

Aus der Klinik für Frauenheilkunde DRK Westend  
akademisches Lehrkrankenhaus der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei  
Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter antihormoneller  
Therapie**

*Quality of Life, Depressiveness and Therapy Adherence of Patients with Early Breast  
Cancer during Antihormonal Treatment*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Michelle Heinrich**  
aus Berlin

Datum der Promotion:  
03.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms . . . . .	5
1.2 Pathologie des Mammakarzinoms . . . . .	5
1.2.1 Histopathologischer Typ . . . . .	6
1.2.2 Lokalisation, Multifokalität und Multizentrität . . . . .	7
1.2.3 pTNM-Klassifikation . . . . .	8
1.2.4 Hormonrezeptorstatus . . . . .	10
1.3 Risikofaktoren des Mammakarzinoms . . . . .	11
1.4 Früherkennung und Diagnostik des Mammakarzinoms . . . . .	11
1.5 Therapie des Mammakarzinoms . . . . .	14
1.5.1 Neoadjuvante Systemtherapie . . . . .	14
1.5.2 Operative Verfahren . . . . .	15
1.5.3 Radiatio . . . . .	16
1.5.4 Adjuvante Systemtherapie . . . . .	16
1.6 Nachsorge . . . . .	19
1.7 Therapieadhärenz . . . . .	20
1.7.1 Definition und Begrifflichkeiten der Therapieadhärenz . . . . .	20
1.7.2 Messverfahren der Therapieadhärenz . . . . .	21
1.7.3 Einflussfaktoren der Therapieadhärenz am Beispiel antihormoneller Therapie beim Mammakarzinom . . . . .	22
1.7.4 Auswirkungen von Non-Adhärenz . . . . .	24
1.8 Lebensqualität . . . . .	24
1.8.1 Definition und Dimensionen der Lebensqualität . . . . .	24
1.8.2 Messverfahren der Lebensqualität . . . . .	25

1.8.3	Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen . . . . .	26
1.9	Fragestellung und Zielsetzung . . . . .	30
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>31</b>
2.1	Auswahl der Patientinnen . . . . .	31
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	32
2.3	Fragebögen, Validierung und Items . . . . .	33
2.3.1	Soziodemographischer Fragebogen . . . . .	33
2.3.2	Fragen zur Therapieadhärenz . . . . .	34
2.3.3	Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Cancer (FACT-B) . . . . .	35
2.3.4	Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) . . . . .	36
2.3.5	Vergleich der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen mit der deutschen Normalbevölkerung . . . . .	37
2.4	Statistische Auswertung . . . . .	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
3.1	Beschreibung der Stichprobe . . . . .	41
3.1.1	Ergebnisse des soziodemographischen Fragebogens (inklusive BMI) . . . . .	41
3.1.2	Ergebnisse der tumorspezifischen Daten und Behandlungsaspekte . . . . .	43
3.1.3	Ergebnisse der Therapieadhärenz . . . . .	46
3.1.4	Ergebnisse der HADS . . . . .	46
3.1.5	Ergebnisse des FACT-B . . . . .	47
3.2	Zusammenhänge . . . . .	48
3.2.1	Lebensqualität und Alter (inklusive Menopausenstatus) und der Vergleich mit gesunden Frauen . . . . .	48
3.2.2	Lebensqualität und weitere soziodemographische Faktoren . . . . .	51
3.2.3	Lebensqualität, Tumorstadium und Behandlungsaspekte . . . . .	52
3.2.4	Lebensqualität und Therapieadhärenz . . . . .	53
3.2.5	Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit . . . . .	54
3.2.6	Multivariate Analyse der Lebensqualität . . . . .	57
3.2.7	Depressivität, Ängstlichkeit und soziodemographische Faktoren . . . . .	58

3.2.8	Depressivität, Ängstlichkeit, Tumorstadium und Behandlungsaspekte . . . . .	59
3.2.9	Depressivität, Ängstlichkeit und Therapieadhärenz . . . . .	59
3.2.10	Multivariate Analysen der Depressivität und Ängstlichkeit . . . . .	60
3.2.11	Therapieadhärenz, soziodemographische Faktoren, Tumorstadium und Behandlungsaspekte . . . . .	62
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64</b>
4.1	Besonderheiten der Stichprobe . . . . .	64
4.2	Interpretation der Ergebnisse der HADS und der Therapieadhärenz . . . . .	65
4.3	Interpretation der Ergebnisse der Therapieadhärenz . . . . .	65
4.4	Lebensqualität und Einfluss des Alters (inkl. Menopausenstatus) und der Vergleich mit gesunden Frauen . . . . .	67
4.5	Lebensqualität und Einfluss soziodemographischer Faktoren . . . . .	69
4.6	Lebensqualität und Einfluss des Tumorstadiums und von Behandlungsaspekten . . . . .	71
4.7	Lebensqualität und Therapieadhärenz . . . . .	72
4.8	Zusammenhänge Lebensqualität, Depressivität, Ängstlichkeit . . . . .	72
4.9	Faktoren, die Lebensqualität beeinflussen . . . . .	73
4.10	Depressivität, Ängstlichkeit und Einfluss soziodemographischer Faktoren . . . . .	74
4.11	Depressivität, Ängstlichkeit und Einfluss des Tumorstadiums und von Behandlungsaspekten . . . . .	75
4.12	Depressivität, Ängstlichkeit und Einfluss der Therapieadhärenz . . . . .	76
4.13	Faktoren, die Depressivität und Ängstlichkeit beeinflussen . . . . .	76
4.14	Therapieadhärenz und Einfluss soziodemographischer Faktoren, des Tumorstadiums und von Behandlungsaspekten . . . . .	78
4.15	Limitationen . . . . .	79
4.16	Implikationen für die klinische Praxis . . . . .	81
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>84</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>88</b>
	<b>Anhang A Fragebögen</b>	<b>96</b>

<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>103</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>104</b>
<b>Danksagung</b>	<b>106</b>
<b>Bescheinigung Statistik</b>	<b>107</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Pathologie des Mammakarzinoms . . . . .	6
1.2	Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms . . . . .	8
1.3	Nachsorge . . . . .	20
1.4	Einflussfaktoren der Adhärenz . . . . .	22
2.1	Umrechnung FACT in EORTC-QLQ-C30 . . . . .	38
2.2	Referenzwerte . . . . .	39
3.1	Altersverteilung zur Befragung . . . . .	42
3.2	Verteilung ausgewählter demographischer Daten . . . . .	43
3.3	Verteilung der Basistherapien . . . . .	45
3.4	Alter und Lebensqualität . . . . .	49
3.5	Vergleich der Lebensqualität altersunabhängig . . . . .	50
3.6	Soziale Unterstützung durch die Familie und Lebensqualität . . . . .	51
3.7	Beziehung zwischen Therapieadhärenz und Lebensqualität . . . . .	54
3.8	Ängstlichkeit und Lebensqualität . . . . .	56
3.9	Schulabschluss und Therapieadhärenz . . . . .	63

# Tabellenverzeichnis

1.1	T-Stadien . . . . .	8
1.2	N-Stadien . . . . .	9
1.3	Erstmanifestation von Metastasen . . . . .	9
1.4	Tumorstadien nach der UICC . . . . .	10
1.5	Hormonrezeptorstatus . . . . .	10
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	33
2.2	Interpretation Adhärenz . . . . .	35
2.3	Interpretation HADS . . . . .	36
2.4	Übersicht statistische Tests . . . . .	40
3.1	Altersgruppierung . . . . .	42
3.2	T-Stadien der Patientinnen . . . . .	44
3.3	N-Stadien der Patientinnen . . . . .	44
3.4	Tumorstadien der Patientinnen . . . . .	44
3.5	Ergebnisse Therapieadhärenz (n = 190) . . . . .	46
3.6	Ergebnisse Depressivität (n = 190) . . . . .	47
3.7	Ergebnisse Ängstlichkeit (n = 190) . . . . .	47
3.8	Ergebnisse FACT (n = 190) . . . . .	47
3.9	Zusammenhänge zwischen Alter und Lebensqualität (n = 190) . . . . .	48
3.10	Vergleich der Lebensqualität mit der Allgemeinbevölkerung (*Allgemein aus EORTC-QLQ-C30) . . . . .	49
3.11	Zusammenhänge zwischen der finanziellen Situation und Lebensqualität (n = 189) . . . . .	52
3.12	Therapie und Lebensqualität (n = 190) . . . . .	53
3.13	Zusammenhänge Depressivität und Lebensqualität (n = 190) . . . . .	55
3.14	Zusammenhänge Ängstlichkeit und Lebensqualität (n = 190) . . . . .	55
3.15	Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit, Depressivität und Lebensqualität (n = 190) . . . . .	57

3.16	Bessere Lebensqualität vs. schlechtere Lebensqualität (n = 189) . . . . .	58
3.17	Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Depressivität (n = 189)(1) . .	61
3.18	Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Depressivität (n = 190)(2) . .	61
3.19	Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Ängstlichkeit (n = 189)(1) . .	62
3.20	Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Ängstlichkeit (n = 190)(2) . .	62

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Beschreibung</b>
ACR	American College of Radiology
AK	AntiKörper
ALND	Axillary Lymph Node Dissection
ANOVA	Analysis Of VAriance
BET	Brust Erhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging And Reporting Data System
BMI	Body-Mass-Index
BPM	Bilaterale Prophylaktische Mastektomie
BRCA	Breast CAncer
BRE-Grading	Bloom-Richardson-Elston-Grading
CDK	Cyclin Dependent Kinase
CT	ComputerTomographie
DCIS	Ductales Carcinoma In Situ
E2	$\beta$ -Östradiol
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Core Quality of Life Questionnaire
ER	Estrogen Receptor
EWB	Emotional Well-Being
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy- General
FSH	FollikelStimmulierendes Hormon
FWB	Functional Well-Being
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
IRS	ImmunoReactive Score
i. v.	intravenös
KG	KörperGewicht
Ki-67	Kiel-67
KM	KontrastMittel
L	Lymphgefäßinvasion
LCIS	Lobuläres Carcinoma In Situ
LK	LymphKnoten
M.	Musculus
M	FernMetastasen
MARS	Medicatio Adherence Rating Scale

mic	<b>mikro</b>
MRM	<b>Modifizierte Radikale Mastektomie</b>
MRT	<b>MagnetResonanzTomographie</b>
mTOR	<b>mammalian Target Of Rapamycin</b>
N	<b>Nodus</b>
nod+	<b>nodal positiv</b>
nod-	<b>nodal negativ</b>
p	<b>pathologisch</b>
PAi-1	<b>Plasminogen Activator Inhibitor Type 1</b>
PBSO	<b>Prophylaktische Bilaterale Salpingo-Oophorektomie</b>
pCR	<b>pathological Complete Response</b>
PI3K	<b>PhosphoInositide-3-Kinase</b>
PR	<b>Progesteron Receptor</b>
PWB	<b>Physical Well-Being</b>
r	<b>Rezidiv</b>
R	<b>Residualtumor</b>
SB	<b>StanzBiopsie</b>
SD	<b>Standard Deviation</b>
SERD	<b>Selective Estrogen Receptor Downregulator</b>
SERM	<b>Selective Estrogen Receptor Modulator</b>
SLNB	<b>Sentinel Lymph Node Biopsy</b>
SPSS	<b>Statistical Programme for the Social Sciences</b>
SWB	<b>Social Well-Being</b>
T	<b>Tumorausdehnung</b>
T-DM1	<b>Trastuzumab-Emtansin</b>
Tis	<b>Tumor in situ</b>
TNM	<b>Tumour Node Metastasis</b>
TOI	<b>Trial Outcome Index</b>
UICC	<b>Union Internationale Contre le Cancer</b>
uPA	<b>urokinase-Type Plasminogen Activator</b>
USA	<b>United States of America</b>
V	<b>Venengefäßinvasion</b>
VA	<b>VarianzAnalyse</b>
VB	<b>VakuumBiopsie</b>
VEGF	<b>Vascular Endothelial Growth Factor</b>
WHO	<b>World Health Organization</b>
y	<b>Zustand nach neoadjuvanter Therapie</b>
Z. n.	<b>Zustand nach</b>

# Abstract

## Deutsch

**Einleitung:** Beim Mammakarzinom sind 2/3 aller Tumore hormonrezeptorpositiv und werden i.d.R. über einen langen Zeitraum antihormonell behandelt. Dabei bedarf es einer guten Therapieadhärenz sowie einer intensiven Langzeitbetreuung der Patientinnen. Eine Krebsdiagnose sowie die weitere Behandlung können mit erheblichen psychischen Belastungen für die Betroffenen einhergehen, welche die Lebensqualität stark beeinflussen können. In dieser Studie wurden Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter antihormoneller Therapie evaluiert.

**Methodik:** Mithilfe von Fragebögen wurden 190 Patientinnen im Rahmen der Nachsorge zu Depressivität und Ängstlichkeit (HADS), Lebensqualität (FACT-B) sowie Therapieadhärenz befragt. Für den Vergleich mit gesunden Frauen wurden Referenzwerte des EORTC-QLQ-C30 herangezogen.

**Ergebnisse:** Die Gesamtlebensqualität lag im oberen Bereich. Mit zunehmendem Alter stieg die Lebensqualität an, wobei sie bei den über 70-Jährigen wieder leicht abnahm. Jüngere Frauen (<50 Jahre) zeigten Einbußen im körperlichen Wohlbefinden, in der Funktionsfähigkeit und litten zudem vermehrt unter Fatigue, brustkrebsspezifischen Beschwerden und Ängstlichkeit. Insgesamt wiesen 32,1% der Frauen auffällige Angst- bzw. 12,1% erhöhte Depressivitätswerte auf, welche sich negativ auf die Lebensqualität auswirkten. Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung zeigte sich im Allgemeinen ein ähnlich hohes Lebensqualitätsniveau. Die jüngeren Patientinnen (<50 Jahre) wichen am stärksten von ihrer Vergleichsgruppe ab. Eine gute bis sehr gute Therapieadhärenz wiesen 72,6% der Befragten auf, wobei ein Hauptgrund für die Nichteinnahme Vergesslichkeit darstellte. Sehr gute soziale Unterstützung, Alter <70 Jahre, höherer Schulabschluss sowie Abwesenheit von Depressivität hatten positiven Einfluss auf die Therapietreue.

**Diskussion:** Die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen ist durchaus mit der von gesunden Frauen vergleichbar. Hierbei spielt womöglich das Zufriedenheitsparadox eine Rolle, bei welchem Betroffene ihre Lebens- und Gesundheitssituation besser als von Dritten erwartet bewerten. Jüngere Patientinnen waren am stärksten in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Da Angst eher bei jüngeren Frauen bzw. Depressivität bei älteren beobachtet wurde, sollte allen Patientinnen eine psychologische Unterstützung angeboten werden. Bezüglich der Therapieadhärenz ist eine intensive Aufklärung zur endokrinen Therapie sowie gezielte Suche nach Lösungsansätzen für die Ursachenbehebung bei Nichteinnahme wünschenswert. Generell bieten Fragebögen z.B. zur Erfassung der Lebensqualität gute Ergänzungen des Nachsorgegesprächs in der Langzeitbetreuung von Krebspatientinnen. Fragebögen stellen eine gute Herangehensweise bei der Umsetzung von symptomorientierten und individuell angepassten Interventionskonzepten dar. Die Studienergebnisse lassen sich nur auf vergleichbare Patientengruppen übertragen.

## English

**Background:** Two thirds of all breast cancers are hormone receptor positive and will generally be treated with a long-term antihormonal therapy. This requires a good therapy adherence as well as an intensive long-term care of patients. A cancer diagnosis as well as the subsequent treatment can be accompanied by considerable psychological distress which can severely affect quality of life. In this study quality of life, depressiveness and therapy adherence of patients with early breast cancer during antihormonal treatment have been evaluated.

**Methods:** A questionnaire-based survey regarding depressiveness and anxiety (HADS), quality of life (FACT-B) and therapy adherence of 190 patients has been carried out within the scope of their follow-up care. For the comparison with healthy women reference values of EORTC-QLQ-C30 have been used.

**Results:** The overall quality of life was located in the upper range. With increasing age quality of life rose and it slightly decreased again for patients >70 years. Younger women (<50 years) experienced a decline in physical well-being and functionality and, moreover, increasingly suffered from fatigue, breast cancer specific burdens and anxiety. In total, 32.1% of women showed notable anxiety scores and 12.1% elevated depressiveness scores that negatively impacted their quality of life. In comparison with the general population of Germany, a similarly high level of quality of life became apparent, while the greatest difference arose for younger women (<50 years). A good to very good therapy adherence was shown by 72.6% of respondents whereby a main reason for not taking medicine was forgetfulness. Very good social support, age < 70 years, better graduation as well as the absence of depressiveness had a positive effect on therapy adherence.

**Discussion:** Long-term quality of life of patients with breast cancer is certainly comparable with that of healthy women. Here, the satisfaction paradox might play a role, where people affected evaluate their life and health situation better than expected by third parties. Younger patients were restricted the most regarding their quality of life. As anxiety was rather observed in younger women and depressiveness rather in older women, there should be a psycho-oncological support offered to all patients. With regard to therapy adherence, an intensive explanation of endocrine therapy as well as a targeted search for solutions to remedy the causes of not taking medicine is desirable. In general, questionnaires, e.g. for recording quality of life, offer good complements to the aftercare interview during the long-term care of cancer patients. Questionnaires thereby represent a good approach in implementing symptom-orientated and patient-specific intervention concepts. The study results can only be transferred to comparable patient groups.

# Kapitel 1

## Einleitung

Im folgenden Kapitel werden wichtige Aspekte des Mammakarzinoms zusammengefasst. Sie dienen dazu, ein besseres Krankheitsverständnis für Frauen mit einer Brustkrebserkrankung zu entwickeln. Darüber hinaus werden die Themen Lebensqualität und Therapieadhärenz im Kontext des Mammakarzinoms genauer beleuchtet.

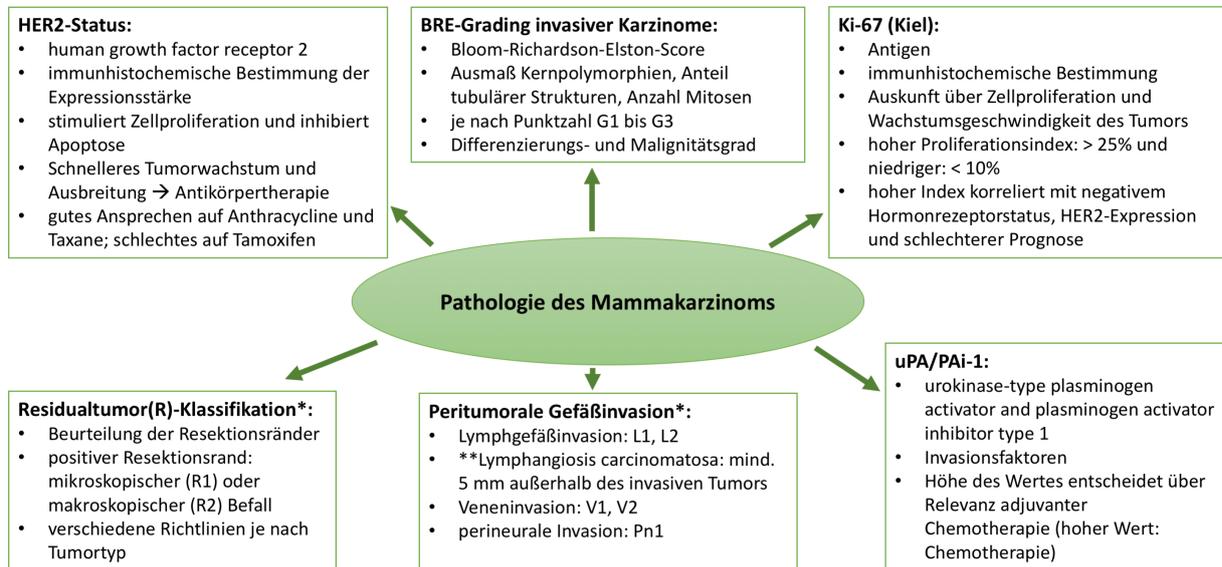
### 1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Weltweit erkranken jährlich über 2,1 Millionen Frauen an einem Mammakarzinom [1]. Allein in Deutschland treten ca. 69.000 Neuerkrankungen und zusätzlich mehr als 6000 in situ Carcinome im Jahr auf [2]. Damit stellt Brustkrebs, gefolgt von Darm- und Lungenkrebs, die häufigste Krebserkrankung der Frau dar [1–4]. Im Vergleich dazu betreffen etwa 1% der Neuerkrankungen Männer [2, 4]. Statistisch gesehen erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [2–4]. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 64 Jahre und ist deutlich niedriger als bei Darmkrebs mit 73 Jahren oder Lungenkrebs mit 68 Jahren. Seit 1970 hat sich die Zahl der Erkrankungsfälle in Deutschland fast verdoppelt. Trotz Frühdiagnostik und verbesserten Therapien sterben jährlich ca. 18.400 Frauen an Brustkrebs [2, 4]. Auch hier nimmt das Mammakarzinom die Rangfolge der häufigsten Krebssterbefälle ein [2].

### 1.2 Pathologie des Mammakarzinoms

Prinzipiell ist Brustkrebs eine aus pathologischer Sicht sehr heterogene Erkrankung. Die verschiedenen Brustkrebstypen unterscheiden sich histologisch voneinander. Auf Grundlage der Histologie eines Mammakarzinoms werden wichtige Behandlungsentscheidungen getroffen. Bei der histologischen Untersuchung werden neben den Tumorstadien nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) morphologische, immunhistochemische bzw. molekularpathologische Parameter bestimmt. Demnach sollte ein pathologischer Befund folgende Informationen enthalten: Histopathologischer Typ, Grading invasiver Karzinome, Multifokalität/Multizentrität, pTNM-Klassifikation, Residualtumor(R)-Klassifikation + Sicherheitsabstände, peritumorale Gefäßinvasion, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, Ki-67 und uPA/PAi-1 [3, 5]. In der Abbildung 1.1 werden einige Bestandteile des pathologischen Befundes kurz dargelegt. Die Befunde zum histopathologischen Typ, zur Multifokalität/Multizentrität, zur pTNM-Klassifikation und zum Hormonrezeptorstatus werden im Folgenden einzeln besprochen. Anhand von Expressionsprofilen bzgl. des Hormon- und HER2-Status sowie des Proliferationsmarkers Ki-67 lassen sich vier intrinsische Subtypen definie-

ren. Klassifiziert werden der Triple-negativ, sogenannte Basal-like-Typ, der HER2-positiv-Typ sowie der Luminal-A- und -B-Typ [6, 7]. Diese intrinsischen Subtypen unterscheiden sich sowohl vom Therapieansprechen als auch von der Prognose. Zusätzlich können weitere Genexpressionsanalysen helfen, die Prognose besser einzuschätzen [5, 8].



\* X0: kein Befall, X1: mikroskopischer Befall, X2: makroskopischer Befall

Abbildung 1.1: Pathologie des Mammakarzinoms [3, 5–9]

### 1.2.1 Histopathologischer Typ

Zum Verständnis der histopathologischen Typen des Mammakarzinoms dient der kurze Überblick zum Aufbau der Brust (Mamma). Grundsätzlich besteht die Mamma aus der Brustdrüse (Glandula mammaria) sowie aus bindegewebigem Stroma, welches Fettgewebe enthält. Dabei setzt sich die Glandula mammaria aus 10-20 Einzeldrüsen (Lobi) zusammen. Jeder einzelne Lobus mündet mit einem eigenen Ausführungsgang (Ductus lactifer) auf der Brustwarze (Papilla mammariae). Das Gebilde gleicht einem verzweigten Baum. Die unterschiedlich verästelten Ductus lactiferi sind über Terminalductus mit den Lobuli, den gruppierten Endstücken der Lobi verbunden [10].

