Klinisk relevante EORTC-scorer for behandling af patienter med kræft i specialiseret palliativ indsats

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. september 2023 (DMCG-PAL)
Administrativ godkendelse
19. oktober 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. september 2028

INDEKSERING
Palliativ indsats, EORTC, EORTC score

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 7
4. Referencer 10
5. Metode 13
6. Monitorering 16
7. Bilag 17
8. Om denne kliniske retningslinje 21

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Patienten har et klinisk relevant symptom eller problem, der bør have den sundhedsprofessionelles opmærksomhed*, når EORTC-scoren er 2 eller derover (B)**

2. **Patienten har et svært/alvorligt symptom eller problem, der bør have den sundhedsprofessionelles opmærksomhed*, når EORTC-scoren er 3 eller derover, med undtagelse af smerte, dyspnø og kvalme/opkast hvor grænsen for et svært/alvorligt symptom er en score på 2 eller derover (B)**

*Dvs. være særlig opmærksom på disse symptomer eller problemer i samtalen med patienten og behandle/lindre i det omfang det er muligt.

De sundhedsprofessionelle bør altid sammen med EORTC-skemaet anvende deres faglighed og kliniske blik og være opmærksomme på samt spørge ind til patientens symptomer og problemer også selvom disse scores lavt.

2. Introduktion

Baggrund

Patienter med avanceret kræft kan opleve mange symptomer på grund af deres kræftsygdom og på grund af de komplikationer, der kan opstå i forbindelse med kræftbehandling. For at lindre patienternes symptomer må de sundhedsprofessionelle, der arbejder med palliativ indsats, være opmærksomme på patientens palliative behov. Palliative behov kan blandt andet identificeres ved en systematisk vurdering via spørgeskemaer, hvor patienterne selv rapporterer deres symptomer (patientrapporterede oplysninger (PRO)) (1).

'*The European Association for Palliative Care (EAPC)'* anbefaler at anvende PRO-spørgeskemaer i den palliative indsats til identifikation af palliative behov. Det har EAPC gjort siden PRISMA projektet (2009), der havde til formål at udbrede bedste praksis til identifikation af palliative behov i den palliative end-of-life-indsats i Europa (2), og de anbefalede senere, at PRO-spørgeskemaer til anvendelse i palliativ indsats skulle være validerede, multidimensionelle og egnet til anvendelse i såvel klinisk praksis som forskning (3).

Anvendelsen af PRO-spørgeskemaer kan være med til at sætte patienten i centrum samt give relevant information om patientens symptomer, om effekten af modtagne kræftbehandlinger/interventioner og kan desuden være en prognostisk faktor for overlevelsestid, hvilket kan føre til bedre klinisk beslutningstagning blandt de sundhedsprofessionelle (4-6). Endvidere har den standardiserede brug af PRO til symptomvurdering af patienter med kræft været forbundet med øget læge-patient kommunikation samt større lægelig opmærksom på patientens helbredsproblemer (7, 8).

Det er vigtigt, at sundhedsprofessionelle, der arbejder i den palliative indsats, kan vurdere, hvornår et symptom eller problem er klinisk relevant for patienten, så der kan tilbydes en rettidig symptomlindring. En grænseværdi for, hvornår en score er klinisk relevant er således nyttig når PRO-data skal anvendes i klinisk praksis, så sundhedsprofessionelle let kan identificere et alvorligt symptom (dvs. hvornår en score er over eller under en bestemt værdi). Samtidig gør brugen af grænseværdier i kliniske studier det lettere at fortolke forbedringer eller forværringer af symptomer og problemer over tid (9) og at evaluere effektiviteten af kræftbehandling (10). Den mest anvendte grænseværdi, der anvendes til at forstå påvirkningen fra kræftsygdom og kræftbehandling i kliniske studier er '*Minimally important differences (MIDs)*' og *'Minimally important changes (MICs)'* (11-13), som måler den mindste forskel eller ændring i PRO, der anses som klinisk relevant (9). MIDs sammenligner minimumscoren mellem grupper af patienter og MICs sammenligner minimumscoren over tid for den samme patient (14, 15).

Screening

I Danmark har Sundhedsstyrelsen anbefalet systematisk vurdering af patienters palliative behov fra det tidspunkt patienten diagnosticeres med en livstruende sygdom og gentagne gange i sygdomsforløbet f.eks. ved forværring i sygdommen, i patientens tilstand og ved sektorovergange (16, 17). PRO-spørgeskemaet

EORTC QLQ-C15-PAL har været anvendt systematisk til vurdering af patienters symptomer ved start af den specialiserede palliative indsats og over tid siden oprettelsen af Dansk Palliativ Database i 2010 (18).

