumor bzw. die Metastasen hormonrezeptornegativ ist meist eine Chemotherapie indiziert. Bei Versagen einer endokrinen Therapie kann ebenfalls eine Chemotherapie angezeigt sein, ebenso wenn ein hoher Remissionsdruck besteht, sei es durch symptomatische oder aggressive Tumore, oder wenn es der Wunsch der Patientin ist. Ergänzt wird das therapeutische Spektrum durch zielgerichtete Substanzen, wie z.B. CDK4/6- Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren oder VEGF-Antikörpern, Bestrahlung der Metastasen, operative Tumoresektion oder -reduktion sowie ggf. interventionelle Verfahren wie die Transarterielle Chemoembolisation (TACE), je nach Lokalisation der Metastasen. Bei Knochenmetastasen sollte zusätzlich eine antiresorptive Therapie eingeleitet werden. Wichtig ist zudem eine gute supportive Behandlung, um Schmerzen und Nebenwirkungen zu lindern und somit die Lebensqualität möglichst zu erhalten. Manuelle Therapien bei Lymphödemen, psychookologische Begleitung, Bewegungs-,



Ergo- und Physiotherapie zum Erhalt der Mobilität und Förderung der Fitness und Alltagskompetenz ergänzen das therapeutische Spektrum.

### **1.3 Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom**

Eine Mono-Chemotherapie ist bei hormonrezeptorpositiven MBC nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht in Frage kommt oder es unter einer endokrinen Therapie zu einer Resistenz oder Progression gekommen ist und das Tumorwachstum nur langsam voranschreitet und nicht lebensbedrohlich ist.<sup>8</sup> Eine Poly-Chemotherapie sollte beim MBC allgemein nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Sie ist aber unter Umständen indiziert, wenn eine schnelle Remission erreicht werden soll, da die Patientin unter ausgeprägten oder gar lebensbedrohlichen Symptomen leidet.<sup>8</sup>

Die Wahl des zu verwendeten Zytostatikums ist dabei unter anderem abhängig von dem Her2-Neu-Rezeptor-Status, da bei positiven Status ggf. eine Kombination mit Trastuzumab oder mit Trastuzumab und Pertuzumab sinnvoll ist. Zudem sollte das Augenmerk auf bereits adjuvant verabreichten Chemotherapeutika liegen sowie auf dem rezidivfreien Intervall nach Beendigung der vorangegangenen Therapie und deren Verträglichkeit.<sup>8</sup>

Neben der Art der Metastasen und der Aggressivität der Erkrankung erwähnt die AGO auch die geschätzte Lebenserwartung und Begleiterkrankungen als zu berücksichtigenden Faktor bei der Auswahl des Zytostatikums. Zuletzt werden auch die „Erwartungen und Präferenzen der Patienten“ explizit als relevanter Entscheidungspunkt für die Zytostatikaauswahl aufgeführt.<sup>8</sup>

Der Terminus „patient preferences“ ist ein Begriff, den man in vielen nationalen und internationalen Brustkrebs-Leitlinien findet, wenn es um die Auswahl des Zytostatikums geht, so z.B. auch in der Leitlinie der „American Society of Clinical Oncology“ oder der Leitlinie der „European Society for Medical Oncology“.<sup>5,9</sup>

Die Tabellen 1 - 3 zeigen einen Auszug aus den Empfehlungen der Organkommission Mamma der AGO.<sup>8</sup>

**Tabelle 1** MBC – HER2-neg/HR-positiv: Palliative Chemotherapie  
Erstlinienbehandlung\*

Zytostatikum	Oxford / AGO LOE / GR
<b>Monochemotherapie</b>	
<b>Paclitaxel</b> (q1w), <b>Docetaxel</b> (q3w), Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg-liposomales Doxorubicin (Alip)	1b A ++
Vinorelbin	3b B +
Capecitabine	2b B +
<b>Nab-Paclitaxel</b>	2b B +
<b>Polychemotherapie</b>	
A + <b>Paclitaxel</b>	1b A ++
<b>Paclitaxel</b> + Capecitabine	2b B +
<b>Docetaxel</b> + Capecitabine nach adj.A	1b A +
<b>Paclitaxel</b> + Gemcitabine nach adj. A	2b B ++
A + C oder Alip + C	1b B ++

\*bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt

**Tabelle 2** MBC - HER2-negativ / HR-positiv: Palliative Chemotherapie nach  
Anthrazyklin-Vorbehandlung\*

Zytostatikum	Oxford / AGO LOE / GR
<b>Paclitaxel</b> q1w	1a A ++
<b>Docetaxel</b> q3w	1a A ++
Capecitabine	2b B ++
<b>Nab-Paclitaxel</b>	2b B ++
Peg-liposomales Doxorubicin*	2b B +
Eribulin	1b B +
Vinorelbin	2b B +
<b>Docetaxel</b> + Peg-liposomales Doxorubicin	1b B +/-

\* unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

**Tabelle 3** Erstlinientherapie beim HER2 pos. metastasierten Mammakarzinom

Zytostatikum	Oxford / AGO LOE / GR
<b>Docetaxel</b> + Trastuzumab + Pertuzumab	1b A ++
<b>Paclitaxel</b> + Trastuzumab + Pertuzumab	2b B +
T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten und nach Taxan und Trastuzumab)	2b B +
1st line Chemotherapie* + Trastuzumab	1b B +
Trastuzumab mono	2b B +/-
<b>Taxan</b> + Lapatinib	1ba B -
<b>Taxan</b> + Trastuzumab + Everolimus	1ba B -
Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b B +/-**
Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b B +/-**

\***Taxane**; Vinorelbine; **Paclitaxel**/Carboplatin; Capecitabine/**Docetaxel**

\*\*siehe Kapitel Endokrin +/- targeted

Anhand der oben aufgeführten Auszüge aus der Leitlinie wird deutlich, welche Bedeutung die Taxane bei der Behandlung des MBC haben. Zudem wird in Zukunft der Stellenwert der Taxane wahrscheinlich noch weiter zunehmen, da in der palliativen Situation auch dann Taxane eingesetzt werden können, wenn diese bereits in der adjuvanten Situation ein gutes Ansprechen gezeigt hatten (sog. Taxan Re-Challenge).<sup>10</sup> In den neusten Empfehlungen von 2017 der Kommission Mamma der AGO wird diese Behandlungsmöglichkeit erstmals aufgeführt.<sup>10</sup> Für die Behandlung des Her2-negativen MBC mit Bevacizumab empfiehlt die AGO ebenfalls in der 1st-line-Therapie eine Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel.<sup>8</sup>

Die taxanhaltigen Therapeutika haben somit einen sehr hohen Stellenwert bei der Therapie des MBC. Daher stellt sich die Frage, welches Zytostatikum der Arzt bei der Festlegung der Therapie wählen soll. Zwar erwähnt die AGO ausdrücklich die „Erwartungen und Präferenzen“ der Patienten bei der Auswahl zu berücksichtigen, allerdings sind wahrscheinlich nur wenige Patienten in der Lage den komplexen Zusammenhang von Therapieregime, Begleitmedikation, Nebenwirkungen und anderen Faktoren so einzuschätzen, dass sie sich selbst für ein bestimmtes Taxan aussprechen könnten. Dennoch wünschen sich die meisten Patientinnen mit fortgeschrittenem MBC eine detaillierte Aufklärung über die Nebenwirkungen, das Ansprechen und die zu erwartende Lebensverlängerung der zur Verfügung stehenden

Therapien.<sup>11</sup> Bis zu 89% der Patienten möchten aktiv in den Entscheidungsprozess einbezogen werden, wobei sich zeigte, dass dieser Wunsch unabhängig ist von sozioökonomischen Einflussfaktoren wie Alter, Einkommen oder Bildungsstand.<sup>12</sup>

Einem Großteil der Patientinnen ist es sicherlich möglich die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie mit dem Arzt zu diskutieren und sich für oder gegen eine Chemotherapie zu entscheiden. Die Auswahl des genauen Präparats, falls die Patientin einer Chemotherapie zustimmt, wird aber üblicherweise dem Arzt allein überlassen. So sehr auch der Fokus heutzutage auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung mit der Patientin („shared decision making“) gelegt wird, so ist der Arzt letztendlich doch der Experte, der die Therapie im Detail festlegt.

Dies ist Grund genug, um zu untersuchen, wo die Präferenzen der Patientinnen bei der palliativen Chemotherapie liegen. Ziel ist es, dadurch die Auswahl des Zytostatikums so treffen zu können, dass die Zufriedenheit der Patientinnen und somit auch die Compliance möglichst groß sind.

### 1.3.1 Chemotherapie mit taxanhaltigen Chemotherapeutika

Für die Therapie des MBC stehen heute Docetaxel, Paclitaxel sowie Nab-Paclitaxel als taxanhaltige Chemotherapeutika zur Verfügung. Taxane führen durch die Stabilisierung der Mikrotubuli zum Mitosearrest in der M-Phase.

Paclitaxel ist ein großes wasserunlösliches Molekül und muss daher bei der Herstellung der Infusionslösung in einem Gemisch aus Alkohol und polyoxyethyliertem Rizinusöl gelöst werden. Da dieses Lösungsmittelgemisch ein hohes allergenes Potential hat, ist die zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden und Antihistaminika notwendig.

Docetaxel ist hydrophiler als Paclitaxel. Die veränderte Pharmakokinetik führt zu einer stärkeren Mitosehemmung durch eine höhere Affinität an dem  $\beta$ -Tubulin und damit einem stärkeren Mitosearrest, setzt aber auch die maximal tolerierbare Dosis herab. Nab-Paclitaxel ist eine Nanopartikel-Formulierung, bei der Paclitaxel an Albumin gebunden ist. Durch diese Formulierung ist es nicht mehr nötig, zusätzliche Lösungsmittel bei der Infusionsherstellung zu verwenden. Eine begleitende Therapie mit Glukokortikoiden oder Antihistaminika ist daher bei Nab-Paclitaxel nicht notwendig.<sup>13</sup>

Durch eine verbesserte Pharmakokinetik konnte bereits in mehreren Studien eine

höhere Effektivität bei geringerer Toxizität von Nab-Paclitaxel gegenüber dem nicht-Albumin-gebundenen Paclitaxel aber auch Docetaxel gezeigt werden.<sup>14,15</sup>

Darüber hinaus befinden sich derzeit noch zahlreiche weitere Taxane in der Entwicklung, so z.B. DH107, welches Paclitaxel in oraler Applikationsform darstellt oder ModraDoc001 als orales Äquivalent zu Docetaxel.<sup>16</sup> Tesetaxel ist ein weiteres Taxan, welches oral appliziert werden kann. Eine Phase II-Studie mit Tesetaxel als First-line-Therapie bei Patientinnen mit MBC ist derzeit noch nicht abgeschlossen.<sup>17</sup> Paclitaxel-Poliglumex (Opaxio) wird ebenfalls aktuell für die Therapie von Eierstock- und Brustkrebspatienten erprobt und soll im Gegensatz zu den herkömmlichen Taxanen keinen Haarausfall bewirken.<sup>13</sup> Tabelle 4 gibt einen Überblick über die für unsere Arbeit relevanten Eigenschaften der Taxane im Vergleich. Anhand dieser Informationen wurden im weiteren Verlauf die Merkmalsausprägungen unserer zu untersuchenden Attribute abgeleitet.

**Tabelle 4** Eigenschaften der Taxane in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

<b>Eigenschaft</b>	<b>Docetaxel*</b>	<b>Paclitaxel **</b>	<b>Nab-Paclitaxel***</b>	<b>Cabazitaxel****</b>
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	7,5 Monate <sup>14</sup>	9 Monate <sup>18</sup>	13 Monate <sup>14</sup>	
<b>Applikationszeit</b>	60 Minuten i.v.	180 Minuten i.v.	30 Minuten i.v.	60 Minuten i.v.
<b>Zyklus</b>	q21, d1	q7, d1	q28, d1,8,15, (21)	q21, d1
<b>Prämedikation</b>	+ Dexamethason	+ Dexamethason	Keine	Ohne Cortison
<b>Alopezie</b>	100%	100%	100%	33% <sup>19</sup>
<b>Neuropathie (Grad 2,3,4)</b>	31% <sup>14</sup>	24% (sen.) <sup>18</sup> 9%(mot.) <sup>18</sup> 17% <sup>20</sup>	40% <sup>14</sup>	
<b>Fatigue (Grad 3,4)</b>	19% <sup>14</sup>	6% <sup>18</sup> 28% <sup>20</sup>	~3% <sup>14</sup>	
<b>Neutropenie ( Grad 3,4)</b>	94% <sup>14</sup>	10% <sup>18</sup> 42% <sup>20</sup>	44% <sup>14</sup>	67% <sup>19</sup>
<p>Die Angaben beziehen sich auf folgende Dosierungen: *Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen,  **Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>/Woche, ***Nab-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup>/Woche bzw. 300mg/m<sup>2</sup>/Woche  ****Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> + Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup></p>				

## 1.4 Patientenpräferenzen

Im Laufe der Zeit von der Studienplanung bis zur letztendlichen Auswertung erschienen mehrere Arbeiten, in denen Patientenpräferenzen von Brustkrebspatienten mit und ohne Metastasen ebenfalls mittels Conjoint-Analyse ermittelt wurden.<sup>21,22,23</sup>

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeiten kurz zusammenfassend dargestellt. Eine detaillierte Auseinandersetzung mit den Ergebnissen folgt im Diskussionsteil dieser Arbeit. Eine genaue Erläuterung der Conjoint-Analyse erfolgt im nächsten Abschnitt.

Die Arbeitsgruppe um Smith orientierte sich bei der Erstellung der Conjoint-Analyse an den Eigenschaften von Paclitaxel und Capecitabine und stellte diese im Vergleich gegenüber.<sup>21</sup> Die Patienten hatten jeweils die Möglichkeit eine Therapie aus zweien zu wählen oder auch keine zu wählen („non-option“). Dabei legten sie den Schwerpunkt bei der Untersuchung auf Therapiesets, welche die Ansprechraten und Nebenwirkungsraten sowie deren Ausprägungen (Grad I/II vs. Grad III/IV) beinhalteten, und fanden heraus, dass die Ansprechrate die wichtigste Eigenschaft war, um sich für die Behandlung mit einem bestimmten Therapeutikum zu entscheiden. Das Alter zeigte sich dabei als größte Einflussgröße auf die Entscheidung für oder gegen eine Therapie. So lehnten Patienten >50 Jahren häufiger eine Therapie ab als jüngere Patienten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten, die bereits eine Therapie mit Paclitaxel oder Capecitabine erhalten hatten, eher einer Therapie zustimmten, wenn sie vom Profil der ihnen bekannten Therapie ähnlich war.

Auch Beusterien et al. untersuchten die Präferenzen von Brustkrebspatienten mittels Conjoint-Analyse.<sup>22</sup> Die Untersuchung fokussierte sich dabei auf das Auftreten von leichten gegenüber schweren Nebenwirkungen sowie auf das Therapieregime. Dabei fanden sie heraus, dass eine zweimal tägliche orale Applikation favorisiert wurde, aber die Patienten für eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der meisten Nebenwirkungen um 5% auch eine intravenöse Therapie akzeptieren würden. Vor allem wenn die Chance bestand, das Auftreten einer schweren motorischen Neuropathie zu verhindern, akzeptierten Patienten auch Therapieregime, die eigentlich für sich genommen am wenigsten präferiert wurden.

In Bezug auf die Nebenwirkungen sahen die Patientinnen vor allem in einer 5%igen Reduktion des Auftretens von leichter sensorischer und motorischer Neuropathie sowie leichter Übelkeit einen Benefit. In Bezug auf schwere Nebenwirkungen hatten neben motorischer Neuropathie und Übelkeit die Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit für Myalgien den höchsten Stellenwert.

Eine 2012 veröffentlichte Arbeit von Beusterien et al. untersuchte Präferenzen von Brustkrebspatientinnen ebenfalls mit Hilfe einer Conjoint-Analyse.<sup>24</sup>

Bei dieser Arbeit wurden Patientinnen mit allen Tumorstadien untersucht und die Effektivität der Therapie („Survival“), verschiedene Nebenwirkungen in ausschließlich schwerer Ausprägung sowie Therapieregime miteinander verglichen. Dabei zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei der Befragung von ausschließlich metastasierten Patientinnen. Den höchsten Stellenwert hatte abermals das Gesamtüberleben, gefolgt von einer Risikoreduzierung für schwere Nebenwirkungen, besonders bezogen auf Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit und Fatigue, gefolgt von Myalgie, Stomatitis und sensorischer Neuropathie. Das Therapieregime schien wie auch in den anderen Untersuchungen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Dennoch wurde von 76,6% der Patientinnen eine orale Therapie gegenüber einer intravenösen Applikation bevorzugt. Solange die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer schweren Nebenwirkung <13% lag, entschieden sich die Patienten für ein komfortableres Therapieregime. Bezogen auf die Lebensverlängerung konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung der Gesamtlebenszeit um einen Monat nur einen Einfluss von 5,7% auf die Wahl einer Therapie hatte, bei einer Verlängerung der Lebenszeit um 3 Monate allerdings der Einfluss auf 93,7% anstieg.<sup>24</sup> Zudem konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die Erfahrung eine Nebenwirkung gehabt zu haben, keinen Einfluss auf die Priorisierung hatte.

In einer 2013 veröffentlichten Arbeit der Arbeitsgruppe um Kuchuk et al., zu der auch K. Beusterien gehörte, wurden die Präferenzen von Brustkrebspatientinnen aller Tumorstadien untersucht, indem sie die Standard-Gamble-Technik anwendeten.<sup>25</sup> Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass stark ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen von den Patienten als die belastendsten Nebenwirkungen bei einer Chemotherapie empfunden wurde, gefolgt von schwerer Diarrhoe und sensorischer Neuropathie.



Dabei nahmen die Patienten im Standard gamble eine 38%ige Wahrscheinlichkeit des sofortigen Todes in Kauf, wenn die Alternative eine lebenslang bestehende starke Übelkeit war. Die Alopezie erschien im Gegensatz zu anderen schweren Nebenwirkungen eine untergeordnete Rolle zu spielen, aber im Vergleich zu Nebenwirkungen mit geringer Ausprägung erschien das Verhindern einer Alopezie einen hohen Stellenwert zu haben. Des Weiteren baten sie die Patienten die Punkte Gesamtüberleben, verringerte Progressionsgeschwindigkeit, langsamere Progressionsgeschwindigkeit mit Verringerung der Lebensqualität und Lebensqualität ungeachtet des Gesamtüberlebens und der Progressionsgeschwindigkeit mit 1-5 (stimme gar nicht zu bis stimme voll zu) zu bewerten. Dabei fiel auf, dass das Gesamtüberleben insgesamt die höchste Wichtigkeit hatte, vor allem bei frühen Tumorstadien, die Lebensqualität aber bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien insgesamt einen höheren Stellenwert einnahm. Eine Signifikanz dieser Ergebnisse konnte allerdings nicht belegt werden.

Die Arbeitsgruppe um DiBonaventura kam bei ihrer im Oktober 2014 publizierten Präferenzen-Studie, dessen Ergebnisse zum Teil ebenfalls mittels einer Conjoint-Analyse erhoben wurden, zu ähnlichen Ergebnissen wie die oben genannten Studien.<sup>23</sup> Es wurden ausschließlich Patientinnen mit MBC eingeschlossen, welche bereits mit einem Taxan behandelt worden waren. Die Effektivität, in diesem Fall angegeben als „overall-survival“, zeigte dabei die höchste Priorität bei der Therapieauswahl, gefolgt von den Nebenwirkungen (Alopezie > Fatigue > Neutropenie > motorische Neuropathie > Übelkeit/Erbrechen). Auch hier schien das Therapieregime eine untergeordnete Rolle zu spielen. Die Vorerfahrungen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Präferenzen bei der Therapie. Schließlich kam die Arbeitsgruppe zu der Erkenntnis, dass die Präferenzen in ihrer Arbeit sich nicht unterschieden von den Ergebnissen aus Präferenzstudien mit Brustkrebspatienten mit adjuvanter Therapie in frühen Stadien.

Lalla et. al nahmen bei der Präferenzanalyse mittels Conjoint-Analyse das Attribut „out of pocket costs“ mit auf und ermittelten so die „Willingness to pay“ (WTP), also wieviel ein Patient bereit war zu zahlen, um eine schwere Nebenwirkung zu verhindern.<sup>26</sup> Dabei ermittelte die Forschergruppe, dass für das Verhindern schwerer Diarrhoen das meiste Geld ausgegeben worden wäre. Etwas geringer war die „Willingness to pay“ für

die Vermeidung einer zur Hospitalisation führenden Infektion auf Grund einer Neutropenie und schwerer Übelkeit. Während ein schweres Hand-Fuß-Syndrom und schwere Fatigue eine mittlere Position einnahmen waren die Patientinnen am wenigsten bereit Geld für die Vermeidung der Alopezie oder schwerer Schmerzen auszugeben. Bei der Präferenzermittlung im Rahmen der Conjoint-Analyse nahm die Neutropenie insgesamt den höchsten Stellenwert ein.

In einer jüngst veröffentlichten Multicenterstudie von Al-Batran et al. an über 2600 Patienten mit metastasierten Karzinomen, die eine Therapie mit Docetaxel erhalten hatten, davon 455 mit Brustkrebs, zeigte sich, dass vor allem schwere gastrointestinale Nebenwirkungen, allen voran die Diarrhoe, aber auch Erbrechen und Übelkeit sowie Dyspnoe, Anämie, Infektionen und Fatigue einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität haben.<sup>27</sup> Schwere Leukopenie/Neutropenie, Alopezie sowie schwere Obstipation, Neuropathie und Nagelbildungsstörungen zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität.

Tabelle 5 gibt nochmals einen Überblick über die oben genannten Studien und deren wichtigste Ergebnisse.

**Tabelle 5** Überblick über bereits veröffentlichte Präferenzstudien bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Autor/Jahr	Kollektiv	Methodik	Wichtigste/grobe Präferenzen/Ergebnisse
Smith et al. 2014 <sup>21</sup>	n=641 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs	Conjoint-Analyse	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benefit</li> <li>2. Nebenwirkungen</li> <li>3. Therapieregime</li> </ol>
Beusterien et al. 2014 <sup>22</sup>	n=102 54+/-11 Jahre Patientinnen mit Brustkrebs, alle Stadien	Conjoint-Analyse	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verhinderung von Schwerer motorischer Neuropathie &gt; schwerer Übelkeit/Erbrechen &gt; schwerer Myalgie &gt; schwerer Fatigue &gt; schwerer sensorischer Neuropathie &gt; Neutropenie &gt; schwerer Diarrhoe &gt; Alopezie</li> <li>2. Orales Regime &gt; i.v. Regime</li> </ol>
Beusterien et al. 2012 <sup>24</sup>	n=121 50,4+/-8,6 Jahre Patientinnen mit Brustkrebs, alle Stadien	Conjoint-Analyse	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesamtüberleben</li> <li>2. Nebenwirkungen (Neutropenie mit Hospitalisation &gt; Diarrhoe &gt; Übelkeit &gt; Fatigue &gt; Hand-Fuß-Syndrom)</li> <li>3. Regime (oral &gt; i.v.)</li> </ol>
DiBonaventura et al. 2014 <sup>23</sup>	n=181 52,2+/-9,1 Jahre Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs	Conjoint-Analyse	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesamtüberleben</li> <li>2. Nebenwirkungen (Alopezie &gt; Fatigue &gt; Neutropenie &gt; Motorische Neuropathie &gt; Übelkeit)</li> <li>3. Regime</li> </ol>
Kuchuk et al. 2013 <sup>25</sup>	n=69 54+/-10,7 Jahre Patientinnen mit Brustkrebs, alle Stadien	Standard gamble	<p>Verhinderung von:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwerer Übelkeit/Erbrechen</li> <li>2. Schwerer Diarrhoe</li> <li>3. Schwerer sensorischer Neuropathie</li> <li>4. Alopezie wird am ehesten akzeptiert</li> </ol>
Lalla et al. 2014 <sup>26</sup>	n=298 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs	Conjoint-Analysis und Willingness to pay (WTP)	<p>WTP am höchsten für die Vermeidung von schwerer Diarrhoe &gt; febriler Neutropenie mit Hospitalisation &gt; Übelkeit &gt; Hand-Fuß-Syndrom &gt; Fatigue &gt; Alopezie &gt; schwere Schmerzen</p> <p>Conjoint-Analyse: Infektionsrisiko &gt; Diarrhoe &gt; Übelkeit</p>

## 1.5 Choice-based Conjoint-Analyse

Die Conjoint-Analyse dient der Ermittlung von Präferenzen bei einem Produkt, oder, wie in unserem Fall, einer Therapie. Ursprünglich wurde die Methode entwickelt, um die Präferenzen von potenziellen Käufern für ein Produkt zu ermitteln. Im Bereich der Produktentwicklung, sei es für Lebensmittel, Handys oder Pauschalreisen, hat die Conjoint-Analyse einen festen Stellenwert. Immer öfter wird diese Analysemethode auch benutzt, um Patientenpräferenzen in Hinblick auf Therapien zu erforschen.<sup>28</sup> Häufig werden dabei verschiedene Therapieoptionen für eine Krankheit miteinander verglichen.

Bei der choice-based Conjoint-Analyse (CBC) werden die zu untersuchenden Objekte in ihre Eigenschaften zerlegt und diese Eigenschaften mit ihren verschiedenen Ausprägungen wiederum zu einem neuen fiktiven Objekt zusammengesetzt, sogenanntes „dekompositionelles Verfahren“.<sup>29</sup> Der Proband muss sich schließlich zwischen 2 fiktiven Objekten für jenes entscheiden, das am ehesten seinen Wünschen entspricht. Dieses geschieht mehrere Male mit immer wieder neuen fiktiven Objekten. Aus den Entscheidungen kann hinterher ermittelt werden, welche Eigenschaft die höchste Priorität bei der Auswahl hatte. Dies geschieht über die rechnerische Ermittlung sogenannter Teilnutzenwerte.<sup>29</sup> Die Teilnutzenwerte jeder einzelnen Objekteigenschaft werden daraufhin wieder zu einem Gesamtnutzen zusammengeführt. Es ist ebenfalls möglich, durch die statistisch ermittelten Teilnutzenwerte jeder Eigenschaft den Gesamtnutzen von beliebigen anderen Objekten zu berechnen, oder in dem Fall, dass die Ausprägungen realen Objekten entsprechen, deren Gesamtnutzen im Nachhinein zu berechnen. Im Bereich der Produktentwicklung können die Ergebnisse dazu genutzt werden, ein Produkt zu entwickeln, das möglichst den Ansprüchen der Kunden genügt und somit auf dem Markt einen guten Absatz erzielt.<sup>29</sup> Auch die Preisgestaltung für ein Produkt kann mittels Conjoint-Analyse optimiert werden.<sup>29</sup>

**1.5.1.1 Beispiel für eine Choice-based Conjoint-Analyse:**

Einem Mann werden verschiedene fiktive Autos vorgestellt. Er muss sich jeweils für das Auto entscheiden, das ihm am besten gefällt.

Die zu untersuchenden Eigenschaften und deren Ausprägungen sind:

Art	Sportlich, historisch
Farbe	Schwarz, blau
PS-Zahl	80, 180

Szenario 1:

Auto 1	Auto 2
Sportlich	Historisch
Schwarz	Blau
180 PS	80 PS

→ Der Proband entscheidet sich für Auto 1

Szenario 2:

Auto 1	Auto 2
Historisch	Sportlich
Schwarz	Blau
80 PS	180 PS

→ Der Proband entscheidet sich für Auto 2

Szenario 3:

Auto 1	Auto 2
Historisch	Sportlich
Schwarz	Blau
180 PS	80 PS

→ Der Proband entscheidet sich für Auto 1

In diesem Beispiel lässt sich bereits erkennen, dass die PS-Zahl eine hohe Priorität bei der Auswahl des Autos darstellt. Für eine genauere Berechnung müssten allerdings noch mehr Sets abgefragt werden, um den Stellenwert jeder einzelnen Ausprägung berechnen zu können.

Dieses Beispiel ist mit 3 Eigenschaften mit je 2 Ausprägungen recht simpel.

Für komplexere Fragestellungen ist in der Regel eine computergestützte Befragung und die Auswertung mittels einer Analyse-Software notwendig.

Einzelheiten zur Erstellung und Auswertung unserer Befragung werden im Teil Patientinnen und Methoden (Kapitel 2) besprochen.

## 1.6 Ziele und Fragestellung der Untersuchung

Wie schon eingangs beschrieben, ist das Ziel dieser Arbeit die Präferenzen bei der Chemotherapie mit taxanhaltigen Chemotherapeutika zu erforschen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen uns helfen zu verstehen, wann Patientinnen mit einer Chemotherapie möglichst zufrieden sind, welche Nebenwirkung die größte Belastung darstellen und schließlich auch, ob es Einflussfaktoren auf die Präferenzbildung gibt. Letztendlich sollen durch die Analyse Grundsätze entwickelt werden, die dem behandelnden Onkologen bei der Auswahl des zu verwendenden Taxans helfen sollen, um so die Zufriedenheit und die Qualität der Behandlung der Patientinnen mit MBC ein Stück weit zu verbessern.

Um diesem Ziel näher zu kommen, stellten wir uns vorab folgende Fragen:

1. Welche Eigenschaften einer Chemotherapie haben einen hohen Stellenwert für die Patientinnen und welche Anteile der Therapie scheinen den Patientinnen weniger wichtig zu sein?
2. Gibt es sozioökonomische oder krankheitsspezifische Marker, die die Präferenzen der Patientinnen maßgeblich beeinflussen?
3. Welchen Einfluss hat die Erfahrung mit Chemotherapie und mit deren Nebenwirkungen?
4. Welches Taxan entspricht am ehesten den von den Patientinnen erhobenen Präferenzen?

Unsere Zielsetzung ist es also weniger Hypothesen zu beweisen oder zu widerlegen, sondern durch die Betrachtung unserer Ergebnisse Hypothesen generieren zu können und diese ggf. in Zusammenschau mit anderen Arbeiten zu stützen. Aber auch die gesonderte Betrachtung der evtl. gegensinnigen Ergebnisse der bereits veröffentlichten Präferenzstudien soll in der Diskussion nicht zu kurz kommen.

## 2 PATIENTINNEN UND METHODEN

### 2.1 Setting und Patientenauswahl

Die Rekrutierung und Befragung der Studienteilnehmerinnen fand im Tages-Therapiezentrum (TTZ) der Universitätsmedizin Mannheim statt sowie in der onkologischen Gemeinschaftspraxis Dr. Karcher und Dr. Fuxius in Heidelberg (Anhang 1). Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren und das Vorliegen der Diagnose Brustkrebs im metastasierten Stadium und somit die Behandlung in einem palliativen Therapiekonzept. Dabei war es nicht wichtig, ob die Patientinnen aktuell eine Chemotherapie erhielten oder jemals erhalten hatten. Gute Deutschkenntnisse und ein ausreichender Visus waren zudem unerlässlich, um die Conjoint-Analyse selbstständig beantworten zu können. Die passenden Patientinnen wurden während des Arztgespräches über die Studie aufgeklärt und deren Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erfragt. Sie erhielten dabei einen Aufklärungsbogen und das Formular für die Einverständniserklärung, welches sie vor der Datenerhebung unterschreiben mussten (Anhang 3).