Die WHO-Klassifikation untergliedert das Mammakarzinom in drei große Gruppen: nicht-invasive (5-15%), invasive Mammakarzinome (85-95%) sowie den Morbus Paget der Mamille, der vom nicht- oder invasiven Typus sein kann [6]. In dieser Arbeit wird der Fokus auf DCIS und LCIS, sowie auf duktales und lobuläres Karzinome gelegt.

85-90% aller Mammakarzinome entstehen aus dem Epithel der Ductus lactiferi oder der terminalen Ductuli [6]. Liegt der Tumor innerhalb der Milchgänge und durchbricht nicht die Basalmembran, wird er als duktales Carcinoma in situ (DCIS) bezeichnet [5, 6, 11]. Je nach Differenzierungsgrad lässt sich das DCIS in solide, komedoartig (Vgl. mit Mitesser), kribriform (siebartig) oder papillär (warzenförmig) einteilen. Am häufigsten tritt der solide Typ auf [3, 6, 11]. Aufgrund der häufigen zentralen Nekrosen des DCIS bilden sich degenerative Verkalkungen, die diagnostisch als „Mikro-

kalk“ bei der Mammografie sichtbar werden können. Zum Teil kann sich das DCIS auch auf die Lobuli ausbreiten, wobei von einer lobulären Kanzerisation gesprochen wird. Bei unmittelbarer Mamillennähe können die Tumorzellen teils auch bis in die Epidermis der Brustwarze vordringen und zu einem Morbus Paget führen. Ursächlich für einen Morbus Paget sind somit hauptsächlich tiefer im Milchgangsystem lokalisierte DCIS.

Infiltriert der Tumor das umliegende Gewebe mit Durchbruch der Basalmembran spricht man von einem invasiven duktalem Karzinom [6]. Die Entwicklung von einem DCIS in ein invasives duktales Karzinom ist i.d.R. relativ kurz und beträgt weniger als 10 Jahre. Prinzipiell kann neben einem invasiven Mammakarzinom auch zusätzlich eine DCIS-Komponente vorliegen, diese ist als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv zu deuten. Generell ist das invasive duktales Karzinom mit Abstand die häufigste Brustkrebsart. Zu dieser Form zählen auch einige seltene Typen, wie z. B. das medulläre, muzinöse oder tubuläre Karzinom. Diese speziellen Typen weisen besondere Wuchsformen auf und unterscheiden sich im klinischen Verlauf und ihrer Prognose sowie durch verschiedene Therapieempfindlichkeit voneinander [5, 6].

Neben den duktalem Karzinomen gibt es Mammakarzinome, die ihren Ursprung aus dem Epithel der Lobuli haben. Diese Gruppe macht etwa 10-15% der Mammakarzinome aus [3, 6]. Im Falle eines einzelnen befallenen Lobus, spricht man von einem lobulären Carcinoma in situ (LCIS). Ist auch hier das umliegende Gewebe infiltriert, gilt der Tumor als invasiv und wird als invasives lobuläres Karzinom bezeichnet [5, 6, 11]. Dennoch ist das LCIS keine eigentliche Vorstufe für ein invasives Karzinom, sondern vielmehr ein Marker für dessen Entwicklung [5, 6, 11]. Ein LCIS geht mit einem erhöhten Karzinomrisiko (7- bis 10fach) einher [11, 12]. Anders als beim DCIS treten Mikroverkalkungen im Rahmen eines LCIS eher seltener auf [5, 6, 11]. Sowohl das LCIS als auch das DCIS können bilateral auftreten, wobei das LCIS etwas häufiger beidseitig vertreten ist (40%) als das DCIS (10-30%) [6].

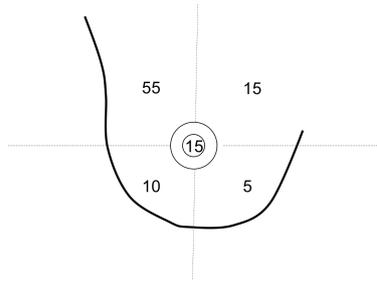
Der isolierte Morbus Paget der Mamille ist ein seltener Tumortyp und äußert sich klinisch durch Jucken, Brennen und entzündlichen Veränderungen mit krustig-schuppiger, braunroter Hautoberfläche. Zusätzlich kann eine Mamilleneinziehung oder blutige Mamillensekretion auftreten [5]. Der Vollständigkeit halber soll auch das inflammatorische Mammakarzinom genannt werden. Es stellt eine aggressive Sonderform des invasiven Mammakarzinoms dar und breitet sich in den kutanen Lymphbahnen (Lymphangiosis carcinomatosa) aus [5].

### **1.2.2 Lokalisation, Multifokalität und Multizentrität**

Wichtig ist die Angabe der genauen Lokalisation des Tumors. Prozentual ist die linke Brust (53%) etwas häufiger betroffen als die rechte (47%) [6]. Zur genaueren Lokalisation wird die Brust jedoch in vier Quadranten und die Brustwarzenregion (Mamille und retromammilär) gegliedert. Die meisten Mammakarzinome befinden sich im oberen äußeren Quadranten (55%) aufgrund des größten Drüsenvolumens. Alle weiteren Verteilungen sind der Abbildung 1.2 zu entnehmen.

Multifokalität beschreibt das Auftreten getrennter Karzinomherde in einem Quadranten im Abstand von weniger als 4 cm [3, 5, 7]. Finden sich getrennte Karzinomherde in verschiedenen Qua-

dranten im Abstand von mindestens 4 cm, wird von Multizentrität gesprochen [3, 5, 7]. Ungefähr 5-25% der Mammakarzinome wachsen multizentrisch [5].



**Abbildung 1.2:** Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms [5–7]

### 1.2.3 pTNM-Klassifikation

Wie bei fast allen Karzinomen erfolgt die anatomische Einteilung gemäß der TNM-Klassifikation. Grundsätzlich können vor dem TNM einzelne Buchstaben vertreten sein. p steht für ein Staging auf Grundlage von pathologischen Erkenntnissen aus chirurgischer Probengewinnung. Weitere Symbole sind u.a. y (Z.n. neoadjuvanter Therapie), c (clinical) oder r (Rezidiv). Die Ausdehnung des Primärtumors wird als T bezeichnet, wobei in Tis bzw. T1mic-T4 unterschieden wird (siehe Tabelle 1.1). T4-Tumoren werden noch genauer unterschieden. So wird das inflammatorische Mammakarzinom z.B. als T4d-Tumor klassifiziert [5, 7, 8].

T-Stadium	Beschreibung
T0	kein Tumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1mic	Mikroinvasion $\leq 0,1$ cm
T1a	$\leq 0,5$ cm
T1b	$> 0,5$ cm und $\leq 1$ cm
T1c	$> 1$ cm bzw. $\leq 2$ cm
T2	$> 2$ cm bis $\leq 5$ cm
T3	$> 5$ cm
T4	jede Größe mit Infiltration von Haut oder Brustwand

**Tabelle 1.1:** T-Stadien [3, 5–8]

Neben der T-Klassifikation spielt auch der regionale Lymphknotenstatus N eine wichtige Rolle. Der Lymphabfluss der Brust erfolgt hauptsächlich in die axillären Lymphknoten (LK) (75%). Dementsprechend werden die axillären LK gesondert betrachtet und in drei verschiedene Level eingeteilt [5–8]:

- Level I: LK lateral des M. pectoralis minor
- Level II: LK zwischen dem lateralen und medialen Rand des M. pectoralis minor + interpektorale LK (Rotter-LK)
- Level III: LK apikal und medial des M. pectoralis minor
  - Infraklavikuläre LK (ipsilateral)
  - Supraklavikuläre LK (ipsilateral)

Zu den regionalen LK zählen neben den axillären auch LK entlang der A. mammaria interna (ipsilateral), die extrapleurale, parasternal und tief in der interkostalen Muskulatur liegen können. Lymphknotenmetastasen in diesem Bereich werden auch zu Level I gezählt. Die N-Klassifikation wird in Tabelle 1.2 abgebildet [3, 5–8, 11].

<b>N-Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
N0	keine LK-Metastasen
N1	Befall beweglicher axillärer LK des Levels I-II (1-3 LK)
N1mic	Mikrometastasen < 2 mm
N1a	1-3 axilläre LK > 2 mm
N1b	LK entlang A. mammaria interna (klinisch nicht erkennbar)
N1c	N1a + N1b (insgesamt nur 3 befallene LK)
N2	fixierte LK-Metastasen ipsilateral (4-9 LK)
N2a	axillär mind. eine > 2 cm
N2b	klinisch nachweisbare Mammaria-interna-LK
N3	Befall supra- oder infraklavikulärer LK (Level III) + axillären und Mammaria-interna-LK
N3a	≥ 10 LK axillär (mind. eine > 2 mm) oder LK infraklavikulär
N3b	klinisch nachweisbare Mammaria-interna-LK und axillär oder
N3c	≥ 4 axilläre LK und nicht nachweisbare Mammaria-interna-LK supraklavikuläre LK

**Tabelle 1.2:** N-Stadien [3, 5–8, 11]

Zudem wird der axilläre Lymphknotenstatus in nodal-positiv (nod+) bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen in der Axilla und in nodal-negativ (nod-) ohne Lymphknotenmetastasen unterteilt [3, 7, 8]. Die Metastasierung des Mammakarzinoms kann bereits sehr früh erfolgen. Der axilläre Lymphknotenstatus korreliert relativ gut mit der Größe des Tumors. Bei einer Tumorgröße von 10 mm weisen ca. 21% der Fälle axilläre Lymphknotenmetastasen auf, bei über 30 mm sind es 72% [11]. Geht die Metastasierung über regionale LK hinaus, wird von Fernmetastasierung (M) gesprochen. Bei der lymphogenen Fernmetastasierung können somit nicht-regionale LK sowie regionale kontralaterale LK betroffen sein. Bei M0 sind keine Fernmetastasen vorhanden. Bei M1 existieren Fernmetastasen außerhalb der Brust und der benachbarten LK-Regionen [5–8]. Neben der lymphogenen Metastasierung streuen Mammakarzinome auch hämatogen. Die hämatogene Metastasierung erfolgt vermehrt in Knochen, Lunge, Pleura, Gehirn und Leber, wobei seltener auch die Ovarien oder Milz betroffen sein können [6]. Die Häufigkeiten von Metastasen bei Erstmanifestation werden in Tabelle 1.3 gegenübergestellt. Solange keine Fernmetastasen aufgetreten sind, wird in der Fachliteratur von einem frühen Mammakarzinom gesprochen. Bei Fernmetastasierung handelt es sich wiederum um ein metastasiertes Mammakarzinom.

<b>Lokalisation von Metastasen</b>	<b>Häufigkeit in %</b>
ossär	35
lokoregional	20
pulmonal	20
gemischt	20
viszeral (Leber)	5

**Tabelle 1.3:** Erstmanifestation von Metastasen [6]

Auf Basis der vorgestellten TNM-Kriterien lassen sich durch die UICC verschiedene Tumorstadien unterteilen (siehe Tabelle 1.4).

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1mic ( $\leq 0,1$ cm)	N0	M0
	T1a ( $\leq 0,5$ cm)	N0	M0
	T1b ( $> 0,5$ cm und $\leq 1$ cm)	N0	M0
	T1c ( $> 1$ cm und $\leq 2$ cm)	N0	M0
<b>IB</b>	T0-T1	N1mic	M0
<b>IIA</b>	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2 ( $> 2$ cm und $\leq 5$ cm)	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3 ( $> 5$ cm)	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
<b>IIIB</b>	T4 (jede Größe + Infiltration)	N0-N2	M0
<b>IIIC</b>	jedes T	N3	M0
<b>IV</b>	jedes T	jedes N	M1

**Tabelle 1.4:** Tumorstadien nach der UICC [5–8]

#### 1.2.4 Hormonrezeptorstatus

Immunhistochemisch müssen bei allen invasiven Mammakarzinomen und teils bei DCIS der Östrogenrezeptor Alpha (ER) und der Progesteronrezeptorstatus (PR) bestimmt werden [3, 5, 7, 8]. Mittels immunreaktivem Score (IRS) wird der Hormonrezeptorstatus definiert. Dabei berechnet sich der IRS aus der Färbeintensität der Zellen multipliziert mit dem Anteil positiver Zellen. Diese Zusammenhänge sind in Tabelle 1.5 dargestellt. Der Hormonrezeptorstatus ist von großer Bedeutung, da er prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante endokrine Therapie ist. So wird zwischen hormonsensitiven und nicht-hormonsensitiven Mammakarzinomen unterschieden. Als rezeptorpositiv gelten Tumore, bei denen mindestens 1% der Zellkerne angefärbt sind. Liegt die Kernanfärbung bei weniger als 1%, ist der Tumor rezeptornegativ und spricht endokrin schlecht an. Ca. 75-80% aller Mammakarzinome sind hormonsensitiv [3, 5, 7, 8].

Färbeintensität	Positive Zellen	IRS
<b>0</b> keine Reaktion	<b>0</b> keine	<b>0-2</b> negativ
<b>1</b> schwache Reaktion	<b>1</b> $< 10\%$	<b>3-4</b> schwach positiv
<b>2</b> mäßige Reaktion	<b>2</b> zwischen 10-50%	<b>6-8</b> mäßig positiv
<b>3</b> starke Reaktion	<b>3</b> zwischen 51-80%	<b>9-12</b> stark positiv
	<b>4</b> $> 80\%$	

**Tabelle 1.5:** Hormonrezeptorstatus [3, 5, 7, 8]

### 1.3 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Für die Entstehung von Brustkrebs gibt es zahlreiche Risikofaktoren, die die Multifaktorialität deutlich machen. Nur 1% der Brustkrebserkrankungen entfallen auf das männliche Geschlecht [2, 4]. Aufgrund dieser Häufigkeitsverteilung steht ein Großteil der Risikofaktoren in Beziehung zum weiblichen Geschlecht. Grundsätzlich können folgende Faktoren die Entstehung von Brustkrebs begünstigen [2, 3, 6, 7, 11, 13, 14]:

- langer Östrogeneinfluss: frühe Menarche (< 11 Jahre) und späte Menopause (> 54 Jahre)
- Nullipara oder erhöhtes Alter (> 35 Jahre) der Erstgebärenden
- Hyperprolaktinämie oder keine Stillzeiten
- Hormontherapie während und nach der Menopause
- hormonhaltige Ovulationshemmer (Antibabypille)
- Lebensstil: Adipositas, Bewegungsmangel, Alkoholkonsum, fettreiche Nahrung in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 2
- Bestrahlungen des Brustkorbs als Kind oder Jugendlicher
- vorausgegangene benigne Brusterkrankungen oder dichtes Brustgewebe
- vorausgegangene maligne Brusterkrankungen: Risiko für kontralaterale Seite
- genetische und familiäre Belastung
  - z. B. Mutationen BRCA1 und BRCA2 (u. a. Eierstockkrebs)
  - Li-Fraumeni-Syndrom, Cowden-Syndrom, Fanconi-Anämie, Lynch-Syndrom und Peutz-Jeghers-Syndrom
- geografische Unterschiede: häufiger in den USA und westlichen Ländern
- ethnische Komponente: Aschkenasische Juden
- Alter (höchstes Risiko mit 65 Jahren)

Zusammenfassend kann das Erkrankungsrisiko durch beeinflussbare Faktoren wie z. B. einen gesunden Lebensstil mit ausreichender Bewegung reduziert werden, jedoch existieren auch unveränderliche Faktoren wie das Geschlecht, das Lebensalter oder die Genetik. Es gibt Präventionsansätze für Mutationsträgerinnen des BRCA1 und BRCA2. Hier sind die bilaterale prophylaktische Mastektomie (BPM) und die beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO)[3, 5, 8, 11] zu nennen.

### 1.4 Früherkennung und Diagnostik des Mammakarzinoms

Aufgrund der hohen Inzidenz von Brustkrebs in Deutschland ist auch die Früherkennung von Bedeutung. Ziel dabei ist es, Brustkrebs möglichst in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, um ihn schonender bzw. effektiver behandeln zu können. Dabei erfolgt die Früherkennung altersabhängig bzw. nach dem individuellem Risikoprofil [3, 5, 8, 11]. Ab dem 30. Lebensjahr können gesetzlich versicherte Frauen die jährliche Tastuntersuchung der Brust und der entsprechenden regionalen Lymphknoten bei der gynäkologischen Früherkennungsuntersuchung in Anspruch nehmen [2, 5, 8].

Im Rahmen dieser Untersuchungen sollen Veränderungen der Brust in Form von Knoten getastet werden. Zusätzlich sollen die Frauen zur Selbstuntersuchung der Brust angeleitet werden. Neben der Tastuntersuchung werden Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren zusätzlich alle 2 Jahre zum Mammographie-Screening-Programm durch die sogenannte „Zentrale Stelle“ eingeladen [2, 4, 5, 8, 13]. Die Mammographie kann Studien zufolge in einem Screeningkollektiv von Frauen zwischen 50 und 70 Jahren eine Mortalitätsreduktion von 20–40% bewirken [3]. Darüber hinaus ist auch ein Rückgang der Rate für fortgeschrittene Tumore zu beobachten [4].

Ein Großteil der Mammakarzinome wird durch die Patientinnen selbst getastet. Neben einem möglichen Tastbefund können auch andere Symptome auftreten [6, 7, 11]:

- (einseitiger) Brustschmerz
- Unscharf begrenzte Verhärtungen + nicht verschiebbare Knoten
- Hauteinziehungen (Plateauphänomen), Vorwölbungen, Hautödem, Rötungen
- Jackson-Test (verstärkte Einziehung bei Arm-Elevation bzw. Versuch Haut über Tumor zusammenzuschieben)
- Entzündlich veränderte Haut mit Jucken + Brennen (inflammatorisches Mammakarzinom)
- Orangerhaut (Peau d'orange)
- Mamillenretraktion, Inflammation und (blutige) Sekretion aus der Mamille (z. B. Morbus Paget)
- Größenveränderung der Brust, Asymmetrie zur Gegenseite
- Vergrößerung der axillären und/oder infra- bzw. supraklavikulären Lymphknoten
- In fortgeschrittenem Stadium:
  - Exulzeration
  - Cancer en cuirasse (Panzerkrebs)

Die Befunde können mittels bildgebender Verfahren wie Mammographie oder Sonographie und auch histologisch durch eine Stanzbiopsie weiter abgeklärt werden. Dabei wird über 40-jährigen Frauen eine Mammographie und unter 40-jährigen Frauen eine Sonographie der Brust empfohlen.

Bei der Mammographie wird die Brustdrüse in zwei Ebenen (z. B. medio-laterale-Aufnahme) bei einer durchschnittlichen Strahlendosis von 4mGy dargestellt. Die Sensitivität der Mammographie ist abhängig von der Dichte des Drüsenkörpers und beträgt ca. 85-90% [5, 8, 11]. Bei dichterem Drüsengewebe nimmt die Sensitivität der Mammographie ab [3, 5, 8]. Ideal ist daher eine Brust, die weitgehend aus Fettgewebe besteht. Im Rahmen dieser Zusammenhänge werden verschiedene Dichtetypen durch die American College of Radiology (ACR) in vier Klassen eingeteilt. Treten Herdbefunde mit gleicher Dichte wie das umliegende Drüsengewebe auf, können diese nicht erkannt werden. Läsionen mit Mikrokalk lassen sich unabhängig von der Drüsengewebsdichte mammographisch gut detektieren [5, 11]. Bei ca. 30% der invasiven Karzinome und bis zu 80% der entdeckten in-situ-Karzinome lässt sich Mikrokalk nachweisen [5]. Auch die Spezifität der Mammographie ist mit über 90% relativ hoch. So können einzelne Veränderungen wie z. B. Hamartome,

Lipome oder malignomtypische Mikrokalkauffälligkeiten eindeutig anhand charakteristischer morphologischer Merkmale voneinander differenziert werden. Die Einteilung der Herdbefunde erfolgt nach der BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System). Hierbei wird in BI-RADS 0 bis 6 differenziert, welche jeweils eine andere Malignomwahrscheinlichkeit vorhersagen und entsprechende Abklärungsempfehlungen geben.

Da ca. 10-15% der Mammakarzinome, v. a. im dichten Drüsengewebe, aber auch lobuläre Karzinome, mammographisch nicht sichtbar sind, bedarf es anderer diagnostischer Abklärungen [5]. Hierbei spielt die Sonographie der Brust eine Rolle, die sich besonders gut für die Differenzierung zwischen Zysten und soliden Tumoren, aber auch zur Bestimmung der Ausdehnung und Lokalisation einer Läsion eignet [3, 5, 6, 8, 11]. Bei palpablen Tumoren liegt die Sensitivität der Mammasonographie bei 90-98% und ist damit höher als bei der Mammographie [6]. Bei nicht tastbaren kleinen (< 5 mm) Tumoren bzw. präinvasiven Karzinomen ist die Sensitivität stark limitiert [6]. Daher darf die Brustsonographie beim Ausschluss eines Malignoms nicht ohne mammographische Korrelation durchgeführt werden [5, 8]. Ein weiterer Nachteil der Sonographie besteht in der Untersuchungsabhängigkeit, die schwer objektivierbar ist [3, 5, 11]. Typische sonographische Kriterien maligner Tumore sind z. B. ein breiter, hyperechogener Randsaum, eine dorsale Schallauslöschung oder eine vertikale Tumorchse [5, 6, 11]. Über die einfache Standardsonographie hinaus gibt es eine Reihe von Erweiterungen. Zu diesen Weiterentwicklungen zählen z. B. die Hochfrequenz-, die Farbdoppler- sowie die 3D/4D-Sonographie.

Des Weiteren kommt auch die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel (KM) als additives Untersuchungsverfahren in Frage. Die Brust-MRT ist derzeit das sensitivste diagnostische Verfahren, um invasive Karzinome zu detektieren [3, 5, 11]. Nachteile der MRT stellen jedoch eine schlechte bzw. variable Spezifität (Ausnahme bei Hochrisikopatientinnen) und hohe Kosten in der Durchführung dar [5, 8, 11]. Weitere bildgebende Verfahren für das Staging stellen die Computertomographie (CT) z. B. des Thorax und Abdomens oder eine Knochenszintigrafie dar. Präoperativ sind diese Staginguntersuchungen bei lokal fortgeschrittenen Befunden oder bei Verdacht auf Metastasen sinnvoll [5, 8]. Ein weiteres diagnostisches Bildgebungsverfahren ist die Galaktographie. Diese kann bei Sekretionsveränderungen der Mamille durchgeführt werden [3, 5, 6].

Zudem müssen auch Gewebeproben entnommen werden, um erste Aussagen über Malignität und den Hormonrezeptorstatus zu machen. Grundsätzlich wird zwischen minimal-invasiven Biopsien und der offenen chirurgischen Exzisionsbiopsie unterschieden [5, 8]. Zu den minimal-invasiven Biopsien gehören die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (SB) und die stereotaktische Vakuumbiopsie (VB) [5, 8, 11]. Bei soliden Veränderungen wird oft eine Stanzbiopsie durchgeführt. Bei Mikrokalkveränderungen und diskontinuierlich wachsenden Läsionen wird vorzugsweise eine Vakuumbiopsie durchgeführt. Ist weder eine SB noch eine VB durchführbar, ist eine offene chirurgische Exzisionsbiopsie erforderlich [3, 5, 8]. Letztendlich findet nach der operativen Tumoresektion die genaue Analyse des Tumortyps statt. Hierbei werden verschiedene Aspekte, wie im Abschnitt Pathologie des Mammakarzinoms beschrieben, untersucht, die wichtig für die Therapieentscheidungen sind.