EORTC QLQ-C15-PAL er en forkortet version af EORTC QLQ-C30, hvilket er et af de mest udbredte og validerede PRO-spørgeskemaer til kræftpatienter (19-21). EORTC QLQ-C30 blev forkortet fra 30 til 15 spørgsmål ved eliminering af de spørgsmål, der blev vurderet mindst relevante i forbindelse med palliativ indsats ifølge interviews med patienter og sundhedsprofessionelle og vha. statistiske metoder til forkortelse af nogle af symptomskalaerne (22, 23). EORTC QLQ-C15-PAL indeholder 10 skalaer, der måler fysisk funktion, følelsesmæssig funktion, smerte, fatigue, kvalme/opkast, dyspnø, vanskeligheder ved at sove, appetitløshed, forstoppelse og livskvalitet. Alle spørgsmål besvares på en 4-punkts skala fra 1 (slet ikke), 2 (lidt), 3 (en del) til 4 (meget), med undtagelse af spørgsmålet om livskvalitet, som vurderes fra 1 (meget dårlig) til 7 (særdeles godt)(22). EORTC QLQ-C15-PAL-svarene kan ved hjælp af statistikprogrammer konverteres til en 100-point skala (0-100 point) i henhold til scoringsmanualen fra EORTC (24); en score på 0 repræsenterer bedste symptom/værste funktion score, mens en score på 100 repræsenterer dårligste symptom/bedste funktion score (22). Denne opgørelsesmetode af EORTC QLQ-C15-PAL-svarene anvendes i nogle patientjournalsystemer fx Sundhedsplatformen. Spørgeskemaet er valideret og anvendes i en lang række lande til kræftpatienter, som modtager palliativ indsats (25-34).

Definitioner

Patientrapportrede oplysninger (PRO): PRO er defineret af 'US Food and Drug Administration (FDA)' som "a measurement of any aspect of a patient's health status that comes directly from the patient (i.e., without the interpretation of the patient's responses by a physician or anyone else)"(1).

The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care (EORTC QLQ-C15-PAL): Dette er en forkortet version af spørgeskemaet EORTC QLQ-C30, der er udviklet specielt til at måle symptomer og livskvalitet blandt patienter i palliativ indsats (22).

Grænseværdien for, hvornår et symptom/problem er klinisk relevant: Det er svarscoren/værdien, der indikerer behovet for opmærksomhed fra de sundhedsprofessionelle, dvs., scoren afgør om en patient vurderes at have et symptom/problem, der er klinisk relevant (og som derfor kræver de sundhedsprofessionelles opmærksomhed) (9).

Patientens perspektiv

Det har ikke været muligt at finde litteratur om, hvilke PRO-scores, der er klinisk relevante for patienter i palliativ indsats specifikt relateret til EORTC QLQ-C15-PAL spørgeskemaet. Imidlertid har kræftpatienter i interviews svaret på relevansen af EORTC QLQ-C15-PAL spørgsmålene, og studiet fandt, at de vigtigste områder ifølge patienterne i den palliative indsats var smerte, fysisk funktion, emotionel funktion, fatigue og vanskeligheder ved at sove (22, 34).

Derudover har tidligere kvalitative studier vist, at de største bekymringer for kræftpatienter i palliativ indsats er symptomkontrol, smertelindring, forbedring af den fysiske tilstand (35), bedre læge-patient kommunikation (36)

og bedre behandling og pleje fra de sundhedsprofessionelle (37). Dette kan sikres ved at sundhedsprofessionelle rettidigt identificerer klinisk relevante symptomer/problemer vha. PRO-redskaber.

Problemstilling

Flere danske studier har anvendt de kendte grænseværdier til at udregne frekvensen af symptomer og problemer rapporteret vha. EORTC QLQ-C30 eller EORTC QLQ-C15-PAL spørgeskemaerne (38-40), dvs. andelen af patienter med symptomer (en svarscore på minimum 2='lidt') og andelen med alvorlige symptomer (en svarscore på minimum 3='en del').

Selvom disse mål har været brugbare i forskningsstudier til at estimere frekvens og alvorlighed af symptomer/problemer på populationsniveau, så bør en kliniker anvende dem med forsigtighed i den daglige patientbehandling og altid anvende sin faglighed og kliniske blik, da byrden af et symptom/problem, der afdækkes via disse spørgeskemaer, opleves individuelt og da nogle symptomer som fx kvalme og opkast kan være meget generende selv ved lav intensitet (41). Tilsvarende blev der i to evidensbaserede retningslinjer udviklet grænseværdier for fortolkning af scoringsændringer i EORTC QLQ-C30 (42, 43). I disse retningslinjer blev mellem 118-152 artikler gennemgået og grænseværdien for hvornår et symptom forværres eller forbedres over tid blev bestemt for hver af de 15 EORTC-skalaer på basis af store studiepopulationer. Dette kan dog ikke anvendes af sundhedsprofessionelle til at fortolke ændringer i scoren på patientniveau i den daglige kliniske hverdag.

På den baggrund er det relevant at undersøge den nuværende litteratur for at forstå, hvornår der er tale om et klinisk relevant symptom/problem målt vha. EORTC QLQ-C15-PAL til systematisk brug af sundhedsprofessionelle i den kliniske hverdag i specialiseret palliative indsats.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Yderligere er formålet med retningslinjen at sikre, at patienter, der modtages i en specialiseret palliativ enhed, får en dækkende behovsvurdering ved at de sundhedsprofessionelle får hjælp til løbende at vurdere hvad der klinisk relevant at tale med patienten om og lindre.

Patientgruppe

Patientgruppen i denne kliniske retningslinje er voksne patienter (≥ 18 år) med kræft, der har kontakt til en specialiseret palliativ enhed på et hospital eller hospice. Specifikt drejer det sig om patienter, der enten har været indlagt i en palliativ enhed, har haft ambulant kontakt til en palliativ enhed, har modtaget hjemmebesøg fra en palliativ enhed eller har haft et tilsyn på en ikke-specialiseret palliativ hospitalsafdeling af læge en fra en palliativ enhed.