Die Datenerhebung wurde am Laptop durchgeführt. Dazu nutzten wir die Software Sawtooth der Firma Sawtooth Software (Anhang 2). Die Software ermöglicht die Erstellung komplexer Conjoint-Analysen und beinhaltet ebenfalls ein Analyse-Tool, um die Ergebnisse der Befragung zu berechnen. Bei der Dateneingabe war die Promovendin jederzeit anwesend, um bei der Eingabe am PC zu helfen und Fragen zu beantworten. Für die Befragung wurde entweder die Wartezeit vor der Therapie genutzt oder sie wurde während der Verabreichung der Therapie durchgeführt. Vor der Befragung wurden nochmals Sinn und Zweck der Studie erklärt und an einem Beispiel auf Papier die Conjoint-Analyse erläutert. Die Patientinnen hatten dadurch die Möglichkeit, Fragen vorab zu klären und sich mit der Befragungsart vertraut zu machen, damit dies nicht im Rahmen der eigentlichen Befragung stattfinden musste. Die Patientinnen konnten die Befragung in ihrem gewünschten Tempo beantworten, die Befragung dauerte jeweils zwischen 20 und 30 Minuten. Eine Patientin nutzte die Möglichkeit der Befragung „Paper & Pencil“, indem sie eine ausgedruckte Befragung beantwortete, die nachträglich ins System eingegeben wurde.



## 2.2 Datenerhebung

Der Fragebogen gliederte sich in zwei Teile. Der erste Teil bezog sich auf soziale Merkmale, mit Bezug auf die Lebensumstände der Probandinnen sowie die Vorerfahrungen mit Chemotherapeutika und der Behandlung mit Glukokortikoiden (Anhang 4). Erfragt wurden dabei das aktuelle Alter, das Alter bei Erstdiagnose, Anfahrtsdauer zum Therapieort, berufliche Situation, höchster Schulabschluss, Staatsangehörigkeit, Familienstatus, Anzahl der Kinder und ob die Patientin maßgeblich für die Versorgung einer anderen Person zuständig ist. Darüber hinaus ermittelten wir den Karnofsky-Index<sup>30</sup>, indem wir die Patientinnen baten, ihren aktuellen Allgemeinzustand einzuschätzen. Zudem fragten wir nach der Einschätzung des Allgemeinzustandes im Vergleich zu vor einem Jahr anhand einer Likert-Skala. Daraufhin folgte die Abfrage diverser Begleiterkrankungen, der Einnahme von Cortison in der Vorgeschichte und ggf. der Verträglichkeit. Abschließend folgte die Frage nach der Behandlung mit einer Chemotherapie, wie diese ggf. vertragen wurde, welche Nebenwirkungen aufgetreten waren, ob es zu gravierenden Nebenwirkungen kam, die stationär behandelt werden mussten und ob etwas an der geplanten Therapie geändert werden musste. Nach der Art des verabreichten Chemotherapeutikums wurde zwar gefragt, aber die meisten Patientinnen konnten diese Frage nicht beantworten. Darüber hinaus wurden die Krankheitsverläufe und die genauen Therapien später noch genauer anhand von Arztbriefen und der elektronischen Patientenakten ermittelt.

Der zweite Teil des Fragebogens beinhaltete die Choice-based Conjoint-Analyse (Anhang 5). Dabei wurden den Patientinnen je zwei fiktive Therapien angeboten, zwischen denen sie sich für jene entscheiden sollten, die ihnen am ehesten zusagen würde, wenn Sie die freie Wahl hätten. Insgesamt mussten sich die Patientinnen 20-mal zwischen zwei Therapien entscheiden. Innerhalb der Studie wurden keine Chemotherapien-Namen erwähnt.

Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines CBC-Sets, wie es den Patientinnen vor der Befragung gezeigt wurde. Eine Non-Option gab es nicht, d.h. die Patientinnen mussten eine der vorgelegten Therapien auswählen und konnten nicht angeben, dass sie keine der beiden wählen würden.

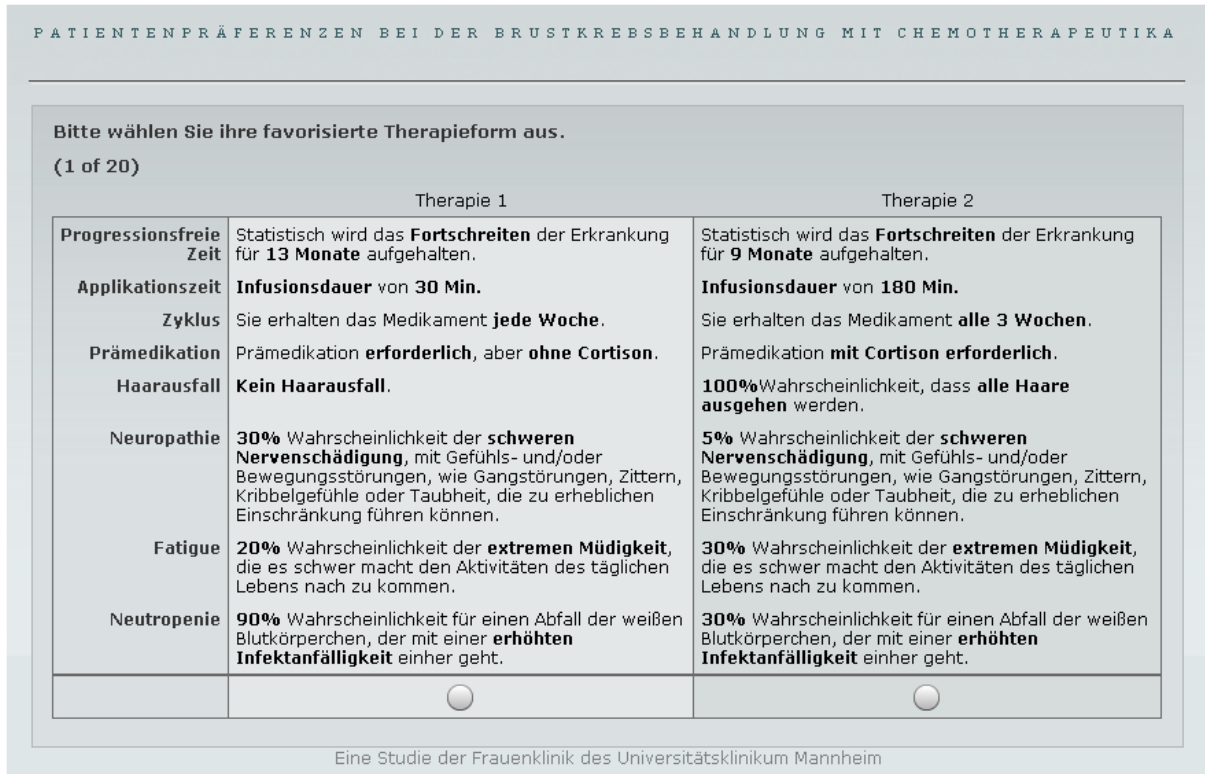


Abbildung 1 Beispiel für ein Set aus der CBC

### 2.3 Erstellung der Conjoint-Analyse

Bei der Erstellung der Conjoint-Analyse orientierten wir uns vorrangig an der Arbeit „Conjoint Analysis Applications in Health – a Checklist: A Report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force“ von Bridges et al.<sup>31</sup> sowie an der Literatur, die von der Firma Sawtooth Software ihren Softwarenutzern zur Verfügung gestellt wird.<sup>32,33,34</sup> Zudem lieferte ein Fachbuch über Conjoint-Analysen wichtige Hinweise bei der Programmierung.<sup>35</sup>

Vor Beginn der eigentlichen Datenerhebung führten wir einen Vortest durch, den wir an 5 Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom durchführten. Diese Ergebnisse wurden dem Softwareunternehmen für einen ersten Überblick gesendet, um sicher zu stellen, dass die Analyse auch auswertbar ist und um grobe Fehler in der Programmierung auszuschließen. Darüber hinaus bot auch die Software selbst die Möglichkeit, einen virtuellen Vortest laufen zu lassen. Dabei erhielten wir Informationen über die Gewichtung unserer Eigenschaftsausprägungen und eine Einschätzung über die Aussagekraft, die sich aus unserer Analyse ergibt.

### 2.3.1 Festlegung der Attribute und Ausprägungen

Bei der Auswahl der Attribute und deren Ausprägungen orientierten wir uns an den Angaben zu den bereits auf dem Markt befindlichen Taxane mit Zulassung zur Behandlung des MBC: Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Docetaxel.<sup>14,18,20</sup>

Des Weiteren liefen zur Zeit der Studienplanung und -durchführung Zulassungsstudien zu den Präparaten Opaxio (Paclitaxel poliglumex) und Tesetaxel, welche im Gegensatz zu den derzeit zugelassenen Präparaten keine Alopezie verursachen und, im Falle von Tesetaxel, als orales Medikament zur Verfügung stehen sollen.<sup>13,36,37</sup>

Cabazitaxel, welches ebenfalls ein taxanhaltiges Zytostatikum ist, das kurz vor der Zulassung für die Therapie des MBC steht und bereits seit einigen Jahren für die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen ist, verursacht deutlich weniger Alopezie als die gängigen Taxane.<sup>19</sup> Da es uns sinnig erschien, diese doch gravierenden Unterschiede der Applikationsart und Alopeziehäufigkeit mit in die Befragung einzubinden, nahmen wir diese Eigenschaftsausprägungen mit in unsere Analyse auf. Obwohl die Entwicklung neuerer Chemotherapeutika heute stetig voranschreitet, hofften wir durch die Studie Ergebnisse zu generieren, die auch in einigen Jahren noch weitgehend ihre Gültigkeit haben, wenn sich das Spektrum der zur Verfügung stehenden Substanzen um die gerade in der Entwicklung befindlichen Taxane erweitert hat.

Ein weiterer zu beachtender Punkt war, dass die Anzahl der jeweiligen Ausprägungen oder Level annähernd gleich sein sollte, um einen möglichst kleinen Standardfehler zu erzielen. Dieser „Standard Error“ wird durch die Software bereits im Voraus ermittelt, indem die Analysesoftware einen virtuellen Probelauf mit 100 Patienten berechnet. Durch die von uns festgelegte Auswahl von Attributen und Level wurde gewährleistet, dass die Vergleichbarkeit von jeder Ausprägung mit einer beliebigen anderen gegeben ist. Um während der Analyse eine bessere Vergleichbarkeit der Werte untereinander für die Patientinnen zu gewährleisten und die Zahlenwerte „griffiger“ zu machen, entschieden wir uns, uns auf gerundete Zahlenwerte festzulegen.

Tabelle 6 zeigt eine Aufführung aller Attribute mit den jeweiligen Merkmalsausprägungen (Level).

**Tabelle 6** Eigenschaften und deren Ausprägungen sowie die Formulierung in der Conjoint-Analyse

	Level und Formulierung
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das Fortschreiten der Erkrankung für <b>7,5 / 9 / 13</b> Monate aufgehalten.
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .  Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .  Prämedikation <b>mit Cortison</b> erforderlich.
<b>Applikationshäufigkeit</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .  Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Applikationsart/-dauer</b>	Einnahme einer <b>Tablette</b> zu Hause.  Infusionsdauer von <b>30/ 60/180</b> Minuten
<b>Alopezie</b>	<b>0 / 30 /100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass alle Haare ausgehen werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>5 / 25 / 30%</b> Wahrscheinlichkeit der schweren Neuropathie mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu einer erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>5 / 20 / 30%</b> Wahrscheinlichkeit der extremen Müdigkeit, die es schwer macht, den Aktivitäten des täglichen Lebens nachzukommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>30 / 60 / 90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergeht.

An Hand der vorgegebenen Attribute und Level wurden 300 fiktive Therapien randomisiert, welche ebenfalls in zufälliger Kombination miteinander bei der Befragung aufgeführt wurden. Jeder Patientin wurden dadurch unterschiedliche Sets zur Auswahl angeboten und so die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Messfehlers minimiert. Jede Studienteilnehmerin musste sich 20-mal zwischen zwei Therapieoptionen entscheiden. Zwei Sets, von denen jeweils eines dem anderen klar überlegen war, wurden vorab festgelegt, sog. Fix-tasks. Diese dienten dazu zu erkennen, ob eine Probandin die Befragung grundlegend verstanden hatte und überprüften zudem die Konzentration. Eine Patientin, die immer nur die erste oder zweite Therapie auswählt, würde dadurch auffallen, und ihre Befragung ggf. aus der Wertung genommen werden, weil die Antworten vermutlich nicht valide wären. Die Fix-tasks wurden in der Prioritätenanalyse nicht mit ausgewertet. Somit gingen pro Probandin 18 Entscheidungen in die Auswertung ein. Die Berechnung des Präferenzmodells für das Gesamtkollektiv beruhte damit insgesamt auf 1800 Entscheidungen.

Bei der Auswahl der Eigenschaften und deren Ausprägungen orientierten wir uns an den Ergebnissen verschiedener Taxan-Studien.<sup>14,18–20,36</sup> Dieses Vorgehen wird auch in der Fachliteratur empfohlen.<sup>35</sup> Dadurch basieren unsere Angaben auf „wahren Werten“, was später Rückschlüsse der durch die Conjoint-Analyse erhobenen Präferenzen auf die zu favorisierenden Taxane zulässt. Würde man z.B. für die progressionsfreie Zeit eine weitere Spanne angeben, z.B. 5,15 und 25 Monate würde man sicher einen stärkeren Unterschied zwischen den einzelnen Level sehen als bei 13, 9 und 7,5 Monaten, wie wir sie angaben. Allerdings hätten diese Merkmalsausprägungen auch keinen Bezug zur Realität. Der Unterschied von 2,5 Monaten mag marginal erscheinen, aber es ist gerade interessant zu erfahren, ob auch die Chance auf einen 2,5 Monate später zu erwartenden Progress eine so hohe Priorität einnimmt, dass dafür andere Eigenschaften eine geringere Wichtigkeit einnehmen.

## 2.4 Statistische Auswertung

### 2.4.1 Auswertung der Choice-based Conjoint-Analyse: Berechnung der relativen Wichtigkeit jeder Eigenschaft

Zur Auswertung der Conjoint-Analyse verwendeten wir ebenfalls die Software Sawtooth, welche wir auch für die Programmierung genutzt hatten. Die eingelesenen Daten wurden von der Analysesoftware mittels „hierarchical bayesian regression“ ausgewertet.<sup>38</sup> Ergebnis dieser Analyse war die Ausgabe von Teilnutzenwerten für jede Eigenschaft. Die Teilnutzenwerte aller Ausprägungen einer Eigenschaft ergaben dabei in der Summe jeweils 0. In einem zweiten Schritt wurde, wie im Folgenden beschrieben, die relative Wichtigkeit, im Folgenden auch RIS (Relative Importance Score) genannt, für jede Eigenschaft berechnet.<sup>18</sup> Auch diese Berechnung wurde von der Software automatisch durchgeführt.

Das folgende Beispiel erklärt näher die Berechnung der RIS anhand vorgegebener Teilnutzenwerte.

*Bsp.:*

<i>Ausprägungen einer Eigenschaft 1</i>	<i>Teilnutzenwert</i>
<i>A</i>	<i>2,8</i>
<i>B</i>	<i>-1,2</i>
<i>C</i>	<i>-1,6</i>
<i>Summe</i>	<i>0</i>

<i>Ausprägungen einer Eigenschaft 2</i>	<i>Teilnutzenwert</i>
<i>A</i>	<i>-5,3</i>
<i>B</i>	<i>1,8</i>
<i>C</i>	<i>3,5</i>
<i>Summe</i>	<i>0</i>

Danach wurden die Spannweiten zwischen den jeweils größten und kleinsten Teilnutzenwerten einer Eigenschaft berechnet. Je größer dabei die Spannweite ausfiel, desto größer ist die Priorisierung einer bestimmten Ausprägung innerhalb der jeweiligen Eigenschaft.

*Bsp.:*

$$\text{Spannweite der Eigenschaft 1: } 2,8 + |-1,6| = 4,4$$

$$\text{Spannweite der Eigenschaft 2: } 3,5 + |-5,3| = 8,8$$

In einem weiteren Schritt wurden die Spannweiten aller Eigenschaften addiert und wiederum die einzelnen Spannweiten durch die Summe aller Spannweiten geteilt und das Ergebnis mit 100 multipliziert. Dadurch ermittelten wir die relative Wichtigkeit jeder einzelnen Eigenschaft.

*Bsp.:*

$$\text{Summe aller Spannweiten: } 4,4 + 8,8 = 13,2$$

$$\text{Relative Wichtigkeit der Eigenschaft 1: } (4,4 / 13,2) \times 100 = 33,3\%$$

$$\text{Relative Wichtigkeit der Eigenschaft 2: } (8,8 / 13,2) \times 100 = 66,6\%$$

#### 2.4.2 Monovariante Analyse

Um herauszufinden, welche sozioökonomischen Faktoren oder auch Vorerfahrungen mit bereits erhaltenen Therapien einen Einfluss auf die Präferenzbildung haben, verglichen wir die Mittelwerte der RIS jeder Eigenschaft in den verschiedenen Untergruppen (Tabelle 7). Grundlage unserer Gruppenbildung waren dabei vor allem Überlegungen, die im Einleitungsteil zu unserer Fragestellung ausgeführt wurden, sowie Ergebnisse aus bereits veröffentlichten Arbeiten.<sup>4-8</sup>

Die Auswahl der statistischen Methoden geschah in Rücksprache mit der Abteilung für medizinische Statistik der Medizinischen Fakultät Mannheim. Die Signifikanztestung erfolgte mittels t-Test oder ANOVA, wenn die Daten normalverteilt waren, bzw. mittels Mann-Whitney- oder Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte Daten.<sup>39,40</sup> Von einer Normalverteilung wurde ausgegangen, wenn der Mittelwert und der Median der relativen Wichtigkeiten aller Teilnehmer einer Untergruppe weniger als 14% differierten. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses schlossen wir an die ANOVA je nach Gruppengröße als Post-Hoc-Test einen Tukey- oder Scheffe-Test an.

Ein Unterschied wurde als signifikant gewertet, wenn der p-Wert < 0,05 betrug.

**Tabelle 7** Einteilung der Gruppen zur Analyse von Einflussfaktoren auf die Präferenzbildung

Alter:	<50 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, >70 Jahre
Anfahrt:	≤ 25 Minuten, >25 Minuten
Schulabschluss:	Hauptschule, Realschule, Abitur
Beruf:	mit oder ohne Erwerbstätigkeit
Beziehungsstatus:	mit oder ohne Partner lebend
Kinder:	mit oder ohne Kinder
Verantwortung für andere Person:	ja/nein
Begleiterkrankungen: Hypertonie, Diabetes, CVD, Depressionen, andere Krebserkrankung, bzw. keine der aufgeführten Begleiterkrankungen	jeweils ja/nein
Erfahrung mit Cortison:	ja/nein
Erfahrung mit Chemotherapie:	ja/nein
Erfahrung mit einer Taxan-haltigen Chemotherapie:	ja/nein
Erfahrungen mit Nebenwirkungen: Bewegungsstörungen, Empfindungsstörungen, Fatigue, schwere Blutbildveränderungen, Alopezie, Knochen-/ Muskel-/ Gelenkschmerzen	jeweils ja/nein



Um eine genauere Aussage des Einflusses des Alters auf die Bewertung der Wichtigkeit der Progressionsfreien Zeit zu bekommen, schlossen wir in diesem Fall noch eine einfache Regressionsanalyse an.

### 2.4.3 Berechnung der Gesamtnutzenwerte der Taxane

Durch Addition der Teilnutzenwerte (TNW) der jeweiligen Eigenschaftsausprägungen, welche sich einem bestimmten Taxan zuordnen lassen, war es möglich den Gesamtnutzenwert der einzelnen Chemotherapeutika zu berechnen, sog. Additives Verfahren.<sup>34,41</sup> Dabei wird in der Regel davon ausgegangen, dass der Gesamtnutzen sich additiv aus den Nutzen der einzelnen Komponenten, den Teilnutzenwerten, zusammensetzt.<sup>37</sup>

Die Berechnung des Gesamtnutzens sieht wie folgt aus:

*Gesamtnutzen*

$$= TNW_{PFT} + TNW_{\text{Applikationszeit}} + TNW_{\text{Zyklus}} + TNW_{\text{Prämedikation}} + TNW_{\text{Alopezie}} \\ + TNW_{\text{Neuropathie}} + TNW_{\text{Fatigue}} + TNW_{\text{Neutropenie}}$$

Der Gesamtnutzenwert wurde jeweils für die Wirkstoffe Docetaxel, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel berechnet. Der Gesamtnutzenwert, auch „relative attractiveness“, dient nochmals der Veranschaulichung der Einschätzung eines bestimmten Chemotherapeutikums durch die Patientin. Bei der Produktentwicklung, z.B. von Nahrungsmitteln oder Elektronikartikeln, kann die Berechnung des Gesamtnutzen schon vor Herstellungsbeginn, also noch in der Planungsphase genutzt werden, um das Produkt in seinen Eigenschaften so zu konzipieren, dass ein möglichst hoher Gesamtnutzen entsteht und somit auch die Kaufbereitschaft für dieses Produkt steigt.<sup>42</sup>

Übertragen auf die Chemotherapeutika, die sich während der Herstellung nicht einfach modifizieren lassen, spiegelt der Gesamtnutzenwert wider, wie gut die Therapie vermutlich von den Patientinnen angenommen wird. In unserem Fall ließ sich somit darstellen, welches Taxan am ehesten den Patientenpräferenzen entspricht.

Auf die Limitationen dieser Berechnung und deren Interpretation gehen wir in der Diskussion näher ein.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Deskriptive Statistik der Studienkohorte

Im Zeitraum von Juli 2014 bis September 2015 wurden 111 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. In insgesamt 8 Fällen wurde die Befragung vorzeitig abgebrochen. In 7 Fällen waren die Patientinnen kognitiv nicht in der Lage die Conjoint-Analyse zu beantworten, da sie das Frageprinzip nicht verstanden und/oder sich nicht von ihrer eigenen Therapie gedanklich distanzieren konnten. Eine Patientin bat um Abbruch der Befragung, da sie generell einer Chemotherapie abgeneigt war und sich deswegen bei der Conjoint-Analyse nicht für eine Antwort entscheiden wollte.

3 Patientinnen wurden im Nachhinein ausgeschlossen, da sie doch nicht den Einschlusskriterien entsprachen.

Die übrigen Frauen beendeten die Befragung komplett, sodass von insgesamt 100 Patientinnen die Daten für die Auswertung verwendet wurden.

Von diesen waren 51 Patientinnen therapeutisch an das Tagestherapiezentrum der Mannheimer Uniklinik angebunden und 49 Patientinnen in Behandlung in der onkologischen Praxis Dr. Fuxius und Dr. Kärcher in Heidelberg. Es wurde keine Patientin von der Studie ausgeschlossen, da ihr der Umgang mit dem PC nicht vertraut war, da in diesen Fällen die Eingabe durch die Promovendin durchgeführt wurde, die Patientinnen lediglich die Informationen auf dem Bildschirm lesen mussten und die Eingabe ihrer Antworten übernommen wurde.

Da sich die folgenden Ergebnisse auf die Studienteilnehmerzahl von 100 beziehen, wird bei der Angabe der Häufigkeiten jeweils auf die Angabe der absoluten Patientenzahlen, bzw. der relativen Häufigkeit verzichtet, wenn sich die Ergebnisse auf die Gesamtkohorte beziehen.

### 3.1.1 Kollektiv - Erkrankungscharakteristika

Der Altersdurchschnitt der Studienteilnehmerinnen betrug 64,4 ( $\pm 10,6$ ) Jahre, wobei die jüngste Patientin 32 Jahre alt war und die älteste Patientin 87 Jahre. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug 55 ( $\pm 10,7$ ) Jahre. Die Erstdiagnose lag im Mittel 10,5 ( $\pm 7,8$ ) Jahre zurück. 29% der Patientinnen hatten bereits bei Diagnosestellung Metastasen, wohingegen bei den übrigen erst nach durchschnittlich 9 ( $\pm 6,5$ ) Jahren erste Metastasen auftraten. 86% der Patientinnen wurden bereits einer operativen Therapie unterzogen, wobei bei 38 Frauen eine Mastektomie durchgeführt wurde. Tabelle 8 beinhaltet eine detaillierte Aufschlüsselung der Krankheitscharakteristika und der Altersverteilung. Eine genaue Auseinandersetzung mit den bereits erhaltenen medikamentösen Therapien folgt in Kapitel 3.1.5.

**Tabelle 8** Erkrankungscharakteristika des Studienkollektivs, n=100

Alter, <i>Mittelwert</i> ± <i>SD</i>	64,4 (±10,6) Jahre
Altersspanne	32 bis 87 Jahre
Alter bei Erstdiagnose, <i>Mittelwert</i> ± <i>SD</i>	55 (±10,7) Jahre
Erkrankungsdauer (Zeit seit Erstdiagnose)	
Durchschnitt ± <i>SD</i>	10,5 (±7,8) Jahre
≤5 Jahre	36%
6-10 Jahre	21%
11-20 Jahre	33%
>20 Jahre	10%
Primär metastasiert	29%
Dauer zwischen Erstdiagnose und sekundärer Metastasierung	
Durchschnitt ± <i>SD</i>	9,2 (±6,9) Jahre
≤5 Jahre	23%
6-10 Jahre	25%
11-20 Jahre	16%
>20 Jahre	7%
Hormonrezeptorpositiv (ER u./o. PR)	80%
Her2/neu positiv	22%
Operative Therapie	86%
BET	45%
Ablatio	38%
Unbekannt	3%
Chemotherapie insgesamt	79%
Neoadjuvante Chemotherapie	9%
Adjuvante Chemotherapie	34%
Palliative Chemotherapie	64%

ER=Östrogenrezeptor, PR= Progesteronrezeptor, BET= Brust erhaltende Therapie

### 3.1.2 Soziale Umstände

70% der Studienteilnehmerinnen lebten in einer festen Partnerschaft oder waren verheiratet. 14% waren bereits verwitwet, weitere 16% lebten alleine. 80% hatten Kinder. Insgesamt waren 26% der Frauen noch maßgeblich an der Versorgung einer anderen Person beteiligt, wobei zu 8% die Kinder angegeben wurden und in 16 % der Ehepartner, die Eltern oder Enkel auf die Pflege und Versorgung durch die Frauen angewiesen waren.

Bei der Frage nach dem höchsten Schulabschluss gaben 37% der Frauen an die Hauptschule, 27% die Realschule und 36% das Abitur absolviert zu haben. Aktuell waren noch 13% der Patientinnen berufstätig, wohingegen 80% bereits in Rente oder Frührente waren. Die übrigen 7% gaben an keiner Erwerbstätigkeit nach zu gehen.

Die Anfahrtsdauer bis zur behandelnden Einrichtung betrug durchschnittlich etwa 26 Minuten. 59% der Patientinnen erreichten ihre Therapieeinrichtung innerhalb von 25 Minuten oder schneller und 41% brauchten länger als 25 Minuten um die Tagesklinik, bzw. die onkologische Praxis zu erreichen.

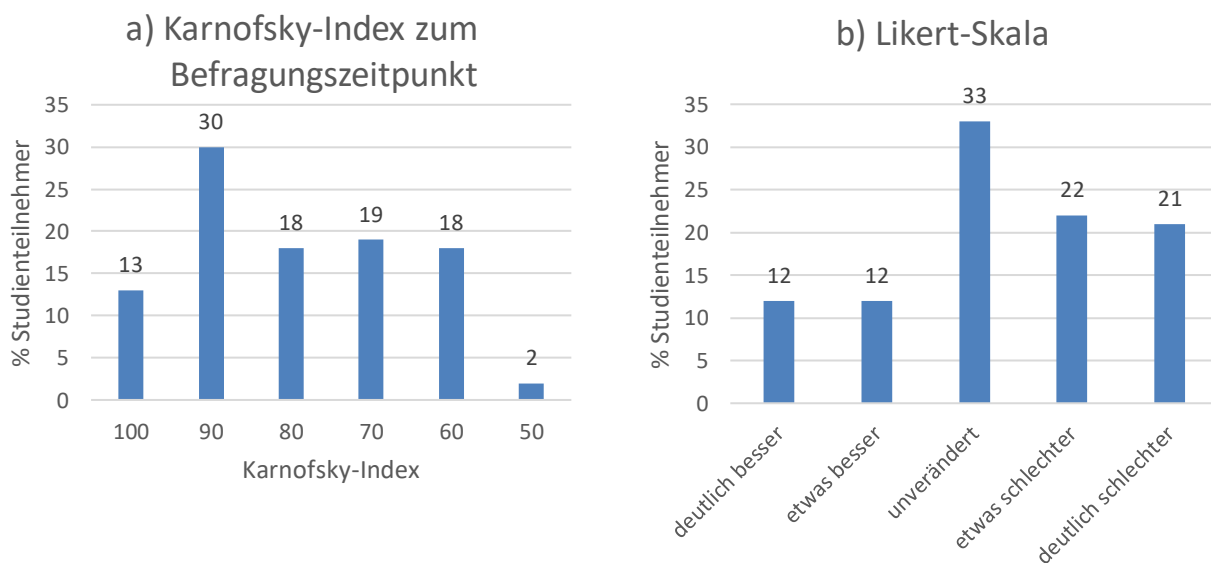
94% der Patientinnen hatten die deutsche Staatsbürgerschaft, die anderen gaben jeweils einmal die kroatische, litauische, österreichische, polnische, serbische und türkische Staatsbürgerschaft an.