## 1.5 Therapie des Mammakarzinoms

Hat sich die Diagnose eines Mammakarzinoms bestätigt, stehen therapeutisch eine Reihe von Möglichkeiten der Behandlung zur Auswahl:

- Operation
- Radiatio
- Chemotherapie
- Antikörpertherapie
- Antihormonelle Therapie.

Grundsätzlich ist die Therapie des Mammakarzinoms multimodal, wobei eine Therapieoption eine andere nicht unbedingt ausschließt.

Insbesondere Patientinnen in der Prämenopause sollten vor Beginn der Therapie (v. a. einer Chemotherapie) über Fertilitätserhalt, Kryokonservierung von Eizellen sowie Kontrazeption beraten werden [5, 8].

### 1.5.1 Neoadjuvante Systemtherapie

Bei einigen Patientinnen ist zudem vor der operativen Maßnahme eine primäre Therapie (= neoadjuvante Therapie) notwendig, wobei folgende Indikationen gegeben sind [5, 8]:

- cT1b mit induzierter adjuvanter Chemotherapie
  - ER- und PR- und HER2/neu-negative Tumoren (triple-negativ)
  - ER- und PR- und HER2/neu-positive Tumoren
  - G3-differenzierte Karzinome
- inflammatorisches Mammakarzinom
- lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom
- Wunsch der BET (Brusterhaltende Therapie) bei ungünstiger Relation zwischen Tumor und Brustgröße
- Präferenz der Patientin

Im Rahmen der neoadjuvanten Therapie kommen eine Bestrahlung (Radiatio), primäre Chemotherapie mit oder ohne Antikörpertherapie oder primäre endokrine Therapie in Frage. Diese Behandlungsformen werden in den Abschnitten Radiatio und adjuvante Systemtherapie genauer erläutert. Ziel der primären Therapie ist eine möglichst hohe Komplettremissionsrate (pCR) [3, 5, 8]. Des Weiteren kann die Verbesserung der Operabilität beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom sowie eine Erhöhung der Rate an brusterhaltender Therapie (BET) erreicht werden.

## 1.5.2 Operative Verfahren

Wesentliche Bestandteile der Behandlung des Mammakarzinoms sind operative Verfahren. Prinzipiell gibt es zwei operative Verfahren des Mammakarzinoms, wobei grob in brusterhaltende Therapie (BET) und Mastektomie (Entfernung Brustdrüsenkörpers) differenziert wird. Zusätzlich können unabhängig von der Art der Brustoperation noch eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung (SLNB) oder axilläre Lymphonodektomie (ALND) erfolgen.

Da eine BET mit weniger psychischen Belastungen für eine Frau einhergeht als eine Mastektomie, gilt es diese möglichst vorzuziehen. Bei der BET erfolgt häufig zusätzlich zur Resektion des Tumors eine Clip-Markierung der Resektionsgrenzen, um neben der Radiatio-Planung die Nachsorge via Mammographie zu erleichtern [5, 8, 11]. Die Rate für BET im Einzugsgebiet von München beträgt ca. 77,5%. Weniger als 10% der Patientinnen entwickeln 10 Jahre nach BET ein intramammäres Rezidiv [5]. Trotz guter Ergebnisse kann nicht immer eine BET durchgeführt werden. Kontraindikationen stellen bspw. ein ungünstiges Tumor-Brust-Verhältnis, multizentrische Karzinome oder das inflammatorische Karzinom dar [5, 8]. In solchen Fällen wird eine Mastektomie durchgeführt (20-30%) [5].

Bei einer modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) nach Patey wird der gesamte Brustdrüsenkörper sowie die Pektoralisfaszie (unter Erhalt der Pektoralismuskulatur) entfernt und es erfolgt eine axilläre Lymphadenektomie oder Sentinel-LK-Entfernung [3, 6, 15]. In einigen Fällen kann auch eine hautsparende Mastektomie (mit oder ohne Mamillenerhalt) durchgeführt werden, wobei diese mit einer Expander-, Prothesen- oder Eigengewebsrekonstruktion kombiniert werden. Nur sehr selten findet die radikale Mastektomie Anwendung, bei welcher die Brustmuskeln zusätzlich mitentfernt werden [5, 8, 15]. Wenn es onkologisch sinnvoll ist und von der Patientin gewünscht wird, kann die Brust durch verschiedene Rekonstruktionsverfahren wiederhergestellt werden: Expanderprothesen/Brustimplantate, gestielter Gewebettransfer, freier mikrovaskulärer Gewebettransfer oder eine autologe Fetttransplantation [3, 5, 6, 8, 11, 16].

Unabhängig von der Durchführung einer BET oder Mastektomie sollte auch der ipsilaterale axilläre LK-Status (SLNB und oder ALND) bestimmt werden, um die Prognose besser einzuschätzen bzw. Hilfe bei der Entscheidung für die Notwendigkeit der Durchführung einer adjuvanten Therapie zu geben [3, 5, 8, 16]. Bei der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) werden minimal-invasiv i. d. R. 1-4 Wächterlymphknoten (Sentinel-LK) entfernt. Anschließend wird der Nodalstatus evaluiert. Sind keine (Mikro-)Metastasen oder nur geringgradige Karzinominfiltrationen in den Sentinel-LK nachgewiesen, kann meist auf eine Axilladisektion verzichtet werden [5, 8]. Treten mehr als zwei befallene Sentinel-LK auf bzw. wurden klinisch oder sonographisch suspekte oder stanziobiologisch gesichert befallene LK nachgewiesen, gilt die axilläre Lymphonodektomie (ALND) der Level I und II als operativer Standard. Bei der Axilladisektion werden mindestens 10 LK entfernt [3, 5, 6, 8, 16]. Jedoch geht dieses operative Verfahren häufig mit (chronischen) Lymphödemen, chronischen Schmerzsyndromen sowie Dysästhesien und Bewegungseinschränkungen des betroffenen Arms einher [5, 11, 16].

### 1.5.3 Radiatio

Bei der Behandlung des Mammakarzinoms spielt neben operativen Maßnahmen auch die Radiotherapie eine entscheidende Rolle. Ziel der Radiatio ist, die lokale Tumorkontrolle zu verbessern, die wiederum Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hat. Bei Ganzbrustbestrahlung nach BET wird das lokale Rezidivrisiko von 25,1% auf 7,7% gesenkt [5]. Die Radiatio der betroffenen Brust ist bei BET demnach obligat [5, 6, 8, 11]. Üblicherweise beginnt die Radiatio ca. 4 Wochen nach der Operation, sofern keine systemische Therapie geplant ist. In der Regel wird hypofraktioniert bestrahlt (Gesamtdosis von ca. 40 Gy in 15-16 Fraktionen). Nach Mastektomie wird eine Thoraxwandbestrahlung empfohlen, wenn eine besondere Risikokonstellation (u. a. T4, L1 oder  $\geq 4$  positive LK) vorliegt. Bei einem DCIS oder höherem Patientinnenalter kann auf eine Bestrahlung verzichtet werden. Neben der Radiotherapie der Brust können auch betroffene Lymphknoten bestrahlt werden [3, 5, 6, 8, 11]. Generell sind die Akut- und Spätnebenwirkungen der aktuellen Strahlentherapie im Vergleich zu älteren Strahlentherapietechniken stark reduziert worden. Mögliche Nebenwirkungen sind eine akute Radiodermatitis oder seltener oberflächliche Epitheliolysen, aber auch eine Kardiotoxizität bei Bestrahlung der linken Brust [3, 5].

### 1.5.4 Adjuvante Systemtherapie

Ein weiteres Behandlungskonzept von Brustkrebs ist die adjuvante Systemtherapie. Zu dieser gehören Chemotherapie, Antikörpertherapie sowie antihormonelle Therapie, die jeweils andere Indikationen aufweisen.

#### Chemo- und Antikörpertherapie

Eine adjuvante Chemotherapie (mit oder ohne Antikörpertherapie) wird Patientinnen mit folgenden Tumortypen empfohlen [5, 8]:

- triple negativer Tumor ( $\geq$  pT1b, pN0)
- HER2-positiver Tumor ( $\geq$  pT1b, pN0)
- Luminal-B-Tumor mit zusätzlichen Risikofaktoren  
(z. B. nodalpositiv  $> 3$ , aggressive Tumorbiologie)

Idealerweise sollte diese Therapie innerhalb der ersten 4-6 Wochen nach der Operation begonnen werden. Die Dauer für eine adjuvante Chemotherapie liegt i. d. R. bei 18-24 Wochen. Standard ist eine Anthrazyklin- (z. B. Doxorubicin und Epirubicin) und Taxan-Sequenz (z. B. Paclitaxel und Docetaxel) oder eine Kombination [3, 5, 6, 8]. Ein häufiges Chemotherapieschema kann z. B. folgendermaßen aussehen: vier Zyklen Doxorubicin (60 mg) oder Epirubicin (90 mg) mit Cyclophosphamid (600 mg) alle drei Wochen und anschließend 12 Zyklen Paclitaxel (80 mg) wöchentlich [5, 8]. Trotz guter Wirksamkeit können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, die sich v. a. in Haarausfall, Schleimhautentzündungen, Übelkeit, Erbrechen Blutbildstörungen oder peripherer Neuropathie widerspiegeln. Zusätzlich sollte bei Therapie mit Cyclophosphamid oder Anthrazy-

klinen die Herzfunktion engmaschig kontrolliert werden, da diese Medikamente kardiotoxisch wirken [17]. Bei tubulärer oder muzinöser Histologie oder Luminal-A-Subtyp kann i. d. R. auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden.

Über eine Chemotherapie hinaus, kommen auch Antikörper zur Behandlung von Brustkrebs in Frage. Standard der (neo-)adjuvanten Antikörpertherapie bei frühem oder spätem Mammakarzinom ist Trastuzumab [3, 5, 8, 18]. Dieser Antikörper bindet an HER2 und bewirkt eine Hemmung der Tumorzellproliferation [17, 18]. Zudem wirkt Trastuzumab synergistisch in Kombination mit Chemotherapie und ionisierender Strahlung [18]. Trastuzumab wird z. B. wöchentlich i. v. (Initialdosis 4 mg/kgKG, dann 2 mg) oder alle drei Wochen (initial 8 mg/kgKG, dann 6 mg) appliziert. Der Antikörper wird allgemein gut vertragen, wobei allergische Reaktionen und Kardiotoxizität auftreten können. Die Kombination aus Trastuzumab und dem Mikrotubuli-gerichteten Zytostatikum Maytansin wird als Trastuzumab-Emtansin bzw. T-DM1 bezeichnet und ist beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom als second line zugelassen [8]. Diese Therapie bietet z. B. bei zerebralen Hirnmetastasen signifikante Überlebensvorteile für die Betroffenen [8, 17, 19]. Weitere zugelassene Antikörpertherapien bei Brustkrebs sind die Behandlung mit Pertuzumab (HER2-Antikörper), Lapatinib (dualer Proteintyrosinkinase-Inhibitor) oder Neratinib (irreversibler pan-HER-Inhibitor von HER1, 2 und 4) [3, 8, 18]. Neben der Therapie von HER2-positiven Mammakarzinomen gibt es auch zielgerichtete Therapien für HER2-negative Tumore. Derzeit steht die spezifische Hemmung der Tumorangiogenese über die Blockade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) durch Bevacizumab zur Verfügung [3, 5, 8, 18].

## **Antihormonelle Therapie**

Die endokrine (antihormonelle) Therapie findet bei hormonsensitiven (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiv) Tumoren Anwendung. Sie kann parallel zur Bestrahlung oder nach Radiotherapie oder Chemotherapie begonnen werden. Die Dauer der endokrinen Therapie beträgt i. d. R. 5-10 Jahre [3, 5, 8]. Die Substanzen umfassen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer der dritten Generation (Anastrozol und Letrozol), sowie die steroidalen Aromatasehemmer (Exemestan, Formestan), den SERD (selective estrogen receptor downregulator) Fulvestrant und den SERM (selective estrogen receptor modulator) Tamoxifen [3, 5, 17, 18]. Vorteile der antihormonellen Therapie sind eine wirksame Behandlung mit nebenwirkungsarmem Profil, aber auch die Anwendung beim frühen und späten Mammakarzinom [5]. Trotz guter Wirksamkeit können unter den genannten Medikamentengruppen der endokrinen Therapie auch Nebenwirkungen auftreten. Viele Patientinnen leiden unter klimakterischen Beschwerden, welche sich in Form von vegetativen (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel, Tachykardien), psychischen (Schlaflosigkeit, Nervosität, Konzentrationschwäche) und organischen (Organinvolution von Ovar und Mammae) Symptomen präsentieren können [3, 5].

Der Menopausenstatus der Frau hat Einfluss auf die Art der endokrinen Therapie. Prinzipiell wird der Menopausenstatus in prä-, peri- und postmenopausal unterschieden. Laborchemisch lässt er sich durch E2 (17 $\beta$ -Östradiol)- und FSH-Bestimmung nachweisen. Die Prämenopause beschreibt

den Zeitraum vor der letzten Menstruationsblutung. Mit Ende der Prämenopause beginnt der Östrogenspiegel abzusinken, die Progesteronsekretion ist zudem vermindert, wodurch unregelmäßige Monatsblutungen auftreten. Perimenopausal definiert eine Zeitspanne von ein bis zwei Jahren vor und einem Jahr nach der Menopause. Eine Frau gilt als postmenopausal: nach bilateraler Ovariektomie, Alter  $> 60$  Jahre, oder Alter  $< 60$  Jahre und  $> 1$  Jahr Amenorrhoe und FSH/E2 im postmenopausalen Bereich. Die Ursache der Amenorrhoe darf dabei nicht auf eine Chemotherapie, Hysterektomie, SERM- oder GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Therapie zurückzuführen sein [5].

Aromatasehemmer werden v. a. postmenopausalen Frauen empfohlen. Diese inhibieren die Östrogenproduktion, indem sie die Aromatase hemmen, welche androgene Vorstufen in Östrogene umwandelt [3, 5, 17, 18]. Mit Hilfe der Aromatasehemmer können die Östrogene bis unter die Nachweisgrenze reduziert werden. Mögliche Nebenwirkungen sind z. B. vaginale Blutungen, Kopfschmerzen, Arthralgien oder Osteoporose [3, 5, 17, 18]. Übliche orale Dosierungsschemata sind folgende: Anastrozol 1 mg/d, Letrozol 2,5 mg/d, Exemestan 25 mg/d [8, 17, 18]. Mit Hilfe von Aromataseinhibitoren kann eine Reduktion kontralateraler Rezidive um 58% erzielt werden [5, 20]. Bei prämenopausalen Patientinnen ist die alleinige Therapie mit Aromatasehemmern kontraindiziert [3, 5, 8, 18]. Treten gewisse Risikokonstellation auf, kann diesen Frauen aber eine Therapie mit Aromatasehemmern und GnRH-Analoga (siehe unten) angeboten werden. Andere Indikationen für Aromatasehemmer stellen ein hohes Rezidivrisiko, ein lobuläres Karzinom, eine (neo-)adjuvante Chemotherapie, aber auch Kontraindikationen gegen Tamoxifen dar. Zudem wird den im Verlauf sicher postmenopausal gewordenen Frauen nach 5 Jahren Tamoxifen ein Wechsel auf einen Aromatasehemmer angeraten [5, 8]. Bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen, bei hohem Rezidivrisiko bzw. sehr jungen Frauen ( $< 35$  Jahre) und (neo-)adjuvante Chemotherapie ist die Therapie mit einem Aromatasehemmer und ggf. GnRH-Analoga indiziert.

Tamoxifen zeigt seine Wirksamkeit dagegen unabhängig vom Menopausenstatus und kann daher sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Frauen angewendet werden. Es blockiert kompetitiv Östrogenrezeptoren, indem es um die Rezeptorbindungsstelle mit Östradiol konkurriert [3, 5, 17, 18]. Als Resultat werden östrogenspezifische Signale inhibiert. Anders als Aromatasehemmer senkt Tamoxifen nicht den Östrogenspiegel, sondern kann diese sowie FSH-Werte bei prämenopausalen Frauen sogar erhöhen [18]. Trotz höherer Östrogenspiegel und Affinität zu den Hormonrezeptoren, werden diese Rezeptoren durch kompetitive Hemmung weiter von Tamoxifen blockiert [17, 18]. Eine andere Besonderheit von Tamoxifen ist die östrogenagonistische Wirkung, die sich u.a. im Nebenwirkungsprofil (Östrogenagonistische Wirkung z. B. im Endometrium [17]) und sogenannten Withdrawal-Effekt zeigt [18]. Der Withdrawal-Effekt beschreibt den Rückgang des Tumors nach Absetzen von Tamoxifen bei Tumorläsion [18]. Unter Tamoxifen können u. a. Sehstörungen, thromboembolische Ereignisse, Lebererkrankungen oder Endometriumkarzinome als unerwünschte Nebenwirkungen auftreten [3, 5, 17, 18]. Die Standarddosierung von Tamoxifen beträgt 20 mg/d [3, 5, 6, 8, 17, 18]. Studien zufolge kann Tamoxifen eine relative Risikoreduktion von 43-49% für ein ipsi- oder kontralaterales invasives Rezidiv bei Frauen mit DCIS oder frühem Mammakarzinom bewirken [5, 21].

Postmenopausale Frauen können zudem mit SERD-Vertretern z. B. dem Antiöstrogen Fulvestrant behandelt werden. Fulvestrant ist jedoch nur bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen von Tamoxifen zugelassen [3, 5, 8, 17, 18]. Es ist anders als Tamoxifen ein reiner Östrogenantagonist, der eine Hemmung der Östrogenrezeptoren bewirkt [17, 18]. Mögliche Nebenwirkungen sind z. B. Harnwegsinfekte, thromboembolische Ereignisse oder Kopfschmerzen.

Bei prämenopausalen Patientinnen spielt zusätzlich die Ausschaltung der Ovarfunktion eine wichtige Rolle. Neben Ovariectomie, Strahlentherapie oder Tamoxifen-Gabe können auch GnRH-Analoga gegeben werden [3, 5, 6, 8, 17, 18]. Typische Vertreter der GnRH-Analoga sind Goserelin oder Leuprorelin, welche als Injektionspräparate, Implantate oder Nasensprays erhältlich sind [17, 18]. GnRH-Analoga bewirken langfristig eine verminderte Gonadotropin-Ausschüttung und führen daher zu Unterdrückung der ovariellen Östrogensynthese und Senkung des Östrogenspiegels [3, 17, 18]. Unter GnRH-Analoga können z. B. unerwünschte Nebenwirkungen wie Osteoporose, Kopfschmerzen oder Depressionen auftreten [17, 18].

Letztendlich gibt die Expression von Hormonrezeptoren noch keine Garantie für die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie. Mindestens die Hälfte der Tumoren ist resistent gegen eine antihormonelle Behandlung [18]. Im Falle endokriner Resistenzen, deren Ursache u. a. eine Überaktivität bestimmter Signalwege sein kann, können eine Reihe weiterer Substanzen zum Einsatz kommen. Hierbei spielen z. B. HER2-AK, CDK4/6-Inhibitoren oder Hemmer des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs eine Rolle, um die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie zu verbessern [18].

## 1.6 Nachsorge

Mit Abschluss der Primärbehandlung einer Brustkrebserkrankung beginnt die Nachsorge. Sie umfasst Untersuchungen zum lokoregionären oder intramammären Rezidiv bzw. kontralateralen Mammakarzinom und bei entsprechenden Beschwerden ggf. Untersuchungen auf Fernmetastasen [3, 5, 6, 8, 22]. Zu den Routineuntersuchungen zählen neben dem Abtasten der Brust und der regionalen Lymphabflussgebiete auch die Durchführung von Sonographie und Mammographie. Zudem gewährleistet die Nachsorge die Begleitung bei Langzeittherapien (z. B. die antihormonelle Therapie) mit Diagnostik und Therapie von Folge- bzw. Nebenwirkungen [3, 5, 8]. Für die ersten drei Jahre sind alle drei Monate Nachsorgeuntersuchungen vorgesehen. Ab dem vierten und im fünften Jahr findet die Nachsorge nur noch halbjährlich statt. Im sechsten Jahr ist nur noch eine jährliche Nachsorge beabsichtigt [3, 6, 23]. Diese empfohlenen Untersuchungen und Untersuchungsabstände gelten nicht für Patientinnen mit erblicher Brustkrebsbelastung bzw. bei fortgeschrittenem Mammakarzinom. Für diese Fälle gibt es andere Richtlinien, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen wird [8, 23]. Eine psychoonkologische Betreuung sollte nicht erst im Rahmen der Nachsorge angeboten werden, sondern vielmehr bereits während der Diagnostik- und Therapiephase. V. a. jüngere Patientinnen wünschen sich psychologische Unterstützung zur Bewältigung der Krankheit [24]. Im Nachsorgekonzept spielt neben der physischen und psychischen Genesung auch die Unterstützung der sozialen Rehabilitation eine bedeutende Rolle [3]. Ziel der Nachsorge ist demnach, dass die

Patientin wieder ihr „normales Leben“ leben kann. Um dies zu ermöglichen gibt es eine Reihe von Interventionen, die dazu beitragen können (siehe Abbildung 1.3).

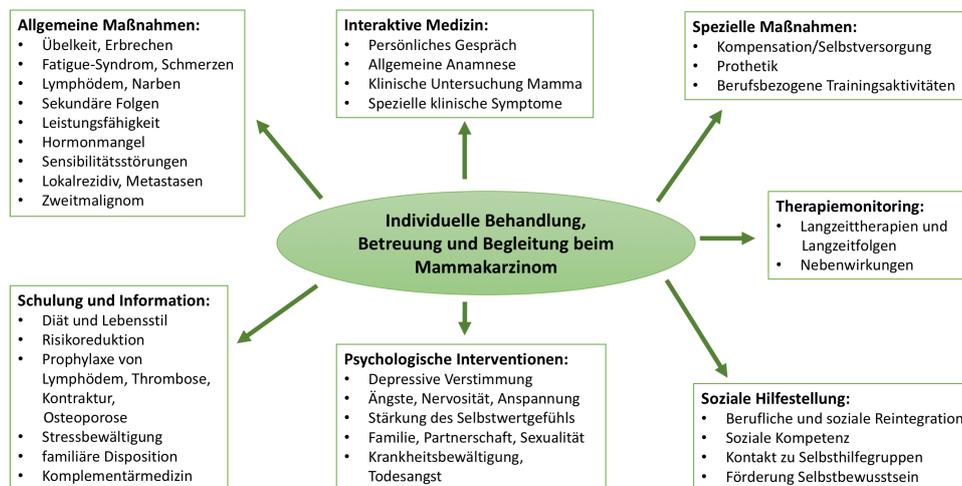


Abbildung 1.3: Nachsorge [3]

## 1.7 Therapieadhärenz

Die bereits vorgestellten Therapieoptionen haben die Langzeitüberlebensrate von Brustkrebspatientinnen enorm verbessert. Mittlerweile kann Krebs als chronische Erkrankung betrachtet werden [4]. Gerade diese Tatsache verlangt sowohl von den Patientinnen als auch ihren Behandlern größte Disziplin, da sie mit einer jahrelangen Therapie einhergehen kann [25]. Insbesondere die mindestens 2-3 Jahre dauernde antihormonelle Therapie erfordert eine gute Therapietreue bzw. Adhärenz im Kampf gegen Brustkrebs. In den folgenden Abschnitten sollen die Begrifflichkeiten rund um das Thema Adhärenz genauer erläutert werden. Zudem werden die fünf Säulen der Adhärenz anhand der endokrinen Therapie von Brustkrebs vorgestellt.