Retningslinjen kan ligeledes være relevant for patienter med andre diagnoser end kræft.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Specifikt henvender retningslinjen sig til sundhedsfagligt personale, der er i kontakt med voksne kræftpatienter og patienter med andre livstruende sygdomme i specialiserede palliative enheder på hospitalerne eller på hospicer.

Retningslinjen kan ligeledes være relevant for sundhedsprofessionelle på ikke-specialiserede palliative enheder, der yder en basal palliativ indsats.

3. Grundlag

1. **Patienten har et klinisk relevant symptom eller problem, der bør have den sundhedsprofessionelles opmærksomhed*, når EORTC-scoren er 2 eller derover (B)**

2. **Patienten har et svært/alvorligt symptom eller problem, der bør have den sundhedsprofessionelles opmærksomhed*, når EORTC-scoren er 3 eller derover, med undtagelse af smerte, dyspnø og kvalme/opkast, hvor grænsen for et svært/alvorligt symptom er en score på 2 eller derover (B)**

*Dvs. være særlig opmærksom på disse symptomer eller problemer i samtalen med patienten og behandle/lindre i det omfang det er muligt.

De sundhedsprofessionelle bør altid sammen med EORTC-skemaet anvende deres faglighed og kliniske blik, og være opmærksomme på samt spørge ind til patientens symptomer og problemer, også selvom disse scores lavt.

Litteratur og evidensgennemgang

I litteraturgennemgangen er der inkluderet 4 studier (tværsnitsstudier N=3 og kohortestudie N=1).

I et dansk tværsnitsstudie evaluerede man prævalensen af og prædiktorer for symptomer og problemer. Symptomer og problemer blev rapporteret af 977 patienter med fremskreden kræft fra 54 hospitalsafdelinger ved brug af EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet. Dette studie fastsatte grænseværdier for symptomer/problemer og alvorlige symptomer/problemer som de anvendte til at udregne prævalensen af patientrapporterede symptomer og problemer. Man konverterede EORTC-svarscorerne til en 0 -100 skala. Grænseværdien for at have et symptom/problem var en svarscore på minimum ‘‘lidt’ (svarende til ≥33 på symptomskalaen og ≤67 på funktionsskalaen), og grænseværdien for et alvorligt symptom/problem var minimum ‘en del’ (svarende til ≥66 på symptomskalaen og ≤34 på funktionsskalaen). Ved brug af disse grænseværdier fandt studiet, at 57% af patienterne oplevede fatigue (22% i alvorlig grad), 51% oplevede problemer med ens rolle (26% i alvorlig grad), 48% søvnløshed (19% i alvorlig grad) og 39% smerter (17% i alvorlig grad). Alder, kræftstadie, primær tumor, afdelingstype, samlivsstatus og nylig indlæggelse var associeret med flere af de rapporterede symptomer og problemer (44) [3b].

Et andet dansk tværsnitsstudie undersøgte oplevelsen af smerter hos 1.447 patienter med fremskreden kræft fra 56 hospitalsafdelinger. Man målte smerteniveau og behov for smertelindring ved brug af to spørgeskemaer dvs. ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og ’Three-Levels-of-Needs-Questionnaire (3LNQ)’. Det blev evalueret om EORTC QLQ-C30 kan anvendes som et screeningsredskab til at prædiktere patientrapporteret behov for smertelindring. Ifølge svarene på EORTC QLQ-C30 skemaet, oplevede 51% af patienterne mindst ‘lidt’ smerter (eller score 2) på spørgsmål 9 (har du haft smerter?), 37% mindst ’lidt’ på spørgsmål 19 (I hvor høj grad påvirkede smerter dine daglige aktiviteter?), og smertescoren (beregnet ud fra svarene på to

smertespørgsmål) var mindst 'lidt' for 53% af patienterne. Halvdelen (49%) af patienterne rapporterede at smerte var en byrde på 3LNQ spørgeskemaet. Smerteniveau og smertebyrde var stærk korreleret (korrelationkoefficienten varierede fra 0,85 til 0,91) hvilket tyder på, at det på patientniveau ofte kan antages, at patienter, der rapporterer smerter, også oplever smerter som værende et problem. En ROC-kurve-analyse viste, at EORTC QLQ-C30 skelnede mellem patienter med og uden et behov for smertelindring i acceptabel grad (AUC: 0,73-0,77). Grænseværdien 'lidt' på smertespørgsmål 9 'Har du haft smerter?' identificerede hovedparten af patienter med et 'uopfyldt behov' (sensitivitet: 0,84 and specificitet: 0,59) og med grænseværdien 'lidt' på smerteskalaen var sensitiviteten 72% og specificiteten 72% ved anvendelse af EORTC QLQ-C30 (45) [3b].

I to internationale multicenterstudier blev grænseværdierne for klinisk relevans defineret for de 14 EORTC QLQ-C30 skalaer og for de 9 EORTC QLQ-C15-PAL skalaer, for at gøre fortolkningen af scorerne fra de to spørgeskemaer lettere i den praktiske kliniske hverdag og i forskning (opsummeret i Tabel 1) (46, 47).