**Tabelle 9** Sozioökonomische Merkmale der Studienteilnehmerinnen, n=100

Charakteristika		
<b>Familienstatus</b>		
Mit Partner lebend		70%
Ohne Partner lebend		30%
Alleinstehend		11%
In fester Beziehung		4%
Verheiratet		66%
Getrennt lebend		5%
Verwitwet		14%
<b>Kinder</b>		
Kinder		80%
Keine Kinder		20%
1		24%
2		37%
≥ 3		19%
<b>Verantwortlich für eine andere Person</b>		
Nein		74%
Ja		26%
Kinder		9%
Eltern		6%
Partner		8%
Enkel		1%
Sonstige		2%
<b>Schulabschluss</b>		
Hauptschule/Volksschule		37%
Realschule/Mittlere Reife		27%
Abitur		36%
<b>Berufliche Situation</b>		
Erwerbstätig		13%
Nicht erwerbstätig		87%
Vollzeit-Beschäftigung		5%
Teilzeit-Beschäftigung		5%
Geringfügig beschäftigt		3%
Arbeitslos		7%
Frührente		19%
Rente (regulär)		61%
<b>Anfahrt bis zum Therapiezentrum</b>		
≤25		59%
>25		41%
<b>Staatbürgerschaft</b>		
Deutsch		94%
andere		6%

### 3.1.3 Karnofsky-Index und Allgemeinbefinden

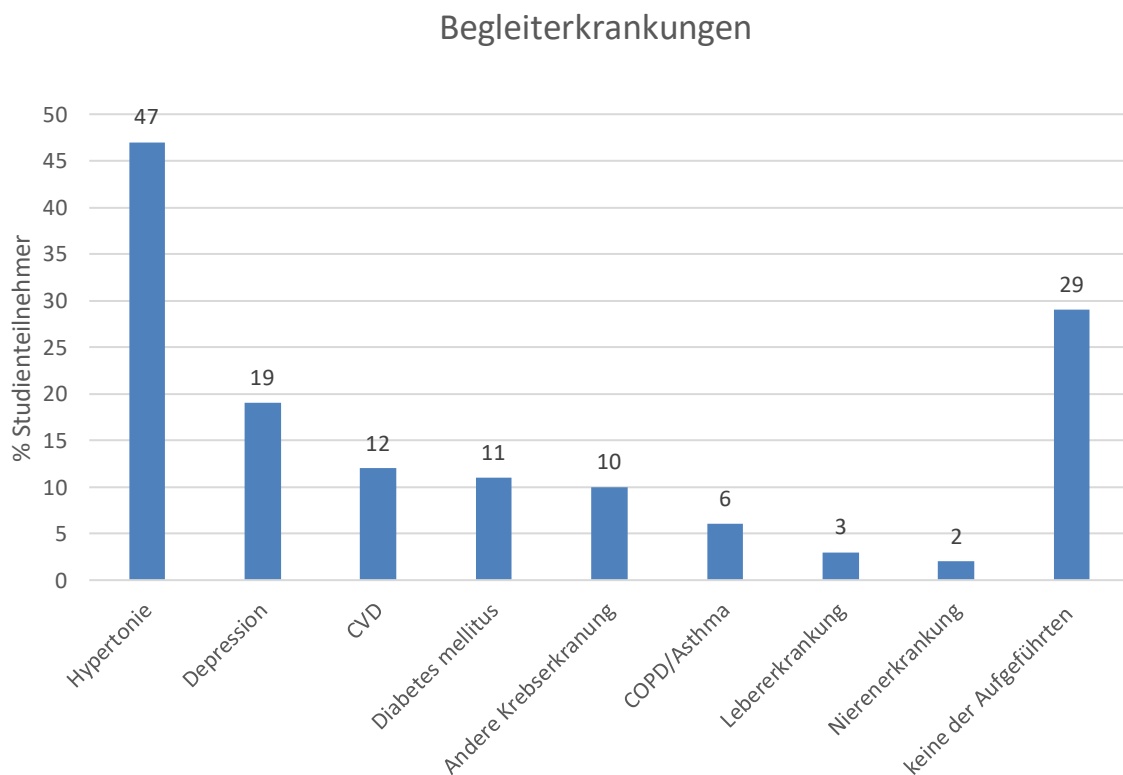
Zur Zeit der Befragung lag der Karnofsky-Index im Mittel bei 80%. Nur bei 2 Patientinnen ergab die Befragung einen Karnofsky-Index von 50%. Alle anderen Patientinnen gaben ein Allgemeinbefinden an, das einem höheren Karnofsky-Index entsprach. Zudem wurden die Patientinnen gebeten, ihr Allgemeinbefinden im Gegensatz zu vor einem Jahr einzuschätzen, welches mit einer Likert-Skala abgefragt wurde (Abbildung 2).



**Abbildung 2** Karnofsky-Index der Studienteilnehmerinnen zum Befragungszeitpunkt (a); Likert-Skala: Heutiges Allgemeinbefinden im Vergleich zum Vorjahr (b)

### 3.1.4 Begleiterkrankungen

47% der Teilnehmerinnen wurden auf Grund einer Hypertonie behandelt und 11% litten an Diabetes mellitus. 12% litten an einer kardiovaskulären Erkrankung, 6% an COPD oder Asthma. 19% der Patientinnen gaben an, an einer behandlungsbedürftigen Depression zu leiden (Abbildung 3). 29% der Frauen hatten, neben der Brustkrebsdiagnose, keine der aufgeführten Begleiterkrankungen.



**Abbildung 3** Begleiterkrankungen der Studienteilnehmerinnen, n=100, CVD=Kardiovaskuläre Erkrankung, COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung



### 3.1.5 Therapieerfahrungen und aktuelle Therapien

64% der Patientinnen gaben an, schon einmal Cortison erhalten zu haben, wovon 66% (n=42) angaben die Einnahme gut, 23% (n=15) mittelmäßig und 11% (n=7) die Einnahme schlecht vertragen zu haben, sodass bei 2 Patientinnen das Medikament sogar abgesetzt werden musste.

79% gaben an, in der Vergangenheit oder aktuell eine Chemotherapie erhalten zu haben, wobei 43% der Patientinnen auch zum Befragungszeitpunkt eine Chemotherapie erhielten. 46% (n=36) der Frauen gaben an, dass sie die Chemotherapie insgesamt „gut“ vertragen hätten, 32% (n=25) bewerteten die Verträglichkeit mit „mittelmäßig“ und 23% (n=18) gaben an, die Therapie insgesamt „schlecht“ vertragen zu haben. Bei Letzteren musste die Chemotherapie in zwei Fällen vorzeitig beendet werden. 16,5% (n=13) der Studienteilnehmerinnen mussten auf Grund von Nebenwirkungen stationär behandelt werden.

Alopezie wurden unter den Frauen mit Chemotherapie in der Vorgeschichte zu 78% (n=62) als die häufigste Nebenwirkung angegeben, gefolgt von Fatigue-Syndrom, unter dem 58% (n=46) während der Chemotherapie litten. Empfindungsstörungen und Gliederschmerzen traten bei 49% (n=39) bzw. 44% (n=35) der Patientinnen auf. Jeweils 19% (n=15) bekamen durch die Chemotherapie schwere Blutbildveränderungen oder eine motorische Neuropathie mit Bewegungsstörungen. 9% (n=7) erfuhren während ihrer Chemotherapie keine der aufgeführten Nebenwirkungen.

73% (n=58) gaben an, dass die Chemotherapie wie geplant verabreicht wurde. Bei den übrigen 27% (n=21) war eine Änderung im Therapieprotokoll notwendig.

Die Tabellen 10 und 11 zeigen eine ausführliche Auflistung der bereits erhaltenen Therapien und deren subjektive Verträglichkeit.

Insgesamt hatten 52% der Patientinnen schon einmal ein Taxan bekommen.

**Tabelle 10** Vortherapie mit Cortison und Zytostatika und deren Verträglichkeit sowie Nebenwirkungen unter der Chemotherapie, n=100

---

<b>Cortison</b>	
Insgesamt	64%
Verträglichkeit:	
Gut	65,5% (n=42)
Mittelmäßig	23,4% (n=15)
Schlecht	10,9% (n=7)

---

<b>Chemotherapie</b>	
Insgesamt	79%
Verträglichkeit:	
Gut	45,6% (n=36)
Mittelmäßig	31,6% (n=25)
Schlecht	22,8% (n=18)
Stationäre Behandlung auf Grund von Nebenwirkungen	16,5% (n=13)

---

<b>Nebenwirkung unter Chemotherapie</b>	
Bewegungsstörungen	19% (n=15)
Empfindungsstörungen	49,4% (n=39)
Fatigue-Syndrom	58,2% (n=46)
Schwere Blutbildveränderungen	19% (n=15)
Alopezie	78,5% (n=62)
Knochen-, Muskel-, Gelenkschmerzen	44,3% (n=35)
Keine der genannten Nebenwirkungen	8,9% (n=7)

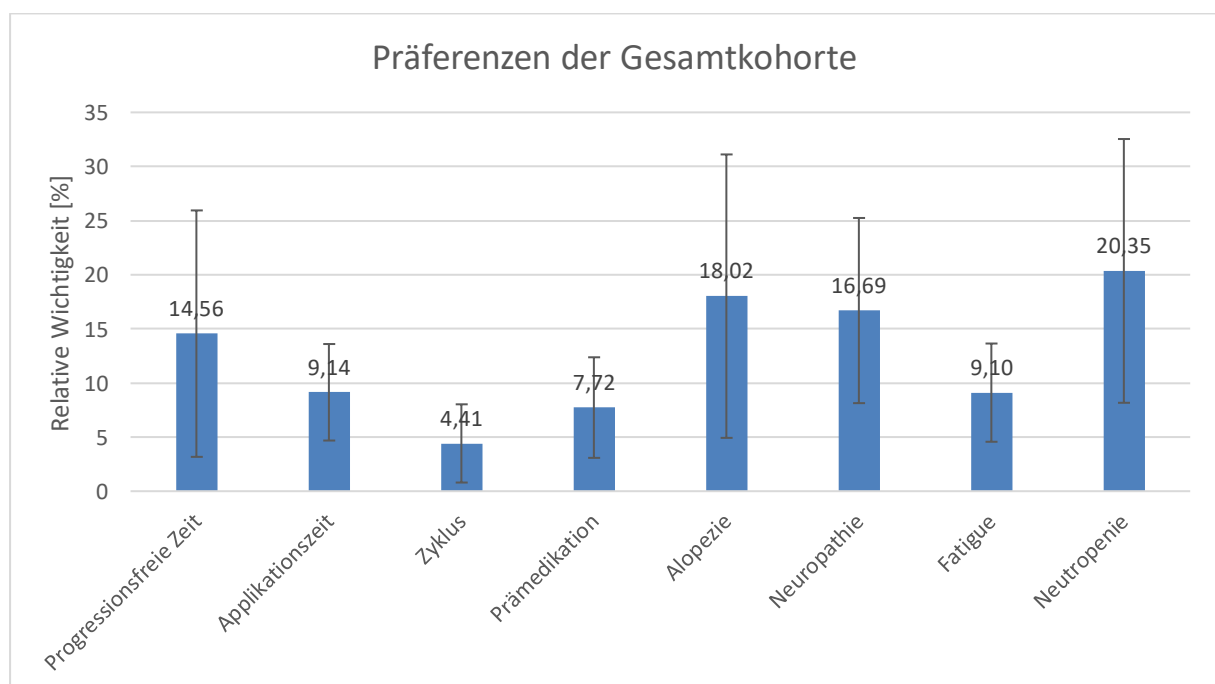
**Tabelle 11** Verabreichte onkologische Therapien, n=100

	adjuvant	palliativ	aktuell	
Chemotherapie	34	64	42	
	Docetaxel	11	11	4
Taxane	Paclitaxel	2	18	5
	Nab-Paclitaxel	2	15	9
Anthrazyklin	28	9	2	
Cyclophosphamid	32	9	1	
Capezitabin	1	20	12	
Navelbine	1	15	5	
5-FU	14	1	1	
MTX	6	1	-	
Andere	-	9	4	
Antihormonelle Therapie	54	60	51	
Ein Präparat	34	32	-	
>1 Präparat	18	29	-	
>3 Präparate	2	9	-	
Her2-Rezeptor-Antikörper	-	30	27	
Bevacizumab	-	15	8	
Antiresorptive Therapie	-	22	68	

## 3.2 Ergebnisse der Choice-based Conjoint-Analyse

### 3.2.1 Präferenzen der gesamten Studienkohorte

Mit Hilfe der Software berechneten wir die relativen Wichtigkeiten (RIS) in der gesamten Studienkohorte (Abbildung 4). Dabei stellten wir fest, dass eine geringe Neutropenierate (RIS=20,35) von den Patientinnen als insgesamt wichtigster Punkt bei der Auswahl einer Chemotherapie angesehen wurde, gefolgt von einer möglichst geringen Wahrscheinlichkeit für einen Haarverlust (RIS=18,02) und für schwere Nervenschädigungen (RIS=16,69). Als viertwichtigsten Faktor ermittelten wir die progressionsfreie Zeit (RIS=14,56). Applikationszeit (RIS=9,14), Fatigue (RIS=9,1) und Prämedikation (RIS=7,72) nahmen nur eine untergeordnete Rolle bei der Therapiewahl ein. Ob die Patientinnen wöchentlich oder 3-wöchentlich zur Therapie erscheinen mussten (Zyklus), zeigte sich als unwichtigste Eigenschaft (RIS=4,41).



**Abbildung 4** Relative Wichtigkeiten in der gesamten Studienkohorte (n=100)

Eine detaillierte Ausgabe der Ergebnisse inklusive der Teilnutzenwerte zeigt Tabelle 12. Aus dieser ist auch ersichtlich, dass die Teilnutzenwerte der einzelnen Ausprägungen sich in einer nachvollziehbaren Reihenfolge, je nach Abstufung der Ausprägungen, aufgliedern. So ist der Teilnutzenwert einer 30-minütigen Infusion z.B. höher als der einer 90- oder 180-minütigen Infusion oder der Teilnutzenwert der

30%igen Alopezie-Wahrscheinlichkeit größer als derjenige für 100%ige Alopezie. Lediglich bei der Fatigue hat die 20%ige Ausprägung einen kleineren Teilnutzenwert als die 30%ige Ausprägung (TNW= -13,5 vs. TNW= -13,0). Demnach hat der 10%ige Unterschied für das Auftreten eines schweren Fatigue-Syndroms im Kontext mit den anderen Eigenschaften keine hohe Wertigkeit für die Patientinnen gehabt.

In Bezug auf die Applikationsart und -dauer ist zu erwähnen, dass eine 180-minütige Infusion den geringsten Teilnutzenwert aufwies und den höchsten eine 30-minütige Infusion (TNW= -25,0 vs. TNW=16,1). Die Einnahme einer Tablette zu Hause hatte dagegen einen geringeren Teilnutzenwert als eine 30-minütige Infusion (TNW=6,2 vs. TNW=16,1).

Wird im Folgenden erwähnt, dass ein höherer oder größerer RIS für eine Nebenwirkung vorliegt, so ist damit gemeint, dass den Patientinnen für diese Nebenwirkung eine niedrige Auftretenswahrscheinlichkeit wichtiger ist als in der jeweiligen Vergleichsgruppe. Dieses gilt ebenfalls für die progressionsfreie Zeit; je höher der RIS, desto wichtiger ist es den Patientinnen, dass die Therapie das Tumorwachstum möglichst lange aufhält.

Insgesamt machten die Nebenwirkungen 65,2% an der Therapieauswahl aus. Applikationszeit, Zyklus und Prämedikation trugen nur zu 21,1% zu der Entscheidung bei.

Es lässt sich somit folgende Reihenfolge der Präferenzen der Gesamtkohorte erstellen:

1. Neutropenie
2. Alopezie
3. Neuropathie
4. Progressionsfreie Zeit
5. Applikationszeit
6. Fatigue
7. Prämedikation
8. Zyklusintervall

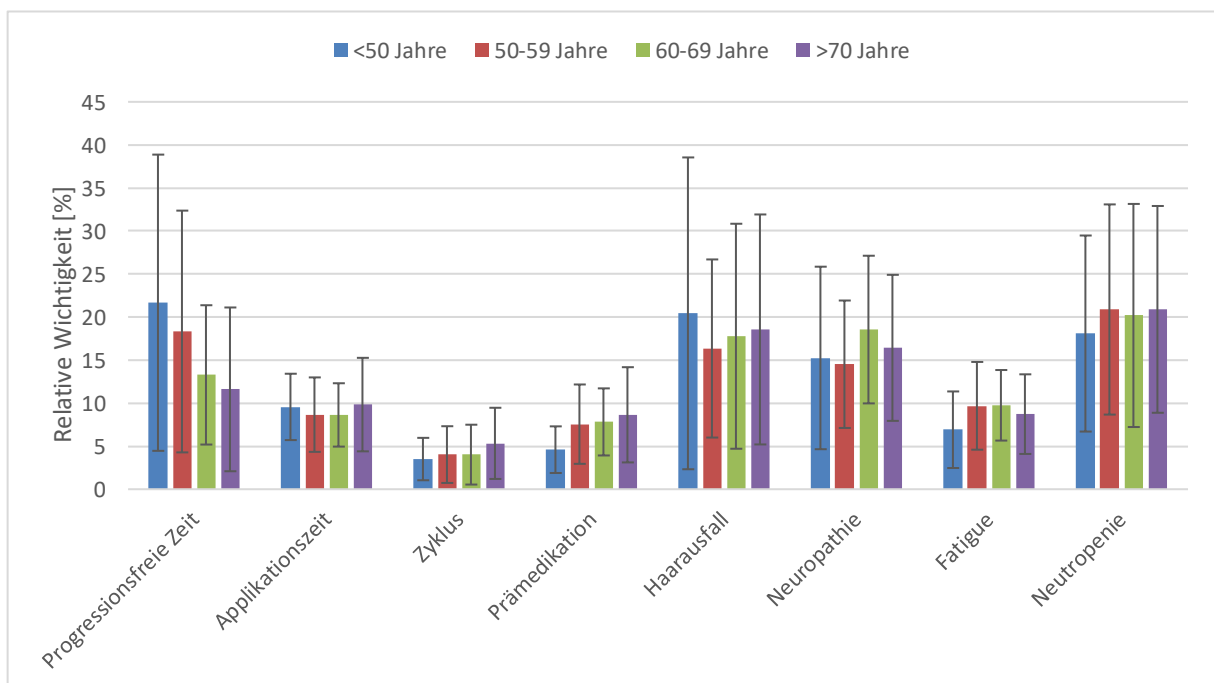
**Tabelle 12** Gesamtergebnisse der Conjoint-Analyse

Eigenschaften und Level	Teilnutzenwerte (zero centered)	Spannweite	RIS der Eigenschaften
<b>Progressionsfreie Zeit</b>			<b>14,56</b>
9 Monate	-11,94	105,48	
13 Monate	58,71		
7,5 Monate	-46,77		
<b>Applikation</b>			<b>9,14</b>
Infusion 30 Min.	16,10	41,06	
Infusion 60 Min.	2,64		
Infusion 180 Min.	-24,96		
Einnahme einer Tablette zu Hause.	6,22		
<b>Zyklus</b>			<b>4,41</b>
3 wöchentlich	8,34	16,68	
wöchentlich	-8,34		
<b>Prämedikation</b>			<b>7,72</b>
Mit Cortison	-23,13	41,17	
Ohne Cortison	5,10		
Nicht erforderlich	18,04		
<b>Alopezie</b>			<b>18,02</b>
100%	-61,35	121,86	
30%	0,85		
0%	60,51		
<b>Schwere Nervenschädigung</b>			<b>16,69</b>
30%	-47,00	118,8	
25%	-24,79		
5%	71,80		
<b>Fatigue</b>			<b>9,10</b>
30%	-12,99	39,97	
20%	-13,49		
5%	26,48		
<b>Neutropenie</b>			<b>20,35</b>
90%	-84,02	156,26	
60%	11,78		
30%	72,24		

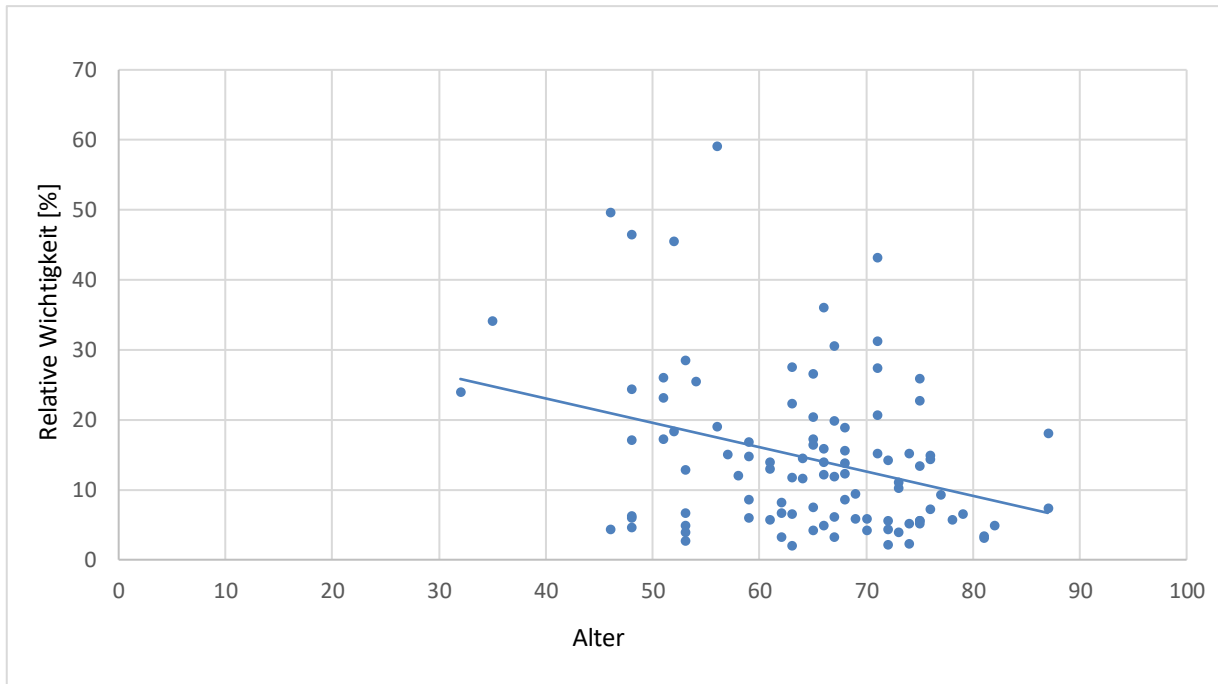
### 3.2.2 Präferenzen in Abhängigkeit vom Alter

Beim Vergleich der Präferenzen in Abhängigkeit vom Lebensalter fiel auf, dass die progressionsfreie Zeit eine umso geringere Wichtigkeit einnimmt, je älter die Patientin ist. Mit einem p-Wert von 0,051 in der ANOVA-Analyse war dieses Ergebnis nicht signifikant, dennoch lässt sich dieser Trend in der graphischen Darstellung der Ergebnisse erkennen (RIS=21,7 vs. RIS=18,3 vs. RIS=13,3 vs. RIS=11,6;  $p=0,051$ ; Abbildung 5).

Die im Anschluss durchgeführte Regressionsanalyse ergab ein korrigiertes R-Quadrat von 0,095, welches für eine kleine, aber dennoch vorhandene, Effektstärke spricht und damit den Einfluss des Alters auf die Wichtigkeit der Progressionsfreien Zeit statistisch beweist ( $b = -0,348$ ;  $b_0 = 36,95$ ;  $p = 0,001$ ; Abbildung 6). Darüber hinaus ist zu erkennen, dass das Zyklusintervall und die Prämedikation im höheren Alter zunehmend wichtiger werden, wenn auch insgesamt auf einem niedrigen Niveau. Geht es hingegen um die schwerwiegenden Nebenwirkungen der Chemotherapie, so ist kein Trend in der Präferenzbildung zu erkennen. Alopecie nimmt unter den Patientinnen unter 50 Jahre den zweithöchsten Stellenwert ein. Mit einem RIS von 20,4 liegt die Wichtigkeit somit deutlich über den RIS der anderen Altersgruppen.



**Abbildung 5** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit vom Alter



**Abbildung 6** Regressionsanalyse: Relative Wichtigkeit der progressionsfreien Zeit in Abhängigkeit vom Alter,  $b=-0,348$ ;  $b_0=36,95$ ;  $p=0,001$

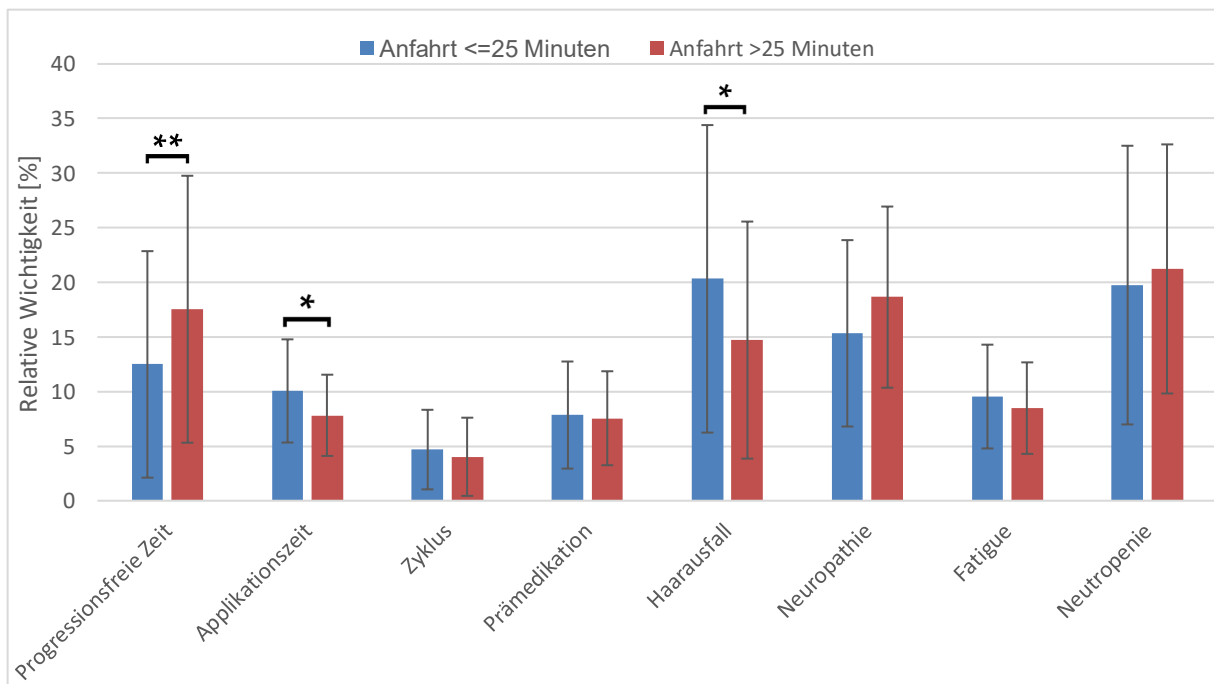


### 3.2.3 Präferenzen in Abhängigkeit von der Anfahrtsdauer

Patientinnen mit einer Anfahrtszeit  $\leq 25$  Minuten zeigen im Vergleich gegenüber Patientinnen mit einer Anfahrtszeit über 25 Minuten einen signifikanten Unterschied bezogen auf die Wichtigkeit der progressionsfreien Zeit (RIS=12,5 vs. RIS=17,5;  $p=0,008$ ; Abbildung 7). Auch bei Betrachtung der Applikationszeit lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen (RIS=10,1 vs. RIS=7,8;  $p=0,013$ ). So ist es jenen Patientinnen, die eine längere Anfahrt haben, unwichtiger wie lange die Applikation des Medikaments dauert.

Zuletzt zeigte sich noch ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Haarverlust (RIS=20,3 vs. RIS=14,7;  $p=0,049$ ). Patientinnen mit einem längeren Anfahrtsweg sind demnach eher bereit einen Haarverlust in Kauf zu nehmen.

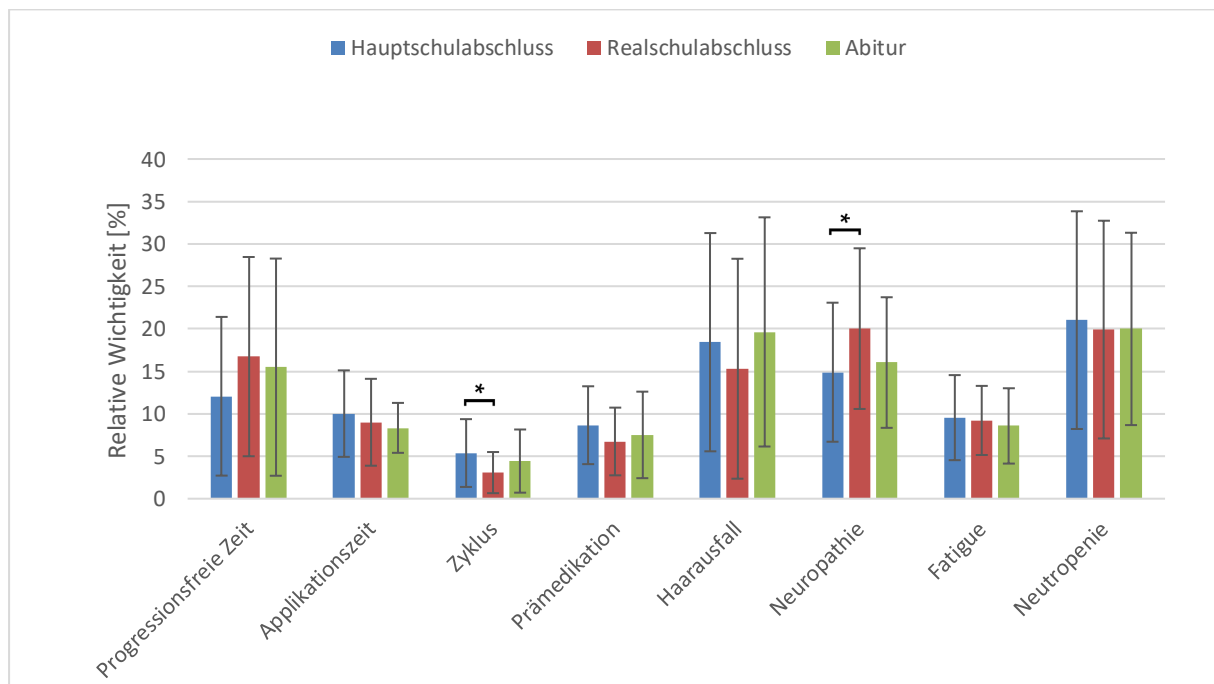
Alter und Anfahrtszeit waren voneinander unabhängige Parameter.



**Abbildung 7** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Anfahrtsdauer, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$

### 3.2.4 Präferenzen in Abhängigkeit vom Schulabschluss

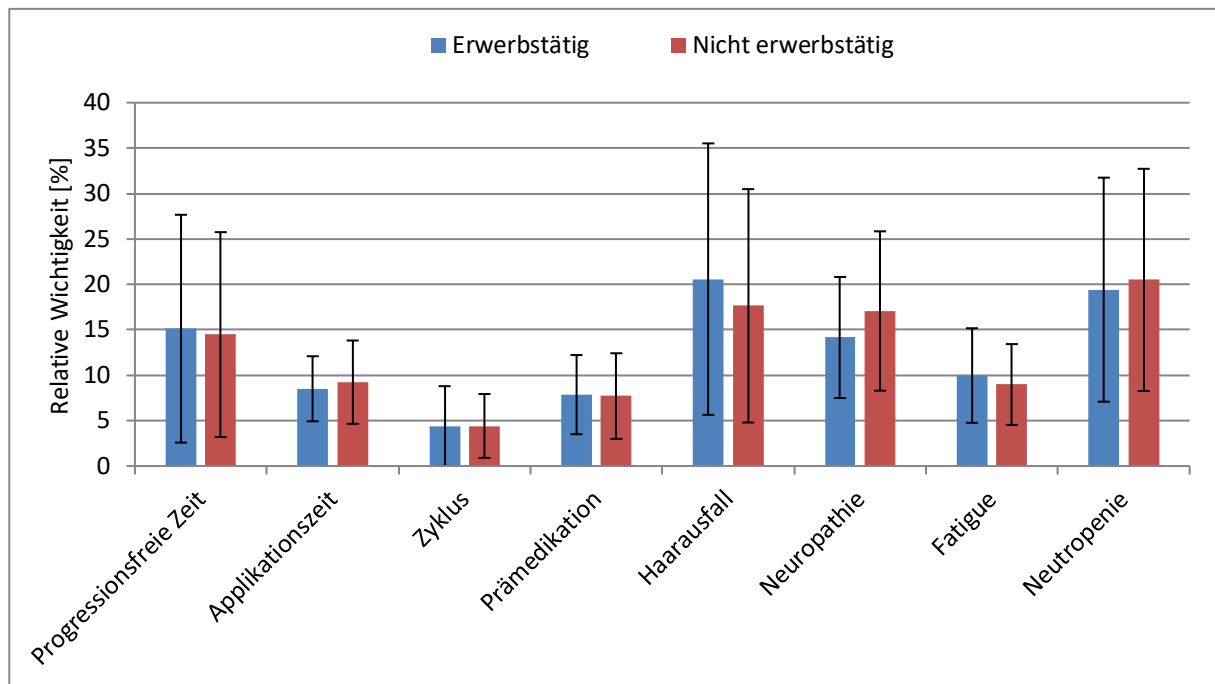
Bei Betrachtung der Unterschiede der RIS bezogen auf den Schulabschluss fiel auf, dass in den vier Kategorien, die in der Gesamtheit die unwichtigsten Eigenschaften darstellen (Applikationszeit, Zyklusintervall, Prämedikation und Fatigue), die RIS-Werte der Patientinnen mit dem niedrigsten Bildungsstand jeweils die höchsten Werte aufwiesen. Signifikant ist dieser Zusammenhang allerdings nur für den Vergleich der Haupt- und Realschulabsolventen bezogen auf die Variable Zyklusintervall (RIS=5,4 vs. RIS=3,1;  $p=0,041$ ). Ebenfalls zwischen Haupt- und Realschulabsolventen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die RIS der Neuropathie (RIS=14,9 vs. RIS=20,03;  $p=0,045$ ).