### 1.7.1 Definition und Begrifflichkeiten der Therapieadhärenz

Ein wichtiger Schlüssel zu einer verlässlichen Adhärenz liegt in der Interaktion zwischen Patientin und Therapeut. In der vergangenen Zeit gab es eher eine autoritär-hierarchische Beziehung zwischen beiden Parteien, indem die Patientin der ärztlichen Empfehlung bzgl. Medikation oder des Gesundheitsverhaltens Folge leistete. Dieses Prinzip beruht auf dem paternalistischen Modell [26, 27] und wird als Compliance bezeichnet [26, 28, 29]. Therapietreue im Sinne von Compliance meint also, dass die Patientin exakt das tut, was der Arzt von ihr verlangt. Demgegenüber steht bei dem Begriff Adhärenz ein gemeinsamer Entscheidungsprozess mit Einbeziehung der Patientin im Vordergrund. Damit soll die Patientin aktiv an ihrer Genesung beteiligt sein und kann zudem wichtige Entscheidungen mit ihrem Therapeuten treffen. Dieses Konzept wird als partizipative Entscheidungsfindung (Shared Decision-Making) bezeichnet [26, 29]. Therapietreue im Sinne von Adhärenz

beschreibt die Einhaltung der zusammen von Patientin und Behandler vereinbarten therapeutischen Schritte [26, 28, 29]. Genauer definiert die WHO Adhärenz folgendermaßen:

„Adherence is the extent to which a person’s behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider.“ [26, 28]

Es werden drei verschiedene Grade von Adhärenz unterschieden: Adhärenz, partielle Adhärenz und Non-Adhärenz [26]. Die Adhärenz beschreibt ein Patientenverhalten, welches mit einem Befolgungsgrad von 80% und mehr einhergeht [26, 29]. Eine adhärente Patientin gilt als ideal, die sich eng an die abgesprochenen Therapieinhalte hält. Bezüglich der verschriebenen Medikamente wird sowohl die Dosis als auch der genaue Einnahmezeitpunkt eingehalten. Bei der partiellen Adhärenz wird der Therapieplan zu einem Grad zwischen 20-80% befolgt. Hierbei kann die Patientin zum Beispiel eigenmächtig die Dosis (Über- oder Unterdosierung) oder den Einnahmezeitpunkt des Medikaments ändern. Liegt der Befolgungsgrad des Therapieplans unter 20%, wird von Non-Adhärenz gesprochen [26]. Es wird außerdem zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter Non-Adhärenz unterschieden. Bei beabsichtigter Non-Adhärenz vermeidet die Patientin bewusst die Therapie, beispielsweise aufgrund fehlender Überzeugung. Im Falle von unbewusster Non-Adhärenz vergisst die Patientin z. B. ihre Medikation einzunehmen. Weitere wichtige Begriffe, die neben Compliance und Adhärenz in dem Kontext eine Rolle spielen, sind Konkordanz und Persistenz. Konkordanz beschreibt dabei die Übereinstimmung der Therapieziele und –maßnahmen der Patientin und ihres Behandlungsteams. Der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und –abbruch durch die Patientin wird als Persistenz bezeichnet [25].

### 1.7.2 Messverfahren der Therapieadhärenz

Mittels direkter und indirekter Methoden kann die Adhärenz gemessen werden [25, 26, 29]. Durch direkte Messmethoden lässt sich z. B. die Wirkstoff-/Metabolit-Konzentration in Plasma oder Urin ermitteln [25, 29]. Die praktische Umsetzung ist jedoch als kritisch zu bewerten, da es z. B. nicht für alle Wirkstoffe ein geeignetes Analyseverfahren gibt bzw. eine mögliche Entnahme nur Hinweise auf die Einnahmetreue der letzten Stunden oder Tage geben kann [25, 30]. Beispiele für indirekte Methoden sind die Quantifizierung patientenindividueller Medikationsdateien via Verordnungs- bzw. Arzneimittelabrechnungsdaten, ein elektronisches Monitoring oder Aufzeichnungen der Patientinnen durch z. B. Patientintagebücher [25, 29, 30]. An dieser Stelle bieten sich auch ausführliche Anamnesegespräche sowie spezifische Fragebögen zur Erfassung der Therapietreue an [3, 31]. Dennoch überschätzen indirekte Methoden nicht selten die Adhärenz der Medikamenteneinnahme [25]. Prinzipiell sollte daher zur genaueren Evaluation der Therapietreue eine Kombination aus verschiedenen Messmethoden angewendet werden [25].

### 1.7.3 Einflussfaktoren der Therapieadhärenz am Beispiel antihormoneller Therapie beim Mammakarzinom

Trotz der hohen Wirksamkeit einer endokrinen Therapie z. B. mit Tamoxifen sind fast die Hälfte der Patientinnen non-adhärenz und über 2/3 nehmen ihre Medikamente nur diskontinuierlich ein [32]. Studien zufolge liegt die Non-Adhärenz-Rate für Tamoxifen zwischen 12 und 59% und für Aromatasehemmer bei 9 bis 50% [32]. Um zu verstehen, warum Brustkrebspatientinnen ihre Medikamente nicht einnehmen, ist es wichtig, individuelle Ursachen für eine Non-Adhärenz zu kennen. Basierend auf der Problematik hat die WHO fünf Dimensionen definiert, welche die Medikamenten-Adhärenz beeinflussen können (siehe Abbildung 1.4). Dabei wird zwischen patientenbezogenen, sozioökonomischen, therapiebezogenen, krankheitsbezogenen sowie gesundheitssystembedingten Faktoren unterschieden, die sich überschneiden können. Anhand der antihormonellen Therapie beim Mammakarzinom werden die fünf Dimensionen der Adhärenz beispielhaft erklärt.

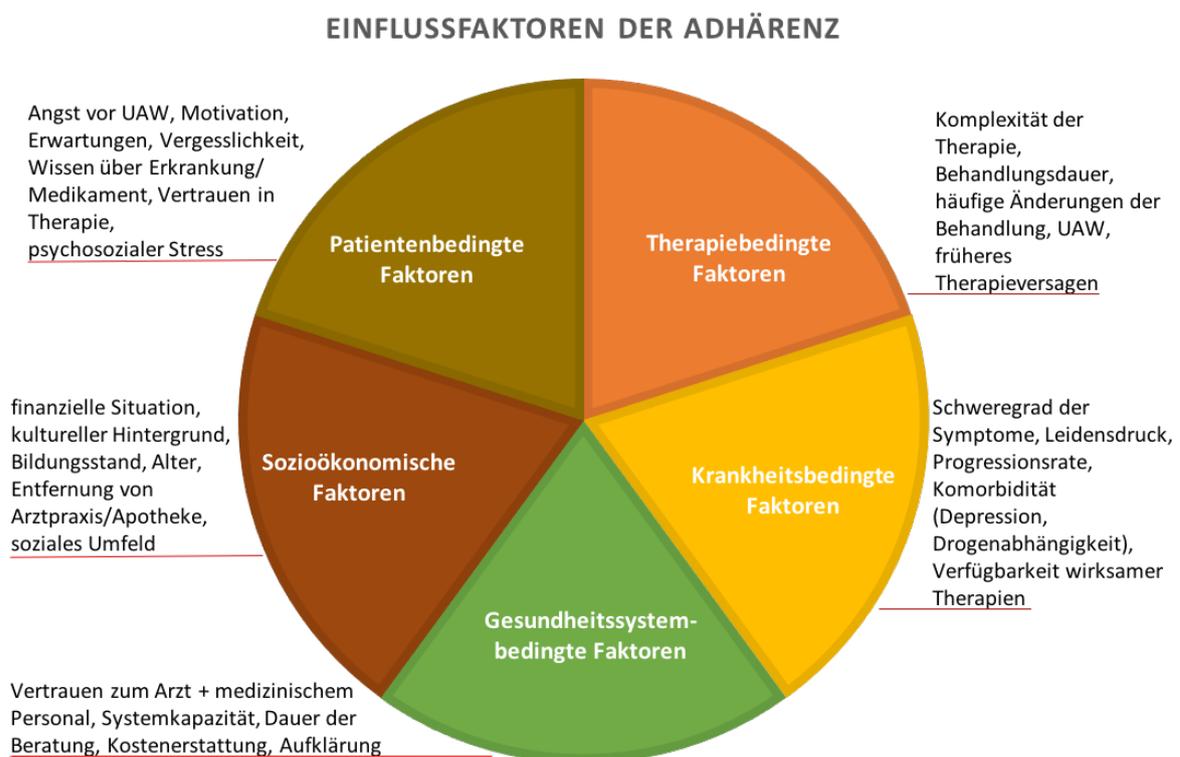


Abbildung 1.4: Einflussfaktoren der Adhärenz [25, 28–30]

Therapiebedingte Faktoren sind u.a. die Behandlungsdauer, die Komplexität der Therapie, häufige Änderungen der Behandlung, Nebenwirkungen oder ein früheres Therapieversagen [25, 26, 29, 30]. Mögliche auftretende Nebenwirkungen sind ein Hauptgrund für die Non-Adhärenz der antihormonellen Therapie [32, 33] (siehe Abschnitt Endokrine Therapie). Frauen, die sich durch die Nebenwirkungen in ihrem Alltag beeinflusst fühlen, tendieren häufiger zur beabsichtigten Non-Adhärenz [30, 32, 34]. Zudem konnte gezeigt werden, dass non-adhärenz Patientinnen subjektiv stärker unter den Nebenwirkungen leiden als Patientinnen, die regelmäßig ihre Medikamente einnehmen [34]. Die lange Dauer der endokrinen Therapie führt bei 31 bis 73% der Patientinnen zu

einem vorzeitigen Behandlungsabbruch vor dem Erreichen der 5-Jahres-Grenze [32]. Die endokrine Therapie ist zudem häufig mit einem Wechsel der Medikamentengruppen verbunden, indem z. B. nach 2 bis 3-jähriger oder auch längerer Therapie mit Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer umgestiegen wird. Auch dieses Prinzip kann mit erhöhter Non-Adhärenz einhergehen [32, 34, 35]. Negative Erfahrungen mit Behandlungsmaßnahmen können ebenfalls Einfluss auf das Therapieverhalten haben [30]. Zusätzlich spielt die Anzahl täglicher Einzeldosen, aber auch die Anzahl der Medikamente eine Rolle [29, 30].

Gesundheitssystembedingte Faktoren stellen das Vertrauen zum Arzt bzw. medizinischem Personal, die Dauer der Beratung und Aufklärung, sowie die Kostenerstattung dar [25, 26, 29, 30]. Eine unzureichende Arzt-Patientinnen-Kommunikation oder ein Informationsmangel können mit erhöhter Non-Adhärenz einher [26, 29, 30, 32]. Bezüglich der Behandlung fallen teilweise auch Kosten an, die nicht immer von den Krankenkassen getragen werden. Zuzahlungen bzw. die fehlende Erstattung von Arzneimitteln können sich ebenfalls negativ auf die Adhärenz auswirken [25, 29].

Zu den sozioökonomischen Faktoren gehören u.a. das Alter, der Bildungsstand, der kulturelle Hintergrund, aber auch die finanzielle Situation der Patientin [25, 26, 29, 30]. Frauen im Alter von  $\leq 50$  Jahren oder  $> 70$  Jahren, haben ein erhöhtes Risiko von non-adhärentem Verhalten bzgl. einer endokrinen Therapie [26, 29, 32–34]. Außerdem ist die Non-Adhärenz besonders mit niedrigem Bildungsstand der Patientin assoziiert [25, 29]. Dennoch wird bei berufstätigen Patientinnen mit erhöhtem Bildungsstand häufiger unbeabsichtigte Non-Adhärenz beobachtet [32, 36]. Eine andere Studie konnte zeigen, dass auch Berufstätigkeit einen negativen Einfluss auf die Therapietreue haben kann [32, 33]. Die Ausübung einer Religion kann sich auch negativ auf die Therapietreue auswirken und v. a. mit Fastenperioden assoziiert sein [30]. Auch der Familienstatus scheint eine Rolle zu spielen, so sind verheiratete Frauen therapietreuer als nicht verheiratete [30, 32, 36, 37]. Darüber hinaus kann soziale Unterstützung von Familie, Partner oder Freunden die Adhärenz positiv beeinflussen [26, 30, 32, 36, 37].

Beispiele für patientenbezogene Faktoren sind die Motivation aber auch die Erwartung der Patientin bzgl. der endokrinen Therapie, das Wissen über die Erkrankung bzw. das Medikament sowie die Akzeptanz der Krankheit und psychosozialer Stress [25, 26, 29, 30]. Besonders Sorgen und Ängste vor möglichen Nebenwirkungen sind Ursachen von Non-Adhärenz. Insgesamt ist die Einnahmetreue höher, wenn die Patientin ihre Krankheit akzeptiert, sie ihren Behandlern vertraut und von der Wirksamkeit der Therapie überzeugt ist [25, 26, 29]. Zudem konnte beobachtet werden, dass jüngere Frauen mit geringerer Angst vor einem Rezidiv eine Therapie mit Tamoxifen häufiger abbrechen [32, 37]. Ein Mangel an positiven Gedanken aber auch unzureichende Strategien der Selbstorganisation tragen zu einer schlechteren Adhärenz bei [32]. Im Rahmen der Selbstorganisation aber auch bei degenerativen Prozessen (z. B. kognitive Defizite) spielt die Vergesslichkeit bzgl. der Medikamenteneinnahme eine Rolle. Insbesondere Veränderungen im Alltag wie z. B. Urlaub können zu erhöhter Non-Adhärenz führen [25, 26, 30]. Allgemein haben auch visuelle und motorische Beeinträchtigungen wie z. B. das Öffnen der Verpackung oder Anwendung von Medikamenten (Spritzen, Inhalatoren) Einfluss auf die Therapietreue [25].

Zu den krankheitsbedingten Faktoren zählen der Schweregrad von Symptomen, der Leidensdruck, die Progressionsrate, aber auch Komorbiditäten [25, 26, 29, 30]. Patientinnen mit mittelmäßig starken Beschwerden zeigen die höchste Therapietreue, welche mit milden Symptomen sind dagegen am wenigsten adhären. Mit zunehmendem Schweregrad der Symptomatik nimmt auch die Adhärenz ab [26]. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen Brustkrebsstadium und Non-Adhärenz für die Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern gezeigt werden. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, desto non-adhärenter sind die Patientinnen [30]. Neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie Demenzen, aber auch Depressionen gehen mit verminderter Einnahmetreue einher [26, 32, 35, 38]. Insgesamt zeigt sich, wie vielseitig die Gründe für eine Non-Adhärenz der antihormonellen Therapie sein können und bieten zugleich Ansätze der Verbesserung.

#### **1.7.4 Auswirkungen von Non-Adhärenz**

Eine schlechte Therapieadhärenz geht in erster Linie mit einem Wirksamkeitsverlust der Behandlung einher und kann damit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Brustkrebspatientinnen erhöhen [25, 26, 29, 32, 34, 39]. Eine unzureichende Therapietreue kann sich auch auf die Lebensqualität der Frauen auswirken [32, 34, 39]. In diesem Zusammenhang scheinen v. a. Nebenwirkungen eine Rolle zu spielen, wobei Frauen, die ihre Medikamente unregelmäßig einnehmen, subjektiv stärker unter den Nebenwirkungen leiden [34]. Wiederum hat Lebensqualität Einfluss auf die Therapieadhärenz [40], wobei bessere Lebensqualität mit besserer Therapieadhärenz einhergeht. Ferner entstehen höhere Kosten für das Gesundheitssystem, welche v. a. auf die Nicht- bzw. Falscheinahme von Medikamenten, aber auch auf dadurch bedingte Krankenhauseinweisungen zurückzuführen sind [26]. Zudem ist Non-Adhärenz mit vermehrten Arztbesuchen, längeren Behandlungszeiten sowie Produktivitätsverlusten assoziiert [25]. Die Kosten der Non-Adhärenz belaufen sich in Deutschland auf schätzungsweise 7,5-10 Mrd. Euro [25, 26, 29]. Zusätzlich können auch indirekt Folgekosten für die Gesellschaft anfallen (z. B. durch Krankschreibungen) [29].

## **1.8 Lebensqualität**

Die Diagnose einer Krebserkrankung kann für jede Patientin eine psychische Ausnahmesituation darstellen. Die Konfrontation mit der Endlichkeit der eigenen Existenz nimmt plötzlich einen zentralen Stellenwert im Leben der Betroffenen ein. Zudem sind die Patientinnen einer Reihe weiterer Belastungen durch die Erkrankung bzw. Therapie ausgesetzt, welche die Lebenssituation stark verändern können. In diesem Zusammenhang spielt der Begriff der Lebensqualität eine wichtige Rolle.

### **1.8.1 Definition und Dimensionen der Lebensqualität**

Es ist äußerst schwierig, eine eindeutige Definition für die Lebensqualität festzulegen. Sie sollte vielmehr als multidimensionales Konstrukt verstanden werden, das sich aus sozialen, psychischen

und physischen Aspekten zusammensetzt und der subjektiven Wahrnehmung des Einzelnen entspricht [24, 41]. Schallock et al. haben versucht, die Lebensqualität mittels verschiedener Dimensionen zusammenzufassen [42, 43]: Emotionales Wohlbefinden, soziale Beziehungen, materielles Wohlbefinden, persönliche Entwicklung, physisches Wohlbefinden, Selbstbestimmung, soziale Inklusion und Rechte. Je nach wissenschaftlicher Disziplin wird die Lebensqualität über andere Faktoren definiert. Soziologisch betrachtet wird von „glücklich sein“ gesprochen, ökonomisch gesehen ist „reich sein“ mit Lebensqualität verbunden und im Medizinischen spielt die körperliche Normalität eine Rolle, die sich durch die Abwesenheit von Krankheiten bzw. Behinderungen auszeichnet [44]. In Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life) geht diese weit über die genannte Aussage hinaus [42, 45]. Selbst schwerkranke Menschen können ähnlich gute oder sogar bessere Lebensqualität als gesunde Menschen aufweisen [46, 47]. Derartige Erkenntnisse werden unter dem Begriff Zufriedenheitsparadoxon zusammengefasst. Dabei evaluieren Betroffene ihre Lebens- und Gesundheitssituation besser, als es für Außenstehende auf den ersten Blick nachvollziehbar [46]. Ein möglicher Erklärungsansatz besteht darin, dass Menschen dazu tendieren, sich selbst und ihre persönliche Lebenssituation positiv zu bewerten [48]. Mittels verschiedener Anpassungsmechanismen können sich Patientinnen mit der neuen Situation arrangieren, wobei eigene Wertmaßstäbe, Ziele und Prioritäten dem momentanen Gesundheitszustand angepasst werden. Diese Veränderung interner Standards, Werte und Vorstellungen von Lebensqualität wird als response shift verstanden [46, 47]. Trotz ungünstigem Krankheitsstatus kann auf diese Weise ein hohes Maß an Lebenszufriedenheit aufrechterhalten werden [46, 47].

### 1.8.2 Messverfahren der Lebensqualität

Trotz wahrgenommener Lebensqualität wurden Messverfahren (z. B. Fragebögen) entwickelt, um diese objektiv zu erfassen. Generell unterscheidet man generische und krankheitsspezifische Testverfahren. Generische Tests verfolgen das Ziel, den allgemeinen Gesundheitszustand von Patientinnen bzw. Bevölkerungsgruppen zu erfassen. Sie geben in erster Linie Aufschluss über bestimmte Lebensqualitäts- und Gesundheitsaspekte in Zusammenhang mit Erkrankungen und Behandlungsformen. Ein generischer Test ist bspw. der SF-36 (Short Form Health 36). Krankheitsspezifische Messverfahren legen ihren Fokus auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Gesundheitszustand bestimmter Patientinnengruppen bzw. spezifischer Erkrankungen. Sie dienen der Evaluation therapeutischer Interventionen und Therapiemaßnahmen [42]. Damit ist die Lebensqualität neben der reinen Überlebenszeit unverzichtbar für die Beurteilung medizinischer Behandlungsmaßnahmen geworden [24]. Anhand von Symptom- und Funktionsskalen lässt sich ein Teil der Lebensqualität messen. Ein Beispiel für krankheitsspezifische Messverfahren stellt der für Krebspatienten entwickelte Functional Assessment of Cancer Therapy Scale (FACT) dar. Um noch zielgerichteter die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen, findet bei Brustkrebspatientinnen der FACT-B Anwendung [49, 50].

### 1.8.3 Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen

Da durch verschiedene Messverfahren immer nur ein Bruchteil der Lebensqualität der Patientinnen erfasst werden kann, wird seit langem nach möglichen Einflussfaktoren geforscht, um die Lebensqualität möglichst im Ganzen abzubilden [24]. Ein Überblick über die Datenlage bei Brustkrebspatientinnen ist im Folgenden dargestellt.

#### **Brustkrebsbehandlung, Tumorstadium und Lebensqualität**

Eine besonders gut erforschte Einflussvariable auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen ist das Operationsverfahren. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass sich die Lebensqualität bei Patientinnen mit BET und Mastektomie nicht unterscheiden [51–54]. Dennoch haben Frauen mit Mastektomie ein schlechteres Körpererleben als Patientinnen mit BET [3, 51–55]. Eine Axilladisektion geht im Vergleich zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher [56]. Hierbei scheinen v. a. eine größere Invasivität des operativen Verfahrens, häufig auftretende Nebenwirkungen wie Lymphödeme, Schmerzen bzw. Einbußen in der Beweglichkeit eine Rolle zu spielen [3, 56]. Auch der Messzeitpunkt scheint bei der Evaluierung von Lebensqualität bedeutend zu sein. Patientinnen, die sich zur Befragung in einer aktiven Behandlungsphase (Chemotherapie oder Radiatio) befanden, waren beeinträchtigt in ihrer Lebensqualität [53, 57, 58]. Dies zeigte sich besonders durch physische, soziale sowie emotionale Einschränkungen der Frauen. Der negativ beobachtete Effekt auf die Lebensqualität lässt sich durch zahlreiche Nebenwirkungen erklären, welche v. a. in der Zeit der aktiven Behandlung auftreten können [51, 53, 59]. Mit Abschluss der Therapiephase verbesserte sich die Lebensqualität durch abklingende Symptomatik wieder [57, 58], wobei eine reduzierte kognitive Fähigkeit weiterhin bestand [57].

Eine endokrine Therapie kann auch Einfluss auf die Lebensqualität haben [51, 53]. Insbesondere die ständige Erinnerung an die Erkrankung kann z. B. in Form einer jahrelangen Einnahme von Antihormonen einen „gesunden“ Verdrängungsprozess erschweren [60]. Im Rahmen einer endokrinen Therapie können junge Frauen mit einer frühzeitig einsetzenden Menopause konfrontiert werden bzw. durch Ovarsuppression eine Infertilität entwickeln, was zu Beeinträchtigungen der Sexualfunktion führen kann [3, 5, 24, 51, 61, 62]. Vergleicht man die Therapie zwischen Aromatasehemmern und Tamoxifen, lassen sich keine Unterschiede bzgl. der Lebensqualität feststellen [63]. Zudem kann das Tumorstadium Einfluss auf die Lebensqualität haben. In Abhängigkeit vom Tumorstadium wurden signifikante Unterschiede zwischen der Lebensqualität bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und denjenigen mit fortgeschrittenem Brustkrebs gefunden [64, 65]. Frauen mit fortgeschrittenen Brustkrebsstadien waren insbesondere in ihrer Funktionsfähigkeit, ihrem körperlichen Wohlbefinden sowie sozialen Aspekten eingeschränkter. Dennoch sei gesagt, dass auch diese Gruppe eine hohe Lebensqualität aufwies [64]. Frauen mit metastasierten Brustkrebs scheinen außerdem häufiger unter brustkrebsspezifischen Beschwerden zu leiden [64, 65]. Ferner korreliert nicht die Schwere einer Erkrankung mit Lebensqualität, sondern vielmehr wie sie von den Betroffenen wahrgenommen bzw. bewertet wird [66].