I kohortestudiet af Giesinger at al., blev der udviklet grænseværdier for de fem funktionsskalaer (fysisk-, rolle-, social-, emotionel- og kognitivfunktion) og de ni symptomskalaer (fatigue, smerte, kvalme/opkast, søvnløshed, dyspnø, appetitløshed, forstoppelse, diarre og økonomiske problemer) i EORTC QLQ-C30, med undtagelse af livskvalitet. Kræftpatienter (N=484) blev inkluderet fra Østrig, Italien, Holland, Polen, Spanien og Storbritannien og udfyldte EORTC QLQ-C30 med ekstraspørgsmål til hver skala. I ekstraspørgsmålene blev patienten bedt om at rangere den kliniske relevans for svaret på hver skala på en 4-point Likert skala fra 1 'slet ikke' til 4 'i høj grad', dvs. de besvarede ekstraspørgsmål omkring hhv. begrænsninger i dagligdagen, behov for hjælp og pleje og patienten og de pårørendes bekymringer. Disse spørgsmål gjorde det muligt at kategorisere, om patienten opfattede et symptom/funktionsnedsættelse som klinisk relevant for hver skala samt at udføre en ROC-kurve-analyse og derudfra identificere grænseværdier. De definerede grænseværdier for hvert af de 14 EORTC QLQ-C30 skalaer viste en sensitivitet på mellem 0,71 og 0,97 og en specificitet på mellem 0,62 and 0,92 (arealet under kurven var over 0,80 for alle skalaer) (46) [2b].

Endvidere undersøgte et tværsnitsstudie sensitiviteten og specificiteten for grænseværdier, der var udviklet til EORTC QLQ-C30 skalaerne, når den blev anvendt på EORTC QLQ-C15-PAL skalaerne. Dette studie inkluderede retrospektivt 225 kræftpatienter, som modtog palliativ indsats fra seks europæiske lande og som udfyldte EORTC QLQ-C30 (inklusiv alle spørgsmål fra EORTC QLQ-C15-PAL). Sensitiviteten for grænseværdien var lavest for søvnløshed (0,82) og højest for dyspnø (1.00) og den mediane sensitivitet var på 0,88. Specificiteten var lavest for dyspnø (0,54) og højest for forstoppelse (0,89) og den mediane specificitet var på 0,74. Den høje sensitivitet og specificitet observeret for grænseværdierne for EORTC QLQ-C30 skalaerne bekræftede anvendeligheden af disse grænseværdier for EORTC QLQ-C15-PAL skalaerne (47) [2b].

Tabel 1. Grænseværdier for hvornår EORTC QLQ-C15-PAL-skalaerne er klinisk relevante.

Skalaer	**Grænseværdi for om det er klinisk relevant**	
	Gennemsnits score	Tolkning

Funktionsskala		En gennemsnitsscore ≤grænseværdien indikerer, at det er klinisk relevant
Fysisk funktion	83	
Emotionel funktion	71	
Symptom skala		En gennemsnitsscore ≥ grænseværdien betyder at det er et klinisk relevant symptom
Fatigue	39	
Smerte	25	
Kvalme/opkast	8	
Søvnløshed	50	
Dyspnø	17	
Appetitløshed	50	
Forstoppelse	50	

Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet. Dette afsnit uddybes ved næste opdatering.

Rationale

EORTC-QLQ-C15 spørgeskemaet er det spørgeskema, der på nuværende tidspunkt anvendes til behovsvurdering ved start af specialiseret palliativ indsats og over tid og derfor er retningslinjen baseret på litteratur om klinisk relevante scores rapporteret netop på baggrund af EORTC QLQ-C15-PAL samt det oprindelige skema QLQ-C30.

Anbefalingerne i denne retningslinje er baseret på den eksisterende litteratur og udarbejdet ved konsensus i arbejdsgruppen.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke angivet.