**Abbildung 8** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit vom Schulabschluss, \*  $p \leq 0,05$

### 3.2.5 Präferenzen in Abhängigkeit von der Erwerbstätigkeit

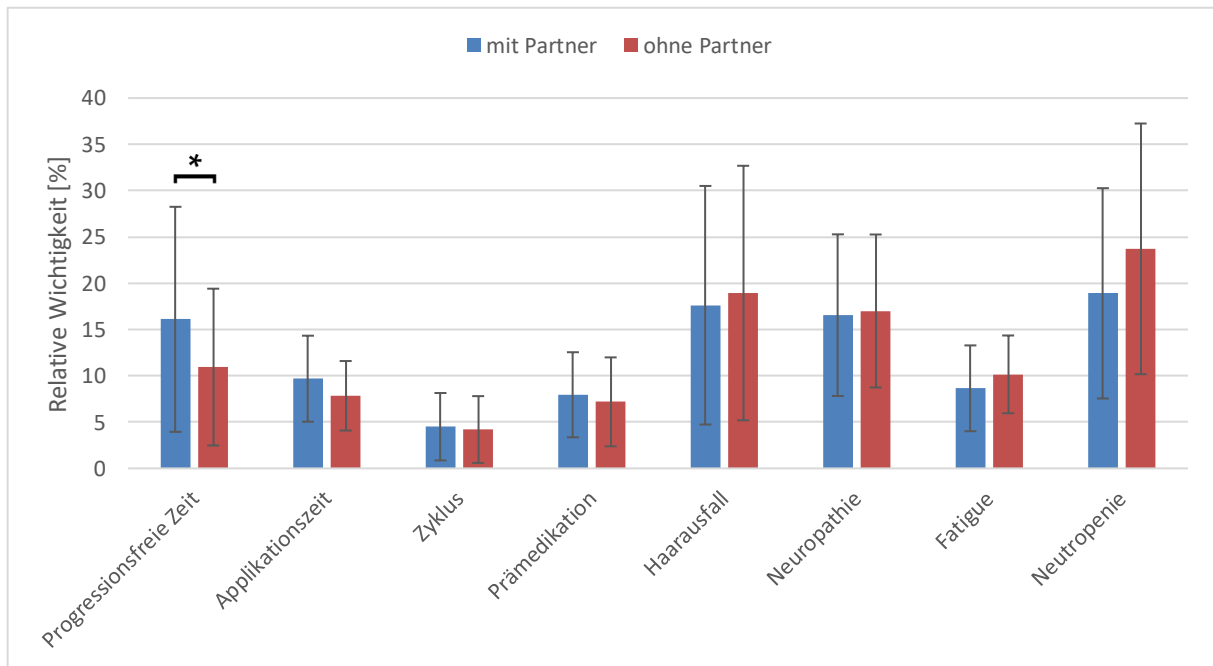
Beim Vergleich der Patientinnen mit und ohne Erwerbstätigkeit konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Erwerbstätige zeigten einen etwas höheren RIS für die Eigenschaft Alopezie (RIS=20,6 vs. RIS=17,6), dafür war der durchschnittliche RIS in der Kategorie Neuropathie kleiner (RIS=14,2 vs. RIS=17,1; Abbildung 9).



**Abbildung 9** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erwerbstätigkeit

### 3.2.6 Präferenzen in Abhängigkeit vom Beziehungsstatus

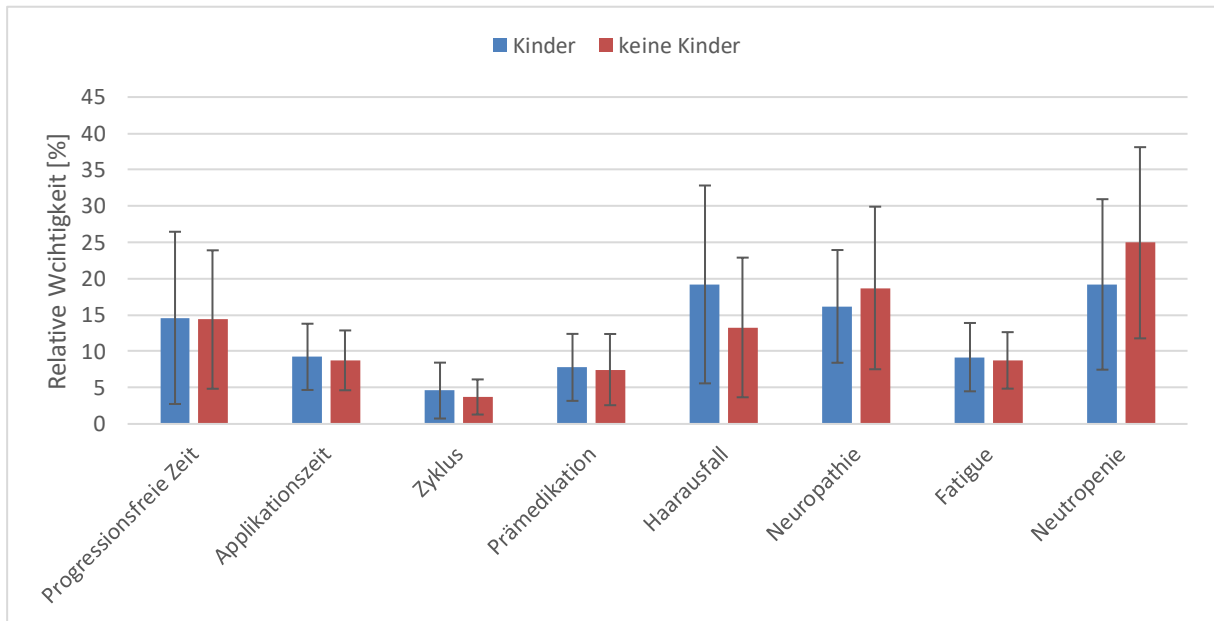
Patientinnen, die in einer Partnerschaft lebten, zeigten signifikant höhere RIS für die progressionsfreie Zeit, als Patientinnen, die ohne Partner lebten (RIS=16,1 vs. RIS=10,9;  $p=0,029$ , Abbildung 10). Für alle Nebenwirkungen zeigten Patientinnen, die in einer Beziehung lebten niedrigere RIS als alleinstehende Patientinnen. Signifikant ist dieser Zusammenhang jedoch nicht.



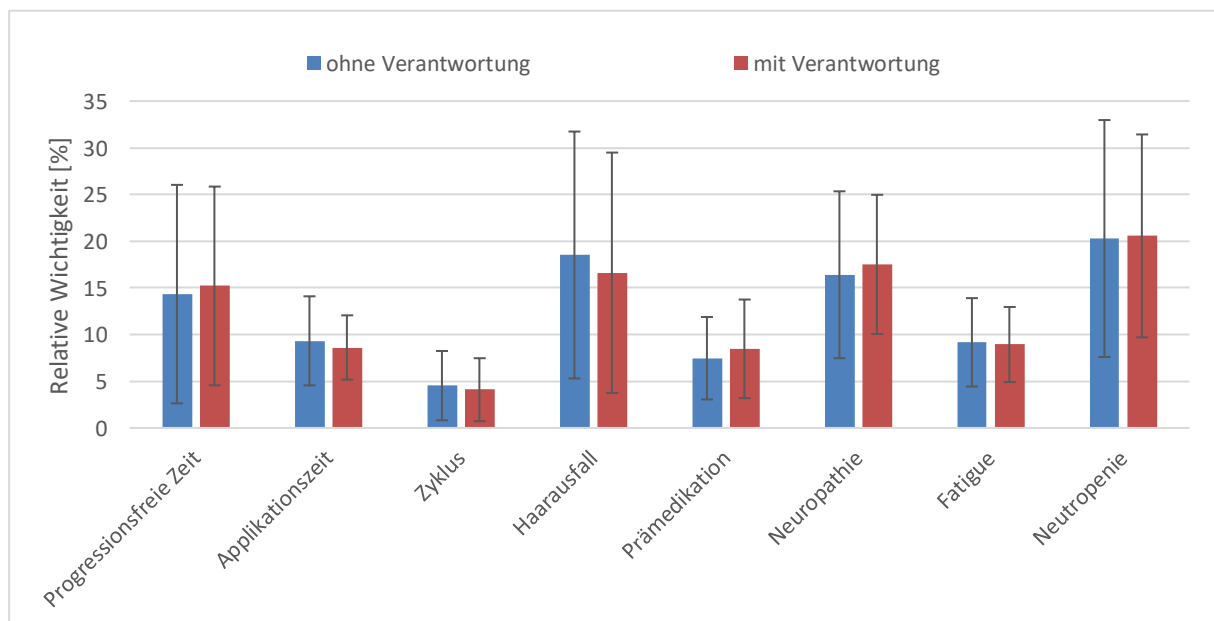
**Abbildung 10** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Lebenssituation mit und ohne Partner, \*  $p \leq 0,05$

### 3.2.7 Präferenzen in Abhängigkeit von Kindern und der Verantwortung für eine andere Person

Patientinnen mit und ohne Kinder zeigten im Vergleich keine signifikanten Unterschiede in ihrer Präferenzbildung (Abbildung 11). Gleiches galt im Vergleich jener Patientinnen, die für Pflege einer anderen Person verantwortlich waren, mit jenen, die sich um keine andere Person kümmern mussten (Abbildung 12).



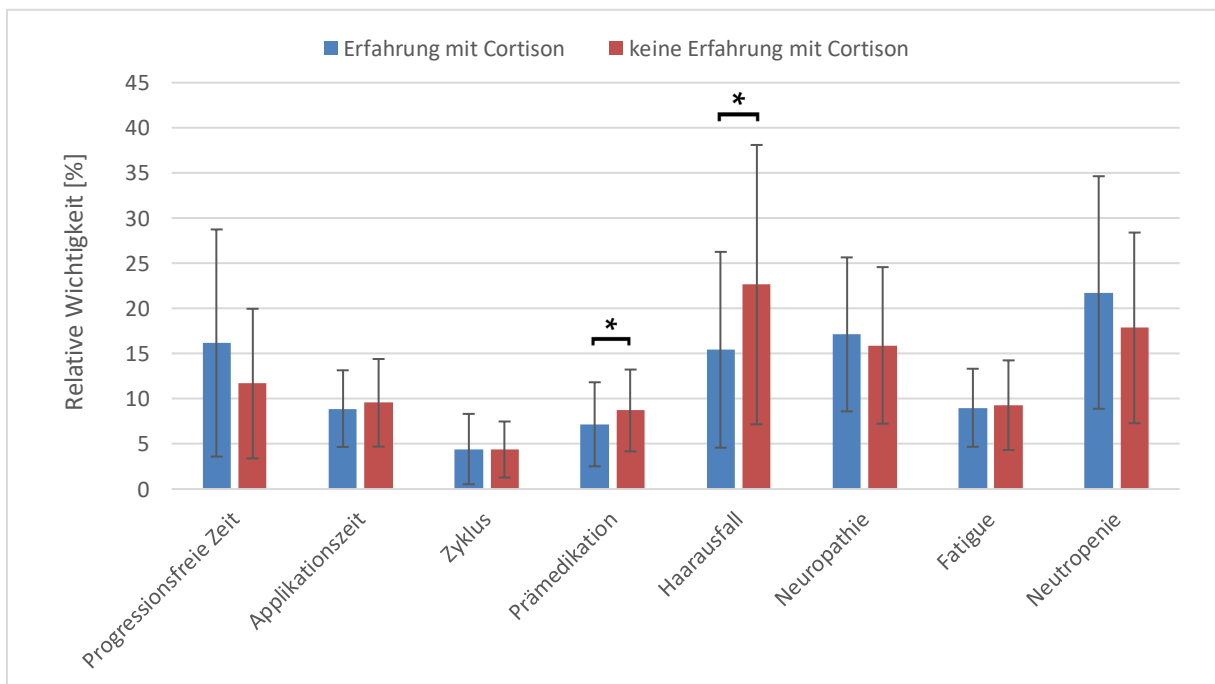
**Abbildung 11** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Kindern



**Abbildung 12** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Verantwortlichkeit für eine andere Person

### 3.2.8 Präferenzen in Abhängigkeit von einer vorherigen Cortisontherapie

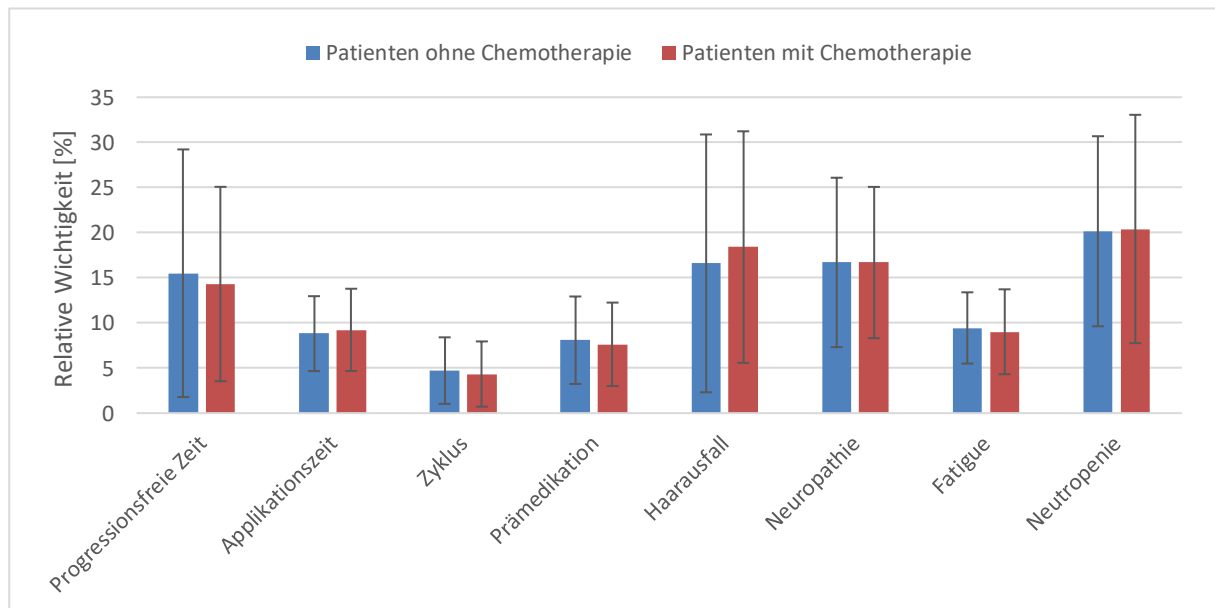
Patientinnen, die schon einmal eine Therapie mit Cortison bekommen hatten, zeigten im Durchschnitt geringere RIS bezogen auf die Prämedikation als Patientinnen, die noch keine Erfahrung mit einer Glukokortikoidtherapie hatten (RIS=7,2 vs. RIS=8,7;  $p=0,043$ ). In Bezug auf die relative Wichtigkeit der Ausprägung Alopezie zeigten Patientinnen mit Erfahrung in der Cortisoneinnahme deutlich geringere RIS-Werte (RIS=22,6 vs. RIS=15,4;  $p=0,030$ ; Abbildung 13).



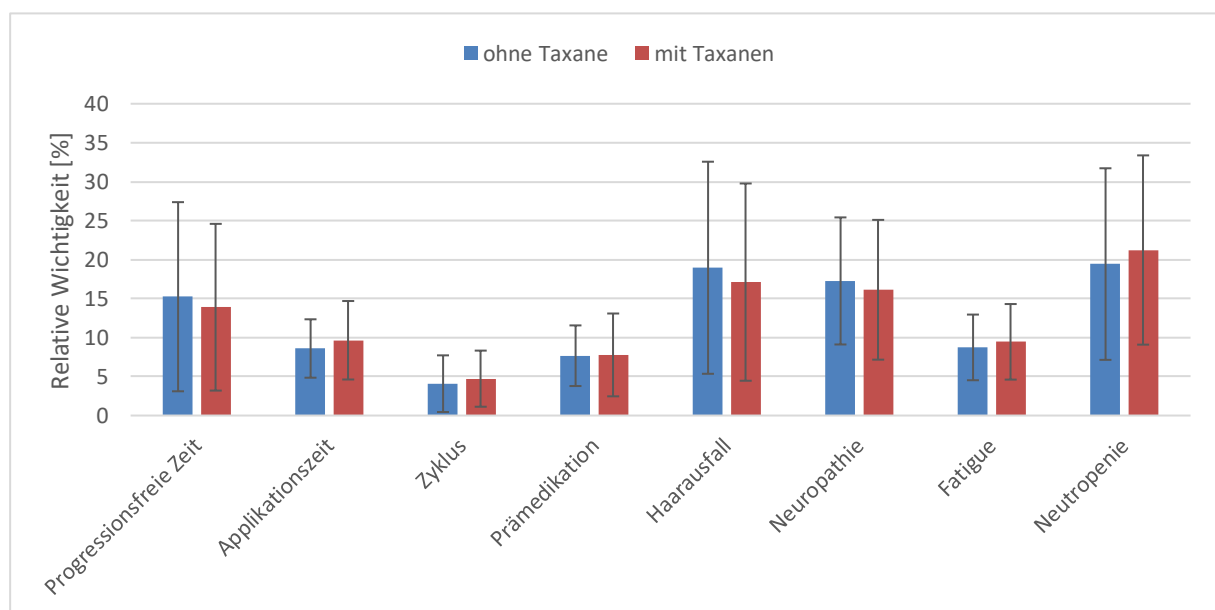
**Abbildung 13** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Therapie mit Cortison, \*  $p \leq 0,05$

### 3.2.9 Präferenzen in Abhängigkeit von der Behandlung mit einer Chemotherapie

Beim Vergleich der Mittelwerte der RIS aller Patientinnen mit Chemotherapieerfahrung gegenüber jenen, die noch nie eine Chemotherapie erhalten hatten, fanden sich in der Verteilung der relativen Wichtigkeiten kaum Unterschiede (Abbildung 14). Gleiches galt für den direkten Vergleich zwischen den Patientinnen, die schon einmal ein Taxan bekommen hatten, gegenüber jenen, die keine Erfahrung mit einer taxanhaltigen Chemotherapie gemacht hatten (Abbildung 15).



**Abbildung 14** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von einer vorherigen Chemotherapie

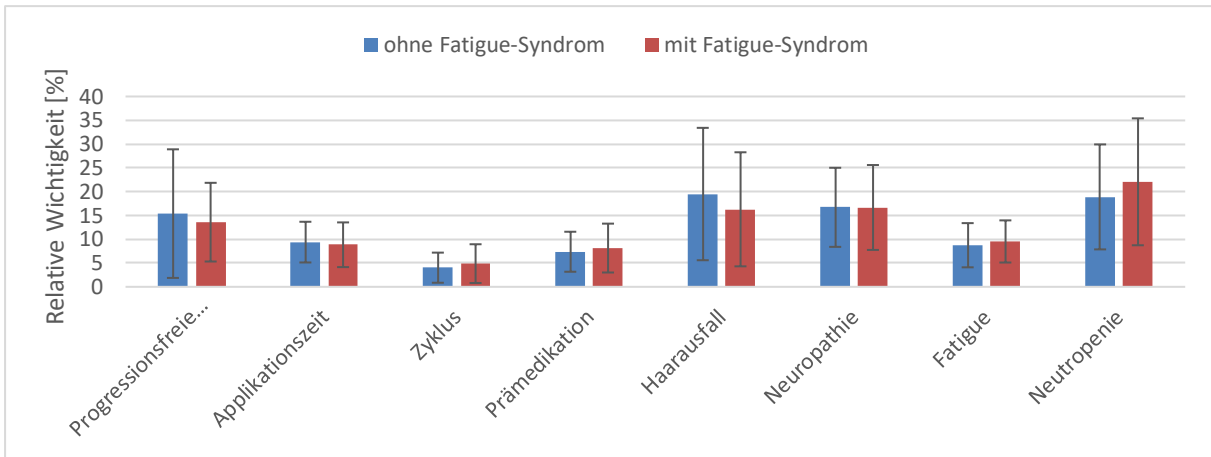


**Abbildung 15** Vergleich der relativen Wichtigkeiten zwischen den Patientinnen mit und ohne taxanhaltiger Chemotherapie in der Vergangenheit

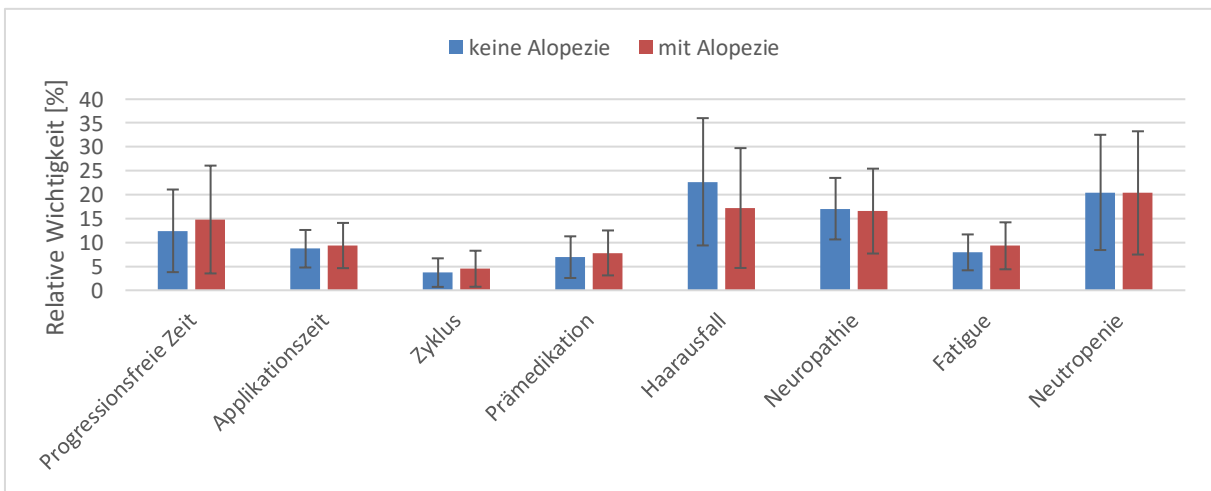
### 3.2.10 Präferenzen nach Erfahrungen mit Nebenwirkungen

Um herauszufinden, welchen Einfluss die Erfahrung mit Nebenwirkungen unter einer Chemotherapie auf die Präferenzbildung hatte, erhoben wir in der Befragung, welche Nebenwirkungen die Patientinnen schon einmal gehabt hatten. Die erhobenen Nebenwirkungen waren motorische Neuropathie, sensorische Neuropathie, Fatigue-Syndrom, schwere Blutbildveränderungen, Haarausfall sowie Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen. Daraufhin verglichen wir die RIS-Werte der Frauen, die Erfahrung mit einer entsprechenden Nebenwirkung gemacht hatten, mit den RIS-Werten des restlichen Kollektivs (Abbildung 16-22). Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede der RIS in Bezug auf die Prämedikation bei Patientinnen, die zuvor eine sensorische Neuropathie erlitten hatten, gegenüber jenen, die diese Nebenwirkung noch nicht erfahren hatten (RIS=6,4 vs. RIS=8,9;  $p=0,033$ ). Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied der RIS für das Auftreten einer Fatigue im Vergleich der Patientengruppen mit bzw. ohne motorische Neuropathie (RIS=11,2 vs. RIS=8,5;  $p=0,041$ ). Auch Patientinnen, die zuvor schwere Blutbildveränderungen erleiden mussten, hatten signifikant höhere RIS für die Eigenschaft Fatigue als die Vergleichsgruppe (RIS=11,2 vs. RIS= 8,7;  $p=0,043$ ). Signifikant höhere RIS für die Eigenschaft Fatigue ermittelten wir bei Patientinnen, die auf Grund von Nebenwirkungen durch eine Chemotherapie stationär in Behandlung waren (RIS=11,4 vs. RIS=8,5;  $p=0,041$ ). Darüber hinaus war zu erkennen, dass in der Gruppe der Patientinnen, die bisher ihre Haare nicht verloren hatten, die Eigenschaft Alopezie mit einem RIS-Wert von 22,7 die höchste Priorität hatte. Keine andere untersuchte Subgruppe zeigte einen höheren RIS-Wert für die Eigenschaft Alopezie. Signifikant war das Ergebnis gegenüber Patientinnen, die schon einmal die Erfahrung des Haarverlustes erlebt hatten, allerdings nicht (RIS=22,7 vs. RIS=17,2;  $p=0,118$ ).

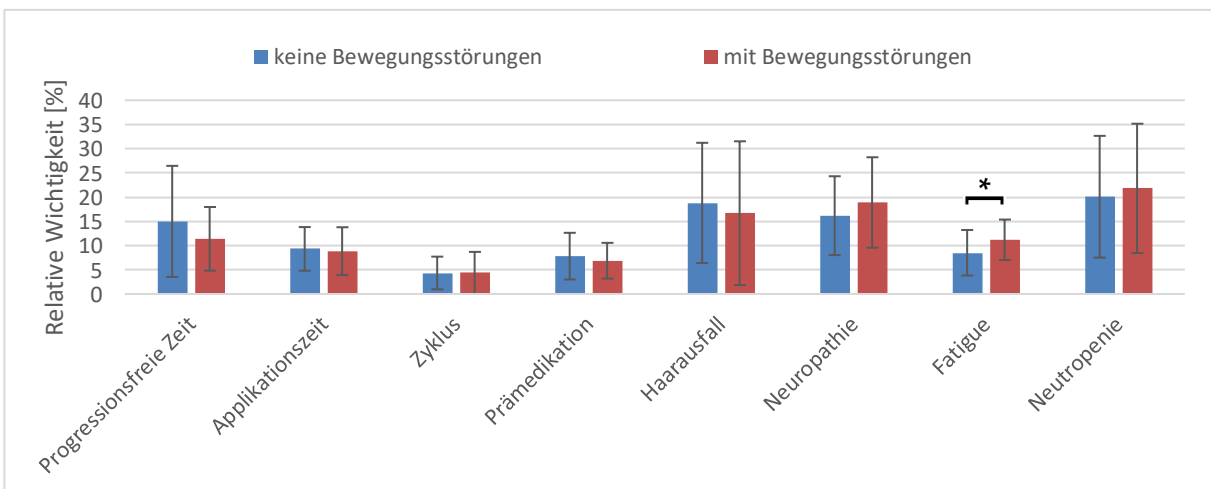




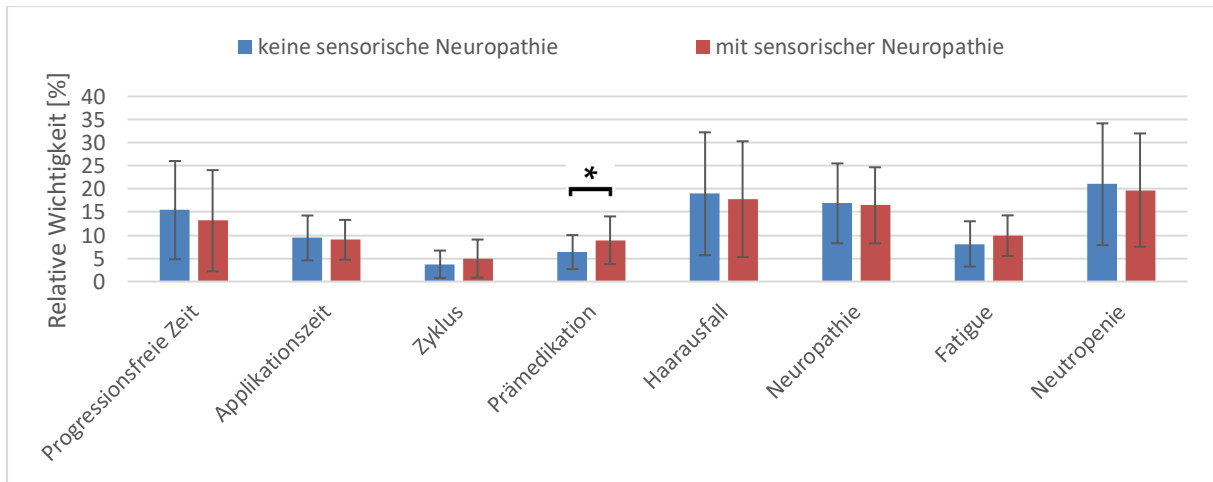
**Abbildung 16** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit einem Fatigue-Syndrom unter der Chemotherapie



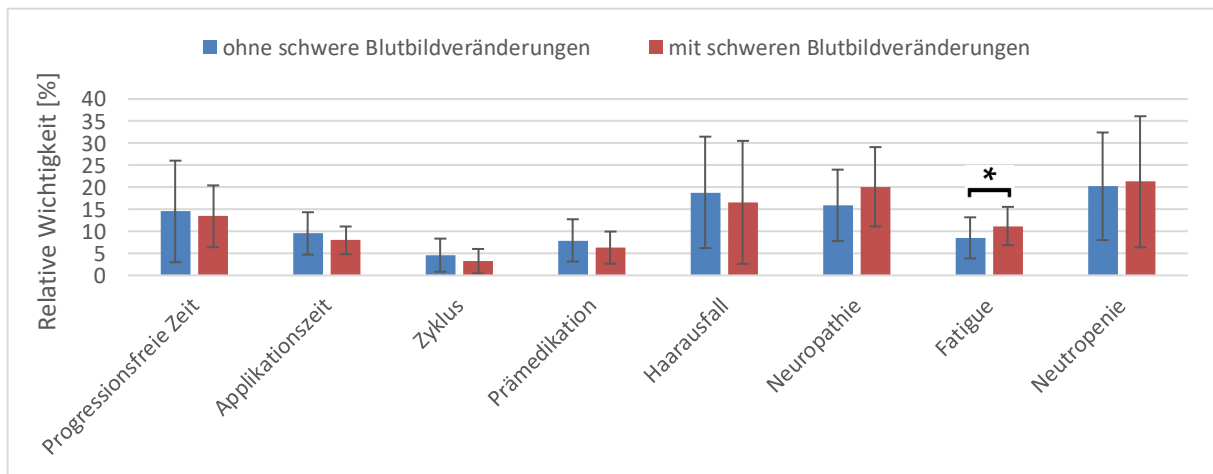
**Abbildung 17** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit Alopezie unter der Chemotherapie