Ein häufiges Problem stellt auch das Auftreten von Fatigue-Symptomen dar [51, 57, 61, 65, 67, 68], welche bei 30 bis 50% aller Brustkrebspatientinnen vorhanden sind [69]. Dabei kann Fatigue im Rahmen einer Behandlung als Nebenwirkung oder durch die Tumorerkrankung an sich auftreten. Fatigue geht v. a. mit reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit, vermehrtem Schlafbedürfnis ohne Erholungseffekt, anhaltendem Müdigkeitsgefühl und Motivations- sowie Antriebsmangel einher [57, 61, 67, 70]. Einigen Studien zufolge scheint Fatigue dabei den stärksten negativen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben [57, 67]. Zudem tritt Fatigue vermehrt bei jüngeren Patientinnen und höherem Bildungsstand auf [65, 71].

### **Ängstlichkeit, Depressivität und Lebensqualität**

Sind die Bewältigungskapazitäten der Betroffenen überschritten, werden vermehrt psychische Erkrankungen bei diesen beobachtet [72]. Nach einer Studie von Singer et al. gibt es verschiedene Faktoren, die das Auftreten von psychischen Erkrankungen begünstigen und damit Hinweise bei der Diagnostik dieser geben können: Tumorlokalisation (häufiger gynäkologische und Kopf-Hals-Tumore), Diagnostikphase, Chemotherapie, junges Patientenalter, weibliches Geschlecht sowie sehr geringes oder hohes Einkommen [72]. Betrachtet man das Patientinnenkollektiv der Brustkrebspatientinnen ist es äußerst wahrscheinlich, dass mehrere dieser Faktoren auf eine große Zahl von Patientinnen zutreffen. Daher bedarf es besonders für diese Patientinnenklientel einer weiteren Abklärung von psychischen Erkrankungen. Während des Krankheits- und Behandlungsverlaufs treten bei 20 bis 50% der Brustkrebspatientinnen klinisch relevante psychische Beeinträchtigungen auf [73–75]. Am häufigsten leiden die Patientinnen an Angst- und depressiven Symptomen [24, 51, 72–75], wobei eine Phase der Depressivität und Ängstlichkeit als normal angemessener Verarbeitungsmechanismus verstanden werden kann [76]. Inwiefern eine angebrachte Trauerreaktion besteht bzw. eine therapiebedürftige Erkrankung vorliegt [60, 76], kann mittels validierter Messinstrumente wie z. B. des 2 Fragen-Tests zur Depressivität oder der HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) evaluiert werden [60, 77, 78].

Generell stellt Angst die häufigste sowie stärkste emotionale Belastung für Tumorpatientinnen dar [79, 80]. Hierbei sind besonders die Angst vor Hilflosigkeit, Angst, nicht mehr für die Familie da sein zu können, Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung sowie die Angst, nicht mehr arbeiten zu können zu nennen [79, 80]. In diesem Sinne spielen womöglich auch Existenzängste eine Rolle, die sich v. a. durch Ausfälle oder Beendigung des Arbeitsverhältnisses begründen lassen. Die Furcht vor Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung wird als Progredienzangst bezeichnet [80]. Insbesondere jüngere bzw. prämenopausale Frauen scheinen häufiger unter Progredienzangst zu leiden [54, 81]. Als Auslöser gelten die medizinische Versorgung in Form von z. B. Nachsorgeuntersuchungen, körperliche Beschwerden bzw. Nebenwirkungen der Therapie, aber auch berufliche bzw. private Leistungsanforderungen [80]. Häufig auftretende Angstsymptome sind u. a. Palpitationen, Beklemmung in der Brust, Hitze- /Kälteschauer, Schwindel, Dyspnoe, Übelkeit oder Zittern [82]. Derartige Symptome sollten vom Behandler ernst genommen werden und je nach Leidensdruck behandelt werden, um mögliche Chronifizierungen zu vermeiden.

Neben Angstsymptomen können bei Brustkrebspatientinnen auch depressive Symptome auftreten. Für die vorliegende Studie soll die Depressivität untersucht werden, welche den Übergang von subklinischen zu klinischen Formen eines depressiven Syndroms [83] beschreibt. Unter dem depressiven Syndrom versteht man eine weniger als zwei Wochen andauernde affektive Störung mit klassischen Symptomen einer Depression [84]. Bestehen die Symptome länger als zwei Wochen, können anhand von auftretenden Haupt- und Nebenkriterien verschiedene Schweregrade für eine Depression diagnostiziert werden [85]. Hauptkriterien stellen gedrückte Stimmung, Interessenverlust und verminderter Antrieb dar. Zu den Nebenkriterien zählen z. B. ein vermindertes Selbstwertgefühl/ Selbstvertrauen, Schlafstörungen, ein Gefühl von Wertlosigkeit/ Schuld oder Suizidgedanken/-handlungen [85].

Insgesamt beträgt die Prävalenzrate für Angst und Depressionen bei Brustkrebspatientinnen im ersten Jahr nach Diagnosestellung 50% und 15% im fünften Jahr [72, 74, 75]. Besonders häufig werden diese in der Zeit der Diagnose und aktiven Behandlung beobachtet und klingen im Verlauf der Krankheitsverarbeitung wieder ab [61, 85, 86]. Viele Studien beobachteten vermehrt Risikofaktoren in Zusammenhang mit Angst und Depressivität: Angst und Depression in der Patientinnengeschichte [87, 88], ein jüngeres Alter zur Diagnose [65, 87, 89], mangelnde soziale Unterstützung [87], vermehrt wahrgenommene Belastungen von Symptomen [70, 87], Fatigue [86, 88], derzeit laufende Krebsbehandlung [61, 74, 85, 86], spezifische Medikamente [87] und ein verändertes Körperbild bzw. veränderte Weiblichkeit [86, 88]. Bei Tsaras et al. korrelierte v. a. die Abwesenheit einer Religionszugehörigkeit mit erhöhtem Risiko für Ängstlichkeit und Depressivität [70]. Wie in zahlreichen Studien beschrieben, besteht ein starker Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und Lebensqualität. Insbesondere Ängstlichkeit und Depressivität können sich negativ auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen auswirken [24, 51, 61, 70, 72–75, 80].

## **Körperbild und Lebensqualität**

Die Behandlung von Brustkrebs kann mit massiven Veränderungen des Körperbildes einhergehen, die durch unterschiedliche Nebenwirkungen bedingt sein können. Ein besonders sensibles Thema stellt die Brust der Frauen dar, die für viele als Sinnbild von Weiblichkeit, Attraktivität sowie Sexualität gilt. Die Diagnose Brustkrebs ist daher häufig mit psychosexuellen Problemen assoziiert, wobei sich Frauen durch die Behandlung ihrer Anziehungskraft beraubt fühlen und dadurch mögliche Einbußen in ihrer Sexualität und Partnerschaft erfahren können [3, 90]. Diese Probleme treten gehäuft in Zusammenhang mit Verlust der Brust im Rahmen einer Mastektomie auf [3, 5, 51–55]. Aus diesem Grund gilt es, die BET der Mastektomie soweit wie möglich vorzuziehen, um die körperliche Integrität zu bewahren sowie die Zufriedenheit der Patientinnen mit ihrem Erscheinungsbild zu verbessern. Bei zwingend notwendiger Mastektomie konnten mittels Brustrekonstruktionsverfahren positive Effekte auf das Körperbild, die Attraktivität und Sexualität beobachtet werden [91]. Einige Frauen beschreiben die Brustrekonstruktion als Gefühl der Restauration ihrer Weiblichkeit und Erreichen der Normalität [92]. Unter den Veränderungen der Brust bzw. des Körperbildes leiden v. a. jüngere verheiratete Frauen, die sich stark über ihr Aussehen definierten [55]. Zudem kann sich eine von der Patientin getroffene Entscheidung bzgl. der Operationswahl

positiv auf das wahrgenommene Körperbild der Frau auswirken [55]. Für viele Frauen spielen auch die Haare hinsichtlich ihrer Weiblichkeit und Attraktivität eine wichtige Rolle, die v. a. im Rahmen einer Chemotherapie ausfallen können [5, 51, 52].

### **Soziodemographische Faktoren, soziale Unterstützung und Lebensqualität**

Eine häufig nachgewiesene Korrelation besteht zwischen der Variable Alter und der Lebensqualität. Demnach scheinen v. a. jüngere Frauen eine schlechtere Lebensqualität als ältere Patientinnen aufzuweisen [55, 65, 89, 93]. Unterschiede in der Lebenszufriedenheit zeigten sich besonders im Hinblick auf das emotionale Wohlbefinden [89], das Körpererleben sowie in der Zukunftsperspektive [55, 65, 93]. Darüber hinaus werden junge Frauen in einem Lebensabschnitt mit dieser Erkrankung konfrontiert, in dem evtl. die Familienplanung ein wichtiges Thema ist, aber auch Ziele der beruflichen Karriere möglicherweise noch nicht erreicht wurden [24, 62, 89]. Auch finanzielle Aspekte können eine Rolle spielen, welche durch Verdienstauffälle oder Beendigungen des Arbeitsverhältnisses die Existenz der Patientinnen bedrohen können [72].

Soziale Unterstützung kann sich protektiv auf die Krankheitsverarbeitung auswirken [3, 94], indem z. B. negative Stressreaktionen aufgefangen werden [3]. Viele Studien konnten zeigen, dass sozialer Support mit positiven Effekten auf die körperliche, psychische sowie soziale Funktion einhergeht [94, 95] und damit die Lebensqualität verbessern kann. Nebenbei scheinen auch die Größe des Familiennetzwerkes und die Häufigkeit des Kontaktes Einfluss auf die Lebensqualität zu haben [68]. In Gegensatz dazu kann soziale Unterstützung für Brustkrebspatientinnen auch als Bürde und Belastung wahrgenommen werden [96], wobei die Frauen z. B. dadurch negative Auswirkungen auf ihr Selbstwertgefühl und Gefühlsleben erfahren können [97]. Das soziale Netzwerk kann zugleich auch als Stressfaktor aufgefasst werden, wenn Frauen von diesem ein Gefühl von Ablehnung und Distanzierung vermittelt bekommen [95]. Ein anderer Faktor sozialer Unterstützung stellt eine Partnerschaft dar, welche unterschiedliche Einflüsse auf die Lebensqualität der Patientinnen haben kann. Während ein Teil der Frauen ihren Partner als wichtigste Bezugsperson sahen und von diesem größte Unterstützung erhielten, litten andere v. a. unter Kommunikations- und Interaktionsproblemen mit ihrem Partner [98]. Darüber hinaus können sich, wie bereits beschrieben, Veränderungen des Körperbildes negativ auf das Sexualleben und damit auf eine Partnerschaft auswirken. Von besonderer Bedeutung scheint auch der Zustand der Partnerschaft vor der Krebserkrankung zu sein, der verantwortlich ist, wie sich die Diagnose auf die Partnerschaft auswirkt [99]. Zusammenfassend kann eine Tumorerkrankung fast jeden Lebensbereich beeinflussen und sich positiv bzw. negativ auf die Lebensqualität auswirken [72].

## 1.9 Fragestellung und Zielsetzung

Trotz verbesserter Therapie, welche mit einer erhöhten Langzeitüberlebensrate einhergeht, sind an Brustkrebs erkrankte Frauen großen psychischen Belastungen ausgesetzt. Als Behandler ist es besonders wichtig, Verständnis für die psychische Situation der Patientinnen zu entwickeln und mögliche Sorgen und Ängste auch entsprechend zu erkennen. Mittels Einschätzung der Lebensqualität bzw. Erfassung von Ängstlichkeit und Depressivität kann dies gelingen.

Viele Studien haben bereits Aspekte der Lebensqualität, von Angst und Depressivität bei Brustkrebspatientinnen im Allgemeinen untersucht. Nichtsdestotrotz gibt es bisher wenige Daten für die Untergruppe der Patientinnen mit antihormoneller Therapie. Die Relevanz ist jedoch enorm, da 2/3 aller Mammakarzinome hormonrezeptorpositiv sind und in der Regel eine endokrine Therapie über mindestens fünf Jahre erfordern. Dieser relativ lange Behandlungszeitraum beeinflusst nicht nur die psychische Situation der Frauen, sondern auch deren Verhalten bzgl. der Therapieadhärenz.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Evaluation von Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie.

Zudem gilt es zu untersuchen, welchen Einfluss soziodemographische Variablen (Menopausenstatus, Alter, Partnerschaft, soziale Unterstützung, Bildungsstatus, Berufstätigkeit, finanzielle Situation, Religion), das Tumorstadium sowie Behandlungsaspekte (BET vs. Mastektomie, Chemotherapie, Radiatio, Antihormontherapie) auf die Lebensqualität nehmen. Ein besonderes Augenmerk soll auf den Vergleich zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen gelegt werden, was bisher nur in wenigen Studien genauer betrachtet wurde. Außerdem soll die Lebensqualität zwischen den an Brustkrebs erkrankten Frauen mit gesunden Frauen in Deutschland verglichen werden.

Gelten die in der Literatur bereits gesicherten Zusammenhänge zwischen Depressivität, Ängstlichkeit und Lebensqualität auch für diese Studienpopulation? Es wird davon ausgegangen, dass höhere Angst- bzw. Depressivitätswerte mit schlechterer Lebensqualität sowie jüngerem Patientenalter korrelieren.

Zusätzlich soll äquivalent zur Lebensqualität analysiert werden, welche Variablen Einfluss auf Depressivität, Ängstlichkeit und Therapieadhärenz haben. Außerdem sollen diese auch auf Zusammenhänge untereinander untersucht werden.

Weitergehend soll die Frage überprüft werden, wie zuverlässig die Frauen ihre Medikamente einnehmen und was mögliche Gründe für eine Nichteinnahme sind. Hier wird vermutet, dass insgesamt die Non-Adhärenz bei fortschreitender Therapiedauer zunimmt. Anhand evaluierter Ursachen gilt es, mögliche Lösungsansätze zur besseren Therapietreue zu entwickeln. Darüber hinaus soll untersucht werden, welchen Einfluss die Lebensqualität auf die Therapieadhärenz hat.

# Kapitel 2

## Material und Methodik

In diesem Abschnitt wird beschrieben, wie das Patientinnenkollektiv ausgewählt wurde, welche Fragebögen verwendet wurden und wie die statistische Auswertung erfolgte.

### 2.1 Auswahl der Patientinnen

Für die Querschnittsstudie „Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter antihormoneller Therapie“ wurden 190 Brustkrebspatientinnen in der gemeinsamen Praxis für Senologie von Dr. med. Winfried Schoenegg und PD Dr. med. Friederike Siedentopf in Berlin-Charlottenburg befragt. Der Studienzeitraum belief sich dabei auf August 2019 bis April 2020. Während der Sprechstunde erhielten die Patientinnen die Studieninformation, die Studien-Einwilligung sowie die vier verschiedenen Fragebogenkomplexe (siehe Anhang A). Neben der schriftlichen Aufklärung bekamen die Studienteilnehmerinnen eine mündliche Zusammenfassung über die Ziele dieser Befragung. Zusätzlich wurden sie darüber informiert, dass im Rahmen der Studie auch wichtige personenbezogene Daten (z. B. tumorspezifische Daten) aus ihrer Patientenakte verwendet werden. Eine Zustimmung zu den genannten Studienbedingungen erfolgte durch die Unterschrift der Patientinnen auf der Einwilligungserklärung. Die Einwilligungserklärung lag in doppelter Ausführung vor, um den Studienteilnehmerinnen eine entsprechende Kopie aushändigen zu können. Nach der gegebenen Einwilligung der Patientinnen konnten diese die Studienbögen freiwillig beantworten, welche in aufgeführter Reihenfolge die folgenden Erhebungsinstrumente beinhalteten: Soziodemographischer Fragebogen, Fragen zur Therapieadhärenz, Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Cancer (FACT-B) sowie die Hospital Anxiety Depression Scale (HADS). Zum Erfassen allgemeiner epidemiologischer Daten wie z. B. das Geburtsdatum wurde auf die vorhandene Patientinnenkartei in der Praxis zurückgegriffen. Die Patientinnenkartei war mit entsprechenden Anamnesebögen sowie Chemotherapie- bzw. Tumorkonferenzprotokollen und weiteren Befunden ausgestattet. Folgende Aspekte der Patientinnen wurden für die Studie aus der Kartei erfasst:

- Geburtsdatum bzw. Alter
- Körpergröße und Körpergewicht
- Diagnosezeitpunkt (Monat und Jahr)
- Medikamente (Aromatasehemmer, Tamoxifen, GnRH-Analoga)
- Therapiebeginn der Antihormontherapie (Tag, Monat und Jahr)
- TNM-Klassifikation mit entsprechendem Tumorstadium
- betroffene Seite der Brust (rechts, links, beidseitig)
- Operation (BET, Mastektomie)
- Bestrahlung
- Chemotherapie
- Menopausenstatus

Die Messwerte der Körpergröße und des Körpergewichts stammten vom Zeitpunkt der Erstaufnahme bzw. aus dem Chemotherapieprotokoll während der Behandlung. Als Diagnosezeitpunkt wurde die Erstvorstellung mit Verdacht auf Brustkrebs festgelegt, welcher mit Jahr und Monat angegeben wurde. Der Beginn der antihormonellen Therapie beruhte auf dem ersten Verschreibungsdatum bzw. auf den Angaben der Patientinnen zur Ersteinnahme. Außerdem wurde das Datum zur Studienteilnahme erfasst (stammt aus der Studieneinwilligung), welches Rückschlüsse auf die Therapiedauer ermöglicht. Die TNM-Klassifikation mit entsprechendem Tumorstadium nach UICC wurde erfasst, wobei die neoadjuvant therapierten Frauen gesondert betrachtet wurden. Für diese Gruppe fehlten oftmals Angaben zu den TNM-Stadien vor Therapiebeginn, sodass die Information zur ypTNM-Klassifikation die Ergebnisse verfälscht hätte. Bezüglich der Operation wurde immer die radikalste Therapie dokumentiert. Im Falle der Mastektomie vorangegangenen BET wurde das Operationsverfahren der Mastektomie dokumentiert. Der Menopausenstatus wurde in prä- und postmenopausal unterteilt. Dabei wurde sowohl der Menopausenstatus zur Diagnosestellung als auch zum Befragungszeitpunkt berücksichtigt. Bei fehlenden aktuellen Daten zum Menopausenstatus wurden jene Studienteilnehmerinnen als prämenopausal eingestuft, die jünger als 50 Jahre alt waren. Dies gilt als Durchschnittsalter für das Einsetzen der Menopause und wird häufig in größeren Studien verwendet [89]. Im Falle vorhandener Daten zum aktuellen Menopausenstatus wurden diese berücksichtigt und unabhängig vom Alter auch gewertet. Als einer der wichtigsten Vergleichspunkte galt auch die Arzneimittelgruppe der antihormonellen Therapie, wobei die Frauen mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen mit oder ohne GnRH-Analoga behandelt wurden. Im Falle unvollständiger Daten in den Fragebögen konnte ein Großteil der Patientinnen telefonisch erreicht werden. So konnten offene Fragen per Telefon bzw. beim nächsten Termin in der Praxis mündlich beantwortet werden.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden ausschließlich Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren, die eine endokrine Therapie erhalten, in die Studie eingeschlossen. Dabei sollte die antihormonelle Therapie bereits

seit mind. einem Monat bestehen, um etwaige Nebenwirkungen adäquat zu erfassen. Zusätzlich sollten die Patientinnen über 18 Jahre alt sein und konnten maximal bis zu einem Alter von 80 Jahren teilnehmen. Um die Beantwortung der Fragebögen zu gewährleisten, waren außerdem ausreichende deutsche Sprachkenntnisse erforderlich. Des Weiteren war eine Unterschrift und damit die Genehmigung der Patientin mittels Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung für die Teilnahme essentiell. Ausschlusskriterien waren dagegen eine metastasierende oder rezidivierende Brustkrebserkrankung. Darüber hinaus konnten auch Patientinnen mit einer anderen malignen Erkrankung nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 2.1 dargestellt.

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Frauen mit frühem Mammakarzinom</li> <li>– Hormonrezeptorpositives Mammakarzinom</li> <li>– Antihormonelle Therapie seit mind. 1 Monat</li> <li>– Mindestalter 18 Jahre</li> <li>– Höchstalter vollendetes 80. Lebensjahr</li> <li>– Ausreichende deutsche Sprachkenntnisse zur Beantwortung der Fragebögen</li> <li>– Einwilligung in die Studie ist möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Andere maligne Erkrankung</li> <li>– Metastasierte Brustkrebserkrankung oder Rezidivkrankung</li> <li>– Hormonrezeptornegatives Mammakarzinom</li> </ul>

**Tabelle 2.1:** Ein- und Ausschlusskriterien

## 2.3 Fragebögen, Validierung und Items

In dieser Studie wurden vier verschiedene Fragebögen verwendet, die im folgenden Abschnitt genauer beleuchtet werden.

### 2.3.1 Soziodemographischer Fragebogen

Der verwendete soziodemographische Fragebogen besteht aus zehn verschiedenen Fragen (siehe Anhang A). Es wurden neben dem Patientinnenalter, die aktuelle Wohnsituation, der Partnerschaftsstatus und die Kinderanzahl erhoben. Des Weiteren gaben die Patientinnen Auskunft über ihre Schulbildung bzw. Berufsausbildung sowie ihre aktuelle Tätigkeit. Zudem wurde die finanzielle Situation der Patientinnen und die Zugehörigkeit zu einer Glaubensgemeinschaft erfragt. Im Falle von Mehrfachnennungen der Kategorien Schul- bzw. Berufsausbildungen floss immer nur der ranghöchste Grad in die Studie mit ein. Die ausgewählten Erhebungsmerkmale stellen einen guten Querschnitt wichtiger demographischer Standards [100] dar. Für die demographischen Daten erfolgte eine statistische Analyse der Häufigkeitsverteilung.

### 2.3.2 Fragen zur Therapieadhärenz

Zur Erfassung der Therapieadhärenz wurden vier Fragen selbstständig entwickelt (siehe Anhang A). Hierbei wurden neben der täglichen Anzahl eingenommener Medikamente, Fragen zur Einnahmezeit bzw. Vergesslichkeit, Arzneimittel einzunehmen, gestellt. Darüber hinaus wurden mögliche Gründe für die Nichteinnahme von Medikamenten erfragt. Die Einstiegsfrage thematisiert die Polypharmazie, die als möglicher Risikofaktor der Therapietreue gilt [29, 30]. Hierbei werden drei verschiedene Abstufungen der Anzahl der Medikamente berücksichtigt. Im zweiten Item des Fragebogens wird erfasst, ob Medikamente zu einer bestimmten Uhrzeit eingenommen werden. Anschließend wird nach der Vergesslichkeit bzgl. der Medikamenteneinnahme gefragt. Diese Frage wurde vom MARS (Medication Adherence Rating Scale) [31] übernommen und erweitert. Aus der ursprünglichen Frage mit zwei Antwortmöglichkeiten (ja bzw. nein) standen in dieser Studie vier Optionen zur Häufigkeit der Vergesslichkeit zur Auswahl. Im letzten Item wird nach weiteren möglichen Gründen für die Nichteinnahme gefragt. Hierfür standen den Frauen sieben verschiedene Antwortmöglichkeiten zur Verfügung. Diese Auswahl für die Nichteinnahme wurde gewählt, da diese gehäuft Ursachen für Non-Adhärenz in verschiedenen Studien darstellten: Angst vor Nebenwirkungen [25, 26, 29], vorhandene Nebenwirkungen [32, 33], keine Motivation [25, 26, 29, 30], Stress [25, 26, 29, 30], Zweifel an Wirksamkeit [25, 26, 29], Einnahme schwierig im Alltag (berufstätig etc.) [25, 26, 30, 32, 33] und Vergesslichkeit [26, 32, 35, 38]. Darüber hinaus konnte neben den genannten Antwortmöglichkeiten auch das Kästchen „andere“ angekreuzt werden, in welchem die Studienteilnehmerinnen auch weitere Gründe nennen konnten. Es waren außerdem Mehrfachnennungen möglich. Zusammenfassend wurde für die vier genannten Fragen ein Score entwickelt. Höhere Werte gehen mit schlechterer Therapietreue bzw. Adhärenz einher. Prinzipiell wurde für die bestmögliche Antwort eine Punktzahl von 0 vergeben. In Abstufung zu den nächst besseren Antwortmöglichkeiten wurden entsprechend ein Punkt, zwei Punkte oder drei Punkte erteilt. Aus dieser Einteilung ergeben sich folgende Bewertungen:

1. Anzahl der Medikamente

- 1-3 Medikamente = 0 Punkte
- 4-6 Medikamente = 1 Punkt
- > 6 Medikamente = 2 Punkte

2. Einnahme der Tabletten zu einer bestimmten Uhrzeit

- ja = 0 Punkte
- nein = 1 Punkt

3. Häufigkeit Tabletten zu vergessen

- nie = 0 Punkte
- selten = 1 Punkt
- meistens = 2 Punkte
- immer = 3 Punkte

#### 4. Gründe für die Nichteinnahme

- stetige Einnahme = 0 Punkte
- Vergesslichkeit = 1 Punkt
- andere Gründe = 2 Punkte

So ergibt sich ein Maximalwert von 8 Punkten. Die Scores zur Einschätzung der Adhärenz sind aus der Tabelle 2.2 zu entnehmen.