4. Referencer

1. U. S. Department of Health and Human Services. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health Qual Life Outcomes. 2006;4(1):79.
2. Harding R, Higginson IJ. PRISMA: A pan-European co-ordinating action to advance the science in end-of-life cancer care. Eur J Cancer. 2010;46(9):1493-501.
3. Bausewein C, Daveson BA, Currow DC, Downing J, Deliens L, Radbruch L, et al. EAPC White Paper on outcome measurement in palliative care: Improving practice, attaining outcomes and delivering quality services–Recommendations from the European Association for Palliative Care (EAPC) Task Force on Outcome Measurement. Palliat Med. 2016;30(1):6-22.
4. Hansen MB, Nylandsted LR, Petersen MA, Adsersen M, Rojas-Concha L, Groenvold M. Patient-reported symptoms and problems at admission to specialized palliative care improved survival prediction in 30,969 cancer patients: A nationwide register-based study. Palliative Medicine. 2020;34(6):795-805.
5. Lee YJ, Suh S-Y, Choi YS, Shim JY, Seo A-R, Choi S-E, et al. EORTC QLQ-C15-PAL quality of life score as a prognostic indicator of survival in patients with far advanced cancer. Support Care Cancer. 2014;22(7):1941-8.
6. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. Ann Oncol. 2006;17(11):1698-704.
7. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. Jama. 2002;288(23):3027-34.
8. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2004;22(4):714-24.
9. Giesinger JM, Kuijpers W, Young T, Tomaszewski KA, Friend E, Zabernigg A, et al. Thresholds for clinical importance for four key domains of the EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain. Health Qual Life Outcomes. 2016;14(1):87.
10. Nishijima TF, Shachar SS, Muss HB, Tamura K. Patient-Reported Outcomes with PD-1/PD-L1 Inhibitors for Advanced Cancer: A Meta-Analysis. Oncologist. 2019;24(7):e565-e73.
11. Koller M, Musoro JZ, Tomaszewski K, Coens C, King MT, Sprangers MA, et al. Minimally important differences of EORTC QLQ-C30 scales in patients with lung cancer or malignant pleural mesothelioma–Interpretation guidance derived from two randomized EORTC trials. Lung Cancer. 2022;167:65-72.
12. Musoro J, Sodergren S, Coens C, Pochesci A, Terada M, King M, et al. Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy. Colorectal Dis. 2020;22(12):2278-87.
13. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced breast cancer. JNCI Cancer Spectrum. 2019;3(3):pkz037.
14. Singer S, Hammerlid E, Tomaszewska IM, Amdal CD, Bjordal K, Herlofson BB, et al. Methodological approach for determining the Minimal Important Difference and Minimal Important Change scores for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module (EORTC QLQ-HN43) exemplified by the Swallowing scale. Qual Life Res. 2022;31(3):841-53.
15. Cocks K, Buchanan J. How scoring limits the usability of minimal important differences (MIDs) as responder definition (RD): an exemplary demonstration using EORTC QLQ-C30 subscales. Qual Life Res. 2022.
16. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats. 2011. p. 1-90.

17. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliativ indsats. 2017. p. 1-54.
18. Adsersen M, Hansen MB, Groenvold M. Danish palliative care database. Annual report 2016.Copenhagen: DMCG-PAL 2017 [1-50]. Available from: http://www.dmcgpal.dk/573/%C3%85rsrapport-fra-dansk-palliativ-database.
19. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer. 2002;38:125–33.
20. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-related quality of life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. EJC Suppl. 2012;10(1):141–9.
21. Giesinger JM, Efficace F, Aaronson N, Calvert M, Kyte D, Cottone F, et al. Past and current practice of patient-reported outcome measurement in randomized cancer clinical trials: a systematic review. Value Health. 2021.
22. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI, Blazeby JM, Bottomley A, et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. Eur J Cancer. 2006;42(1):55-64.
23. Petersen MA, Groenvold M, Aaronson N, Blazeby J, Brandberg Y, de Graeff A, et al. Item response theory was used to shorten EORTC QLQ-C30 scales for use in palliative care. J Clin Epidemiol. 2006;59(1):36–44.
24. Groenvold M, Petersen MA. Addendum to the EORTC QLQ-C30 scoring manual: scoring of the EORTC QLQ-C15-PAL. EORTC Quality of Life Group, Brussels. 2006.
25. Shin DW, Choi JE, Miyashita M, Choi JY, Kang J, Baik YJ, et al. Cross-cultural application of the Korean version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 15-Palliative Care. J Pain Symptom Manag. 2011;41(2):478–84.
26. Miyazaki K, Suzukamo Y, Shimozuma K, Nakayama T. Verification of the psychometric properties of the Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative (EORTCQLQ-C15-PAL). Qual Life Res. 2012;21(2):335–40.
27. Leppert W, Majkowicz M. Validation of the Polish version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 15–Palliative Care in patients with advanced cancer. Palliat Med. 2013;27(5):470–7.
28. Miyashita M, Wada M, Morita T, Ishida M, Onishi H, Sasaki Y, et al. Independent Validation of the Japanese Version of the EORTC QLQ-C15-PAL for Patients With Advanced Cancer. J Pain Symptom Manag. 2015;49(5):953-9.
29. Zhang L, Wang N, Zhang J, Liu J, Luo Z, Sun W, et al. Cross-cultural verification of the EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire in mainland China. Palliat Med. 2016;30(4):401-8.
30. Ozcelik H, Guzel Y, Sonmez E, Aksoy F, Uslu R. Reliability and validity of the Turkish version of the EORTC QLQ–C15–PAL for patients with advanced cancer. Palliat Support Care. 2016;14(6):628–34.
31. Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, Pavlović-Ružić I, Stevanović A, Gović-Golčić L. Quality of life in a hospice: a validation of the Croatian version of the EORTC QLQ-C15-PAL. Am J Hosp Palliat Med. 2018;35(8):1085–90.
32. Arraras JI, de la Vega FA, Asin G, Rico M, Zarandona U, Eito C, et al. The EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire: validation study for Spanish bone metastases patients. Qual Life Res. 2014;23(3):849–55.
33. Suárez-del-Real Y, Allende-Pérez S, Alférez-Mancera A, Rodríguez RB, Jiménez-Toxtle S, Mohar A, et al. Validation of the Mexican–Spanish version of the EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire for the evaluation of health-related quality of life in patients on palliative care. Psychooncology. 2011;20(8):889–96.
34. Rojas-Concha L, Hansen MB, Petersen MA, Groenvold M. Content validation of the EORTC QLQ-C15-PAL with advanced cancer patients and health care professionals from palliative care services in Chile. BMC Palliat Care. 2020;19(1):1-10.