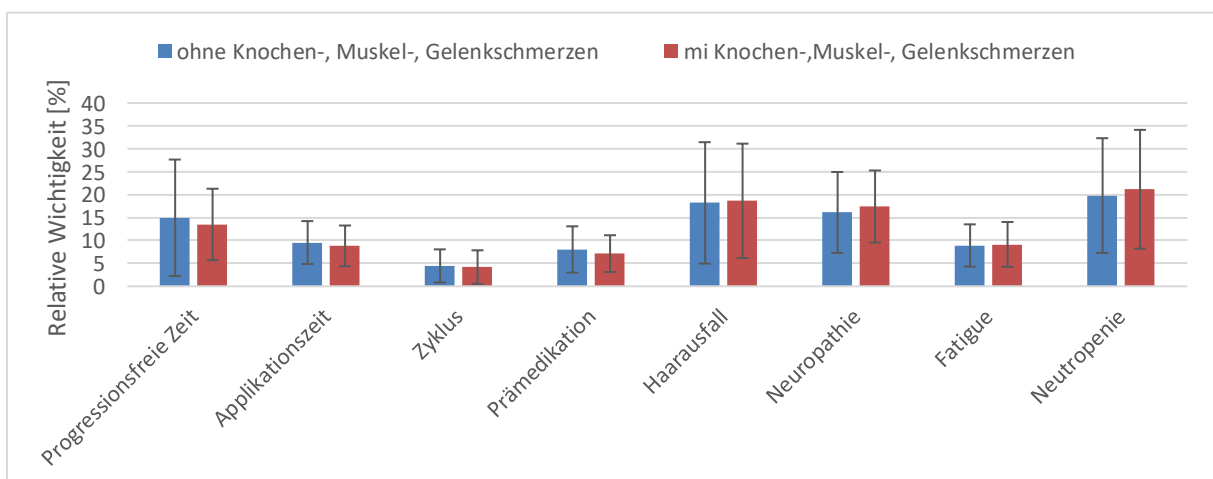
**Abbildung 18** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit Bewegungsstörungen unter der Chemotherapie, \*  $p < 0,05$



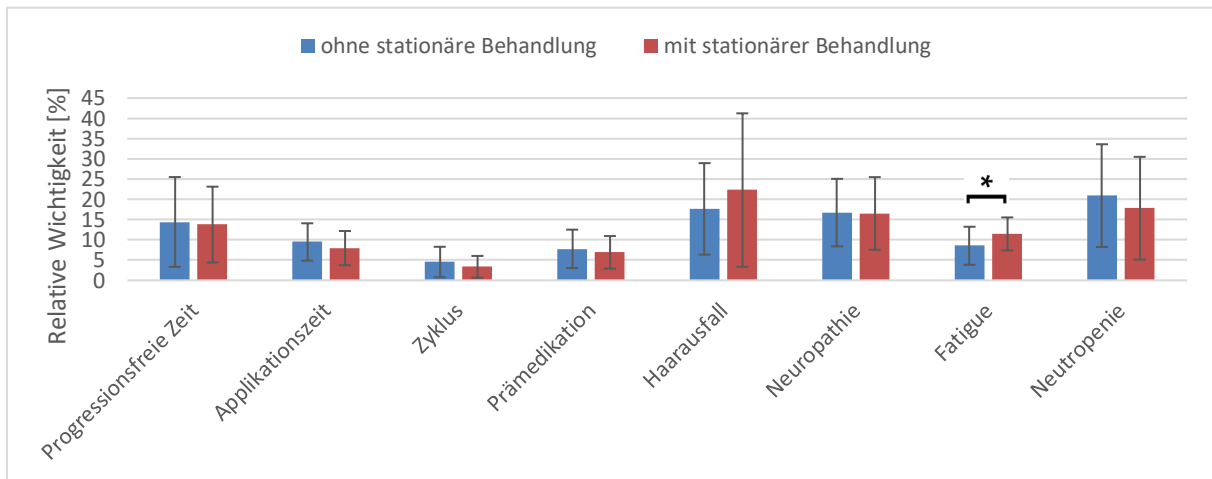
**Abbildung 19** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit sensorischer Neuropathie unter der Chemotherapie, \*  $p \leq 0,05$



**Abbildung 20** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit schweren Blutbildveränderungen unter der Chemotherapie, \*  $p \leq 0,05$



**Abbildung 21** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen unter der Chemotherapie



**Abbildung 22** Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer stationären Behandlung auf Grund von Nebenwirkungen unter der Chemotherapie, \*  $p \leq 0,05$

### 3.3 Gesamtnutzen der Taxane

Wie in Kapitel 2.4.3 beschrieben, berechneten wir den Gesamtnutzen der heute gebräuchlichen Taxane anhand der von uns untersuchten Eigenschaften. Dabei addierten wir die Teilnutzenwerte jener Eigenschaftsausprägungen, die am nächsten an den in den Therapiestudien ermittelten Ausprägungen für die jeweilige Eigenschaft liegen (siehe Tabelle 4 und Tabelle 12).

*Gesamtnutzen*

$$= TNW_{PFT} + TNW_{\text{Applikationszeit}} + TNW_{\text{Zyklus}} + TNW_{\text{Prämedikation}} + TNW_{\text{Alopezie}} \\ + TNW_{\text{Neuropathie}} + TNW_{\text{Fatigue}} + TNW_{\text{Neutropenie}}$$

#### **Docetaxel:**

*Gesamtnutzen*

$$= (-46,77) + 2,64 + 8,34 + (-23,13) + (-61,35) + (-47) + (-13,49) \\ + (-84,02) = \mathbf{-264,78}$$

#### **Paclitaxel:**

*Gesamtnutzen*

$$= (-11,94) + (-24,96) + (-8,34) + (-23,13) + (-61,35) + (-24,79) \\ + (-12,99) + 72,24 = \mathbf{-95,26}$$

#### **Nab-Paclitaxel:**

*Gesamtnutzen*

$$= 58,71 + 16,10 + (-8,34) + 18,04 + (-61,35) + (-47) + 26,48 + 11,78 \\ = \mathbf{14,42}$$

Docetaxel liegt mit einem Gesamtnutzenwert von -264,78 hinter dem Wert für Paclitaxel (-95,26) und Nab-Paclitaxel (14,42). Daraus lässt sich schließen, dass eine Therapie mit Nab-Paclitaxel, bezogen auf die von uns untersuchten Eigenschaften, am

ehesten den Wünschen und Erwartungen der Patientinnen entspricht, wohingegen Docetaxel im Vergleich am ehesten abgelehnt werden würde.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Gesamtergebnisse – geringe Nebenwirkungen haben oberste Priorität

Wir ermittelten, dass eine geringe Neutropeniewahrscheinlichkeit (RIS=20,35) von den Patientinnen als wichtigster Punkt bei der Auswahl einer Chemotherapie angesehen wurde, gefolgt von einer möglichst geringen Wahrscheinlichkeit für Haarverlust (RIS=18,02) und schwere Nervenschädigungen (RIS=16,69). Als viertwichtigsten Faktor ermittelten wir die progressionsfreie Zeit (RIS=14,56). Applikationszeit (RIS=9,14), Fatigue (RIS=9,1) und Prämedikation (RIS=7,72) nahmen eine untergeordnete Rolle bei der Therapiewahl ein. Ob die Patientinnen wöchentlich oder 3-wöchentlich zur Therapie erscheinen mussten (Zyklus), stellte sich als unwichtigste Eigenschaft heraus (RIS=4,41). Somit lässt sich zusammenfassen, dass die Nebenwirkungsraten und der Benefit der Therapie knapp 2/3 der Therapieentscheidung ausmachten. Damit decken sich unsere Ergebnisse weitgehend mit den Ergebnissen aus anderen Präferenzstudien.<sup>23,24,26</sup> Zwar hatte in diesen drei Studien der Benefit der Therapie den höchsten Stellenwert, dennoch folgte immer dicht dahinter die Verhinderung von Nebenwirkungen, v.a. von Alopezie, Neutropenie, Fatigue und Neuropathie. Das Therapieregime nahm in allen Studien, die diesen Punkt untersucht haben, den geringsten Stellenwert ein, was sich ebenfalls mit unseren Ergebnissen deckt.<sup>21,23,24</sup>

Aber es gibt auch Unterschiede in den verschiedenen Arbeiten. So war in unserer Studie die Fatigue jene Nebenwirkung, die den geringsten Einfluss auf die Therapieauswahl hatte. In den Arbeiten von Beusterien et al. und DiBonaventura et al. hingegen ist der Stellenwert der Fatigue höher als der Stellenwert der Neutropenie.<sup>23,24</sup> Als Erklärung für die Unterschiede in allen oben genannten Präferenzstudien gibt es zahlreiche Faktoren.<sup>21-26</sup> So wurde zwar in einigen Studien eine Conjoint-Analyse genutzt, aber es wurde auch mit anderen Verfahren zur Präferenzanalyse gearbeitet wie „Standard Gamble“ oder „Willingness to pay“ (vgl. Tabelle 5). Nicht jede Befragungsart bringt die gleichen Ergebnisse hervor. Unterschiede können sich durch die Art der Formulierung, durch das Festlegen der Ausprägungslevel der Eigenschaften oder durch das Einbeziehen von schweren oder leichten

Nebenwirkungen ergeben. Außerdem können Differenzen durch das Vorgeben eines Szenarios entstehen, in denen die Nebenwirkungen nur vorübergehend oder ein Leben lang bestehen bleiben. Hinzuweisen ist auch auf den sogenannten „Number of Levels-Effect“.<sup>43</sup> Dieser entsteht, wenn die Eigenschaften nicht die gleiche Anzahl an Ausprägungen aufweisen, sogenanntes asymmetrisches Design. So kann eine Eigenschaft alleine schon deswegen eine höhere Wichtigkeit aufweisen, wenn ihre Ausprägungen in mehr Level unterteilt werden.<sup>41</sup> Man könnte vermuten, dass deswegen die RIS für die Applikationshäufigkeit in unserer Studie so gering ausfielen. Allerdings wurde schon in mehreren Studien aufgezeigt, dass gegenüber dem Benefit und den Nebenwirkungen das Therapieregime insgesamt die geringste Priorität einnimmt.<sup>21–23</sup>

In einer im März 2015 veröffentlichten Arbeit von Al-Batran et. al wurde beschrieben, dass vor allem schwere gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit) und Fatigue sich signifikant auf die Lebensqualität auswirken.<sup>27</sup> Im Gegensatz dazu würden Neutropenie, Alopezie und Neuropathie unter Chemotherapie die Lebensqualität nicht signifikant beeinflussen.<sup>27</sup> Gerade die Fatigue, die in dieser Studie als „am meisten Lebensqualität vermindern“ dargestellt wurde, nimmt unter den Nebenwirkungen in unserer Studie den geringsten Stellenwert ein.<sup>27</sup> Hingegen waren die RIS für die Nebenwirkungen, welche sich laut der oben genannten Studie am wenigsten auf die Lebensqualität auswirken sollen, bei uns besonders hoch. Die Ergebnisse sind laut unserer Interpretation gegensinnig, da wir davon ausgehen, dass jene Nebenwirkungen, die die höchsten RIS aufweisen, auch jene sind, die die Lebensqualität der Frauen am meisten beeinträchtigen. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen beschrieb auch die Arbeitsgruppe um Lloyd, die die Auswirkungen verschiedener Nebenwirkungen durch Chemotherapeutika bei metastasierten Brustkrebspatientinnen untersuchte, dass die Neutropenie bezüglich der Lebensqualität für die Patientinnen den größten negativen Einfluss hatte.<sup>44</sup> Die Arbeitsgruppe um Lalla et al. untersuchte in zwei Studien die „Willingness-to-pay“ (WTP) zur Vermeidung von Nebenwirkungen bei der Therapie des MBC.<sup>26,45</sup> Dabei fiel den Autoren auf, dass abhängig vom Befragungsmodus unterschiedliche Ergebnisse auftraten. Bei der Befragung mittels Conjoint-Analyse ergab sich als wichtigster Faktor die Vermeidung einer febrilen Neutropenie mit Hospitalisierung gefolgt von der Vermeidung schwerer Diarrhoen und schwerer Übelkeit.<sup>26</sup> Sensorische Neuropathie,

Haarausfall und starke Schmerzen wurden in ihrer Wichtigkeit geringer bewertet.<sup>26</sup> Bei der direkten Befragung dazu, wieviel die Patientinnen ausgeben würden, um eine Nebenwirkung zu verhindern, ergab sich die größte WTP für die Vermeidung von Haarverlust und Schmerzen.<sup>45</sup> Dieses Ergebnis unterstreicht die Vorteile einer Conjoint-Analyse. Im Rahmen einer Choice-based Conjoint-Analyse muss der Patient oder die Patientin nämlich Abwägungen machen zwischen verschiedenen Eigenschaften. Diese Art der Abwägung und Entscheidungsfindung spiegelt auch die Realität wider, da wir in der Regel nicht einzelne Anteile einer Sache bewerten, sondern immer die Sache als Ganzes. Bei der Bewertung sehen wir die gegebenen Eigenschaften im Kontext zueinander. Wir können nicht die einzelnen Eigenschaften einer Sache bewerten, sondern müssen das Objekt in seiner Gesamtheit betrachten und dann schließlich positive und negative Eigenschaften gegeneinander abwägen (sog. „trade off“), um das Objekt letztendlich zu bewerten.

Die Rangfolge, welche anhand der Präferenzen der Gesamtkohorte aufgestellt werden konnte, erwies sich auch in den Subgruppenanalysen als weitgehend geltend (siehe Kapitel 4.2 - 4.4). Zwar gab es unter manchen Vergleichsgruppen geringfügige Änderungen der Reihenfolge, dennoch konnte in jeder Subgruppenanalyse bestätigt werden, dass die Nebenwirkungen sowie die progressionsfreie Zeit den höchsten Stellenwert einnahmen, während die Eigenschaften, welche sich auf das Therapieregime bezogen (Applikationszeit, Prämedikation, Zyklus) durchgängig niedrigere RIS aufwiesen.

## **4.2 Einfluss des Alters auf die Präferenzbildung**

Die Subgruppenanalyse nach Altersgruppen demonstrierte anschaulich, dass für ältere Patientinnen die relative Wichtigkeit bezüglich der progressionsfreien Zeit geringer war als für jüngere Patientinnen, auch wenn dieses Ergebnis in der Varianzanalyse nicht signifikant war ( $p=0,051$ ). Die Regressionsanalyse zeigte einen Effekt des Alters auf die Wichtigkeit der progressionsfreien Zeit. So sinkt statistisch gesehen die relative Wichtigkeit um etwa 0,35%-Punkte pro Lebensjahr ( $b = -0,348$ ;  $b_0 = 36,95$ ;  $p < 0.001$ ; Abbildung 6).



Auch Smith et al. konnten zeigen, dass das Alter in ihrer Studie einen eher geringen aber dennoch signifikanten Einfluss auf die Präferenzbildung hatte.<sup>21</sup> Der Grund, warum die progressionsfreie Zeit in unserer Befragung nicht wie in den bereits erwähnten Vergleichsarbeiten den höchsten Stellenwert einnahm, lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass das Durchschnittsalter mit 64,4 Jahren in unserer Studienkohorte um etwa 10 Jahre höher war, als in den bereits erwähnten Vorarbeiten (Tabelle 5).<sup>22-25</sup> Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in der Befragungsart. Im Gegensatz zu den internetbasierten Befragungen, die die Patientinnen alleine von zu Hause beantworteten, mussten unsere Studienteilnehmerinnen weder Kenntnisse im Umgang mit dem PC haben, noch einen Computer mit Internetanschluss besitzen. Wäre die Befragung nicht vor Ort durchgeführt und die Eingabe am PC bei Bedarf übernommen worden, wäre vor allem einigen älteren Patientinnen die Teilnahme an der Befragung nicht möglich gewesen.

Ein weiterer Unterschied, der erklären könnte, warum in anderen Präferenzstudien der Benefit einen höheren Stellenwert als die Vermeidung von Nebenwirkungen einnimmt, ist das Befragen von Patientinnen aller Tumorstadien.<sup>24,25</sup>

### **4.3 Einfluss anderer sozioökonomischer Faktoren auf die Präferenzbildung**

Im Vergleich der Patientinnen mit einem Anfahrtsweg  $\leq 25$  Minuten und  $> 25$  Minuten zeigten sich unter anderem signifikante Unterschiede bezüglich der Wichtigkeit der progressionsfreien Zeit (RIS=12,5 vs. RIS=17,5,  $p=0,008$ ) und der Alopezie (RIS=20,3 vs. RIS=14,7,  $p=0,04$ ; Abbildung 7). Es ist davon auszugehen, dass unter den Patientinnen mit einem weiteren Anfahrtsweg einige Frauen dabei waren, die sich bewusst für eine Therapie an einem spezialisierten Zentrum, wie dem Brustkrebszentrum an der Universitätsmedizin Mannheim, entschieden, weil sie sich hiervon einen größeren Benefit erhofften. Diese Tatsache könnte die höheren RIS bezüglich der progressionsfreien Zeit erklären. Passen würde zu dieser Hypothese, dass die RIS für sämtliche Eigenschaften, die sich auf das Therapieregime beziehen, niedriger ausfielen, insbesondere für die Applikationszeit (RIS=10,1 vs. RIS=7,8;  $p=0,013$ ). Wer eine lange Anfahrt hat, dem ist es demnach nicht so wichtig, ob die Infusion nun 30 oder 180 Minuten dauert.

Des Weiteren war zu erkennen, dass die RIS für Neuropathie und Neutropenie bei den Patientinnen mit einer längeren Anfahrt höher waren. Auch das passt zu der oben beschriebenen Hypothese, dass Patientinnen lieber eine längere Anfahrt für einen höheren Benefit, auch im Sinne geringerer Nebenwirkungen (Neuropathie und Neutropenie), auf sich nehmen. Der Haarausfall scheint den Ergebnissen nach allerdings eher in Kauf genommen zu werden.

Bei der Analyse der RIS-Werte in Abhängigkeit vom Bildungsstand war zu erkennen, dass Patientinnen mit einem geringeren Bildungsstand (Hauptschulabschluss) in jenen Kategorien, die eigentlich im Gesamten einen niedrigen Stellenwert einnahmen (Fatigue, Applikationszeit, Zyklus, Prämedikation) höhere RIS aufwiesen als in den Gruppen der Patientinnen mit Real- oder Gymnasialabschluss (Abbildung 8). Signifikant war dieser Zusammenhang für den Vergleich Haupt- gegen Realschulabschluss bezogen auf den Therapiezyklus (RIS=5,4 vs. RIS=3,1;  $p=0,041$ ). Ebenfalls zeigten die Hauptschulabsolventinnen signifikant niedrigere für Neuropathie RIS (RIS=14,9 vs. RIS=20,0;  $p=0,045$ ) als Realschulabsolventinnen. Wir gehen aber davon aus, dass diese Ergebnisse am ehesten auf einem  $\alpha$ -Fehler beruhen, da sich über alle drei Bildungsabschlüsse kein eindeutiger Trend abzeichnet und die Ergebnisse auch nicht nachvollziehbar sind.

Patientinnen mit einem festen Partner zeigten signifikant höhere RIS für die progressionsfreie Zeit als alleinstehende Patientinnen (RIS=16,1 vs. RIS=10,9;  $p=0,029$ ; Abbildung 10). Es ist anzunehmen, dass eine Frau, die einen Partner hat, noch möglichst viel Zeit mit diesem verbringen möchte, vor allem in Anbetracht einer nicht mehr heilbaren Erkrankung. Im Gegensatz dazu wurde das Risiko für die schweren Nebenwirkungen mit einer etwas geringeren Wichtigkeit bewertet. Es ist denkbar, dass der Umgang mit den Nebenwirkungen einer Chemotherapie leichter fällt, wenn die Frau einen Partner an ihrer Seite hat, der sie unterstützt. Diese Unterstützung kann sich auf die Bewältigung des Alltags beziehen, aber auch auf den mentalen Umgang mit der Erkrankung und den negativen Auswirkungen der Therapie. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Leben ohne Partner und dem Vorliegen einer Depression ließ sich in unserer Patientenkohorte nicht feststellen ( $p=0,068$ ).

#### 4.4 Therapieerfahrungen haben keinen Einfluss auf die Präferenzbildung

In unserer Studie konnten wir keinen Unterschied zwischen den RIS-Werten für das Auftreten einer Nebenwirkung in Abhängigkeit von den Erfahrungen mit der entsprechenden Nebenwirkung in der Vergangenheit feststellen. Zwar zeigten sich in der Subgruppenanalyse der Patientinnen mit und ohne Bewegungsstörungen, Empfindungsstörungen und schweren Blutbildveränderungen signifikante Unterschiede in den Vergleichsgruppen, jedoch nicht für die jeweils gleiche Nebenwirkung. Über die Ursache für diesen Unterschied kann nur spekuliert werden, wobei es sich auch durchaus um einen  $\alpha$ -Fehler handeln kann.

Auch Beusterien konnte zeigen, dass es keinen Unterschied bezüglich der Präferenzen zwischen Patientinnen gab, die bereits in der Vergangenheit unter einer Nebenwirkung gelitten hatten und jenen, die noch keine Erfahrung mit einer Nebenwirkung gemacht hatten.<sup>24</sup> Die gleiche Beobachtung machte die Arbeitsgruppe um DiBonaventura, welche ausschließlich Patientinnen mit Metastasen und einer bereits verabreichten Taxantherapie befragte.<sup>23</sup>

Im Vergleich der Patientinnen, die noch nie eine Chemotherapie bekommen hatten, gegenüber jenen, die schon Chemotherapieerfahrung hatten, zeigten die Patientinnen in unserer Studie ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der Präferenzen. Die RIS waren sogar auffallend homogen (Abbildung 14). Es ist also davon auszugehen, dass die Erfahrung mit Chemotherapie beziehungsweise die Erfahrung mit den von uns untersuchten Nebenwirkungen keinen bedeutenden Einfluss auf die Präferenzbildung hat. Das bedeutet, dass die vor einem Therapiebeginn erhobenen Präferenzen (z.B. über einen Fragebogen) ihre Gültigkeit beibehalten und sich im Laufe der Therapie nicht wesentlich ändern.

#### 4.5 Der Stellenwert der Alopezie in der zytostatischen Therapie

Keine Nebenwirkung zeigte bei der Literaturrecherche so unterschiedliche Ergebnisse wie die Alopezie. Auch in unserer Arbeit lassen die Ergebnisse der RIS-Werte der Alopezie viel Diskussionsspielraum. Die Alopezie war im Ranking um die wichtigsten Therapieeigenschaften mit einem RIS von 18,02 an zweiter Stelle.

Im direkten Vergleich der Untergruppen mit beziehungsweise ohne Alopezie unter Chemotherapie erwiesen sich die Unterschiede als nicht signifikant. Es war dennoch

zu erkennen, dass Patientinnen, welche bereits einmal ihre Haare verloren hatten, niedrigere RIS bezüglich der Alopezie aufwiesen als Patientinnen, die ihre Haare unter Chemotherapie nicht verloren hatten (RIS=22,7 vs. RIS=17,2;  $p=0,118$ ; Abbildung 17). In keiner anderen untersuchten Subgruppe ergab sich für die Alopezie ein höherer RIS-Wert (RIS=22,7) als in der Gruppe der Patientinnen ohne Haarausfall in der Vergangenheit. Diese Patientengruppe räumte dem Haarverlust damit die höchste Wichtigkeit ein. Den niedrigsten RIS-Wert für die Alopezie zeigte die Gruppe der Patientinnen ohne Kinder (RIS=13,3), gefolgt von Patientinnen mit einer Anfahrtsdauer >25 Minuten (RIS=14,7).

In der Arbeit von DiBonaventura et al. war die Alopezie ebenfalls die Nebenwirkung mit der höchsten Priorität.<sup>12</sup> Andere Studien kamen hingegen auf gegenteilige Ergebnisse. So beschrieben Beusterien et. al in beiden veröffentlichten Präferenzstudien, dass die Alopezie eher einen geringen Stellenwert einnimmt.<sup>22,24</sup> Zudem würden die Patientinnen nicht von dem komfortabelsten Therapieregime abweichen (in diesem Fall eine orale Therapie), um die Wahrscheinlichkeit für den Haarverlust um 5% zu senken.<sup>22</sup> Kuchuk et al. wiederum beschrieben in ihrer Veröffentlichung, dass die Alopezie für 88% der befragten Patientinnen die am ehesten zu akzeptierende Nebenwirkung ist.<sup>25</sup> Nur 4% der Studienteilnehmer waren der Meinung, dass Alopezie für sie als Nebenwirkung am schwersten zu ertragen sei.<sup>25</sup> Die Arbeitsgruppe von Al-Batran et. al. kam zu dem Schluss, dass Alopezie keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hat.<sup>27</sup> Obwohl das Kollektiv dieser Studie sich in manchen Punkten sehr gut mit unserem deckt (ähnliches Durchschnittsalter, nur metastasierte Karzinome, Vortherapie mit Docetaxel, Bezug auf ausschließlich schwere Nebenwirkungen, Durchführung in Deutschland), bleibt der Unterschied zu erwähnen, dass das Studienkollektiv in dieser Untersuchung zu 73% aus Männern bestand.<sup>27</sup>

Neben dem veränderten Selbstbild stellt die Alopezie ein hohes Risiko bei der Entwicklung einer Depression dar, ist verbunden mit Ängsten (z.B. von dem Partner abgelehnt zu werden) und verringert bei vielen Frauen das Selbstwertgefühl.<sup>46</sup> Für manche Patientinnen stellt der Verlust der Haare auch ein Verlust an Intimität dar.<sup>47</sup> Die Alopezie ist ein Zeichen nach außen, dass man an einer Krebserkrankung leidet und erinnert den oder die Betroffene(n) täglich an die eigene Erkrankung.<sup>47</sup> Darüber hinaus wird der Verlust der Haare von manchen Patientinnen und Patienten als Zeichen des sozialen Versagens empfunden.<sup>47</sup>

In Bezug auf die Alopezie lässt sich letztendlich keine klare Aussage ableiten. Vielleicht liegt es an der Persönlichkeit der Patientinnen, ob sie die Alopezie als sehr belastend oder als akzeptabel empfinden. Es bleibt auf jeden Fall eine sehr individuelle Entscheidung. Vor Beginn einer Chemotherapie sollte mit der Frau über das Empfinden des Haarverlustes gesprochen werden, um eventuell auf ein Zytostatikum zurückzugreifen, welches eine möglichst niedrige Alopezie-Wahrscheinlichkeit hat - eine Eigenschaft, die einige der neuen oralen Taxane mit sich bringen würden.<sup>13,19</sup>

#### **4.6 Vergleich des Studiensettings und Limitationen**

Die vorangegangenen Conjoint-basierten Studien waren alle webbasiert.<sup>21-26</sup> Es nahmen also vor allem Patientinnen teil, die geübt im Umgang mit dem PC waren, eine E-Mail-Adresse besaßen und mit dem Gebrauch des Internets vertraut waren. Dies spiegelt sich deutlich in der Altersverteilung wieder, da das mediane Alter in den einzelnen Studien bei 52,2 Jahren<sup>23</sup>, 54 Jahren<sup>22</sup> und zwischen 50-59 Jahren<sup>21</sup> lag. Patientinnen, die nicht im Umgang mit dem PC geübt waren, konnten an den oben genannten Studien nicht teilnehmen. Da in unserer Studie der Umgang mit dem PC keine Voraussetzung war, ergab sich vermutlich auch der deutlich höhere Altersdurchschnitt von 64,4 Jahren. Darüber hinaus konnte durch die Befragung direkt am Therapiezentrum erkannt werden, ob die Patientinnen die Fragen wirklich verstanden hatten. Durch die Vorlage des Conjoint-Beispiels war es zudem möglich Fragen vorab zu klären. Es wurde zum Beispiel immer erfragt, ob die Patientinnen mit allen Begriffen vertraut sind. So war es möglich den Patientinnen vor Beginn der Befragung nochmal einzelne Begriffe zu erläutern. Einige Patientinnen dachten zunächst auch, dass sie die Therapie wählen sollten, die ihrer eigenen am ähnlichsten ist und nicht jene, die ihnen am ehesten zusagen würde. Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, dass Smith et al. beobachteten, dass Patientinnen häufig die Therapie präferierten, die ihrer eigenen am ähnlichsten war.<sup>21</sup> Zudem wurde die Befragung in unserer Studie in acht Fällen vorzeitig beendet, da die Patientinnen kognitiv nicht in der Lage waren, die Conjoint-Analyse richtig zu beantworten. Eine Tatsache, die wahrscheinlich nicht aufgefallen wäre, wenn die Patientinnen die Befragung allein von zu Hause aus beantwortet hätten. In einigen Fällen musste auch darauf hingewiesen werden, dass der mit anwesende Partner nicht bei der

Beantwortung der Fragen helfen darf. Auch das wäre nicht aufgefallen, wären die Patientinnen nicht vor Ort befragt worden.

Beusterien et al. und DiBonaventura et al. gaben in ihren Veröffentlichungen zu bedenken, dass die Patientinnen in den von ihnen untersuchten Studienkollektiven hauptsächlich einen hohen sozioökonomischen Status hatten.<sup>23,24</sup> Zudem hatten alle Patientinnen einen Zugang zum Internet und informierten sich in Brustkrebsforen über ihre Erkrankungen, denn dort wurden die Links zu den online-basierten Studien zur Verfügung gestellt.<sup>23,24</sup> Die Tatsache, dass Frauen informierter über ihre Erkrankung und deren Behandlungsoptionen sind, könnte einen Einfluss auf deren Präferenzenbildung haben.<sup>23</sup>

Wir befragten die Patientinnen nicht nach ihrem Einkommen, aber nach ihrem Schulabschluss. In unserem Kollektiv zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Schulabschlüsse, sodass wir davon ausgehen eine repräsentative Stichprobe bezüglich des Bildungsstandes in der Allgemeinbevölkerung zu haben. Im deutschen Sozialsystem bekommt jeder Patient, unabhängig von seinem Einkommen, seinem Schulabschluss oder seiner Erwerbstätigkeit Zugang zu einer onkologischen Therapie. In den USA und Kanada, wo die bereits erwähnten Präferenzstudien durchgeführt wurden, ist der Zugang zu einer medizinischen Versorgung hingegen stark einkommensabhängig.<sup>21–25,45</sup> Einige Autoren benannten die Tatsache, dass das Studienkollektiv vor allem aus Frauen mit hohen Bildungsabschlüssen und hohen Jahreseinkommen besteht, welches für die Allgemeinbevölkerung wenig repräsentativ ist, selbst als Limitation ihrer Studie.<sup>21,23,24,26</sup>

Nichtsdestotrotz hat auch unsere Studie Limitationen. Bettlägerige Patientinnen, Patientinnen mit ausländischen Hintergrund, die der deutschen Sprache nicht mächtig waren oder Patientinnen, die kognitiv nicht in der Lage waren, die Fragen zu beantworten, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Zudem wäre es gut gewesen, gastrointestinale Nebenwirkungen (v.a. schwere Diarrhoe) mit in unsere Befragung aufzunehmen, da diese sich in einigen neueren Veröffentlichungen als eine der belastendsten Nebenwirkungen zeigten.<sup>24,27,26</sup> Die klinische Erfahrung an der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mannheim zeigt allerdings, dass Patientinnen mit einer taxanhaltigen Chemotherapie selten über Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen klagen. Dieser Eindruck kann aber auch dadurch zustande kommen, dass durch eine konsequente antiemetische Prämedikation Übelkeit und Erbrechen vorgebeugt werden.