<b>Punktzahl</b>	<b>Beurteilung</b>
0	sehr gut
1-2	gut
> 3	mäßig

**Tabelle 2.2:** Interpretation Adhärenz

Vor allem dienten die Fragen der Evaluierung der regelmäßigen Arzneimiteleinahme bzw. der Therapieadhärenz der Patientinnen. Insbesondere sollten anhand möglicher Gründe für die Nichteinnahme Ansätze zur besseren Adhärenz entwickelt werden. Auch die Fragen zur Therapieadhärenz wurden dafür statistisch analysiert.

### 2.3.3 Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Cancer (FACT-B)

Zur Ermittlung der Lebensqualität wurde der FACT-B verwendet (siehe Anhang A). Der 1997 entwickelte Test setzt sich aus dem ursprünglichen FACT-G (General) der Version 4 [49, 50] sowie dem spezifischen Brustkrebs-Subscore zusammen. Er entstammt der Gruppe der FACIT (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Neben dem FACT-B wurde aufgrund des häufigen Auftretens von Fatigue während einer Krebserkrankung zusätzlich auch der Fatigue-Subscore in die Studie eingebracht. Folglich setzt sich der Fragebogen nun aus sechs Komplexen zusammen: Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being = PWB), Verhältnis zu Freunden, Bekannten und ihrer Familie (Social Well-Being = SWB), seelisches Wohlbefinden (Emotional Well-Being = EWB), Funktionsfähigkeit (Functional Well-Being = FWB) (FACT-G), zusätzliche Faktoren (Brustkrebs-spezifisch = FBZ) und Müdigkeit (Fatigue). Je nach Komplex werden unterschiedlich viele Aussagen (Items) beschrieben, die die Patientinnen auf einer Likert-Skala von fünf möglichen Angaben von 0 bis 4 bewerten konnten. 0 steht dabei für „trifft überhaupt nicht zu“, 1 „trifft ein wenig zu“, 2 „trifft mäßig zu“, 3 „trifft ziemlich zu“ und 4 „trifft sehr zu“. Die Aussagen der Patientinnen beziehen sich dabei auf die letzten sieben Tage. In etwa benötigen die Studienteilnehmerinnen für zehn Fragen zwei bis drei Minuten Bearbeitungszeit [49]. Im Endeffekt gehen hohe Punktzahlen mit höherer Lebensqualität einher.

Jedoch beinhaltet der FACT auch negativ-formulierte Fragen, die bei der Auswertung umskaliert werden müssen. Beispielsweise werden die Patientinnen in der Kategorie körperliches Wohlbefinden nach Schmerzen gefragt. Sollte die Frau stark unter Schmerzen leiden, würde sie eine 4 mit „trifft sehr zu“ angeben. Die 4 würde hier jedoch als 0 transformiert werden. Im Allgemeinen gilt dann folgendes: 4 wird 0, 3 wird 1, 2 bleibt 2, 1 wird 3 und 0 wird 4. Im FACT-G-Teil (PWB (28 Pkte.) + FWB (28 Pkte.) + EWB (24 Pkte.) + SWB (28 bzw. 24 Pkte.)) können je nach

Einbeziehung von GS7 (Zufriedenheit der Sexualität im SWB) max. 108 bzw. 104 Punkte erreicht werden [49]. GS7 wird gesondert betrachtet, da dieser Aspekt nicht unbedingt beantwortet werden musste. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie der Maximalwert von 104 Punkten festgelegt. Im brustkrebspezifischen Abschnitt (FBZ) beträgt die Höchstpunktzahl 40 und im Fatigue-Teil 52 Punkte. Werden die einzelnen Scores addiert, können die Patientinnen einen Maximalwert von 196 erzielen. Die Höhe der Punktzahl korreliert dabei mit der Lebensqualität der Frauen. Eine zusätzlich berechnete Größe ist der Trial Outcome Index (TOI). Der TOI ist die Summe aus PWB, FWB und den zusätzlichen Komplexen (hier: brustkrebspezifisch und Fatigue). Während die Kategorien SWB und EWB sich über einen längeren Zeitraum eher konstant verhalten, ist das bei Kategorien des TOI weniger der Fall. Der TOI ist damit ein häufig verwendeter Endpunkt in klinischen Studien, der sich relativ schnell verändern kann. Für die vorliegende Studie kann beim TOI ein Maximalwert von 148 erreicht werden. Ausgelassene Fragen erhalten die Durchschnittspunktzahl aus den beantworteten Items des zugehörigen Komplexes. Solange mehr als 50% der Items jedes Komplexes ausgefüllt sind, kann die Auswertung des Tests erfolgen. Als akzeptabel zu bewerten ist ein Gesamtscore, bei dem mehr als 80% der Fragen beantwortet worden sind. Dies entspricht beim FACT-G 21 beantwortete Fragen von 26 möglichen Items. Für die Auswertung der FACIT erfolgte eine statistische Analyse der Häufigkeitsverteilung der Scores.

### 2.3.4 Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) wird häufig zum Screening von Angst- und Depressionserkrankungen genutzt (siehe Anhang A). Zudem ist der Fragebogen auch bei Patientinnen mit leicht ausgeprägten Symptomen bzw. bei Depressivität geeignet. Der bereits 1983 entwickelte Test besteht aus insgesamt 14 vorgegebenen Aussagen (Items), wobei sich jeweils sieben davon auf Depressivität bzw. Ängstlichkeit beziehen. Die spezifischen Angst- bzw. Depressivitätitems sind abwechselnd angeordnet. Für jede Aussage stehen vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, die entweder die Häufigkeit oder Ausprägung erfragter Symptome oder die Stärke von Verhaltensänderungen gegenüber sonst/früher erfassen. Da die Abstände zwischen den einzelnen Werten nicht quantifizierbar sind, besitzen die Ratingskalen ein Ordinalskalenniveau. Auch hier müssen einige negativ-formulierte Fragen so umskaliert werden, dass hohe Werte mit Ängstlichkeit bzw. Depressivität korrelieren (Fragen: 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11 und 13). Sowohl in der Kategorie Ängstlichkeit (HADS-A), als auch in der Kategorie Depressivität (HADS-D) können maximal 21 Punkte erreicht werden. Darüber hinaus können auch alle 14 Items zu einer Gesamtskala summiert werden. Dementsprechend können hier max. 42 Punkte erreicht werden [77, 78]. In der Tabelle 2.3 sind entsprechende Punktzahlen für die einzelnen Kategorien und deren Interpretationen dargestellt. Höhere Werte korrelieren mit stärkerer Depressivität bzw. Ängstlichkeit.

Punktzahl	Beurteilung
$\geq 11$	sicher auffällig
8-10	grenzwertig
$< 7$	unauffällig

**Tabelle 2.3:** Interpretation HADS

Die Bearbeitungszeit für die HADS beträgt ca. 2 bis 3 Minuten. Insgesamt wurde für die ursprüngliche englische Form der Subskala Depression eine Spezifität von 85% und eine Sensitivität von 77% ermittelt. Die Spezifität und Sensitivität für die Subskala Angst liegen bei 83 und 88% [78]. Auch dieser Test wurde statistisch analysiert und untersucht, wie sich die Häufigkeiten der verschiedenen Scores in der Kohorte verteilen.

### 2.3.5 Vergleich der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen mit der deutschen Normalbevölkerung

Zur besseren Einordnung der Lebensqualität der Studienteilnehmerinnen ist ein Vergleich mit der gesunden Normalbevölkerung in Deutschland unumgänglich. Wie bereits beschrieben, wird in dieser Studie zur Erfassung der Lebensqualität der FACT-B (bzw. FACT-G) verwendet. Grundsätzlich gibt es für den FACT Referenzwerte der amerikanischen Durchschnittsbevölkerung, jedoch nicht für die deutsche. Ein anderer häufig verwendeter Fragebogen zur Evaluierung der Lebensqualität ist der EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Core Quality of Life Questionnaire). Für diesen existieren zahlreiche Referenzwerte der deutschen Normalbevölkerung für bestimmte Altersgruppen [101, 102] und kann daher als Vergleichsinstrument angewendet werden. Die Altersgruppierungen der Referenzwerte wurden durch die entsprechenden Gewichtungen an die Altersgruppen der vorliegenden Studie angepasst. Beispielweise wurden die Werte der Gruppen der 20-29-Jährigen, 30-39-Jährigen sowie 40-49-Jährigen in Relation gewichtet. Gleiches gilt für die Gruppe der 70-79-Jährigen und die über 80-Jährigen. Die Angleichung der Altersgruppen wird über ein gewichtetes Mittel wie folgt berechnet:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^3 n_i \cdot X_i}{\sum_{i=1}^{i_{max}} n_i}$$

Im Folgenden wird eine kurze Berechnung am Beispiel des physischen Wohlbefindens für die Altersgruppe von 20 bis 49 Jahre aufgezeigt. Hierbei gilt:  $n_1 = 348$ ,  $n_2 = 314$ ,  $n_3 = 488$ ,  $X_1 = 92,8$ ,  $X_2 = 91,6$  und  $X_3 = 89,8$ .

$$\bar{X} = \frac{348 \cdot 92,8 + 314 \cdot 91,6 + 488 \cdot 89,8}{348 + 314 + 488} \approx 91,2$$

Holzner et al. haben mittels Rasch-Modell eine Umrechnung der Kategorien PWB, EWB und FWB des FACT in die entsprechenden Teilscores des EORTC-QLQ-C30 entwickelt. Für den SWB war keine Umwandlung möglich, da sich die sozialen Aspekte der Fragebögen zu stark voneinander unterschieden [103]. Die Abbildung 2.1 zeigt die absoluten Zahlen der Kategorien PWB, FWB und EWB des FACT, welchen mittels Rasch-Modell ein relativer Wert der entsprechenden Unterpunkte des EORTC-QLQ-C30 zugeordnet wurde.

FACT physical well-being	EORTC physical functioning	FACT functional well-being	EORTC role functioning	FACT emotional well-being	EORTC emotional functioning
0	1.3	0		0	0 <sup>a</sup>
1	7.7	1		1	1.6
2	13.2	2	1.4	2	5.8
3	18.2	3	7.0	3	8.7
4	22.4	4	11.0	4	12.3
5	26.1	5	14.2	5	15.3
6	29.7	6	17.1	6	18.6
7	32.9	7	21.0	7	22.3
8	36.0	8	24.4	8	25.5
9	39.0	9	27.5	9	29.0
10	41.8	10	30.7	10	32.1
11	44.5	11	33.7	11	35.5
12	47.2	12	38.0	12	39.0
13	49.8	13	42.0	13	42.2
14	52.3	14	46.3	14	45.4
15	54.9	15	50.6	15	48.9
16	57.3	16	54.7	16	52.7
17	59.8	17	59.4	17	56.7
18	62.3	18	64.2	18	61.0
19	64.8	19	68.6	19	65.7
20	67.5	20	72.8	20	70.6
21	70.3	21	77.2	21	76.5
22	73.3	22	82.5	22	83.3
23	76.3	23	86.4	23	90.9
24	80.0	24	90.8	24	99.2
25	83.7	25	96.1		
26	88.2	26	100.0		
27	93.9	27			
28	100	28			

a Person measure for FACT emotional well-being = 0 is lower than the person measure for the lowest EORTC emotional functioning score.

**Abbildung 2.1:** Umrechnung FACT in EORTC-QLQ-C30 [103]

Die Umrechnung der Ergebnisse des FACT in den EORTC-QLQ-C30 erfolgte durch lineare Interpolation zweier nebeneinander liegender Wertepaare. Dafür wurde folgende Formel aufgestellt:

$$EORTC = \frac{EORTC_+ - EORTC_-}{FACT_+ - FACT_-} (FACT - FACT_+) + EORTC_+,$$

mit  $FACT_- \leq FACT \leq FACT_+$ ,  $FACT_-$  und  $FACT_+$  ganzzahlig. Hierbei sind  $EORTC_-$  und  $EORTC_+$  das jeweilige Wertepaar des EORTC-QLQ-C30 und  $FACT_-$  und  $FACT_+$  das dazugehörige Wertepaar des FACT (siehe Abbildung 2.1).

Beispielweise wurde für die Gruppe der unter 50-Jährigen ein durchschnittlicher Wert von 20,9 Punkten im PWB erreicht. Schaut man in die Umrechnungstabelle 2.1, wird deutlich, dass es für den Wert keine eindeutige Prozentzahl gibt. Dennoch liegt der Wert im Bereich zwischen  $FACT_- = 20$  und  $FACT_+ = 21$  Punkten. Die dazugehörigen EORTC-Werte sind  $EORTC_+ = 70,3$  bzw.  $EORTC_- = 67,5$ . Somit ergibt sich der zum FACT-Wert von 20,9 dazugehörige EORTC-Wert wie folgt:

$$EORTC = \frac{70,3 - 67,5}{21 - 20} (20,9 - 21) + 70,3 \approx 70,02$$

Der Vergleich erfolgte mit aktuelleren Werten des EORTC-QLQ-C30 der weiblichen deutschen Allgemeinbevölkerung aus dem Jahre 2012 [102]. In der Abbildung 2.2 sind die durchschnittlichen Referenzwerte der weiblichen deutschen Allgemeinbevölkerung für verschiedene Altersgruppen ausgewählter Kategorien des EORTC-QLQ-C30 abgebildet.

	All women [n=2,634][n=81]		16-19 yrs	20-29 yrs	30-39 yrs	40-49 yrs	50-59 yrs	60-69 yrs	70-79 yrs	>=80 yrs
	N	Mean (SD)	Mean	Mean						
Global quality of life scale	2,595	65.4 (23.9)	71.0	71.1	69.2	67.9	63.2	65.5	60.9	49.5
Physical function	2,623	83.6 (20.5)	92.0	92.8	91.6	89.8	82.6	81.0	73.1	58.3
Role function	2,616	78.1 (29.8)	91.5	85.6	84.0	82.7	75.0	77.3	71.0	54.9
Emotional function	2,620	67.2 (26.5)	66.4	64.2	65.7	64.7	62.2	72.8	72.7	67.6

Abbildung 2.2: Referenzwerte [102]

## 2.4 Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse der verschiedenen Fragebögen sowie die Daten der Studienteilnehmerinnen aus den Patientinnenkarteien wurden in Tabellenform mittels SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25) dokumentiert. Jede Teilnehmerin der Studie erhielt dabei zur Gewährleistung der Anonymisierung eine fortlaufende Nummer. Alle Patientinnendaten wurden EDV-gerecht verschlüsselt und an einem PC bearbeitet und analysiert. Die Gruppierung der Daten sowie die Analyse der entsprechenden Fragestellungen und Thesen erfolgte mit Hilfe von SPSS. Zur Beschreibung der Verteilung von quantitativen Merkmalen wurden typische statistische Maßzahlen berechnet [104, 105]:

- der arithmetische Mittelwert und der Median als Lagemaße,
- die Standardabweichung (SD) und die Quartile zur Charakterisierung der Streuung,
- Minimal- und Maximalwert,
- sowie Konfidenzintervalle für die Mittelwerte.

Für die qualitativen Merkmale wurden die Häufigkeiten der Werte z. B. in Balken- oder Kreisdiagrammen dargestellt. Bei Vergleichen von Gruppen mit unterschiedlicher Fallzahl  $n$  wurden relative Häufigkeiten benutzt. Die Auswertung qualitativer Merkmale erfolgte mit der Kontingenztafelmethode sowie dem parameterfreien Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test). Prinzipiell ging die Nullhypothese  $H_0$  von einer gleichen Verteilung der Werte eines Merkmals in den einzelnen Gruppen aus. Die Alternativhypothese  $H_1$  dagegen vereinigte alle Hypothesen außer der Nullhypothese und wurde durch eine ungleiche Merkmalsverteilung charakterisiert [105]. Sollte der aus den Daten errechnete  $\chi^2$ -Wert des Tests zu groß sein und folglich die zugehörige Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p$  dieses errechneten  $\chi^2$ -Wertes zu klein sein, so muss die Nullhypothese abgelehnt werden [104, 105]. Dabei würden signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen bestehen. Grundsätzlich wurde wie in der Medizin allgemein üblich, von einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  von 5% ( $\alpha = 0,05$ ) ausgegangen. Zusammenfassend wurde entsprechend der metrischen Verteilung der Daten die zugehörigen statistischen Testverfahren angewendet. Beispiele werden in der Tabelle 2.4 aufgeführt. Für die metrischen Variablen erfolgte die statistische Bewertung z. B. mit der

Varianzanalyse und dem t-Test nach Student. Zur Ermittlung unabhängiger Einflussgrößen auf die jeweils betrachtete Zielgröße kam die logistische Regression als multivariates Verfahren zur Anwendung [104]. Neben diesen genannten Verfahren wurde für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Depressivität, Ängstlichkeit und Lebensqualität der Korrelationskoeffizient nach Pearson gebildet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein Maß zur Bestimmung des Grades des linearen Zusammenhangs zwischen zwei quantitativen Merkmalen [105].

<b>Datenart</b>	<b>Verteilung</b>	<b>Beispiel</b>	<b>Test</b>
<b>nominal, kategorial</b>	Häufigkeiten	Einkommen, Fragebögen	Chi-Quadrat-Test, Spezialfall: 4-Felder-Tafel, dann exakter Test nach Fisher
<b>Rangskalen</b>	Häufigkeiten	Fragebögen	Mann-Whitney-U-Test (abhängige Tests), Zur Übersicht: Varianzanalyse (VA) = Analysis of Variance (ANOVA)
<b>Messwert</b>	normalverteilt	Alter, BMI	VA oder t-Test (abhängige und unabhängige Variablen)

**Tabelle 2.4:** Übersicht statistische Tests

# Kapitel 3

## Ergebnisse

Im Ergebnisteil wird zunächst die Stichprobe genauer beschrieben. Dabei werden neben wichtigen Behandlungsdaten der Patientinnen auch die Resultate der Fragebögen präsentiert. Anschließend werden anhand der gezielten Fragestellungen u.a. wichtige Einflussfaktoren der Lebensqualität und Depressivität dargelegt. Prinzipiell wurden relative Häufigkeiten sowie andere Ergebnisse wie z. B. das Alter auf eine Nachkommastelle angegeben und entsprechend gerundet. Ausnahmen bildeten die Werte für die Berechnung des Signifikanzniveaus oder von Korrelationskoeffizienten. Bei Angaben des Signifikanzniveaus verschiedener Untersuchungsaspekte wurden die entsprechend angewendeten Tests angegeben. Sollte keine Angabe gemacht worden sein, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt konnten 190 Fragebogensets in die Auswertung einbezogen werden. Die untersuchte Studienpopulation umfasste ausschließlich weibliche Personen.

#### 3.1.1 Ergebnisse des soziodemographischen Fragebogens (inklusive BMI)

Für die Studie wurden neben dem Patientinnenalter zum Befragungszeitpunkt auch das Alter bei Diagnosestellung ermittelt. Die Patientinnen waren durchschnittlich 56,0 Jahre alt, als bei diesen ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, wobei die Standardabweichung bei 11,1 Jahren lag. Die jüngste Patientin erhielt die Diagnose Brustkrebs im Alter von 27,4 Jahren, wohingegen die älteste Patientin 80,4 Jahre alt war. Zum Befragungszeitpunkt erstreckte sich die Altersspanne von 29,3 bis 80,8 Jahre. Der Altersdurchschnitt belief sich auf 59,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,8 Jahren. Die Altersverteilung zur Befragung wurde in einem Histogramm dargestellt (siehe Abbildung 3.1). Für weitere Untersuchungen wurden aus diesen Häufigkeitsverteilungen vier Altersgruppen gebildet (siehe Tabelle 3.1). Neben diesen gebildeten Altersgruppen wurde teils auch das mittlere Alter für die statistischen Analysen berücksichtigt.

Durch den Zusammenhang zwischen Alter und Menopause wird an dieser Stelle auch der Menopausenstatus der Frauen berücksichtigt. Dieser wurde in prä- und postmenopausal unterteilt. Zum Diagnosezeitpunkt waren 51 Frauen prämenopausal und 139 postmenopausal. Von den ursprünglich prämenopausalen Studienteilnehmerinnen zur Diagnosestellung kamen 14 im Verlauf der Therapiephase in die Postmenopause. Demnach befanden sich zum Befragungsdatum 37 Studienteilnehmerinnen (19,5%) in der Prämenopause und 153 (80,5%) in der Postmenopause. Die letzten Angaben

(Menopausenstatus zur Befragung) wurden für weitere Untersuchungen verwendet.

Aus den Patientinnenakten wurde zudem der Body-Mass-Index (BMI) aus der Körpergröße und dem Körpergewicht zur Diagnosestellung berechnet. Durchschnittlich betrug der BMI 25,2 kg/m<sup>2</sup>. Der WHO zufolge ist dieser Wert schon als übergewichtig zu bewerten [106]. Insgesamt waren 1,6% der 190 Frauen untergewichtig (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>), 55,8% normalgewichtig (18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>) und 42,6% übergewichtig (≥ 25,0 kg/m<sup>2</sup>).