35. Tanaka A, Iwamoto T, Kaneyasu H, Petrini MA. Thoughts and feelings of in-patients with advanced terminal cancer: implications for terminal care improvement. Nurs Health Sci. 1999;1(3):189-93.
36. Heyland DK, Groll D, Rocker G, Dodek P, Gafni A, Tranmer J, et al. End-of-Life Care in Acute Care Hospitals in Canada: A Quality Finish? J Palliat Care. 2005;21(3):142-50.
37. Spichiger E. Living with terminal illness: patient and family experiences of hospital end-of-life care. Int J Palliat Nurs. 2008;14(5):220-8.
38. Soelver L, Oestergaard B, Rydahl-Hansen S, Wagner L. Advanced cancer patients' self-assessed physical and emotional problems on admission and discharge from hospital general wards — A questionnaire study. E J Cancer. 2012;21(5):667-76.
39. Hansen MB, Nylandsted LR, Petersen MA, Adsersen M, Rojas-Concha L, Groenvold M. Patient-reported symptoms and problems at admission to specialized palliative care improved survival prediction in 30,969 cancer patients: A nationwide register-based study. Palliat Med. 2020:0269216320908488.
40. Hansen MB, Ross L, Petersen MA, Groenvold M. Age, cancer site and gender associations with symptoms and problems in specialised palliative care: a large, nationwide, register-based study. BMJ Support Palliat Care. 2019:bmjspcare-2019-001880.
41. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ. Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue. J Clin Oncol. 2020;38(9):905-14.
42. Cocks K, King M, Velikova G, de Castro Jr G, St-James MM, Fayers P, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. E J Cancer. 2012;48(11):1713-21.
43. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. J Clin Oncol. 2011;29(1):89-96.
44. Johnsen AT, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients. Palliat Med. 2009;23(6):491–501.
45. Johnsen AT, Petersen MA, Snyder CF, Pedersen L, Groenvold M. How does pain experience relate to the need for pain relief? A secondary exploratory analysis in a large sample of cancer patients. Support Care Cancer. 2016;24(10):4187-95.
46. Giesinger JM, Loth FL, Aaronson NK, Arraras JI, Caocci G, Efficace F, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. J Clin epidemiol. 2020;118:1-8.
47. Pilz MJ, Aaronson NK, Arraras JI, Caocci G, Efficace F, Groenvold M, et al. Evaluating the thresholds for clinical importance of the EORTC QLQ-C15-PAL in patients receiving palliative treatment. J Palliat Med. 2021;24(3):397-404.
48. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet. Vejledning: Litteraturgennemgang og evidensvurdering.2021:[1-5 pp.]. Available from: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/vejledninger/3_litteraturgennemgang-og-evidensvurdering_kliniske-retningslinjer-kraft_v2.0_280421.pdf.

5. Metode

Fokuserede spørgsmål:

Hvornår er et symptom eller problem rapporteret i EORTC QLQ-C15-PAL klinisk relevant og bør have opmærksomhed af sundhedsprofessionelles i specialiseret palliativ indsats?

Litteratursøgning

Til udarbejdelsen af denne guideline blev der søgt i litteratur i følgende databaser mellem april - maj 2022 (Bilag 1):

Anvendte søgedatabaser:
Der er foretaget systematisk søgning i følgende databaser:

- Cochrane Library
- PubMed
- Embase
- CINAHL
- Psychinfo

De anvendte MESH-termer og søgeord var: palliative care, terminally ill, advanced cancer, patient-reported outcomes, EORTC-QLQ, minimal important difference, clinical relevance, quality of life, mean score og severe symptom. Se søgestreng bilag 1.

Afgrænsninger (limits):
For at finde så meget relevant litteratur som muligt blev søgningerne ikke afgrænset i forhold til alder, sprog, studiedesign eller andet.

Der blev opstillet følgende in- og eksklusionskriterier til udvælgelse af studier.

Inklusionskriterier:

- Studier, der undersøger klinisk relevante EORTC-scores i palliation og onkologi.
- Studier på dansk, engelsk, norsk, svensk eller spansk.

Eksklusionskriterier:

- Studier, der ikke inkluderer EORTC-spørgeskemaer.
- Studier, der handler om patienter med andre sygdomme end kræft.

Litteratursøgningen i databaserne foretaget april-maj 2022 gav 1.763 hits (inklusiv gengangere). Med udgangspunkt i de fokuserede spørgsmål og inklusions- og eksklusionskriterier blev 39 studiers titler og abstracts vurderet for relevans. Heraf blev 23 abstracts vurderet til at være interessante og læst i fuldtekst.

Efter at have læst studierne i fuldtekst blev 3 udvalgt. I de 3 studiers referencelister blev der yderligere identificeret 1 relevant studie, der blev inkluderet i retningslinjen (bilag 3).

Udvælgelsen af studier blev foretaget med afsæt i de fokuserede spørgsmål samt in- og eksklusionskriterier. Årsagerne til, at studier blev fravalgt, var enten at de ikke kunne besvare det fokuserede spørgsmål, ikke opfyldte inklusionskriterierne eller pga. store metodiske svagheder i studierne.