Letztlich ist noch zu diskutieren, ob die Neutropenierate wirklich eine derartig hohe Relevanz einnimmt, da die Level dieser Eigenschaft mit 30,60 und 90% eine hohe Spannweite hatten. Ebenso variierte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Alopezie mit einer Ausprägung von 0% über 30% bis hin zu 100%. Die Neuropathiewahrscheinlichkeit hingegen schwankte lediglich zwischen 10% bis maximal 30%. Sicher haben hohe Werte bei den Wahrscheinlichkeitsangaben einen Einfluss auf die Priorisierung. Dennoch ist es ausdrücklich empfohlen, dass man sich bei der Festlegung der Level an den realen Ausprägungen orientiert, um Ergebnisse zu generieren, die sich in unserem Fall auf „echte Therapien“ übertragen lassen.<sup>35</sup> Hätten wir z.B. die Level jeder Eigenschaft gleich gesetzt (z.B. immer eine Wahrscheinlichkeit von 25, 50, 75 und 100% für das Auftreten der Nebenwirkungen), hätten wir vielleicht eine andere Rangfolge der Eigenschaften ermittelt. Diese Ergebnisse hätten sich allerdings nur eingeschränkt auf die Realität beziehen lassen. Eine Berechnung des Gesamtnutzens der Taxane wäre bei standardisierten Eigenschaftsausprägungen somit nicht möglich gewesen. Wie in der Fachliteratur empfohlen, orientierten wir uns deswegen an den studienbasierten Werten, auch wenn die Spannweiten der Level sicherlich einen Einfluss auf die Auswahl hatten.<sup>35</sup>

#### **4.7 Gesamtnutzen der Taxane und Zusammenfassung der Ergebnisse**

Wie bereits in Kapitel 1.3.1 beschrieben, führt die Leitlinie der AGO verschiedene Punkte bei der Substanzwahl auf.<sup>8</sup> So ist die Wahl des Zytostatikums abhängig vom HER2-neu-Rezeptor-Status und der möglichen Kombination mit Biologicals, bereits früher durchgeführten Behandlungen sowie deren Ansprechen und Verträglichkeit, oder dem rezidivfreien Intervall nach Ende einer adjuvanten Therapie.<sup>8</sup> Weitere Punkte sind die Aggressivität der Erkrankung, die Lokalisation von Metastasen, die geschätzte Lebenserwartung und eventuelle Begleiterkrankungen, aber auch die „Erwartungen und Präferenzen der Patienten“.<sup>8</sup> Da wir uns auf die Patientenpräferenzen konzentriert haben, beziehen sich die abschließenden Empfehlungen auch ausschließlich auf diesen Punkt.

Der Gesamtnutzen der Taxane wurde additiv aus den Teilnutzenwerten der Eigenschaftsausprägungen, die sich dem jeweiligen Taxan zuordnen lassen, berechnet. Da die Eigenschaftsausprägungen in der Befragung nicht direkt den Studiendaten entsprachen, sondern nur daran angelehnt waren, sind auch die Gesamtnutzen der Taxane nur als grobes Maß zu verstehen. Sie stellen keinesfalls absolute Werte da. Dabei ergab sich für Docetaxel ein Gesamtnutzen von -264,78, für Paclitaxel ein Gesamtnutzen von -95,26 und für Nab-Paclitaxel ein Gesamtnutzen von 14,42 (siehe S. 55).

An Hand dieser Gesamtnutzenwerte kann man ablesen, welches der drei Taxane am ehesten den in unserer Studie erhobenen Präferenzen entspricht. 0 beschreibt in diesem Zusammenhang keine neutrale Position, vielmehr müssen die Werte in Relation zueinander bewertet werden. So scheint Docetaxel den Patientenpräferenzen am wenigsten zu entsprechen, während die Profile von Paclitaxel und Nab-Paclitaxel mehr den Wünschen und Erwartungen der Patientinnen entsprechen.

Die Berechnung der Gesamtnutzenwerte unterliegt allerdings einigen Limitationen. So entschieden wir uns für das additive Berechnungsmodell, indem wir die Teilnutzenwerte der verschiedenen Eigenschaftsausprägungen addierten. Dennoch gibt es auch alternative, komplexere Berechnungsmodelle für den Gesamtnutzen.<sup>48</sup>

So, wäre es z.B. denkbar, dass man bei der Berechnung des Gesamtnutzens mit Multiplikatoren rechnen könnte, die bei einer bestimmten Gruppe von Patientinnen die Berechnung des Gesamtnutzens genauer machen (z.B. einen das Patientenalter einbeziehenden Faktor, der je nach Alter den Teilnutzen der progressionsfreien Zeit anpasst). Dies sehen wir allerdings als nicht erforderlich, da sich die Gesamtnutzenwerte der Taxane untereinander deutlich unterscheiden und ein hinzugefügter Faktor mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die Rangreihenfolge der Zytostatika ändern würde. Zudem zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen, dass die progressionsfreie Zeit sowie geringe Nebenwirkungsrisiken die höchste Priorität einnehmen und die Eigenschaften bezüglich des Therapieregimes eher nebensächlich sind. Wir konnten keine sozioökonomischen Faktoren ausmachen, die einen derartig großen Einfluss auf die Präferenzbildung haben, dass sie die Prioritäten maßgeblich ändern würden.

Die erhobenen Teilnutzenwerte und die daraus errechneten Gesamtnutzen sind dadurch limitiert, dass neben den Eigenschaftsausprägungen, welche sich auf die



Taxane Docetaxel, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel beziehen, auch noch die verminderte Alopeziewahrscheinlichkeit und die Option der oralen Applikation mit aufgenommen wurden, welche sich eigentlich nicht bei den oben genannten Taxanen finden.

Wäre z.B. keine Tabletteneinnahme in den Therapieoptionen aufgeführt gewesen, wäre die Gewichtung bezüglich der einzelnen Infusionszeiten sicher etwas anders gewesen. Auch das Hinzunehmen anderer Punkte, wie zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden, hätte sich auf die Teilnutzenwerte der anderen Eigenschaften ausgewirkt. Der von uns errechnete Gesamtnutzen ist daher lediglich eine Tendenz im Hinblick auf die von uns untersuchten Eigenschaften.

Trotz der oben genannten Limitationen können wir an Hand unserer Studienergebnisse folgendes erkennen:

1. Für Brustkrebspatientinnen, welche eine palliative Therapie erhalten, hat das Vorliegen niedriger Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten (schwere Neutropenie > Alopezie > schwere Neuropathie > Fatigue) und der Benefit der Therapie eine hohe Priorität. Das Therapieregime ist insgesamt von geringer Bedeutung für die Therapiezufriedenheit. So weist Nab-Paclitaxel trotz einer wöchentlichen, dreistündigen Applikation einen relativ hohen Gesamtnutzen auf. Docetaxel hingegen, welches eigentlich das „komfortabelste“ Therapieregime aufweist, kommt auf Grund der höheren Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten auf einen deutlich geringeren Gesamtnutzen. Ein schlechtes Nebenwirkungsprofil kann also nicht durch ein komfortableres Therapieregime kompensiert werden.
2. Vor einer Chemotherapie erhobene Präferenzen behalten auch nach Beginn einer Chemotherapie weitgehend ihre Gültigkeit.
3. Je jünger die Patientin ist, desto höher ist der Stellenwert der progressionsfreien Zeit. Insgesamt konnten wir aber keinen sozioökonomischen Marker finden, der die Präferenzreihenfolge grundlegend geändert hätte.
4. Der Stellenwert der Alopezie ist in allen untersuchten Gruppen hoch. Dennoch ergaben sich im Rahmen der Datenerhebung Hinweise darauf, dass es auch einige Frauen gibt, für die ein zu erwartender Haarausfall kein großes Problem darstellt. Die Einstellung der Patientinnen bezüglich einer Alopezie sollte vorab gezielt erfragt werden, vor allem, wenn diesbezüglich Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen sollten.

5. Brustkrebszentren sollten zudem jene Patientinnen identifizieren, die sich an ein bestimmtes Behandlungszentrum wenden, weil sie sich von der Behandlung dort einen höheren Benefit erhoffen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten Ärzten helfen, bei der Auswahl eines Zytostatikums die Patientenpräferenzen mehr zu berücksichtigen. Dadurch können wir es nicht nur schaffen die Adhärenz unserer Patientinnen bezüglich ihrer Therapie zu steigern, sondern können auch für mehr Zufriedenheit und Lebensqualität bei unseren Patientinnen sorgen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor der Frau. Die Chemotherapie hat bei der Behandlung des Mammakarzinoms einen hohen Stellenwert. Unter den Chemotherapeutika zählen wiederum die taxanhaltigen Zytostatika Docetaxel, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen. Da die Leitlinie unter anderem die „Präferenzen und Erwartungen des Patienten“ als Auswahlkriterium für die Wahl des Chemotherapeutikums aufführt, untersuchten wir die Präferenzen bei der Chemotherapie in Hinblick auf die taxanhaltigen Zytostatika. Ziel der Arbeit war es, zu ermitteln, welche Charakteristika einer Chemotherapie für die Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom den höchsten Stellenwert haben und welche Therapieeigenschaften eher eine untergeordnete Rolle bei der Zufriedenheit mit der Therapie spielen. Mit Hilfe einer computergestützten Conjoint-Analyse der Firma Sawtooth ermittelten wir die Präferenzen von 100 Patientinnen. Dabei mussten sich die Frauen je 20-mal zwischen zwei fiktiven Therapien entscheiden, welche sich aus den Eigenschaften progressionsfreie Zeit, Applikationszeit, Zyklus, Prämedikation und verschiedenen Auftretenswahrscheinlichkeiten für die Nebenwirkungen Alopecie, Fatigue, Neutropenie und Neuropathie (jeweils in schwerer Ausprägung) zusammensetzten. Die Analysesoftware berechnete anschließend das Präferenzmodell. Dazu wurden zunächst Teilnutzenwerte für alle Eigenschaftsausprägungen, die den Patientinnen zur Auswahl angeboten wurden, ermittelt. Aus diesen wurde wiederum der „Relative Importance Score“ (RIS oder relative Wichtigkeit) für jede Eigenschaft berechnet. Dabei stellten wir fest, dass eine geringe Neutropenierate (RIS=20,35) von den Patientinnen als insgesamt wichtigster Punkt bei der Auswahl einer Chemotherapie angesehen wurde, gefolgt von einer möglichst geringen Wahrscheinlichkeit für Haarverlust (RIS=18,02) und Nervenschädigungen (RIS=16,69). Als viertwichtigsten Faktor ermittelten wir die progressionsfreie Zeit (RIS=14,56). Applikationszeit (RIS=9,14), Fatigue (RIS=9,1) und Prämedikation (RIS=7,72) nahmen nur eine untergeordnete Rolle bei der Therapiewahl ein. Ob die Patientinnen wöchentlich oder dreiwöchentlich zur Therapie erscheinen mussten, zeigte sich als unwichtigste Eigenschaft (RIS=4,41). Diesen Ergebnissen zu Folge sollte ein günstigeres Nebenwirkungsprofil gegenüber einem komfortableren Therapieregime bei der

Zytostatikawahl bevorzugt berücksichtigt werden. Darüber hinaus untersuchten wir, ob bestimmte sozioökonomische Merkmale, Vorerfahrungen mit Cortison als Prämedikation oder bereits gemachte Erfahrungen mit einer Chemotherapie und deren Nebenwirkungen einen Einfluss auf die Präferenzbildung hatten. Dabei sahen wir, dass das Alter der Patientinnen einen schwachen, aber signifikanten Effekt auf die Wichtigkeit der progressionsfreien Zeit hatte. So sinkt im Schnitt die relative Wichtigkeit für die progressionsfreie Zeit um 0,35-Punkte pro Lebensjahr ( $p=0,001$ ). Eine bestehende Partnerschaft führte ebenfalls zu signifikant höheren RIS für die progressionsfreie Zeit gegenüber Patientinnen, die alleinstehend waren ( $RIS=16,1$  vs.  $RIS=10,9$ ;  $p=0,029$ ). Kein Unterschied im Hinblick auf die Präferenzen zeigte sich zwischen Patientinnen mit beziehungsweise ohne Chemotherapieerfahrung. Hatten Patientinnen bereits einmal eine schwere Nebenwirkung im Rahmen einer Chemotherapie erlebt, hatte dies keinen Einfluss auf die Bewertung der jeweiligen Nebenwirkung. Dieses Ergebnis zeigt, dass vor Therapiebeginn ermittelte Präferenzen auch während der Therapie weitgehend ihre Gültigkeit behalten. Auffallend war allerdings, dass die Gruppe der Patientinnen, welche noch nie ihre Haare verloren hatte, den höchsten RIS im Hinblick auf die Alopezie aufwies ( $RIS=22,7$ ). Im Vergleich der Patientengruppen bezüglich ihrer Anfahrtsdauer zeigten jene mit einem längeren Anfahrtsweg höheren RIS für die progressionsfreie Zeit als Patientinnen mit einer kürzeren Anfahrt ( $RIS=17,5$  vs.  $RIS=12,5$ ;  $p=0,008$ ), wohingegen die Wichtigkeit der Applikationsdauer und der zu erwartenden Alopezie deutlich in den Hintergrund rückte (Applikationsdauer:  $RIS=10,1$  vs.  $RIS=7,8$ ;  $p=0,013$ , Alopezie:  $RIS=20,3$  vs.  $RIS=14,7$ ;  $p=0,049$ ). Schließlich ermittelten wir mit Hilfe der Teilnutzenwerte der einzelnen Eigenschaftsausprägungen den Gesamtnutzen der bereits auf dem Markt befindlichen Taxane. Dabei ergab sich für Docetaxel der niedrigste und für Nab-Paclitaxel der höchste Gesamtnutzenwert. Der Gesamtnutzenwert von Paclitaxel lag im mittleren Bereich. Das Profil von Nab-Paclitaxel entsprach demnach am ehesten den Präferenzen der Patientinnen im Hinblick auf die von uns untersuchten Eigenschaften. Wenn Ärzte sich bei der Auswahl einer bestimmten Therapie an den Patientenpräferenzen orientieren, können sie nicht nur die Adhärenz bezüglich der Therapie verbessern, sondern sorgen auch für mehr Zufriedenheit bei ihren Patientinnen

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft, und die Gesellschaft er epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), editors: Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013
2. Sterbefälle für die 10 20 50 100 häufigsten Todesursachen [Internet]. Available from: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_FORMPROC?TARGET=&PAGE=\\_XWD\\_2&OPINDEX=1&HANDLER=XS\\_ROTATE\\_ADVANCED&DATACUBE=\\_XWD\\_30&D.000=ACROSS&D.001=PAGE&D.002=PAGE&D.003=PAGE](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=1&HANDLER=XS_ROTATE_ADVANCED&DATACUBE=_XWD_30&D.000=ACROSS&D.001=PAGE&D.002=PAGE&D.003=PAGE) [cited 2015 Oct 30]
3. Mammakarzinom: Besser primär als sekundär metastasiert - SpringerMedizin [Internet]. Available from: [http://www.springermedizin.de/senologie\\_mammakarzinom-besser-primaer-als-sekundaer-metastasiert/5837122.html](http://www.springermedizin.de/senologie_mammakarzinom-besser-primaer-als-sekundaer-metastasiert/5837122.html) [cited 2015 Nov 25]
4. Krebs in Baden-Württemberg Kurzbericht für die Jahre 2012/2013 [Internet]. Available from: [http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2012\\_2013.pdf](http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf) [cited 2017 Mar 23]
5. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group on behalf of the EGW: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 23: vii11–vii19, 2012
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion. 3.0, aktualisiert 2012, AWMF-Registriernummer: 032-045OL. Online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_1\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf), Stand: 02.07.2012.
7. AGO-Online - Mamma [Internet]. Available from: <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/> [cited 2015 Sep 1]

8. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. AGO). Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. Online: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D\\_20\\_Chemotherapie\\_mit\\_oder\\_ohne\\_zielgerichtete\\_Substanzen\\_beim\\_metastasierten\\_Mammakarzinom.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf), [cited 2015 Apr 8]
9. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, Hicks DG, Hill EG, Liu MC, Lucas W, Mayer IA, Mennel RG, Symmans WF, Hayes DF, Harris LN: Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 33: 2695–2704, 2015
10. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.: Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [Internet]. 2017 Available from: <https://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/> [cited 2017 Jun 9]
11. Oostendorp LJM, Ottevanger PB, van de Wouw AJ, Honkoop AH, Los M, van der Graaf WTA, Stalmeier PFM: Patients' Preferences for Information About the Benefits and Risks of Second-Line Palliative Chemotherapy and Their Oncologist's Awareness of These Preferences. *J. Cancer Educ. Off. J. Am. Assoc. Cancer Educ.* 2015
12. Bruera E, Willey JS, Lynn Palmer J, Rosales M: Treatment decisions for breast carcinoma. *Cancer* 94: 2076–2080, 2002
13. Northfelt DW, Allred JB, Liu H, Hobday TJ, Rodacker MW, Lyss AP, Fitch TR, Perez EA, North Central Cancer Treatment Group: Phase 2 trial of paclitaxel polyglumex with capecitabine for metastatic breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 37: 167–171, 2014
14. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P: Significantly Longer Progression-Free Survival With nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel As First-Line Therapy for Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 27: 3611–3619, 2009

15. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23: 7794–7803, 2005
16. Flores JP, Saif MW: Novel oral taxane therapies: recent Phase I results. *Clin. Investig.* 3: 333–341, 2013
17. Tese taxel as First-line Therapy for Metastatic Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01221870> [cited 2016 Apr 28]
18. Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, Gipsen G, Burstein H, Lake D, Shapiro CL, Ungaro P, Norton L, Winer E, Hudis C: Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *J. Clin. Oncol.* 26: 1642–1649, 2008
19. Villanueva C, Awada A, Campone M, Machiels JP, Besse T, Magherini E, Dubin F, Semiond D, Pivot X: A multicentre dose-escalating study of cabazitaxel (XRP6258) in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment: a phase I/II study. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 47: 1037–1045, 2011
20. Aigner J, Marme F, Smetnanay K, Schuetz F, Jeager D, Schneeweiss A: Nab-Paclitaxel Monotherapy as a Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer in Routine Clinical Practice. *Anticancer Res* 33: 3407–3414, 2013
21. Smith ML, White CB, Railey E, Jr GWS: Examining and predicting drug preferences of patients with metastatic breast cancer: using conjoint analysis to examine attributes of paclitaxel and capecitabine. *Breast Cancer Res. Treat.* 145: 83–89, 2014
22. Beusterien K, Grinspan J, Kuchuk I, Mazzarello S, Dent S, Gertler S, Bouganim N, Vandermeer L, Clemons M: Use of Conjoint Analysis to Assess Breast Cancer Patient Preferences for Chemotherapy Side Effects. *The oncologist* 2014

23. daCosta DiBonaventura M, Copher R, Basurto E, Faria C, Lorenzo R: Patient Preferences and Treatment Adherence Among Women Diagnosed with Metastatic Breast Cancer. *Am. Health Drug Benefits* 7: 386–396, 2014
24. Beusterien K, Grinspan J, Tencer T, Brufsky A, Visovsky C: Patient preferences for chemotherapies used in breast cancer. *Int. J. Womens Health* 4: 279–287, 2012
25. Kuchuk I, Bouganim N, Beusterien K, Grinspan J, Vandermeer L, Gertler S, Dent SF, Song X, Segal R, Mazzarello S, Crawley F, Dranitsaris G, Clemons M: Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 142: 101–107, 2013
26. Lalla D, Carlton R, Santos E, Bramley T, D’Souza A: Willingness to pay to avoid metastatic breast cancer treatment side effects: results from a conjoint analysis. *SpringerPlus* 3: 350, 2014
27. Al-Batran S-E, Hozaeel W, Tauchert FK, Hofheinz R-D, Hinke A, Windemuth-Kieselbach C, Hübner A, Burmester M, Koenigsmann M, Wiegand J, Hausen G zur, Linsse B, Kuhl R, Pauligk C: The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). *Ann. Oncol.* 26: 1244–1248, 2015
28. Ryan M, Farrar S: Using conjoint analysis to elicit preferences for health care. *BMJ* 320: 1530–1533, 2000
29. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R: *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*, 14. überarb. Aufl. Heidelberg: Springer; 2016
30. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196.
31. Bridges JFP, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, Johnson FR, Mauskopf J: Conjoint analysis applications in health--a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 14: 403–413, 2011



32. Orem BK: The CBC System for Choice-Based Conjoint Analysis [Internet]. 2013  
Available from: <http://www.sawtoothsoftware.com/downloadPDF.php?file=cbctech.pdf>  
[cited 2015 Sep 6]
33. Johnson M., Orme BK, Sawtooth Software Inc., How Many Questions Should You Ask In  
Choice-Based Conjoint Studies? 1996, Online:  
<http://www.sawtoothsoftware.co/downloadPDF.php?file=howmanyq.pdf> [cited 2015 Sep  
7]
34. Survey Software & Conjoint Analysis - CBC Technical Paper (2013) [Internet]. Available  
from: [http://sawtoothsoftware.com/support/technical-papers/cbc-related-papers/cbc-  
technical-paper-2013](http://sawtoothsoftware.com/support/technical-papers/cbc-related-papers/cbc-technical-paper-2013) [cited 2015 Oct 29]
35. Baier D, Bruschi M, editors: Conjointanalyse [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin  
Heidelberg; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-00754-5> [cited  
2015 Sep 4]
36. Saif MW, Sarantopoulos J, Patnaik A, Tolcher AW, Takimoto C, Beeram M: Tesetaxel, a  
new oral taxane, in combination with capecitabine: a phase I, dose-escalation study in  
patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 68: 1565–1573, 2011
37. Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, Chan A, Gonçalves A, Schwartzmann G, Assadourian  
S, Lotz JP: A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion  
every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur.  
Soc. Med. Oncol. ESMO* 19: 1547–1552, 2008
38. Survey Software & Conjoint Analysis - HB-Reg Technical Paper (2013) [Internet].  
Available from: [http://www.sawtoothsoftware.com/support/technical-papers/sawtooth-  
software-products/hb-reg-technical-paper-2013](http://www.sawtoothsoftware.com/support/technical-papers/sawtooth-software-products/hb-reg-technical-paper-2013) [cited 2015 Sep 7]
39. Bortz J: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Auflage. Heidelberg: Springer  
Berlin Heidelberg; 2010
40. Hirsig R: Statistische Methoden in den Sozialwissenschaften: e. Einführung im Hinblick  
auf computergestützte Datenanalysen mit SPSS für Windows. 5. Auflage. Zürich: Seismo-  
Verl.; 2006

41. Müller W: Multivariate Statistik im Quantitativen Marketing: Grundzüge der Conjoint-Analyse. Available from: <http://fhdo.opus.hbz-nrw.de/volltexte/2010/65/> [cited 2016 Apr 25]
42. Backhaus K, Erichson B, Weiber R: Fortgeschrittene Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung. 3., überarb. u. aktu. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Gabler; 2015
43. Survey Software & Conjoint Analysis - The Number of Levels Effect in Conjoint: Where Does It Come From, and Can It Be Eliminated? (1992) [Internet]. Available from: <https://www.sawtoothsoftware.com/support/technical-papers/general-conjoint-analysis/the-number-of-levels-effect-in-conjoint-where-does-it-come-from-and-can-it-be-eliminated-1992> [cited 2018 Aug 24]
44. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J: Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 95: 683–690, 2006
45. Lalla D, McLaughlin T, Brammer M, Bramley T, Bare A, Carlton R (2011) Willingness to pay for a reduction in the risk of treatment-related side effects in patients with metastatic breast cancer [poster], Presented at the ISPOR 14th Annual European Congress, November 5–8, Madrid, Spain, 2011.
46. Hesketh PJ, Batchelor D, Golant M, Lyman GH, Rhodes N, Yardley D: Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Support. Care Cancer* 12: 543–549, 2004
47. Freedman TG: Social and cultural dimensions of hair loss in women treated for breast cancer. *Cancer Nurs.* 17: 334–341, 1994
48. Teichert T: Nutzenschätzung in Conjoint-Analysen: Theoretische Fundierung und Empirische Aussagekraft. 1. Auflage. Wiesbaden: Deutscher Universitäts-Verlag; 2001

## 7 ANHANG

### **Anhang 1: Kontakt onkologische Praxis Dr. Karcher & Dr. Fuxius**

Dr. med. Andreas Karcher, Dr. med. Stefan Fuxius, Dr. med. Daniel Debatin

Kurfürstenanlage 34

69115 Heidelberg

Online: <http://www.onko-heidelberg.de/>

### **Anhang 2: Kontakt Sawtooth Software Inc.**

Sawtooth Software, Inc.

1457 East 840 North

Orem, UT 84097-5486

United States of America

Online: [www.sawtooth-software.com](http://www.sawtooth-software.com)

## Anhang 3: Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen



UMM Universitätsmedizin Mannheim, 68135 Mannheim

Studienleiter: OA Dr. Axel Gerhardt (Frauenklinik)

Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



Universitätsfrauenklinik  
Direktor: Prof. Dr. med. Marc Sütterlin

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Telefon: 0621 / 383 – 2286 (Direktionssekretariat)  
Telefax: 0621 / 383 – 73 3661 (OA Dr. Gerhardt)

Email: frauenklinik.tz@umm.de

### Patientenaufklärung

Mannheim, den 01.02.2014

#### Studie: Patienten-Präferenzen bei der Brustkrebsbehandlung mit Chemotherapeutika

Sehr geehrte Patientin,

das Interdisziplinäre Brustzentrum Mannheim (IBZ) führt eine wissenschaftliche Untersuchung zu der Frage durch, inwiefern begleitende Therapiefaktoren (Therapiezeit, Begleitmedikation, Nebenwirkungsspektrum und Effektivität) einen Einfluss auf die Präferenz der Patientin bei der Wahl der Medikamente einer Chemotherapie haben, und inwieweit die persönlichen Lebensumstände diese Wahl beeinflussen.

Um diese Frage zu beantworten werden Ihnen unabhängig vom eigenen Krankheits- und Therapieverlauf in einer Befragung unterschiedliche Chemo-Therapien zur Auswahl angeboten.

In der Befragung werden Ihnen zwei Optionen zur Wahl gestellt, wovon Sie sich bitte für die „bessere“ entscheiden. Die Fragen werden mehrfach mit wechselnden Therapievarianten wiederholt.

Zuletzt bitten wir Sie, einen Fragebogen auszufüllen, der wichtige Punkte Ihrer persönlichen Lebensumstände und Therapiewünsche abfragt.

Ihr Zeitbedarf für diese Studie beträgt ca. 20-30 Minuten.

Einschlusskriterien:

- Sie sind über 18 Jahre alt
- Es wurde die Diagnose einer Brustkrebserkrankung bei Ihnen gestellt.
- Sie erhalten derzeit eine Systemtherapie im Brustzentrum Mannheim.

*Datenschutz und Datenverarbeitung:*

**Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz, insbesondere hinsichtlich Ihrer personenbezogenen Daten, werden im Rahmen dieser Studie eingehalten. Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt und nur in pseudonymisierter Form gespeichert. Die bedeutet, dass Ihr Wahlbogen und Fragebogen anhand der Initialen (z.B. Max Mustermann → M M) und Ihres Geburtsdatums (z.B: 04.12.1967 → 041267), also MM041267 kodiert werden.**

**Außer den beteiligten Prüfern erhalten keine weiteren Personen Einblick in Ihre Krankenunterlagen.**

Wenn Sie mit dieser Vorgehensweise und der Aufnahme in die Studie einverstanden sind, unterschreiben Sie bitte auf der beiliegenden Einverständniserklärung.

**Einverständniserklärung**

**„Präferenzen bei der Brustkrebsbehandlung mit Chemotherapeutika“**

**Falls Sie bereit sind, an der Studie teilzunehmen, bitte in Druckbuchstaben ausfüllen und unterschreiben:**

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Geb. Datum: \_\_\_\_\_

---

*Frau/Herr Dr. med. .... hat mit mir heute ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Art, Umfang und Bedeutung dieser Studie geführt.*

*Das Informationsblatt sowie ein Exemplar der Einverständniserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden.*

**Ich bin einverstanden an dieser Studie teilzunehmen.**

*Ich bin darüber unterrichtet worden, dass eine Teilnahme vollkommen freiwillig ist, und ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönlichen Nachteil widerrufen kann. Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Studie jederzeit beenden.*

**Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit, dass autorisierte Personen von Seiten der zuständigen in- und ausländischen Behörden und der zuständigen Ethik-Kommission unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Weitergabe der im Rahmen der Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten zur Überprüfung an die zuständigen Behörden erfolgen.**

**Das zugehörige Kapitel "Datenverarbeitung und Datenschutz" (Seite 1 der Patienteninformation zu dieser Studie) habe ich gelesen und stimme dem beschriebenen Vorgehen zu.**

Mannheim, den .....

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Patientin / Probandin

Mannheim, den .....

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes/ der Ärztin

## Anhang 4: Fragebogen

### **Patientenpräferenzen bei der Brustkrebsbehandlung mit Chemotherapeutika Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikums Mannheim**

#### Allgemeine Informationen

Liebe Patientin,

wir bedanken uns sehr dafür, dass Sie sich bereit erklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen.

Unsere Studienbefragung besteht aus zwei Frageteilen.

Der 1. Teil besteht aus einem Fragebogen zu sozialen Merkmalen sowie aus der Befragung zu Begleiterkrankungen und vorherigen Behandlungen.

Der 2. Teil der Studie beinhaltet die Analyse der Präferenzen bei der Chemotherapiebehandlung.

Bitte gehen Sie den Fragebogen in Ruhe durch. Sollten Sie Fragen oder Probleme haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an die Promovendin.

Bitte beantworten Sie uns die folgenden Fragen:

1. Wie alt sind Sie? \_\_\_\_\_

2. Wie alten waren Sie als die Diagnose bei Ihnen gestellt wurde? \_\_\_\_\_

4. Wie lange dauert Ihre Anfahrt zum Klinikum/Behandlungszentrum (in Minuten)?

\_\_\_\_\_

4. Wie ist Ihre berufliche Situation?

- Vollzeit Beschäftigung
- Teilzeit Beschäftigung
- Geringfügig beschäftigt
- Arbeitslos
- Frührente
- Rente (regulär)

5. Was ist ihr höchster Schulabschluss?

- Schülerin/Schüler
- Kein Schulabschluss
- Hauptschulabschluss/ Volksschulabschluss
- Realschulabschluss (Mittlere Reife) oder Abschluss der polytechnischen Oberschule 10. Klasse
- Abitur/allgemeine oder fachgebundene Fachhochschulreife

6. Welche Staatsangehörigkeit besitzen Sie? \_\_\_\_\_



7. Wie ist ihr Beziehungsstatus?

- Alleinstehend
- In einer festen Beziehung lebend
- Verheiratet
- Getrennt lebend
- Verwitwet

8. Wie viele Kinder haben Sie?

- Keine
- 1
- 2
- 3 oder mehr

9. Sind Sie maßgeblich für die Versorgung einer anderen Person verantwortlich?  
(mehrfach Antwort möglich)

- Nein
- Kinder
- Eltern
- Ehepartner/Lebenspartner
- Enkel
- Sonstige

10. Wie bewerten Sie ihr heutiges Allgemeinbefinden?

(Entscheiden Sie sich für EINE Antwort)

- Keine Beschwerden, kein Zeichen der Krankheit.
- Fähig zur normalen Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
- Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
- Selbstversorgung ist möglich. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
- Einige Hilfestellung nötig. Selbstständig in den meisten Bereichen.

- Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
- Behindert. Qualifizierte Hilfe nötig.
- Schwerbehindert. Krankenhausbehandlung erforderlich.
- Schwerkrank. Unaufhaltsamer Verfall.

11. Wie bewerten Sie ihren Allgemeinzustand im Gegensatz zu vor einem Jahr?

- Deutlich besser.
- Etwas besser.
- Unverändert.
- Etwas schlechter.
- Deutlich schlechter.

12. Haben Sie eine oder mehrere Erkrankungen? (mehrfach Nennungen möglich)

- Bluthochdruck/arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit)
- COPD/Asthma
- Niereninsuffizienz/Nierenleiden
- Depression
- Leberentzündung (Hepatitis), Leberzirrhose, andere Lebererkrankungen
- Andere Krebserkrankungen
- Multiple Sklerose
- Nein

13. Haben Sie in der Vergangenheit schon einmal Cortison als Tablette, Spritze oder Infusion bekommen? (z.B. Dexamethason, Fortecortin, Decortin, Prednisolon)

- Ja
- Nein

Die folgende Frage müssen Sie nur beantworten, wenn sie die letzte mit „Ja“ beantwortet haben.

13.1 Wie haben Sie die Cortisonbehandlung vertragen?

- Gut
- Mittelmäßig
- Schlecht
- Therapie musste abgebrochen werden

14. Haben Sie schon einmal eine Chemotherapie erhalten oder erhalten Sie aktuell eine Chemotherapie?

- Ja
- Nein

Die folgenden Fragen müssen Sie nur beantworten, wenn sie die letzte mit „Ja“ beantwortet haben. Ansonsten können Sie mit Teil 2 fortfahren.

14.1 Wie haben Sie die Chemotherapie insgesamt vertragen?

- Gut
- Mittelmäßig
- Schlecht
- Therapie musste abgebrochen werden.

14.2 Mussten Sie auf Grund von Nebenwirkungen im Krankenhaus behandelt werden?

- Ja
- Nein

14.3 Welche Form der Chemotherapie haben Sie bekommen?

- Taxan (z.B. Docetaxel, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel)
- Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin, Daunorubicin)
- Cyclophosphamid
- Ein anderes Chemotherapeutikum.
- Ich weiß es nicht mehr.

14.4 Hatten Sie bei der Chemotherapie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen? (mehrfach Antworten möglich)

- Bewegungsstörungen
- Empfindungsstörungen an den Händen und Füßen
- Fatigue-Syndrom (extreme Müdigkeit/Abgeschlagenheit)
- Schwere Blutbildveränderungen
- Haarausfall
- Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Nein

14.5 Gab es Änderungen oder Unregelmäßigkeiten während der Therapie? (mehrfach Nennungen möglich)

- Abbruch der Therapie
- Auslassen einzelner Therapiesitzungen
- Auslassen eines Zyklus
- Änderung des Therapieplans während eines Zyklus  
(z.B. Dosisänderung, Intervalländerungen?)
- Nein

Sie haben den ersten Fragenteil fertig. Es folgt nun Teil 2.

## Anhang 5: Beispiel Conjoint-Analyse

PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(1 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>30 Min.</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>180 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(2 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>180 Min.</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>60 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(3 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>180 Min.</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>60 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(4 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(5 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>60 Min.</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>30 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche.</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen.</b>
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich.</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich.</b>
<b>Haarausfall</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(6 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>60 Min.</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>180 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen.</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche.</b>
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich.</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich.</b>
<b>Haarausfall</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim



## PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(7 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 180 Min.</b>	<b>Infusionsdauer von 30 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

## PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(8 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.	<b>Infusionsdauer von 60 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

## PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(9 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.	<b>Infusionsdauer von 60 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

## PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(10 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 180 Min.</b>	<b>Infusionsdauer von 30 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(11 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 60 Min.</b>	<b>Infusionsdauer von 30 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(12 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.	<b>Infusionsdauer von 180 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(13 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>30 Min.</b>	<b>Infusionsdauer</b> von <b>180 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen.</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche.</b>
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison.</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich.</b>
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall.</b>	<b>Kein Haarausfall.</b>
<b>Neuropathie</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(14 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche.</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen.</b>
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich.</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison.</b>
<b>Haarausfall</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

## PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(15 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 60 Min.</b>	<b>Infusionsdauer von 30 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

## PATIENTENPRÄFERENZEN BEI DER BRUSTKREBSBEHANDLUNG MIT CHEMOTHERAPEUTIKA

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(16 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 60 Min.</b>	<b>Infusionsdauer von 180 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(17 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 180 Min.</b>	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(18 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 60 Min.</b>	<b>Einnahme einer Tablette</b> zu Hause.
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>Kein Haarausfall</b> .	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(19 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>9 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 30 Min.</b>	<b>Infusionsdauer von 30 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>alle 3 Wochen</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .	Prämedikation <b>mit Cortison erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>25%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>20%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

Bitte wählen Sie ihre favorisierte Therapieform aus.

(20 of 20)

	Therapie 1	Therapie 2
<b>Progressionsfreie Zeit</b>	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>13 Monate</b> aufgehalten.	Statistisch wird das <b>Fortschreiten</b> der Erkrankung für <b>7,5 Monate</b> aufgehalten.
<b>Applikationszeit</b>	<b>Infusionsdauer von 180 Min.</b>	<b>Infusionsdauer von 60 Min.</b>
<b>Zyklus</b>	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .	Sie erhalten das Medikament <b>jede Woche</b> .
<b>Prämedikation</b>	Prämedikation <b>erforderlich</b> , aber <b>ohne Cortison</b> .	Prämedikation <b>nicht erforderlich</b> .
<b>Haarausfall</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.	<b>100%</b> Wahrscheinlichkeit, dass <b>alle Haare ausgehen</b> werden.
<b>Neuropathie</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>schweren Nervenschädigung</b> , mit Gefühls- und/oder Bewegungsstörungen, wie Gangstörungen, Zittern, Kribbelgefühle oder Taubheit, die zu erheblichen Einschränkung führen können.
<b>Fatigue</b>	<b>30%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.	<b>5%</b> Wahrscheinlichkeit der <b>extremen Müdigkeit</b> , die es schwer macht den Aktivitäten des täglichen Lebens nach zu kommen.
<b>Neutropenie</b>	<b>60%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.	<b>90%</b> Wahrscheinlichkeit für einen Abfall der weißen Blutkörperchen, der mit einer <b>erhöhten Infektanfälligkeit</b> einher geht.
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Eine Studie der Frauenklinik des Universitätsklinikum Mannheim

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Beispiel für ein Set aus der CBC .....	21
Abbildung 2 Karnofsky-Index der Studienteilnehmerinnen zum Befragungszeitpunkt (a); Likert-Skala: Heutiges Allgemeinbefinden im Vergleich zum Vorjahr (b) .....	34
Abbildung 3 Begleiterkrankungen der Studienteilnehmerinnen, n=100, CVD=Kardiovaskuläre Erkrankung, COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung .....	35
Abbildung 4 Relative Wichtigkeiten in der gesamten Studienkohorte (n=100) .....	39
Abbildung 5 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit vom Alter .....	42
Abbildung 6 Regressionsanalyse: Relative Wichtigkeit der progressionsfreien Zeit in Abhängigkeit vom Alter, $b=-0,348$ ; $b_0=36,95$ ; $p=0,001$ .....	43
Abbildung 7 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Anfahrtsdauer, * $p<0,05$ , ** $p\leq 0,01$ .....	44
Abbildung 8 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit vom Schulabschluss, * $p\leq 0,05$ .....	45
Abbildung 9 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erwerbstätigkeit .....	46
Abbildung 10 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Lebenssituation mit und ohne Partner, * $p\leq 0,05$ .....	47
Abbildung 11 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Kindern .....	48
Abbildung 12 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Verantwortlichkeit für eine andere Person .....	48
Abbildung 13 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Therapie mit Cortison, * $p\leq 0,05$ .....	49
Abbildung 14 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von einer vorherigen Chemotherapie .....	50
Abbildung 15 Vergleich der relativen Wichtigkeiten zwischen den Patientinnen mit und ohne taxanhaltiger Chemotherapie in der Vergangenheit .....	50
Abbildung 16 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit einem Fatigue-Syndrom unter der Chemotherapie .....	52



Abbildung 17 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit Alopezie unter der Chemotherapie ..... 52

Abbildung 18 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit Bewegungsstörungen unter der Chemotherapie, \*  $p \leq 0,05$  ..... 52

Abbildung 19 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit sensorischer Neuropathie unter der Chemotherapie, \*  $p \leq 0,05$  ..... 53

Abbildung 20 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit schweren Blutbildveränderungen unter der Chemotherapie, \*  $p \leq 0,05$  ..... 53

Abbildung 21 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Erfahrung mit Knochen-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen unter der Chemotherapie ..... 53

Abbildung 22 Vergleich der relativen Wichtigkeiten in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer stationären Behandlung auf Grund von Nebenwirkungen unter der Chemotherapie, \*  $p \leq 0,05$ ..... 54

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	MBC – HER2-neg/HR-positiv: Palliative Chemotherapie Erstlinienbehandlung* .....	5
Tabelle 2	MBC - HER2-negativ / HR-positiv: Palliative Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung .....	5
Tabelle 3	Erstlinientherapie beim HER2 pos. metastasierten Mammakarzinom .....	6
Tabelle 4	Eigenschaften der Taxane in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms .....	9
Tabelle 5	Überblick über bereits veröffentlichte Präferenzstudien bei Patientinnen mit Mammakarzinom .....	14
Tabelle 6	Eigenschaften und deren Ausprägungen sowie die Formulierung in der Conjoint-Analyse.....	23
Tabelle 7	Einteilung der Gruppen zur Analyse von Einflussfaktoren auf die Präferenzbildung.....	27
Tabelle 8	Erkrankungscharakteristika des Studienkollektivs .....	31
Tabelle 9	Sozioökonomische Merkmale der Studienteilnehmerinnen .....	33
Tabelle 10	Vortherapie mit Cortison und Zytostatika und deren Verträglichkeit sowie Nebenwirkungen unter der Chemotherapie.....	37
Tabelle 11	Verabreichte onkologische Therapien .....	38
Tabelle 12	Gesamtergebnisse der Conjoint-Analyse .....	41

## 10 PUBLIKATION



# Patient Preferences Regarding Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer—A Conjoint Analysis for Common Taxanes

Saskia Spaich<sup>1\*</sup>, Johanna Kinder<sup>1†</sup>, Svetlana Hetjens<sup>2</sup>, Stefan Fuxius<sup>3</sup>, Axel Gerhardt<sup>1,4</sup> and Marc Sütterlin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany, <sup>2</sup> Department of Medical Statistics and Biomathematics, University Medical Centre Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany, <sup>3</sup> Private Oncology Center Fuxius/Karcher, Heidelberg, Germany, <sup>4</sup> Department of Gynaecology and Obstetrics, St. Hedwig-Klinik, Mannheim, Germany

## OPEN ACCESS

### Edited by:

José Bines,  
Instituto Nacional de Câncer (INCA),  
Brazil

### Reviewed by:

Tarah Ballinger,  
Indiana University, Purdue University  
Indianapolis, United States  
Connie Irene Diakos,  
Kolling Institute, Australia

### \*Correspondence:

Saskia Spaich  
saskia.spaich@umm.de

<sup>†</sup> These authors have contributed  
equally to this work

### Specialty section:

This article was submitted to  
Women's Cancer,  
a section of the journal  
Frontiers in Oncology

**Received:** 03 August 2018

**Accepted:** 31 October 2018

**Published:** 21 November 2018

### Citation:

Spaich S, Kinder J, Hetjens S,  
Fuxius S, Gerhardt A and Sütterlin M  
(2018) Patient Preferences Regarding  
Chemotherapy in Metastatic Breast  
Cancer—A Conjoint Analysis for  
Common Taxanes.  
Front. Oncol. 8:535.  
doi: 10.3389/fonc.2018.00535

**Background:** The purpose of this investigation was to explore patient perception regarding the importance of efficacy, toxicity, and logistics in the choice of regimen of taxane-based chemotherapy (CHT) for patients with metastatic breast cancer (MBC).

**Methods:** This dual-center study analyzed data of 100 women diagnosed with MBC, who were asked for their preferences regarding chemotherapy by means of conjoint analysis. Included attributes were progression free survival (PFS), application form, time and frequency, need of premedication, risk of alopecia, fatigue, febrile neutropenia, and neuropathy. Furthermore, participants completed a questionnaire about their personal and medical history. Regression analyses were performed to identify factors that influence patient preference in terms of specific treatment choice.

**Results:** Of 8 attributes, severe neutropenia was top priority for the majority of patients, followed by alopecia, neuropathy and PFS. When combining these patient preferences and the results of the questionnaire, patients' age as, well as, relationship status had significant impact on the importance of PFS. Moreover, longer travel time to the treatment center was significantly associated with preferences regarding PFS. Ranking by combination of respective part-worth values demonstrated nab-paclitaxel to be favored over paclitaxel and docetaxel.

**Conclusion:** Side effects of CHT and PFS prove to be critical factors for patients affecting choice of treatment in MBC with severe neutropenia being top priority, followed by alopecia, neuropathy, and PFS. Age, commute time, and relationship status were identified as significant determinants of patient preference. Total utility calculation by combination of part-worth values ranked nab-paclitaxel as the most preferable taxane.

**Keywords:** metastatic breast cancer, patient preference, shared decision-making, chemotherapy, conjoint analysis, taxane

## INTRODUCTION

Both curative and palliative treatment of breast cancer nowadays are characterized by a multimodal therapeutic approach and have led to significant improvements in survival (1, 2). At the time of initial diagnosis almost 5% of women with breast cancer already have metastatic disease (3) necessitating a palliative regimen with chemotherapy (CHT) as the central element of treatment. Taxane-based CHT may improve time to progression and survival (4, 5), but associated side effects constitute an important consideration when evaluating the best treatment concept for a patient (6). With regard to the latter, aspects of patient comfort and preference are gaining more attention in oncologic treatment of metastatic breast cancer (MBC). Perhaps more so than in other malignancies, the concept of shared decision-making is now well-established in the treatment of patients with breast cancer.

Risk of recurrence and overall survival have been elucidated as key parameters that guide patient preferences in regard to different therapeutic approaches (7). However, a critical goal of treatment in the palliative setting is to optimize quality of life (QoL), as therapy of MBC can seriously impair QoL (8, 9). The study of Lindley et al. demonstrates that patients who had severe disruptions in QoL are less willing to receive additional treatment for an extension of life compared with patients who experienced only little disruption to normal life (10).

The purpose of this investigation was to further explore and quantify patient preferences in terms of palliative chemotherapy by using the tool of conjoint analysis comparing common taxanes (Docetaxel, Paclitaxel, and nab-Paclitaxel) administered for MBC. Moreover, we attempted to identify different subgroups of patients, whose therapeutic choices—as evaluated in our conjoint analysis—are associated with sociodemographic factors, lifestyle and general mindset assessed in a separate questionnaire.

## METHODS

Over 15 months a total of 111 patients with MBC were initially included in this dual-center study. These patients with an indication for a palliative treatment regimen were recruited at the University Medical Center Mannheim (UMM) and at the Oncology Center (OC), Outpatient Clinic Fuxius/Karcher in Heidelberg. All patients provided informed consent. The ethical approval for this study was obtained from the Ethics Committee II of Heidelberg University, Medical Faculty Mannheim (2014-536N-MA). Eleven patients had to be excluded because they did not understand the type of questioning and/or did not complete the conjoint analysis, so that full data sets were only available for 100 women.

**Abbreviations:** BC, breast cancer; BMI, body mass index; CHT, chemotherapy; MBC, metastatic breast cancer; RIS, relative importance score; PFS, progression free survival; QoL, quality of life.

## Questionnaire on Socioeconomic/-Demographic Factors and General Mindset

Participants obtained a questionnaire about their personal, professional, and medical history, as well as, their general mindset. In particular, women were asked to provide details about age, age at first diagnosis of BC, past medical history, distance to treatment facility, relationship status, level of education and working situation. In detail, questions covered, if their health had changed in the past year, if they had children and if they had to take care of somebody else. Finally, they were questioned about any prior personal experience with chemotherapies and possible side effects and if they had previous experience with glucocorticoids.

## Conjoint Analysis

The tool of conjoint analysis was implemented to assess different attributes that drive individual patient preferences in regard to taxane-based chemotherapies. Generally, the technique of conjoint analysis is widely used in the medical and non-medical field for assessment of preferences and has been demonstrated to offer a valuable tool to elicit patient preferences or utilities for specific treatments (11–14). In regard to medical treatment, conjoint analysis has proven to be useful for preference elicitation mainly in cancer therapy (11, 13, 15, 16). By having participants evaluate alternatives and letting them choose between different combinations of attributes, the relative importance of each attribute can be deducted (17).

Attributes relevant to respective taxane-regimens assessed in our study were time to progression, application form and time, application frequency, need of premedication, alopecia, fatigue, febrile neutropenia, and polyneuropathy. While the attribute of alopecia does not have relevance for the differentiation between currently used taxanes because they do not actually differ in their high risk of alopecia (18–20), the attribute was nevertheless included in this study to allow for transfer of our results to potential future substances (such as cabazitaxel) that might differ in this respect.

In a second step, levels for each attribute were selected based on current literature (21–24) (Table 1). Attributes were described in non-medical terminology to optimize comprehension. Respective scenarios were created with Sawtooth software according to the manufacturers guidelines and current literature (25). As implementation of 8 attributes, each with 3 or 4 levels, gives rise to 300 possible combinations, each patient was confronted with a total of 20 randomly assigned conjoint sets.

In practice, after completing the questionnaire each patient sat with the investigator to be educated about the technique of conjoint analysis in general and the survey conduction at the notebook in particular. In this regard, they were provided with a couple of examples compatible to the ones used in the survey. At this point, all attributes and levels were explained in non-medical terminology. Specifically, each attribute itself was explained in detail, and (if applicable) grading, duration and severity of side effects were elaborated on. For the attribute of neuropathy, grade II-IV were presented as relevant side effects

**TABLE 1** | Characteristics of taxanes in treatment of metastatic breast cancer (MBC) used for conjoint analysis.

Attributes	Docetaxel*	Paclitaxel **	Nab-Paclitaxel***	Cabazitaxel****
Progression free survival	7.5 months (22)	9 months (23)	13 months (22)	–
Application time (i.v.)	60 min	180 min	30 min	60 min
Cycle	q21, d1	q7, d1	q28, d1,8,15	q21, d1
Premedication	+Dexamethasone	+Dexamethasone	None	No glucocorticoides
Alopecia	100% (18–20)	100% (18–20)	100% (18–20)	33% (24)
Neuropathy Grade 2-4	31% (22)	24% (sens.) (23) 9%(mot.) (23) 17% (21)	40% (22)	–
Fatigue Grade 3-4	19% (22)	6% (23) 28% (21)	~3% (22)	–
Neutropenia Grade 3-4	94% (22)	10% (23) 42% (21)	44% (22)	67% (24)

Data refer to the following dosing regimens: \*Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks, \*\*Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>/weekly, \*\*\*Nab-Paclitaxel 150mg/m<sup>2</sup>/weekly or 300mg/m<sup>2</sup>/weekly, \*\*\*\*Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> + Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup>.

for patient's therapy. Patients were informed that grade III and IV would have impact on their activities of daily living and were likely to affect them for a longer period of time. However, moderate potential for rehabilitation was mentioned. Regarding the attribute of neutropenia, patients received information that chemotherapeutic agents generally confer leukopenia but that a relevant medical side effect would only arise from concurrent infection. Risk of infection was explained to be associated with severity of leukopenia. Patients were educated that only in moderate to severe infection in-hospital treatment with intravenous antibiotics and adjuvants would be required. Alopecia was described as hair loss that generally occurs shortly after the first course of CHT, while it usually resolves after completion of the last cycle of CHT.

Patients had to choose between 2 treatment options for each conjoint question (please refer to **Supplemental Figure 1** for respective examples). Importantly, to reduce potential bias the conjoint survey did not include any drug names at all, but was only labeled with neutral terms (Option 1 and Option 2) from which patients chose their preferred alternative. Moreover, the investigator remained at the patient's side to answer any questions that would arise during conduction of the survey or help in case of technical difficulties. Sawtooth software was used again to analyse acquired data, yielding respective part-worth utilities and relative importance scores (RIS) for each attribute. These RIS for each attribute were then compared allowing for individual ranking of various attributes.

Finally, on the basis of the examined 8 attributes total utility of currently used taxanes was calculated by adding the respective part-worth utilities of each attribute, which most closely resembled those values published in recent literature for each respective taxane. This ranking allows for matching preferences of our study cohort with taxanes currently available for therapy of MBC.

### Univariate Analyses of Determinants

Integrating both the conjoint analysis and the results from the personal questionnaire, we sought to identify socioeconomic and—demographic factors, as well as, general attitudes in our cohort that had influenced patient preference toward any of the

chemotherapeutics agents. Specifically, mean RIS values for each attribute and subgroup of patients were compared.

Statistical assessment was performed using SPSS (Version 22; SPSS Inc., USA) in cooperation with the Department of Statistics and Bioinformatics of the Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University. Data are presented as mean ± standard deviation, respectively. The RIS values for each attribute and subgroup of patients were analyzed using univariate significance testing (*t*-test and ANOVA where applicable). A *p*-value below 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

This dual-center study analyzed data of 100 patients. The age of women included ranged from 32 to 87 years (mean = 64 years). At time of initial diagnosis of breast cancer mean age was 55 years, with 29% of women having metastatic disease at this point. Mean duration of illness in our study cohort was 10.5 years. In terms of QoL, approximately 80% of women showed a Karnofsky-index of 70% or more (ECOG < 2) with the remaining women classified as Karnofsky 50–60% (=ECOG 2). About 4 in 10 patients reported progression of symptoms during the past year (see **Figure 1**).

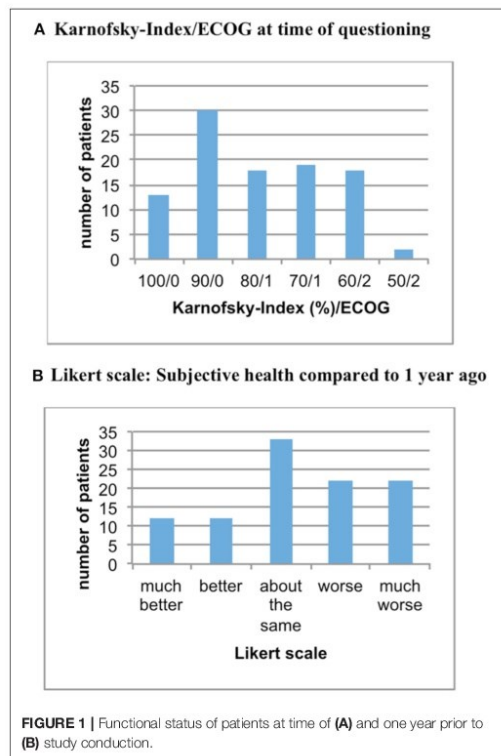
### Lifestyle, Mindset and Sociodemographic Factors

Detailed patient characteristics and sociodemographic factors, as well as, treatment experience are presented in **Tables 2, 3**.

In terms of marital status, the majority (70%) of women were in a stable relationship, 14% of patients were widowed and the rest were single/divorced (16%). With regard to family, 80% of patients had children. However, only 26% of the women had to take care of somebody else in the family at the time of questioning.

The majority of patients had low or medium education (64%), while only 36% of women had a higher level of education.

Most of the women (80%) were retired at the time of questioning with only 13% of women still working. Pertaining to the dual-center character of our study, 51% of patients received medical treatment at the UMM, whereas 49% were patients at the



**TABLE 2 |** Demographic characteristics, overall (n = 100).

Characteristics	
Age, mean + SD	64.4 ± 10.6 years
Age at time of initial diagnosis, mean + SD	55 ± 10.7 years
<b>TRAVEL TIME</b>	
≤25 minutes	59%
>25 minutes	41%
<b>EDUCATION</b>	
Low	37%
Mid	27%
High	36%
<b>WORKING STATUS</b>	
Currently employed	13
Unemployed	7%
Retired	80%
<b>MARITAL STATUS</b>	
Single	16%
Stable relationship	70%
Widowed	14%
<b>CHILDREN</b>	
Non	20%
1	24%
2	37%
3 or more	19%
<b>STATUS AS PRIMARY CAREGIVER (FOR)</b>	
No one	74%
Children	9%
Partner or parents	14%
Other	3%
<b>KARNOFSKY-INDEX</b>	
100%	13%
90%	30%
80%	18%
70%	19%
60%	18%
50%	2%
<b>SUBJECTIVE HEALTH COMPARED TO ONE YEAR AGO</b>	
Much better	12%
Better	12%
About the same	33%
Worse	22%
Much worse	21%

OC Fuxius/Karcher. In terms of travel time, 59% of women stated that it took <25 min commuting to the institution, while 41% of patients had to travel more than 25 min.

**Breast Cancer Experience**

At the time of survey 42% of all patients were currently receiving CHT for MBC. Overall, 79% of the study population had already received CHT as part of their BC-treatment regimen in the past. The most common chemotherapeutics mentioned as part of the current chemotherapy were taxanes and capecitabine (Table 3). When asked about tolerance of previous treatment regimens, the majority (45.6%) had tolerated CHT well, whereas 22.8% of patients described poor tolerance. Hospitalization due to therapy occurred in 16.5% of cases. As part of their supportive therapy, 64% of women had taken oral glucocorticoids to reduce side effects, with 90% of these patients reporting moderate or good tolerance of this adjuvant.

**Conjoint Analysis**

Using Sawtooth Software, preference weights (part-worth utilities) and relative importance scores (RIS) were calculated. On this basis, the attributes with the highest utility to patients

were concerned with relevant side effects of therapy: avoidance of clinically significant neutropenia as top priority for the majority of patients (RIS = 20.35), followed by avoidance of alopecia (RIS = 18.02) and severe neuropathy (RIS = 16.79). Progression free survival was also crucial for patients, but only ranked fourth in this preference elicitation (RIS = 14.56). Severe fatigue (RIS = 9.10), application time (RIS = 9.14), necessity of premedication (RIS = 7.72) and number of application cycles (RIS = 4.41) represented considerably less relevant determinants of patient preference (Figure 2). A detailed list of RIS and respective part-worth values of the Conjoint Analysis are presented in Table 4.

**TABLE 3 |** Therapy experience and current therapy,  $n = 100$ .

<b>CHEMOTHERAPY</b>	
overall	<b>79%</b>
currently	<b>42%</b>
<b>CURRENT CHEMOTHERAPY</b>	
Taxanes	<b>18%</b>
Capecitabine	<b>12%</b>
Navelbine	<b>5%</b>
other	<b>8%</b>
Current endocrine therapy	51%
Current Her2/neu-Inhibitors	27%
Current Anti-VEGF-therapy	8%
<b>ADVERSE EVENTS RELATED TO CHEMOTHERAPY</b>	
Motor neuropathy	19% ( $n = 15$ )
Sensory neuropathy	49.4% ( $n = 39$ )
Fatigue	58.2% ( $n = 46$ )
Severe changes in blood count/parameters	19% ( $n = 15$ )
Alopecia	78.5% ( $n = 62$ )
Bone, muscle or joint pains	44.3% ( $n = 35$ )
None	8.9% ( $n = 7$ )
<b>TOLERANCE OF CHEMOTHERAPY</b>	
Good	45.6% ( $n = 36$ )
Moderate	31.6% ( $n = 25$ )
Poor	22.8% ( $n = 18$ )
Hospitalization required	16.5% ( $n = 13$ )
<b>TOLERANCE OF GLUCOCORTICIDS</b>	
Good	66.5% ( $n = 42$ )
Moderate	23.4% ( $n = 15$ )
Poor	10.9% ( $n = 7$ )

The bold values (percentages) denote the fraction of patients (with overall experience or current chemotherapy respectively), and which agent is currently applied if they are currently receiving chemotherapy.

### Association of Individual Patient Data and Treatment Preference

Another aim of this study was to determine whether these treatment preferences and RIS values were associated with any of the items assessed in the questionnaire on social and personal aspects of the patients' lives.

Using univariate regression, a significant association was observed for age and importance of PFS in that the RIS of PFS was lower when the patient was older ( $\beta = -0.348, p = 0.001$ ). On the other hand, age did not have a significant influence on decisions regarding severe side effects of chemotherapy, when tested in a univariate regression model (Figure 3).

Moreover, a significant association between travel time to treatment facility and PFS, application time and alopecia was observed (Figure 4A): Women with a commute time of more than 25 min showed a higher RIS for PFS than patients with less travel time (RIS 17.5 vs. 12.5;  $p < 0.01$ ). For these patients with a longer distance to their respective treatment facility, time for application was not so important as for the other subgroup (RIS 7.8 vs. 10.1;  $p < 0.05$ ). In addition, women with a longer

travel time rather accepted alopecia than patients with a shorter distance to the treatment facility (RIS 14.7 vs. 20.3;  $p < 0.05$ ).

Analysis of relationship status yielded a significant difference in terms of PFS, in that women who lived with a partner had a significantly higher RIS for PFS (RIS 16.1 vs. 10.9;  $p < 0.05$ ).

Patient preference was remarkably consistent and did not vary significantly when stratified by previous treatment experience, as no substantial differences in the RIS of toxicities and CHT aspects were observed (Figure 4B).

In subgroup analyses no collective showed a higher RIS for alopecia than the group of patients who did not have prior experience with alopecia (RIS = 22.7). Comparing the RIS of patients with or without CHT in the past, there were no significant differences.