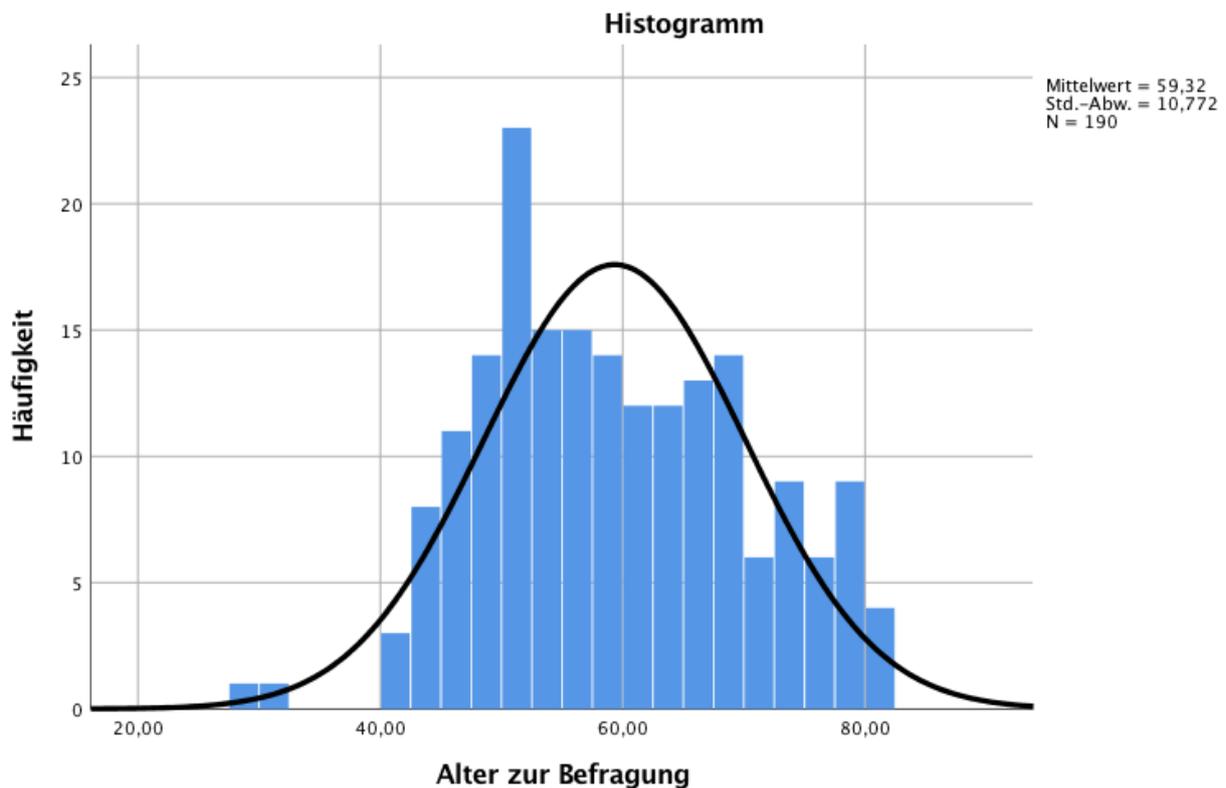


Abbildung 3.1: Altersverteilung zur Befragung

Altersgruppen in Jahren	Häufigkeit	Prozent
< 50	38	20,0
50-59	67	35,3
60-69	51	26,8
≥ 70	34	17,9
<b>Gesamt</b>	<b>190</b>	<b>100,0</b>

Tabelle 3.1: Altersgruppierung

In einer Partnerschaft befanden sich 66,3% aller Studienteilnehmerinnen, wobei Frauen mit Partner signifikant jünger waren als Frauen ohne (ANOVA:  $p = 0,006$ ). Von diesen 126 Frauen wohnten 113 mit ihren Partnern zusammen. 35,8% der Teilnehmerinnen waren kinderlos. Insgesamt hatten 122 Frauen Kinder, wobei von diesen 60,7% zur Befragung mit ihren Kindern zusammenlebten. Alleinlebende Frauen waren tendenziell älter als Frauen, die mit jemandem zusammenwohnten (ANOVA:  $p = 0,005$ ).

In der vorliegenden Studie hatten 7,4% ( $n = 14$ ) der Frauen einen Haupt- bzw. Volksschulabschluss, 24,7% ( $n = 47$ ) einen Realschulabschluss, 15,8% ( $n = 30$ ) die Fachhochschulreife und 52,1% ( $n =$

99) die Allgemeine Hochschulreife erlangt. Aufgrund zweier fehlender Angaben zum Schulabschluss wurden diese durch eine vorhandene Berufsausbildung vereinfacht der Gruppe Haupt- bzw. Volksschulabschluss zugeordnet. Frauen mit Haupt- bzw. Volksschulabschluss waren signifikant älter als Frauen mit anderen Abschlüssen ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus hatte fast die Hälfte der Patientinnen auch einen Hochschulabschluss erreicht (49,2%). 45,5% der Frauen wiesen eine abgeschlossene Berufsausbildung auf und 3,2% waren in einem Beruf angelernt. Nur 2,1% der Teilnehmerinnen hatten keine abgeschlossene Berufsausbildung. Für eine Patientin fehlten die Daten zum Ausbildungsstatus. Zusätzlich wurden die Studienteilnehmerinnen zu ihrer finanziellen Situation befragt ( $n = 189$ ). 2,1% der Frauen kamen sehr schlecht mit ihrem Geld aus, 7,4% schlecht, 58,2% gut und 32,3% sehr gut. Aus diesen Ergebnissen wurden drei Gruppen gebildet, wobei die Kategorien schlecht und sehr schlecht zusammengefasst wurden ( $n = 18$ ). Weitere Auswertungen zur Soziodemographie des Studienkollektivs sind aus der Abbildung 3.2 zu entnehmen.

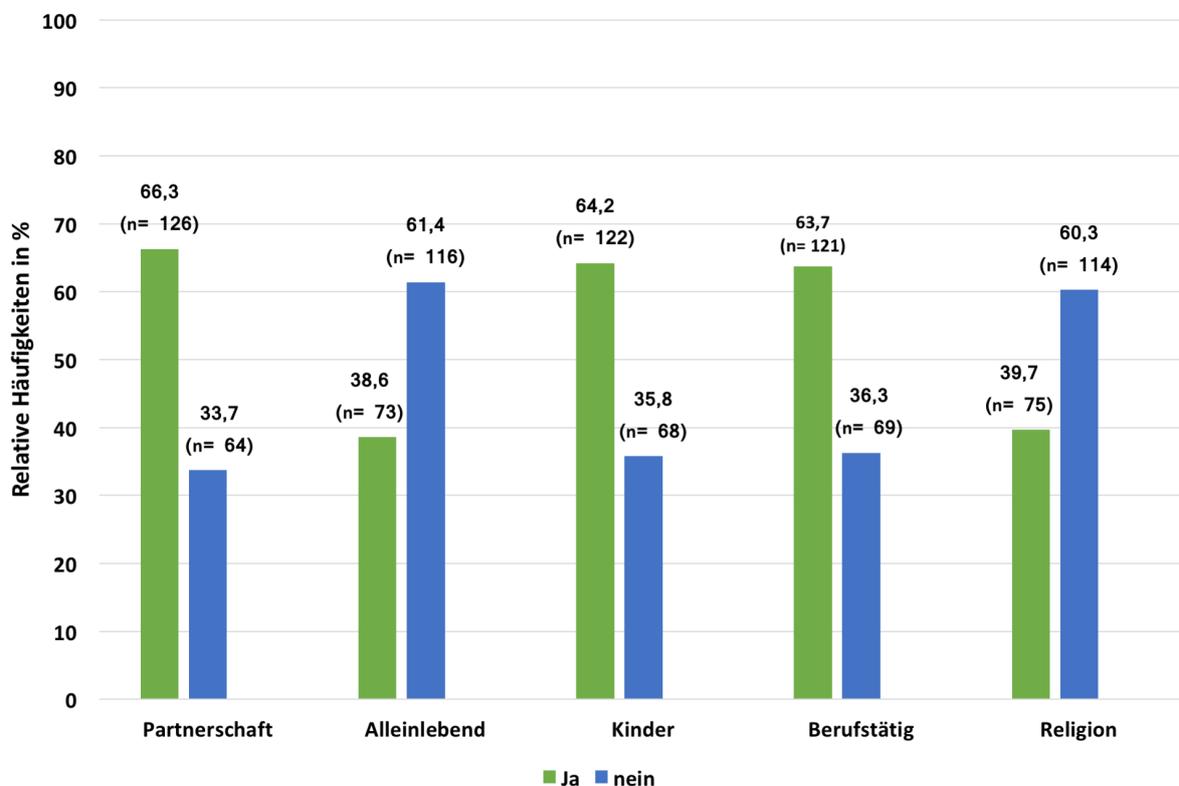


Abbildung 3.2: Verteilung ausgewählter demographischer Daten

### 3.1.2 Ergebnisse der tumorspezifischen Daten und Behandlungsaspekte

Zudem wurde das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation erfasst. Die Häufigkeitsverteilungen der T-Stadien sind der Tabelle 3.2 zu entnehmen. Die Gruppe der neoadjuvant therapierten Studienteilnehmerinnen wurde, wie bereits beschrieben, gesondert betrachtet. Unter diesen traten neun ypT0- bzw. ypTis-, 15 ypT1-, sechs ypT2- und zwei ypT3-Mammakarzinome auf.

<b>T-Stadien</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
T0 bzw. Tis	3	1,9
T1	99	62,7
T2	43	27,2
T3	13	8,2
<b>Gesamt</b>	158	100,0

**Tabelle 3.2:** T-Stadien der Patientinnen

Auch der Lymphknotenstatus der Studienteilnehmerinnen wurde erfasst. Bei den neoadjuvant therapierten Tumoren waren 19 ypNO-, neun ypN1- und vier ypN2-Mammakarzinome. In der Gruppe der nicht neoadjuvant Therapierten wiesen 62,7% einen negativen Nodalstatus auf. Weitere Häufigkeitsverteilungen des Lymphknotenstatus sind der Tabelle 3.3 zu entnehmen. Generell lagen nur wenige fortgeschrittene Stadien vor.

<b>N-Stadien</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
N0	103	65,2
N1	43	27,2
N2	9	5,7
N3	3	1,9
<b>Gesamt</b>	158	100,0

**Tabelle 3.3:** N-Stadien der Patientinnen

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien durften die Patientinnen keine Fernmetastasen (M) aufweisen und hatten dementsprechend alle Erkrankungen im M0-Stadium. Bei der Zusammenfassung aller T-, N- bzw. M-Stadien für alle Frauen ohne neoadjuvante Therapie ergaben sich nach UICC folgende Tumorstadien (siehe Tabelle 3.4):

<b>Tumorstadien</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>0</b>	2	1,3
<b>IA</b>	72	45,6
<b>IB</b>	25	15,8
<b>IIA</b>	26	16,5
<b>IIB</b>	16	10,1
<b>IIIA</b>	14	8,9
<b>IIIC</b>	3	1,9
<b>Gesamt</b>	158	100,0

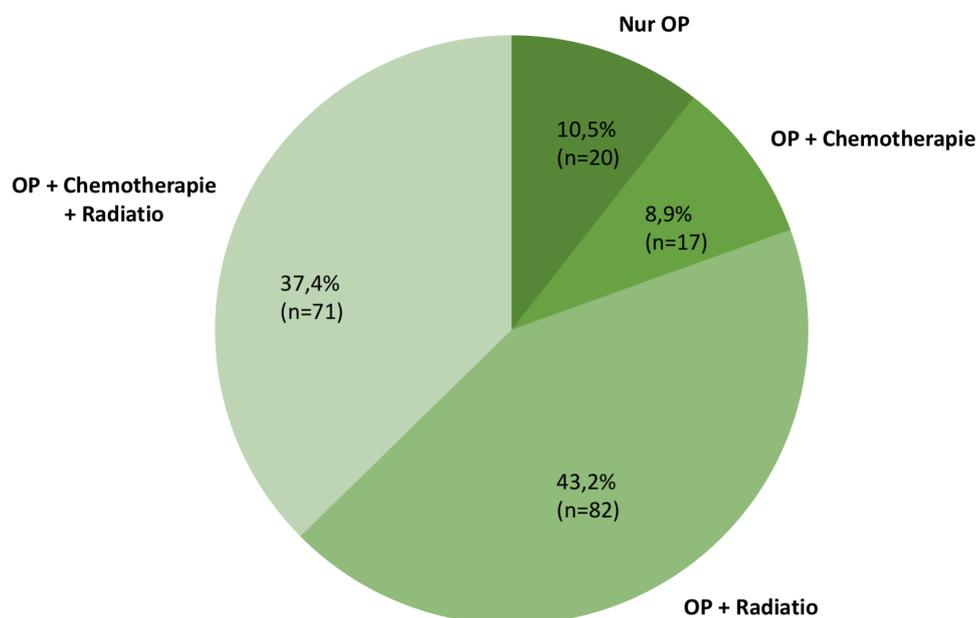
**Tabelle 3.4:** Tumorstadien der Patientinnen

Für weitere Untersuchungen des Tumorstadiums auf verschiedene Aspekte wie z. B. Lebensqualität oder Depressivität wurden drei Gruppen gebildet. Diese drei Gruppen umfassen neoadjuvant-therapierte Tumoren (n = 32), Tumoren in Stadium 0 und I (n = 99) sowie Tumoren in den Stadien II und III (n = 59).

Von jeder Patientin wurde die betroffene Tumorseite der Brust erfasst. Insgesamt wurden 103 Tumore (52,3%) auf der linken Brustseite und 94 Tumore (47,7%) auf der rechten Brust verzeichnet. Diese Häufigkeitsverteilung korreliert auch mit Angaben aus der Literatur [6]. Bei sieben von 190 Studienteilnehmerinnen (3,7%) wurde zur gleichen Zeit eine Brustkrebskrankung beidseitig diagnostiziert.

In die Ergebnisse wurde miteinbezogen, ob die Patientinnen eine Chemotherapie erhalten haben und welche Operation zur Tumorentfernung durchgeführt wurde. Diese Therapiemaßnahmen waren bereits zum Befragungszeitpunkt abgeschlossen. Neben diesen Behandlungsaspekten wurde erfasst, welche Medikamente im Rahmen der aktuellen antihormonellen Therapie durch die Patientinnen eingenommen wurden.

Vor den operativen Maßnahmen wurden wie beschrieben 32 Patientinnen neoadjuvant behandelt. Unter diesen erhielt nur eine Frau eine neoadjuvante Antihormontherapie mit einem Aromatasehemmer, während alle anderen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. Indikationen für eine neoadjuvante Therapie waren für diese Gruppe insbesondere G3-differenzierte Tumoren oder eine schlechte Operabilität. Eine der neoadjuvant therapierten Frauen wies ein inflammatorisches Karzinom auf (T4d). Insgesamt waren die Frauen mit neoadjuvanter Therapie signifikant jünger als die Gruppe ohne neoadjuvante Therapie (ANOVA:  $p = 0,002$ ). Alle 190 Frauen wurden operativ versorgt. Davon erhielten 152 Patientinnen eine brusterhaltende Therapie (BET). 38 Patientinnen wurden mastektomiert, wobei zwei dieser Frauen simultan eine prophylaktische Mastektomie der Gegenseite erhielten. Bestrahlt wurden insgesamt 80,5% ( $n = 153$ ) der Studienteilnehmerinnen. Dies korrelierte mit der hohen Anzahl an durchgeführten BET (exakter Test nach Fisher:  $p < 0,001$ ). Insgesamt wurden 88 Patientinnen mit einer Chemotherapie behandelt. Unter diesen hatte eine Patientin ihre Chemotherapie aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen vorzeitig beendet. Unter den Aspekten der Basistherapien Operation, Chemotherapie und Radiatio ergaben sich folgende Häufigkeitsverteilungen (siehe Abbildung 3.3):



**Abbildung 3.3:** Verteilung der Basistherapien

Bei der Medikamentenverteilung fällt auf, dass die Studienteilnehmerinnen überwiegend Tamoxifen einnahmen (76,3%) und nur 23,7% der Frauen Aromatasehemmer verschrieben bekamen. Außerdem zeigte sich, dass das Alter bzw. der Menopausenstatus für die Antihormontherapiewahl eine Rolle spielte. Grundsätzlich bekamen jüngere (prämenopausale) Frauen bevorzugt Tamoxifen bzw.

ältere (postmenopausale) Patientinnen eher Aromatasehemmer verschrieben (ANOVA:  $p < 0,001$ ). Aufgrund der Risikokonstellation sowie des Tumorstadiums gab es jedoch auch Ausnahmen. So wurden auch zwei der prämenopausalen Patientinnen mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen für kurze Zeit therapiert. Unter den Studienteilnehmerinnen gab es 16 Frauen, die bereits ihre Antihormontherapie von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer bzw. vice versa umgestellt hatten. 12 Patientinnen erhielten ein GnRH-Analogen. Für die Antihormontherapie wurde außerdem die Therapielänge erfasst. Im Durchschnitt wurden die Frauen seit 2,8 Jahren mit Antihormonen behandelt. Die mittlere Therapielänge lag für Aromatasehemmer bei 2,2 Jahren, für Tamoxifen bei 2,5 Jahren und für die Therapiewechler bei 5,2 Jahren. Zum besseren Vergleich wurden zwei Gruppen gebildet. In der einen Gruppe wurden die Patientinnen seit max. zwei Jahren antihormonell therapiert ( $n = 95$ ) und in der anderen seit über zwei Jahren ( $n = 95$ ).

### 3.1.3 Ergebnisse der Therapieadhärenz

In der zu untersuchenden Studienpopulation nahmen 77,9% ein bis drei Medikament(e) ein, 17,9% vier bis sechs und nur 4,2% mehr als sechs. Für ausgewogenere Vergleichsgruppen, wurden die letzten beiden Gruppen zusammengefasst. 86,5% der Studienteilnehmerinnen nahmen ihre verschriebenen Antihormone zu einer bestimmten Uhrzeit. 47,4% vergaßen „nie“ die Tabletten einzunehmen und 52,1% vergaßen die Einnahme der Medikamente „selten“. Eine Studienteilnehmerin schien nach Angaben „immer“ ihre Antihormone zu vergessen (0,5%).

Hauptursache für die Nichteinnahme stellte die Vergesslichkeit dar ( $n = 71$ ). Andere Ursachen waren folgende: Stress ( $n = 14$ ), vorhandene Nebenwirkungen ( $n = 5$ ), Einnahme schwierig im Alltag ( $n = 4$ ), keine Motivation ( $n = 2$ ), Angst vor Nebenwirkungen ( $n = 2$ ) oder andere ( $n = 4$ ). Interessant war, dass keine Patientin an der Wirksamkeit der Medikamente zweifelte. Zusammenfassend wurde die Therapieadhärenz durch einen Score evaluiert (siehe 2.3.2), wobei sich folgende Häufigkeitsverteilungen ergaben:

Punktzahl	Adhärenz	Häufigkeit	Prozent
0	sehr gut	68	35,8
1-2	gut	70	36,8
> 3	mäßig	52	27,4
Gesamt		190	100,0

**Tabelle 3.5:** Ergebnisse Therapieadhärenz ( $n = 190$ )

### 3.1.4 Ergebnisse der HADS

Im HADS-D (Depressivität) wurde ein durchschnittlicher Score von 3,3 erreicht. Der Minimalwert lag bei 0 Punkten und als Maximalwert wurden 15 Punkte erreicht. Dabei korrelieren hohe Werte eher mit Depressivität. In der Tabelle 3.6 wurde die Häufigkeitsverteilung in Abhängigkeit der gebildeten Punktgruppen dargestellt. Für die zu untersuchenden Zusammenhänge wurden alle grenzwertigen und sicher auffälligen Patientinnen in einer Gruppe („auffällig“) zusammengefasst, bei denen man eher einen psychologischen Unterstützungsbedarf vermutet. Dies gilt auch für den

HADS-A.

Punktzahl	Depressivität	Häufigkeit	Prozent
< 7	unauffällig	167	87,9
8-10	grenzwertig	17	8,9
≥ 11	sicher auffällig	6	3,2
Gesamt	Gesamt	190	100,0

**Tabelle 3.6:** Ergebnisse Depressivität (n = 190)

Im HADS-A (Ängstlichkeit) lag die Durchschnittspunktzahl bei 6,1. Die Spanne erreichter Werte erstreckte sich von 0 bis 18 Punkten. Folgende Häufigkeitsverteilungen lagen für die Punktezahlen der HADS-A vor (siehe Tabelle 3.7):

Punktzahl	Ängstlichkeit	Häufigkeit	Prozent
< 7	unauffällig	129	67,9
8-10	grenzwertig	38	20,0
≥ 11	sicher auffällig	23	12,1
Gesamt	Gesamt	190	100,0

**Tabelle 3.7:** Ergebnisse Ängstlichkeit (n = 190)

### 3.1.5 Ergebnisse des FACT-B

Im FACIT-Teil können insgesamt 196 Punkte erreicht werden. Der durchschnittliche Score für die Gesamtlebensqualität lag für die zu untersuchende Studienpopulation bei 150,9 Punkten, was 77,0% entspricht. Hohe Werte deuten auf eine bessere Lebensqualität der Patientinnen hin. Weitere Ergebnisse für die einzelnen Scores wurden in Tabelle 3.8 gegenübergestellt.

Eine separate Untersuchung erfolgte für die Zufriedenheit der Sexualität. Insgesamt machten 51 Frauen keine Angaben zu ihrer Sexualität (SWB: GS7). Dies galt vor allem für die Gruppe der über 70-Jährigen ( $p = 0,001$ ). Von den übrigen 139 Patientinnen waren 15,1% überhaupt nicht mit ihrem Sexualeben zufrieden, 11,5% ein wenig, 23,0% mäßig, 29,5% ziemlich und 20,9% sehr.

Kategorie	Mittelwert	Möglicher Höchstwert	Prozentzahl	Minimum	Maximum	SD
<b>PWB</b>	22,7	28,0	81,1%	5,0	28,0	4,6
<b>SWB</b>	20,2	24,0	84,2%	1,0	24,0	4,7
<b>EWB</b>	18,4	24,0	76,7%	7,0	24,0	4,0
<b>FWB</b>	21,4	28,0	76,4%	8,0	28,0	4,9
<b>FACT-G</b>	82,6	104,0	79,4%	35,0	104,0	14,4
<b>FBZ</b>	28,6	40,0	71,5%	9,0	38,0	6,0
<b>Fatigue</b>	39,7	52,0	76,3%	2,0	52,0	11,1
<b>TOI</b>	112,4	148,0	75,9%	39,0	146,0	23,4
<b>Gesamt</b>	150,9	196,0	77,0%	54,0	193,0	28,6

**Tabelle 3.8:** Ergebnisse FACT (n = 190)

## 3.2 Zusammenhänge

Zu Beginn dieses Unterkapitels werden die Ergebnisse der Lebensqualität in Abhängigkeit zum Alter (bzw. Menopausenstatus) gesondert dargestellt, da diese mit den Referenzwerten der deutschen Bevölkerung verglichen werden. Im weiteren Verlauf werden verschiedene Einflussfaktoren (z. B. soziodemographische oder tumorspezifische) dieser Studie untersucht, die möglicherweise in Zusammenhang mit Lebensqualität, Depressivität, Ängstlichkeit und Therapieadhärenz stehen. Darüber hinaus werden auch diese auf denkbare Beziehungen untereinander untersucht.

### 3.2.1 Lebensqualität und Alter (inklusive Menopausenstatus) und der Vergleich mit gesunden Frauen

In Abhängigkeit vom Menopausenstatus erzielten postmenopausale Frauen generell etwas höhere Scores für die Lebensqualität als prämenopausale. Dies war besonders für den Teilscore der Kategorie Fatigue zu verzeichnen. Hier erreichten prämenopausale Frauen durchschnittlich 35,9 Punkte und postmenopausale 40,6 Punkte (ANOVA:  $p = 0,022$ ). Auch bei der Berechnung der Durchschnittspunktzahlen für den TOI gab es Unterschiede beim Menopausenstatus. Hier lag der Wert der prämenopausalen Studienteilnehmerinnen (Mittelwert-TOI = 105,3) deutlich unter dem der postmenopausalen (Mittelwert-TOI = 114,1) (ANOVA:  $p = 0,040$ ).

Da die Menopause generell im Zusammenhang mit dem Alter steht, wurde auch die Lebensqualität in Abhängigkeit zu den gebildeten Altersgruppen untersucht. Auch hier fanden sich Unterschiede in der Lebensqualität (siehe Tabelle 3.9). Zur besseren Veranschaulichung werden die prozentualen Ergebnisse im Vergleich zum Maximalwert der einzelnen Scores des FACT in Altersabhängigkeit nochmals graphisch dargestellt (siehe Abbildung 3.4). Dabei ist zu beachten, dass hohe Werte auf eine bessere Lebensqualität schließen lassen. Weitere Beobachtungen sind aus dem unten aufgeführten Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung zu entnehmen.