Litteraturgennemgang

Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af arbejdsgruppen, der har forskningsmæssige kompetencer, ud fra vejledningen *'Litteraturgennemgang og evidensvurdering'* fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet' (48). Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus.

Efter kvalitetsvurdering af fuldtekster, der kunne være relevante til besvarelse af de fokuserede spørgsmål, blev 4 artikler endeligt udvalgt til at indgå i retningslinjen (se flowchart, bilag 2).

Formulering af anbefalinger

Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen. Anbefalingerne med evidensstyrke B formuleres ved brug af ordet 'bør'.

Interessentinvolvering

Professor og overlæge Mogens Grønvold har været ad hoc konsulent på retninglinjen og har bidraget med sparring undervejs i processen, drøftelse af litteratur og gennemlæsning af retningslinjen. Der har ikke været involveret patienter, pårørende eller andre sundhedsprofessionelle i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring

Der indkom høringssvar fra: Dansk Selskab for Palliativ Medicin; Kræftens Bekæmpelse; Team for Lindrende Behandling, Klinik Kirurgi og Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital, Farsø; Enhed for Lindrende behandling, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital; Dansk selskab for palliativ og onkologisk fysioterapi fysioterapeuter fra Enhed for Lindrende Behandling, Horsens; Hæmatologisk Afdeling X, Odense Universitetshospital; Fagligt Selskab for Palliationssygeplejersker.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Den faglige godkendelse er foretaget af DMCG-PAL

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 19. oktober 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne udløser en betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

Denne retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisation af det palliative område under DMCG, der finansieres af Danske Regioner) (www.dmcgpal.dk).

Arbejdsgruppe:

- Leslye Rojas-Concha, Fysioterapeut, Cand.scient.san.publ., Ph.d., Palliativ Forskningsenhed, Geriatrisk og Palliativ Afdeling GP, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.
- Mathilde Adsersen, Cand.scient.san.publ., Ph.d., Palliativ Forskningsenhed, Geriatrisk og Palliativ Afdeling GP, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.
- Maiken Bang Hansen, Cand.scient.san.publ., Ph.d., Palliativ Forskningsenhed, Geriatrisk og Palliativ Afdeling GP, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.
- Merete Paludan, ledende overlæge, Geriatrisk og Palliativ Afdeling GP, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.

Konsulent: Mogens Grønvold, professor og overlæge, Palliativ Forskningsenhed, Geriatrisk og Palliativ Afdeling GP, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidragende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.
Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.

Kontaktperson:

- Maiken Bang Hansen, Maiken.Bang.Hansen@regionh.dk, tlf. 38 63 51 31

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres hver 5. år medmindre anden evidens tilkommer.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Nedenfor er anført forslag til standard og indikator, der kan anvendes til at monitorere brugen af retningslinjens anbefalinger efter den er blevet implementeret.

Standard: 50 % af alle patienter tilknyttet specialiseret palliativ indsats har systematisk rapporteret deres palliative behov ved brug af PRO.
Indikator: Andel af patienter tilknyttet specialiseret palliativ indsats, der systematisk har rapporteret deres palliative behov ved brug af PRO.
Monitorering: Dansk Palliativ Database
Det forventes desuden, at der i Dansk Palliativ Database implementeres indikatorer, der måler på lindring af symptomer, problemer og samlet livskvalitet efter 1-4 ugers specialiseret palliativ indsats. Disse indikatorer vil også være relevante at følge over tid pga. indsats overfor symptomer og problemer, der er klinisk relevante at behandle forventes at være forbundet med lindring hos mange patienter.