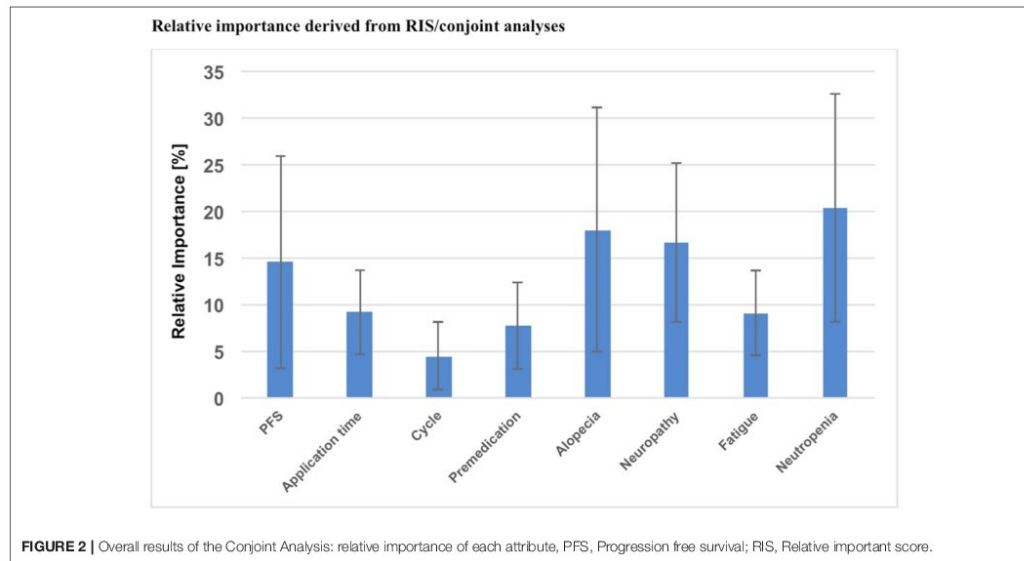
Regarding mode of application of CHT, women demonstrated preference for a short infusion at the treatment facility as compared to longer infusion times or regular domestic oral medication (Figure 4A). Moreover, they preferred longer cycles without premedication.

### Comparison of Different Taxanes

As the synopsis of this study, the data collected on patient preferences was used to rank the three most widely used taxanes (Docetaxel, Paclitaxel and nab-Paclitaxel). This calculation of total utility for each taxane on the basis of the investigated 8 attributes demonstrated nab-Paclitaxel as top preference with the highest total utility (14.4), followed by Paclitaxel (-95.3). Docetaxel had a (much) lower preference with a total utility of -264.8.

### DISCUSSION

Breast cancer treatment has seen an impressive evolution in the past decades as therapeutic regimens have been augmented by addition and combination of new drugs, while at the same time the concepts of patient preference, shared decision-making and individualized therapy have steadily gained attention. From an economic perspective patient-centered approaches might also confer significant benefits, as estimations attribute about half of healthcare costs to decisions primarily driven by doctors and hospital supply rather than patient need and demand (26, 27). Therefore, focusing on patient preferences and elucidating reasons for individual choices in regard to certain therapies may strengthen economical but still effective approaches. Conjoint analysis and other questionnaires have been successfully used to determine these patient preferences in (breast) cancer therapy (6, 9). Importantly, implementation of conjoint analysis offers means to individualize a therapeutic strategy in order to carefully weigh risks and benefits on an individual level rather than extrapolate with population level data from clinical trials. Using conjoint analysis techniques may help in identification of trends in general patient preferences over time and detection of relevant shifts in culture. Interestingly, among other recent studies an excellent study by Ballinger et al. found patients to tend to favor toxicity concerns over treatment benefit (11, 13), while older studies often found survival benefit to be of supreme importance (16, 28–30). Clinical trials on population level generally focus on



survival benefit as the primary endpoint and most critical aspect of therapy.

The results of our study show that patient preference in terms of favoring a chemotherapeutic regimen was mainly driven by avoidance of adverse effects: neutropenia as top priority (RIS 20.4), followed by alopecia (RIS 18.0) and neuropathy (RIS 16.8). Progression free survival—also considered crucial by patients—only ranked fourth in this preference elicitation (RIS 14.6). This is in congruence with data from previous studies (28–30), which could also show that the most influential factors in driving patient preferences for treatment were improved survival, risk of neutropenia and other side effects (28–30). Another important study by Smith et al. was published in 2014 and demonstrated treatment benefits to outweigh toxicity aspects (16). In contrast to our study, these above mentioned studies demonstrated that even a small incremental survival advantage had the highest relative importance seconded by side effects. This difference could be explained by the fact that the mean age of our study cohort was about 10 years higher as compared to the other studies. Furthermore, these younger patients often had a role as primary caregiver for children younger than 18 years of age (>35% in Smith's cohort vs. 9% in our cohort). This could possibly serve as an explanation, why (survival) benefits from treatment were shown to be critical in other studies (16). Accordingly, we could show that age was a significant determinant of treatment preferences in that the RIS of PFS was lower when patients were older ( $\beta = -0.348$ ,  $p = 0.001$ ). Therefore, a decrease in age by 10 years led to a rise of the RIS of PFS by 3.5%. In addition, our study collective of MBC patients only will at least in part account for observed differences, as our study cohort of palliative patients differs from Beusterien's and Kuchuk's studies which included patients with all tumor stages (28, 30). As expected, women with

an adjuvant therapy showed a higher RIS for PFS and accepted more side effects in these trials (28, 30).

A significant association between commute time to treatment facility and PFS, application time, as well as, alopecia was observed (Figure 4A): Women with a commute time of more than 25 min showed a higher RIS for PFS, while duration of each CHT session was not so important but significant. Furthermore, these patients rather accepted alopecia. It is tempting to speculate that these patients with greater distance to the treatment facility accepted more side effects and attached less importance to the application time because they consciously decided to go to a specialized center to optimize their treatment with focus on longer overall survival (31).

Patients living in a stable relationship also had a higher RIS for PFS. This might implicate that these patients weigh the risks and benefits differently, in that they appear to accept more side effects as the price for being able to spend as much time as possible with their partners. Other groups also found, that they would accept more side effects for longer overall survival (32–34).

Patient preference was remarkably consistent independent of prior experiences and did not vary significantly when stratified by previous treatment experience, as no substantial differences in the RIS of toxicities and CHT aspects were observed (Figure 4B). This is in congruence with data from previous studies, which could also show that determinants driving patient preference for treatment were generally independent of previous experience with CHT (28, 29). The only aspect that showed a trend toward differential preferences and ranking of potential side effects pertains to alopecia, which represented the overall second top priority for the majority of patients (RIS 18.0) in our study. The comparison of RIS values of patients with or without CHT in the past demonstrated that



**TABLE 4 |** Relative Importance Score (RIS) and part-worth of the conjoint analysis.

	Part-Worth	Range	RIS
<b>Progression free survival</b>		105.48	<b>14.56</b>
7.5 months	-46.77		
9 months	-11.94		
13 months	58.71		
<b>Application mode and time</b>		41.06	<b>9.14</b>
Infusion 30 min.	16.10		
Infusion 60 min.	2.64		
Infusion 180 min.	-24.96		
Tablet at home	6.22		
<b>Cycle</b>		16.68	<b>4.41</b>
weekly	-8.34		
3-weekly	8.34		
<b>Premedication</b>		41.17	<b>7.72</b>
With steroids	-23.13		
Without steroids	5.10		
Not necessary	18.04		
<b>Alopecia</b>		121.86	<b>18.02</b>
100%	-61.35		
30%	0.85		
0%	60.51		
<b>Severe neuropathy</b>		118.8	<b>16.69</b>
30%	-47.00		
25%	-24.79		
5%	71.80		
<b>Severe fatigue</b>		39.97	<b>9.10</b>
30%	-12.99		
20%	-13.49		
5%	26.48		
<b>Severe neutropenia</b>		156.26	<b>20.35</b>
90%	-84.02		
60%	11.78		
30%	72.24		

The bold values (percentages) denote the fraction of patients (with overall experience or current chemotherapy respectively), and which agent is currently applied if they are currently receiving chemotherapy.

patients with prior CHT-based hair loss exhibit a lower RIS for this particular side effect. No subgroup showed a higher RIS for alopecia than the one without any prior experience of hair loss (RIS 22.7). A review of the literature shows markedly heterogenous reports concerning patient preference and alopecia. A study of DiBonaventura (29) demonstrated a distinct preference for treatment effectiveness and avoidance of alopecia. In contrast, investigations of Beusterien and Kuchuk (28, 30) suggested that alopecia does not have a significant impact. Another study by Al Batran and colleagues (35) also concluded that alopecia had no significant influence on QoL, but it deserves mentioning that most patients in this trial (73%) were men.

In unison, authors agree that the importance patients attribute to alopecia remains a very personal and still mostly unpredictable factor that should be addressed distinctly and individually when

planning chemotherapy regimens (36). Furthermore, side effects that medical personnel might consider less relevant seem to have high priority for patients (37) and the question remains to which degree medical personnel should guide or sway these choices based on their expertise and experience. This may especially be true for putting alopecia into perspective, as patients that had never experienced hair loss before attribute a higher RIS to alopecia as compared to patients with a history of alopecia.

The literature offers a heterogeneous picture in terms of perceived severity of side effects of CHT and thus attributed RIS/ranks. In our study "severe fatigue" was considered the least relevant potential side effect for choosing a specific treatment, while Beusterien and DiBonaventura (28, 29) show that fatigue was more important than neutropenia to their study population. Consistent with our study, in the trial of Lloyd and colleagues neutropenia was also top priority for the majority of patients when asked about CHT and QoL.

At first glance, these observed differences in ranking the importance of side effects of chemotherapy seem surprising. However, they probably only reflect differences in study conduction, survey technique and patient education, as Lalla could adeptly show for MBC therapy in the past. In essence, Lalla et al. (6) investigated avoidance of side effects by primarily employing the "willingness-to-pay" technique. In principle, they could show that they acquired different results depending on the type of survey (6).

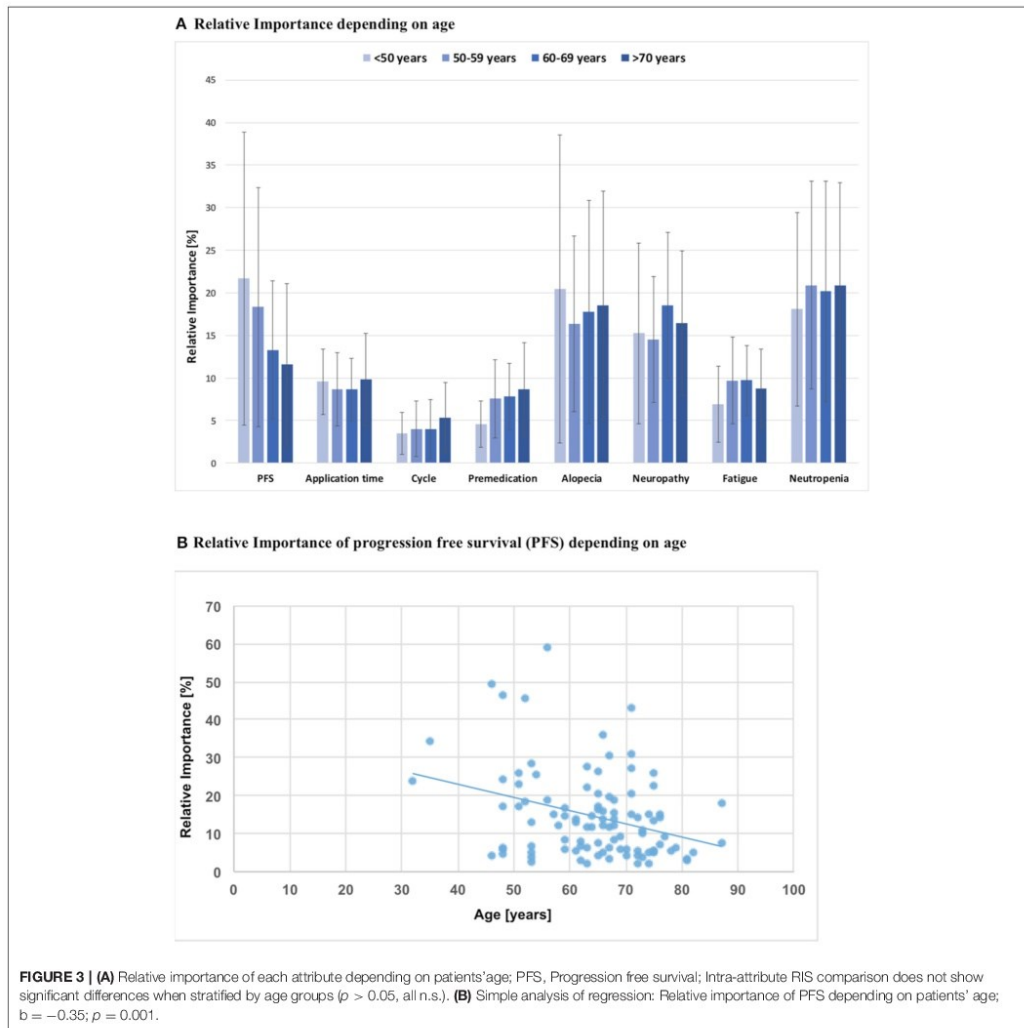
Another reason for differences in RIS/ranking could be derived from the level-effect: This effect can be developed if various attributes do not have the same number of values. Generally, the level effect will cause an attribute to show a higher RIS if the values are divided into more levels (38).

Consistent with previous studies, logistic aspects of therapy such as application time (RIS 9.1), necessity of premedication (RIS 7.7) and number of application cycles (RIS 4.4) had only minor influence on patient preferences and are much less controversially discussed (16, 28, 29).

As the synopsis of this study, total utility of each of the three most relevant taxane chemotherapeutics currently used (Docetaxel, Paclitaxel and nab-Paclitaxel) was calculated by combining RIS values of the 8 attributes examined in this study. This ranking of therapeutics by combined RIS values ranked nab-Paclitaxel top of the list with the highest total utility (14.4), followed by Paclitaxel (-95.3) and Docetaxel (-264.8).

Total utility calculation by addition of part-worth values must be interpreted very carefully due to the known limitations from this approach: only 8 attributes were examined in our study and these do not comprehensively characterize each chemotherapeutic agent. Furthermore, absolute differences in total utility do not reflect the dimension/degree by which one agent is considered superior over the other. Total utility calculation only allows for general ranking of substances. Moreover, this preference elicitation may only be used as guidance in a population that closely resembles the one from our study.

However, conjoint analyses and calculation of single or combined part-worth values offer a potential means to optimize



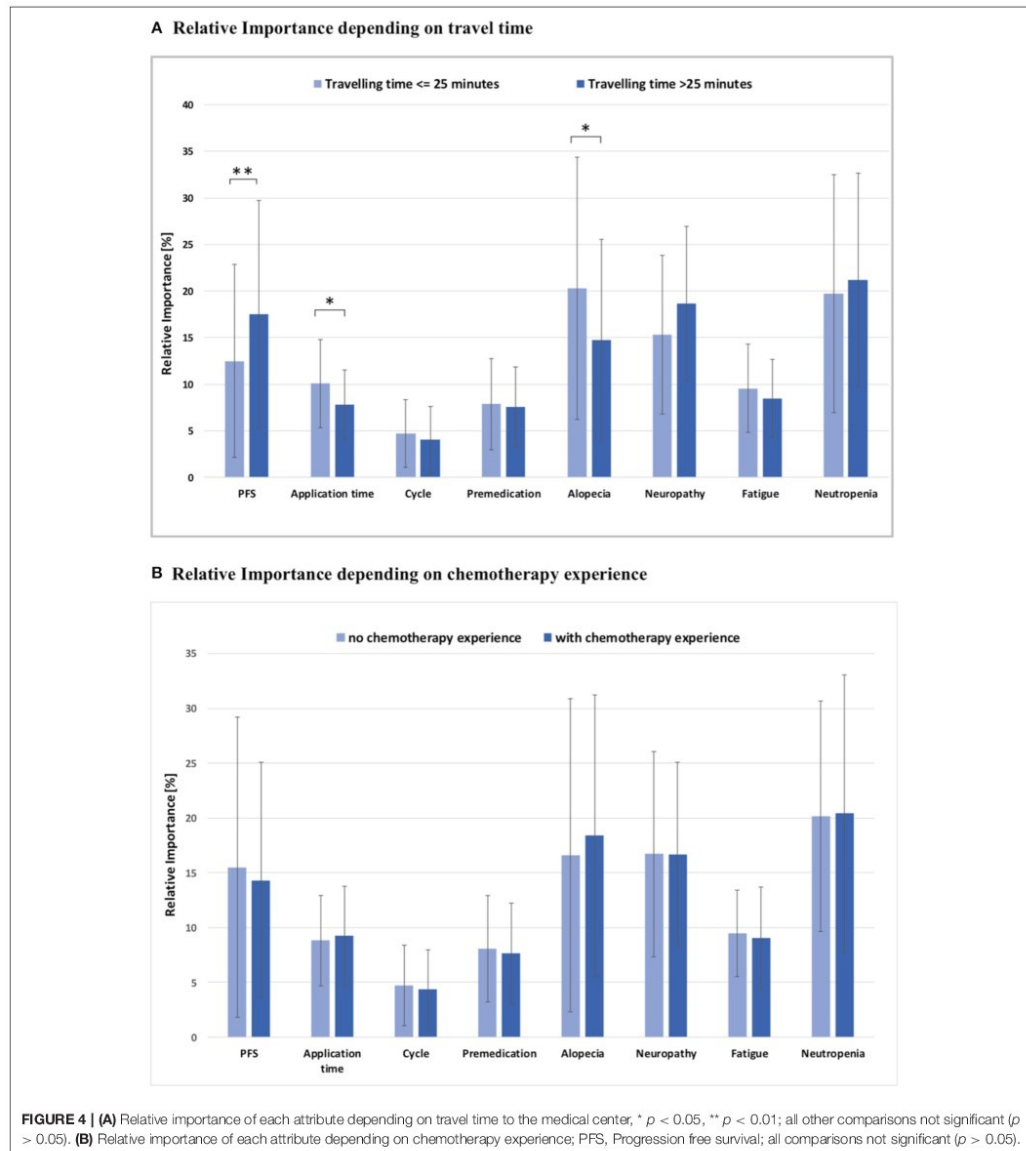
the mosaic of the shared decision-making process by more closely monitoring and assessing patient preferences for given therapeutic interventions. Conjoint analysis also helps to weigh risks and benefits on an individualized level as compared to clinical trials that only yield population level data.

**STUDY LIMITATIONS**

Our study was not without limitations. First, the levels for the attributes were selected based on current literature and may not be reflective of individual experience. In

addition, the participants of our study did not represent the full range of breast cancer patients (only MBC patients were included). Therefore, our preference elicitation must be interpreted with caution when applied to the general population of BC patients. Furthermore, our patient collective was rather old (mean age 64.4) as compared to other studies.

Moreover, patient information and explanation of attributes were not conducted according to a written standardized protocol. This might potentially cause a bias due to implicit connotations of the treating physician's explanations. Survey



introduction, explanation of attributes and—maybe most importantly—the resulting discussion with the physician present at the time of survey may significantly impact a patient’s preferences and the resulting effect cannot be dissected in this study. Future studies should therefore address

this aspect carefully by optimisation of neutrality. These future studies should also systematically investigate this bias, as discussion of treatment options, risks and benefits with treating physicians itself is a cornerstone of shared decision-making.

## CONCLUSION

Our study on patient preferences regarding the most common taxanes (Docetaxel, Paclitaxel, and nab-Paclitaxel) validates that side effects of CHT and PFS are critical factors affecting choice of treatment in most MBC patients. For the majority, avoidance of neutropenia was the top priority, followed by alopecia, neuropathy, and PFS. However, treatment preferences significantly depended on age, as the RIS of PFS was highest among younger patients, causing it to be the top priority for choice of CHT agents in the group aged 50 or younger.

Apart from age as a determinant, our data show, that women in a stable relationship exhibited a higher RIS for PFS. Patients with a commute time of more than 25 min showed a higher RIS for PFS, while rendering application time and alopecia less important.

Total utility calculation by combination of part-worth values ranked nab-Paclitaxel as the most preferable CHT agent, followed by Paclitaxel and Docetaxel.

## REFERENCES

- Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. (2007) 110:973–9. doi: 10.1002/cncr.22867
- Pal SK, Dehaven M, Nelson RA, Onami S, Hsu J, Waliyany S, et al. Impact of modern chemotherapy on the survival of women presenting with de novo metastatic breast cancer. *BMC Cancer* (2012) 12:435. doi: 10.1186/1471-2407-12-435
- Howlander N, Noone AM, Yu M, Cronin KA. Use of imputed population-based cancer registry data as a method of accounting for missing information: application to estrogen receptor status for breast cancer. *Am J Epidemiol*. (2012) 176:347–56. doi: 10.1093/aje/kwr512
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. (2012) 23 (Suppl. 7):vii11–9. doi: 10.1093/annonc/mds232
- Cortes J, Baselga J. Targeting the microtubules in breast cancer beyond taxanes: the epothilones. *Oncologist*. (2007) 12:271–80. doi: 10.1634/theoncologist.12-3-271
- Lalla D, Carlton R, Santos E, Bramley T, D'Souza A. Willingness to pay to avoid metastatic breast cancer treatment side effects: results from a conjoint analysis. *SpringerPlus* (2014) 3:350. doi: 10.1186/2193-1801-3-350
- Alvarado MD, Conolly J, Park C, Sakata T, Mohan AJ, Harrison BL, et al. Patient preferences regarding intraoperative versus external beam radiotherapy following breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat*. (2014) 143:135–40. doi: 10.1007/s10549-013-2782-9
- Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *NE J Med*. (2001) 344:1997–2008. doi: 10.1056/NEJM200106283442607
- Beusterien K, Grinspan J, Kuchuk I, Mazzarello S, Dent S, Gertler S, et al. Use of conjoint analysis to assess breast cancer patient preferences for chemotherapy side effects. *Oncologist*. (2014) 19:127–34. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0359
- Linkley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. (1998) 16:1380–7. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1380
- Ballinger TJ, Kassem N, Shen F, Jiang G, Smith ML, Railey E, et al. Discerning the clinical relevance of biomarkers in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. (2017) 164:89–97. doi: 10.1007/s10549-017-4238-0
- Green PES, Srinivasan V. Conjoint analysis in marketing: new developments with implications for research and practice. *J Mark*. (1990) 54:3–19. doi: 10.2307/1251756
- Hofheinz R, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen MH, et al. Patient preferences for palliative treatment of locally advanced or metastatic gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a choice-based conjoint analysis study from Germany. *BMC Cancer*. (2016) 16:937. doi: 10.1186/s12885-016-2975-9
- Ryan M, Farrar S. Using conjoint analysis to elicit preferences for health care. *BMJ* (2000) 320:1530–3. doi: 10.1136/bmj.320.7248.1530
- Johnson DC, Mueller DE, Deal AM, Dunn MW, Smith AB, Woods ME, et al. Integrating patient preference into treatment decisions for men with prostate cancer at the point of care. *J Urol*. (2016) 196:1640–4. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.082
- Smith ML, White CB, Railey E, Sledge GW Jr. Examining and predicting drug preferences of patients with metastatic breast cancer: using conjoint analysis to examine attributes of paclitaxel and capecitabine. *Breast Cancer Res Treat*. (2014) 145:83–9. doi: 10.1007/s10549-014-2909-7
- Phillips KA, Maddala T, Johnson FR. Measuring preferences for health care interventions using conjoint analysis: an application to HIV testing. *Health Serv Res*. (2002) 37:1681–705. doi: 10.1111/1475-6773.01115
- Trueb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Ther Lett*. (2010) 15:5–7.
- Trueb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semi Cutaneous Med Surg*. (2009) 28:11–4. doi: 10.1016/j.sder.2008.12.001
- Sibaud V, Leboeuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff I, Deslandres M, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol*. (2016) 26:427–43. doi: 10.1684/ejd.2016.2833
- Aigner J, Marme F, Smetanay K, Schuetz F, Jaeger D, Schneeweiss A. Nab-paclitaxel monotherapy as a treatment of patients with metastatic breast cancer in routine clinical practice. *Anticancer Res*. (2013) 33:3407–13.
- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. (2009) 27:3611–9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5397
- Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors

- and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* (2008) 26:1642–9. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6699
24. Villanueva C, Awada A, Campone M, Machiels JP, Besse T, Magherini E, et al. A multicentre dose-escalating study of cabazitaxel (XRP6258) in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment: a phase I/II study. *Eur J Cancer.* (2011) 47:1037–45. doi: 10.1016/j.ejca.2011.01.001
  25. Bridges JF, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, et al. Conjoint analysis applications in health—a checklist: a report of the ISPOR good research practices for conjoint analysis task force. *Value Health.* (2011) 14:403–13. doi: 10.1016/j.jval.2010.11.013
  26. Herzlinger R. A bold new consumer-driven health care system. The laws and their legislators. *Managed Care* (2007) 16:34–6.
  27. Herzlinger RE, Falit BP. Consumer-driven health care. *J Am Med Assoc.* (2009) 301:2093–4. doi: 10.1001/jama.2009.699
  28. Beusterien K, Grinspan J, Tencer T, Brufsky A, Visovsky C. Patient preferences for chemotherapies used in breast cancer. *Int J Women's Health* (2012) 4:279–87. doi: 10.2147/IJWH.S31331
  29. daCosta DiBonaventura M, Copher R, Basurto E, Faria C, Lorenzo R. Patient preferences and treatment adherence among women diagnosed with metastatic breast cancer. *Am Health Drug Benefits* (2014) 7:386–96.
  30. Kuchuk I, Bouganim N, Beusterien K, Grinspan J, Vandermeer L, Gertler S, et al. Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* (2013) 142:101–7. doi: 10.1007/s10549-013-2727-3
  31. Vetterlein MW, Loppenberg B, Karabon P, Dalela D, Jindal T, Sood A, et al. Impact of travel distance to the treatment facility on overall mortality in US patients with prostate cancer. *Cancer* (2017) 123:3241–52. doi: 10.1002/cncr.30744
  32. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, Mendu ML, Koo S, Wilhite TJ, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* (2013) 31:3869–76. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6489
  33. Li Q, Gan L, Liang L, Li X, Cai S. The influence of marital status on stage at diagnosis and survival of patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* (2015) 6:7339–47. doi: 10.18632/oncotarget.3129
  34. Osborne C, Ostir GV, Du X, Peek MK, Goodwin JS. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* (2005) 93:41–7. doi: 10.1007/s10549-005-3702-4
  35. Al-Batran SE, Hozaeel W, Tauchert FK, Hofheinz RD, Hinke A, Windemuth-Kieselbach C, et al. The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoLiTax). *Ann Oncol.* (2015) 26:1244–8. doi: 10.1093/annonc/mdv129
  36. Dua P, Heiland MF, Kracen AC, Deshields TL. Cancer-related hair loss: a selective review of the alopecia research literature. *Psychooncology* (2017) 26:438–43. doi: 10.1002/pon.4039
  37. Blinman P, Hughes B, Crombie C, Christmas T, Hudson M, Veillard AS, et al. Patients' and doctors' preferences for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: what makes it worthwhile? *Eur J Cancer* (2015) 51:1529–37. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.022
  38. Wittink DR, Krishnamurthi L, Reibstein DJ. The effect of differences in the number of attribute levels on conjoint results. *Mark Lett.* (1990) 1:113–23. doi: 10.1007/BF00435295

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Spaich, Kinder, Hetjens, Fuxius, Gerhardt and Sütterlin. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## 11 CURRICULUM VITEA

### PERSONALIEN

---

Name und Vorname: Johanna Kinder, geb. Behnke-Schoos  
Geburtsdatum: 16.11.1985  
Geburtsort: Herdecke  
Familienstand: Verheiratet, 3 Kinder  
Vater: Rüdiger Behnke-Schoos  
Mutter: Bettina Behnke-Schoos

### SCHULISCHER UND BERUFLICHER WERDEGANG

---

1996-2005 Engelbert-von-Berg-Gymnasium, Wipperfürth  
18.06.2005 Abitur, Note 1,9  
2007-2010 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin, Note 1,0  
03/2010-09/2010 Gesundheits- und Krankenpflegerin in der evangelischen Stiftung  
Tannenhof, Remscheid  
Seit 03.2019 Assistenzärztin in der Inneren Medizin, Ev. KH Hagen-Haspe

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

---

2010 - 2012 Grundstudium Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät  
Mannheim der Universität Heidelberg  
07.09.2012 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1), Note 1,0  
2012 - 2016 Hauptstudium Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät  
Mannheim der Universität Heidelberg  
14.04.2016 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2), Note 1,0  
09.05.2017 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3), Gesamtnote 1,3

## PROMOTION UND PUBLIKATION

---

- 2014 - 2019           Doktorandin in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mannheim  
Titel: Patientenpräferenzen bei der Chemotherapie mit taxanhaltigen  
Zytostatika zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms- eine  
Conjoint Analyse  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Marc Sütterlin
- 11.2018            Publikation: Patient Preferences Regarding Chemotherapy in Metastatic  
Breast Cancer- A Conjoint Analysis for Common Taxanes, Spaich und  
Kinder et al., Frontiers of Oncology, online seit 21.11.2018

## STIPENDIEN UND AUSZEICHNUNGEN

---

- 2013 - 2017           Förderung durch das Deutschlandstipendium
- 2015                4. Platz im Goethe Contest in Frankfurt
- 2016                Gewinnerin des Friedrich-Thieding-Preises des Hartmannbundes

## 12 DANKSAGUNG

*„Es ist Zeit, für das, was war,  
Danke zu sagen,  
damit das, was werden wird,  
unter einem guten Stern beginnt.“*  
*unbekannt*

In diesem Sinne möchte ich allen Menschen danken, die mich in den vergangenen Jahren bei meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Allen voran danke ich Dr. Gerhardt dafür, dass er mir die Arbeit anvertraut und mich über die Jahre dabei begleitet, beraten und unterstützt hat und Prof. Sütterlin für seine Geduld und Mühe bei der Korrektur und seiner Expertise. Es war unheimlich hilfreich und bereichernd, von einem erfahrenen Wissenschaftler wie ihm unterstützt zu werden. Des Weiteren danke ich allen Patientinnen, die trotz ihrer schweren Krankheit an meiner Studie teilgenommen haben und mir von ihren Erfahrungen bei der Therapie berichtet haben. Es waren vor allem die Gespräche nach der eigentlichen Befragung, die ich als sehr bereichernd empfunden habe. Darüber hinaus danke ich den Teams des Tagestherapiezentrums und der Onkologischen Praxis in Heidelberg, besonders den Assistenzärzten der Frauenklinik, die mir bei der Patientenrekrutierung geholfen haben, sowie Dr. Fuxius, Dr. Karcher, Dr. Debatin und Frau Dr. Philipps, ohne deren Hilfe ich meine Studie nie so schnell hätte beenden können. Danken möchte ich außerdem Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch für ihre Hilfe bei der Studienplanung und ihrer Expertise auf dem Gebiet der Conjoint-Analyse und Dr. Svetlana Hetjens aus der Abteilung für medizinische Statistik für die Beratung und Unterstützung. Des Weiteren danke ich allen Kommilitonen, vor allem Julian Friedrich und Sophie Krickeberg, die mich über die Jahre unterstützt und motiviert haben diese Arbeit voranzubringen und die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein besonderes Dankeschön geht an Dr. Saskia Spaich. Sie hat mich so gut bei der Fertigstellung der Arbeit und der Veröffentlichung unterstützt. Sie war für mich wirklich die Retterin in der Not, als es scheinbar nicht mehr weiter gehen wollte. Und ich bin ihr sehr dankbar, dass Sie sich noch so in das Thema eingearbeitet hat und mit mir alles zu einem Abschluss gebracht hat.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, die immer für mich da war - besonders meiner Mama für die Hilfe, meiner Oma dafür, dass sie mich das gesamte Studium über unterstützt und umsorgt hat und natürlich meinem Mann Manuel Kinder. Er hat es überhaupt erst ermöglicht, dass ich Medizin studieren konnte und mich während der Zeit meiner Doktorarbeit immer unterstützt und bestärkt. Danke!