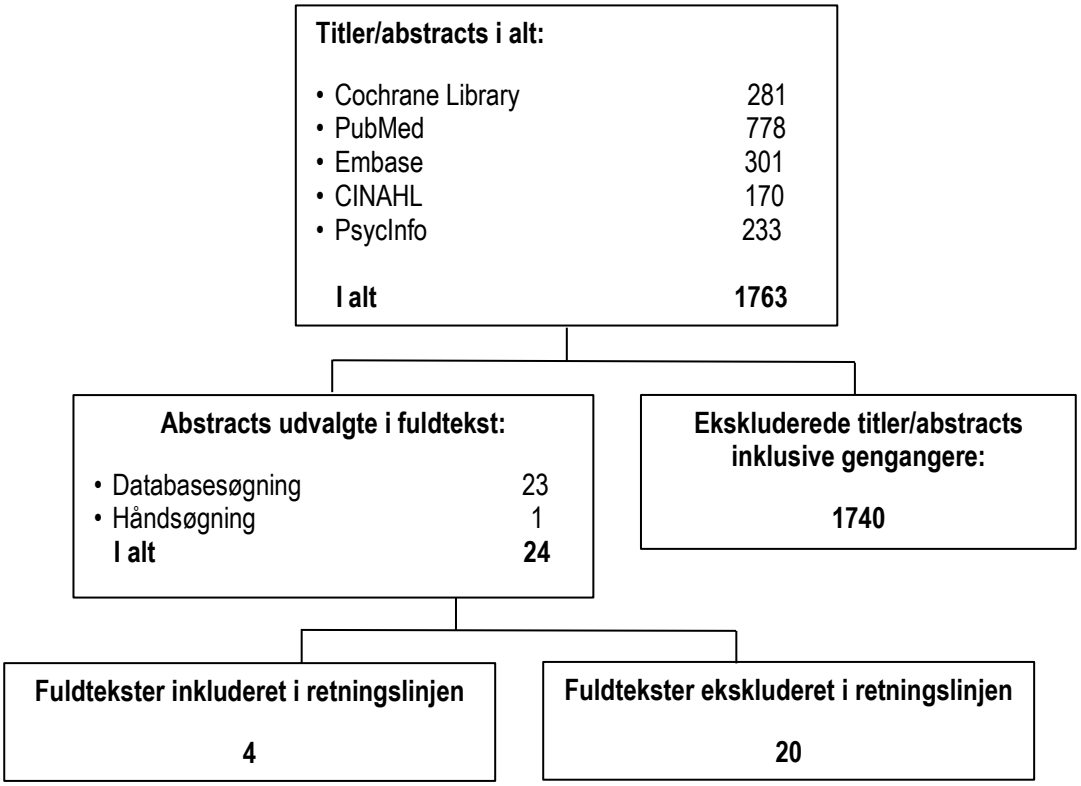
7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Database	Dato	Søgetermer	Afgrænsninger	Hits	Udvalgte abstracts (ekskluderende gengangere)	Udvalgt i fuldtekst
Cochrane Library	08.04.2022	("Palliative Care"[MeSH] OR "Terminally III"[[MeSH] OR “advanced cancer”) AND ("Patient-reported outcomes"[[MeSH] OR “EORTC-QLQ” OR “Minimal important difference” OR “clinical relevance”) AND ("Quality of life" [MeSH] OR "mean score" OR “severe symptom”)	Ingen restriktioner	256	4	0
PubMed	12.04.2022	((Palliative Care [MeSH Terms]) OR (Terminally III [MeSH Terms]) OR (advanced cancer [Title/Abstract])) AND ((Patient-reported outcomes [Title/Abstract]) OR (EORTC-QLQ[Title/Abstract]) OR (Minimal important difference [Title/Abstract]) OR (clinical relevance[Title/Abstract])) AND ((quality of life[Title/Abstract]) OR (mean score[Title/Abstract]) OR (severe symptom[Title/Abstract]))	Ingen restriktioner	778	7	2

Embase	20.04.22	(Palliative Care OR Terminally Ill Patients OR advanced cancer).mp. AND (Patient-reported outcomes OR EORTC-QLQ OR Minimal important difference OR clinical relevance).m_titl. AND (quality of life OR mean score OR severe symptom).mp.	Ingen restriktioner	301	5	1
CINAHL	22.04.22	AB (Palliative Care OR Terminally Ill Patients OR advanced cancer) AND AB (Patient-reported outcomes OR EORTC-QLQ OR Minimal important difference OR clinical relevance) AND AB (quality of life OR mean score OR severe symptom)	Ingen restriktioner	170	4	0
PsycInfo	02.05.22	(Palliative Care OR Terminally Ill Patients OR advanced cancer) AND (Patient-reported outcomes OR EORTC-QLQ OR Minimal important difference OR clinical relevance) AND (quality of life OR mean score OR severe symptom)	Ingen restriktioner	233	3	0
I alt				**1763**	**23**	**3**

Bilag 2: Flowchart



Bilag 3: Evidenstabel

Forfatter	År	Studietype	Studiets kvalitet	Befolkningstype	Intervention	Resultat	kommentarer
Giesinger et al.	2020	Diagnostic, cohort study	2b	Included 498 cancer patients from six European countries.	Established thresholds for clinical importance for the 14 functioning/ symptom scales of the EORTC QLQ-C30 (except QOL), using anchor questions on patients' daily limitations, need for help and worries.	Provided the clinical importance thresholds for each of the 14 subscales of the EORTC QLQ-C30 to facilitate its interpretation in clinical practice.	
Johnsen et al.	2009	Cross-sectional	3b	Included 977 advanced cancer patients from 54 Danish hospital departments.	Investigated the prevalence and predictors of symptoms and problems in a nationally representative sample of Danish advanced cancer patients using the EORTC QLQ-C30 questionnaire.	Fatigue was the most prevalent symptom (57%; severe 22%) followed by poor role function, insomnia and pain. Several background variables were associated with symptoms and problems reported.	Defined two thresholds using the EORTC scores to calculate the prevalence symptoms and problems
Johnsen et al.	2016	Cross-sectional	3b	Included 1,447 advanced cancer patients from 56 Danish hospital departments.	Compared different approaches to pain assessment and investigated the extent to which the EORTC QLQ-C30 can be used as a screening tool to predict patient-reported need for pain relief.	The threshold 'having a little' pain gave a sensitivity of 84% and specificity of 59% for the item 'Have you had pain?' and a sensitivity of 72% and a specificity of 72% for the pain scale in the EORTC QLQ-C30.	
Pilz et al.	2021	Cross-sectional	2b	Included 225 cancer patients receiving palliative care across six European countries.	Evaluated the sensitivity and specificity of thresholds for clinical importance developed previously for the QLQ-C30 when applied to the QLQ-C15-PAL scales.	Confirmed the clinical importance thresholds for the 9 symptoms/scales of the EORTC QLQ-C15-PAL.	

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.