Altersgruppe in Jahren	Anzahl	PWB	FWB	FBZ	Fatigue	TOI	FACT-Gesamt
< 50	38	20,9	17,3	27,3	34,7	102,7	140,6
50-59	67	22,3	18,1	27,6	39,4	110,4	148,3
60-69	51	24,0	19,0	29,6	42,6	118,5	158,2
> 70	34	23,4	19,2	30,6	41,2	117,9	156,6
<b>Gesamt</b>	190	22,7	21,4	30,6	39,6	112,4	150,9
<b>Signifikanz zw. den Gruppen (ANOVA)</b>		0,008	0,039	0,034	0,006	0,005	0,016

**Tabelle 3.9:** Zusammenhänge zwischen Alter und Lebensqualität ( $n = 190$ )

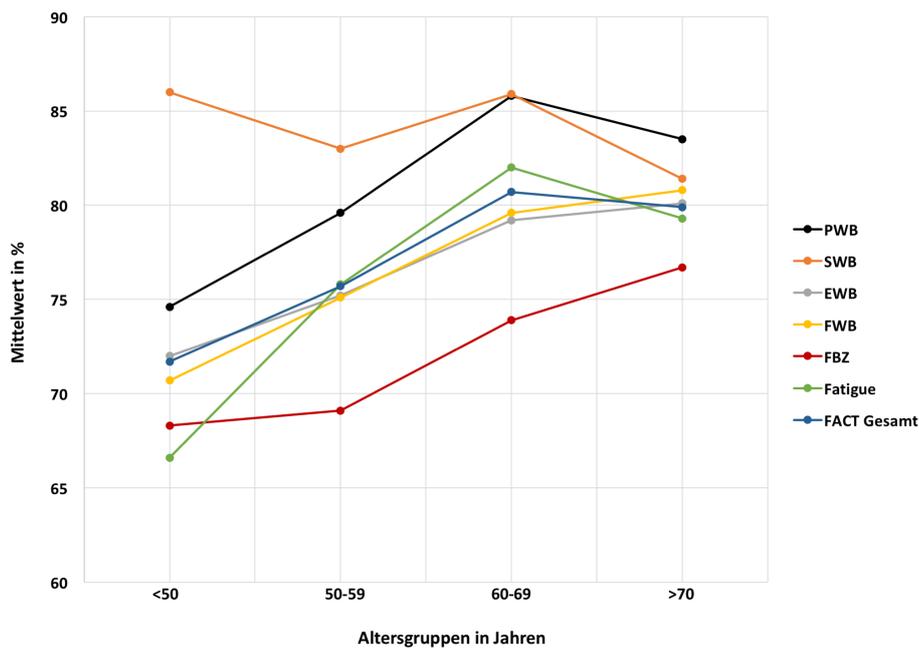


Abbildung 3.4: Alter und Lebensqualität

Für den Vergleich der Lebensqualität der Brustkrebspatientinnen mit gesunden Frauen aus Deutschland wurde der Fokus auf das körperliche Wohlbefinden (PWB bzw. Physical function), die Funktionsfähigkeit (FWB bzw. Role function) sowie das emotionale Wohlbefinden (EWB bzw. Emotional function) des FACT-B und des EORTC-QLQ-C30 gelegt. In Abhängigkeit vom Alter und unter Berücksichtigung der Umrechnung des FACT in den EORTC-QLQ-C30 ergaben sich folgende Prozentwerte für die beiden Vergleichsgruppen (siehe Tabelle 3.10):

Altersgruppen	PWB in %		EWB in %		FWB in %	
	Studie	Allgemein*	Studie	Allgemein*	Studie	Allgemein*
< 50	70,0	91,2	58,0	64,8	72,0	83,9
50-59	74,2	82,6	61,5	62,2	77,2	75,0
60-69	80,0	81,0	65,7	72,8	83,7	77,3
> 70	77,8	69,6	66,7	71,5	84,8	67,2
<b>Gesamt</b>	<b>75,4</b>	<b>83,6</b>	<b>62,9</b>	<b>67,2</b>	<b>79,3</b>	<b>78,1</b>

Tabelle 3.10: Vergleich der Lebensqualität mit der Allgemeinbevölkerung (\*Allgemein aus EORTC-QLQ-C30)

Das körperliche Wohlbefinden betrachtend, nahm dieses mit steigendem Alter für die Normalbevölkerung stetig ab. In der vorliegenden Studie wurde genau das Gegenteil beobachtet: mit Zunahme des Alters (bis 69 Jahre) stiegen auch die Werte an. Vergleicht man die < 50-Jährigen der Normalbevölkerung mit den Brustkrebspatientinnen, wichen die Prozentwerte hier am stärksten voneinander ab (um 21,2%). In der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen unterschieden sich die Prozentwerte der Vergleichsgruppen nur noch minimal voneinander. Interessanterweise erzielten die über 70-jährigen Brustkrebspatientinnen (77,8%) sogar höhere Werte als die gesunden Frauen im gleichen Alter (69,6%).

Beim emotionalen Wohlbefinden erreichten die Brustkrebspatientinnen ein ähnlich hohes Niveau wie die Normalbevölkerung. Dennoch waren die Werte in jeder Altersgruppe etwas niedriger bei den erkrankten Frauen. Bei den Patientinnen nehmen die Prozentwerte mit höherem Alter zu, sodass die über 70-Jährigen den höchsten Prozentwert von 66,7% erreicht haben. Für die normale weibliche Bevölkerung zeigt sich der niedrigste Wert (62,2%) bei den 50-59-Jährigen bzw. der höchste (72,8%) bei den 60-69-Jährigen.

Die Funktionalität betrachtend wurde mit steigendem Alter eine höhere Prozentzahl bei den Brustkrebspatientinnen beobachtet. Alle Altersgruppen dieser Studienteilnehmerinnen mit Ausnahme der unter 50-jährigen erreichten bessere Werte als die deutsche Population.

Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Gesamtwerte für den PWB, EWB und FWB der Brustkrebspatientinnen und der weiblichen Allgemeinbevölkerung (siehe Abbildung 3.5). Bei der Gegenüberstellung der Gesamtwerte lagen die Prozentwerte aller Kategorien in vergleichbaren Bereichen. Die stärksten Unterschiede zeigten sich im körperlichen Wohlbefinden. Der Prozentwert des PWB war bei den Brustkrebspatientinnen 8,2% geringer als bei den gesunden Frauen. Hinsichtlich des emotionalen Wohlbefindens lag die Differenz zwischen den Gruppen bei 4,3%, wobei die Normalbevölkerung 67,2% und die Patientinnen 62,9% erreichten. Die Funktionalität beider Gruppen unterschied sich nur minimal voneinander (1,2%). Allerdings war die Funktionalität der Brustkrebspatientinnen besser als die der gesunden Frauen. Insgesamt wiesen die Studienteilnehmerinnen eine ähnliche Lebensqualität für die Aspekte des PWB, FWB und EWB auf wie die weibliche deutsche Allgemeinbevölkerung.

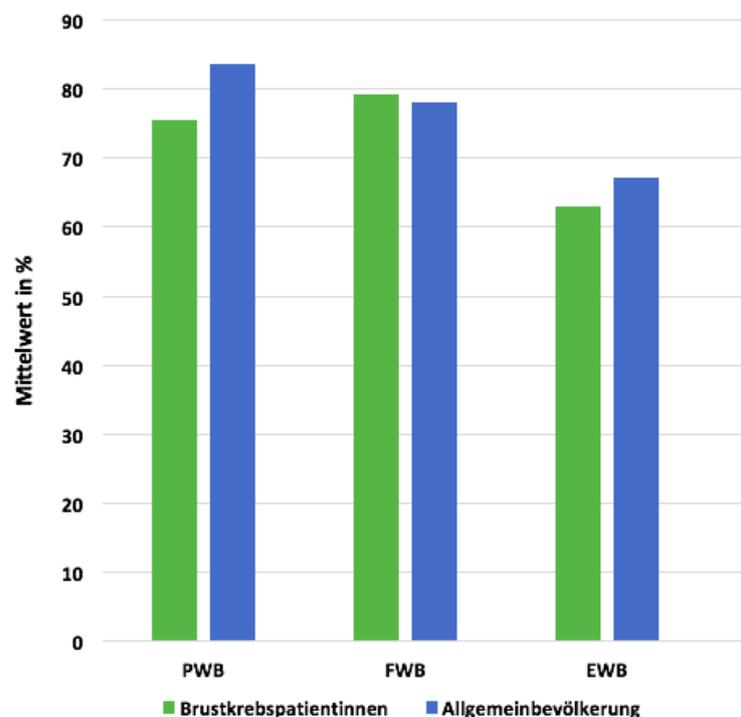


Abbildung 3.5: Vergleich der Lebensqualität altersunabhängig

### 3.2.2 Lebensqualität und weitere soziodemographische Faktoren

Für die Untersuchung des Einflusses soziodemographischer Variablen auf die Lebensqualität wurden folgende genauer betrachtet: Partnerschaft, Kinder, soziale Unterstützung, Bildungsstatus, Berufstätigkeit, finanzielle Situation sowie Religion. Diese Faktoren stammen aus dem soziodemographischen Fragebogen mit Ausnahme der sozialen Unterstützung. Diese wurde aus dem Fragebogen FACT-B (SWB: GS2 und GS3) entnommen, da sie bereits gut in den Kontext dieses Abschnittes passt.

Sowohl eine vorhandene Partnerschaft (FACIT-Gesamt: ANOVA:  $p = 0,260$ ) als auch Kinder (FACIT-Gesamt: ANOVA:  $p = 0,751$ ) schienen keinen Einfluss auf die Lebensqualität in dieser Studie zu haben. Allerdings hatte soziale Unterstützung durch die Familie bzw. Freunde (GS2 bzw. GS3 des SWB, siehe Fragebogen aus Anhang A) positive Auswirkungen auf die Lebensqualität. Für diese Untersuchung wurde die Gruppe „trifft sehr zu“ mit allen anderen zusammengefassten Gruppen verglichen. Dies gilt sowohl für GS2 als auch für GS3. Grundsätzlich erreichte die Gruppe mit sehr guter sozialer Unterstützung durch Freunde ( $n = 97$ ) in jeder Kategorie der Lebensqualität signifikant bessere Werte als die anderen ( $n = 93$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden für eine sehr gute Unterstützung durch die Familie (GS2) beobachtet, wobei es nur im brustkrebspezifischen Teil (FBZ) keine signifikanten Unterschiede gab. Diese Beobachtungen wurden in der Abbildung 3.6 veranschaulicht.

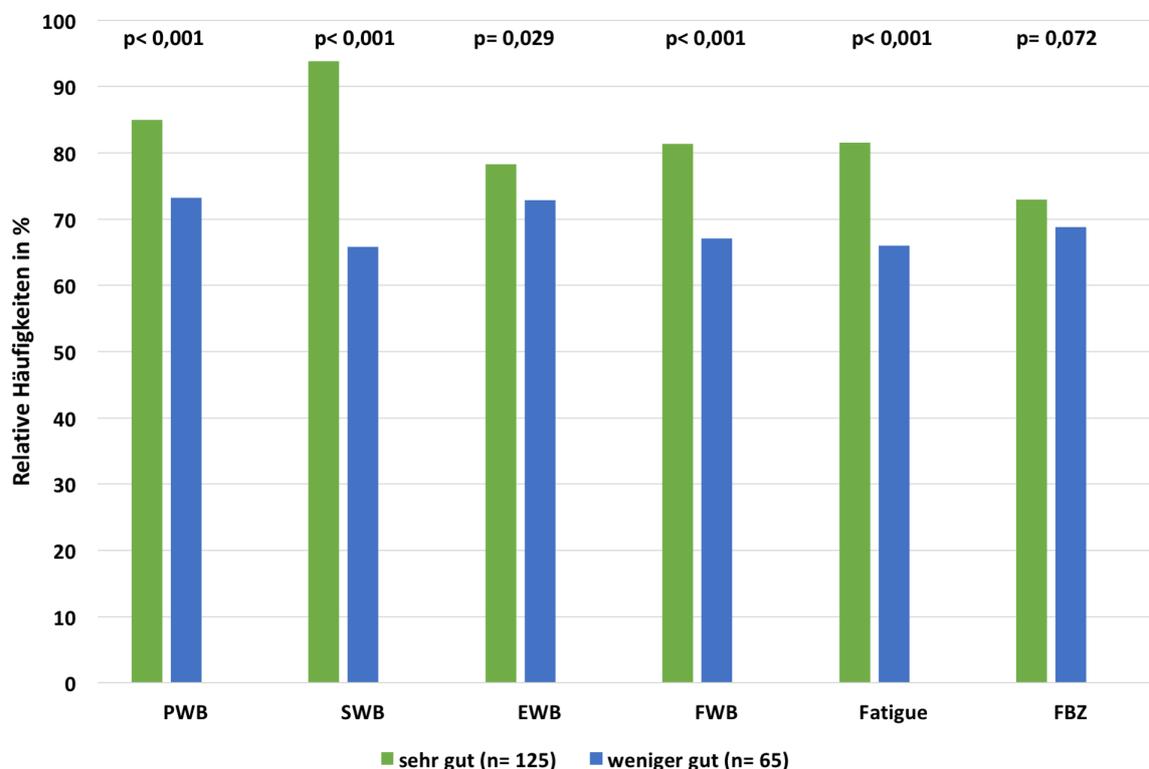


Abbildung 3.6: Soziale Unterstützung durch die Familie und Lebensqualität

Das Vorhandensein eines Hochschulabschlusses der Frauen spielte hinsichtlich der Lebensqualität

für diese Studienkohorte keine Rolle. Bei der Untersuchung des Einflusses der Berufstätigkeit auf die Lebensqualität gab es nur geringe Unterschiede. Berufstätige Frauen erreichten niedrigere Werte im brustkrebspezifischen Abschnitt des FACT ( $p = 0,050$ ).

Besonderen Einfluss auf die Lebensqualität schien jedoch die Zugehörigkeit zu einer Religion zu haben. Dies zeigte sich im körperlichen Wohlbefinden (PWB), der Funktionsfähigkeit (FWB), im Fatigue-Teil sowie in der Gesamtlebensqualität (FACT-Gesamt). Frauen ohne Religionszugehörigkeit wiesen deutlich niedrigere Werte der Lebensqualität auf als Frauen mit Religionszugehörigkeit (ANOVA: PWB:  $p = 0,006$ , FWB:  $p = 0,024$ , Fatigue:  $p = 0,033$  sowie FACT-Gesamt:  $p = 0,036$ ). Die finanzielle Situation betrachtend waren ebenfalls Zusammenhänge mit der Lebensqualität erkennbar. Eine bessere finanzielle Lage der Frauen spiegelte sich in erhöhten Werten in jedem Teilbereich des FACT für die Lebensqualität wieder. Allein für den EWB konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (ANOVA).

Kategorien	Finanzen				Gesamt	Signifikanz erweiterter t-Test
	schlecht	gut	sehr gut			
<b>PWB</b>	19,6	22,4	24,0	22,6	0,001	
<b>SWB</b>	16,9	20,2	21,0	20,2	0,004	
<b>EWB</b>	17,6	18,1	19,0	18,4	0,288	
<b>FWB</b>	18,6	21,0	22,9	21,4	0,002	
<b>FBZ</b>	24,8	28,4	30,1	28,6	0,003	
<b>Fatigue</b>	31,3	39,2	42,8	39,6	< 0,001	
<b>FACT-G</b>	72,7	81,8	86,8	82,5	0,001	
<b>TOI</b>	94,3	111,0	119,8	112,2	< 0,001	
<b>FACT-Gesamt</b>	128,8	149,3	159,8	150,8	< 0,001	
<b>Anzahl</b>	18	110	61	189		

**Tabelle 3.11:** Zusammenhänge zwischen der finanziellen Situation und Lebensqualität ( $n = 189$ )

### 3.2.3 Lebensqualität, Tumorstadium und Behandlungsaspekte

Im Folgenden wurde überprüft, welchen Einfluss das Tumorstadium, aber auch Behandlungsaspekte wie das Operationsverfahren (BET vs. Mastektomie), Chemo- oder Strahlentherapie sowie eine Antihormontherapie auf die Lebensqualität haben. Das Tumorstadium hatte im Hinblick auf die Lebensqualität keine Bedeutung.

In Abhängigkeit vom Umfang der durchgeführten Therapiemaßnahmen wurden die vier gebildeten Gruppen auf mögliche Zusammenhänge zur Lebensqualität untersucht. Insbesondere im brustkrebspezifischen Score gab es signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen (siehe Tabelle 3.12). Zusätzliche Behandlungen neben operativen Maßnahmen wirkten sich eher negativ auf die Lebensqualität aus. Frauen mit Operation, Chemotherapie und Radiatio machten v. a. Gewichtsveränderungen (FBZ: B8 siehe Fragebogen aus Anhang A) mehr zu schaffen als anderen ( $p = 0,045$ ).

Vergleicht man das Operationsverfahren, unterschieden sich Frauen mit Mastektomie nicht in der Lebensqualität von Frauen mit BET. Bei der genaueren Untersuchung mit Berücksichtigung der Wahrnehmung des Körperbildes fühlten sich mastektomierte Patientinnen sogar körperlich anzie-

<b>Therapie</b>	<b>FBZ</b>
<b>Nur OP</b>	31,2
<b>OP + Radiatio</b>	29,4
<b>OP + Chemotherapie</b>	28,7
<b>OP + Chemotherapie + Radiatio</b>	27,0
<b>Gesamt</b>	28,6
<b>Signifikanz (ANOVA)</b>	0,018

**Tabelle 3.12:** Therapie und Lebensqualität (n = 190)

hender als Frauen mit BET (FBZ B4: ANOVA:  $p = 0,016$  und zusätzlich u-Test nach Mann-Whitney:  $p = 0,014$ ).

Die Therapiewahl zwischen einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen hatte in dieser Studie keine Auswirkungen auf die Lebensqualität (FACT-Gesamt: ANOVA:  $p = 0,961$ ). Außerdem spielte ein Therapiewechsel der Antihormone keine Rolle für die Lebensqualität (FACIT-Gesamt: ANOVA:  $p = 0,976$ ). In der Therapielänge waren Unterschiede im körperlichen Wohlbefinden (PWB) zu verzeichnen. Frauen, die seit kurzem antihormonell behandelt wurden ( $< 2$  Jahre), wiesen niedrigere Werte auf als Frauen mit längerer Therapiedauer ( $> 2$  Jahre) (ANOVA:  $p = 0,013$ ). Insbesondere litten die Patientinnen mit kürzerer Behandlungsdauer stärker an Schmerzen (GP4: ANOVA:  $p = 0,020$ ) sowie unter den Nebenwirkungen (GP5: ANOVA:  $p = 0,013$ ). Darüber hinaus fühlte sich diese Gruppe außerdem etwas kränker als die andere (GP6: ANOVA:  $p = 0,020$ ).

### 3.2.4 Lebensqualität und Therapieadhärenz

Mit Hilfe des in dieser Studie erstellten Scores der Therapietreue konnten Zusammenhänge zwischen Therapieadhärenz und Lebensqualität festgestellt werden. Hierbei wurden die drei gebildeten Gruppen (siehe Ergebnisse der Therapieadhärenz 2.3.2) verwendet. Höhere Gesamtwerte im FACT gingen mit einer sehr guten Therapietreue einher (ANOVA:  $p = 0,027$ ). Zur besseren Anschauung dient die Abbildung 3.7. Zusätzlich wurden noch die einzelnen Komplexe des FACT in Abhängigkeit zur Therapieadhärenz analysiert. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede im sozialen Wohlbefinden (SWB) (ANOVA:  $p = 0,003$ ). Für alle anderen Komplexe des FACT bestand kein Zusammenhang mit der Therapieadhärenz. Des Weiteren wurden auch die Items des SWB nochmals aufgeschlüsselt. Hier fiel auf, dass v. a. soziale Unterstützung von Familie (GS2) und Freunden (GS3) sowie eine hohe Akzeptanz der Krankheit von der Familie (GS4) mit sehr guter Therapieadhärenz einhergingen.

Durch die vorherige Literaturrecherche wurden einige Studien gefunden, die Zusammenhänge zwischen auftretenden Nebenwirkungen und dem Therapieverhalten aufzeigen konnten [30, 32, 34]. Außerdem ging in manchen Studien eine bessere Therapieadhärenz mit hoher Akzeptanz der Erkrankung einher [25, 26, 29]. Folglich wurde auch in der vorliegenden Studie nach diesen Zusammenhängen gesucht. Allerdings zeigten Frauen, welchen vorhandene Nebenwirkungen (GP5) zu schaffen machten, kein verändertes Therapieverhalten im Vergleich zu den anderen. Zudem hatte die Akzeptanz der Krankheit (GF4) keinen Einfluss auf die Therapieadhärenz einer endokrinen Therapie.

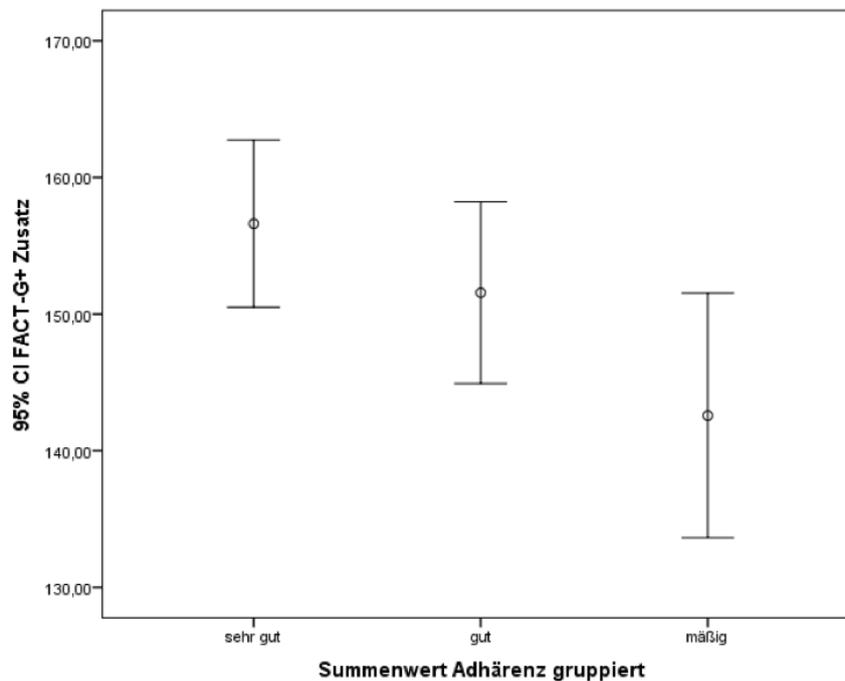


Abbildung 3.7: Beziehung zwischen Therapieadhärenz und Lebensqualität

### 3.2.5 Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit

Im Weiteren wurden die Einflüsse von Depressivität sowie Ängstlichkeit auf die Lebensqualität genauer untersucht. Zusätzlich erfolgte die Bildung von Korrelationskoeffizienten nach Pearson [104, 105], die die Beziehung zwischen Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit verdeutlichen sollten.

Für die Untersuchung des Einflusses der Depressivität auf die Lebensqualität wurden neben der ursprünglichen Gruppierung der Depressivität (auffällig, grenzwertig und unauffällig) auch die Gruppierung „auffällig“ und „unauffällig“ herangezogen. Niedrige Depressivitätswerte standen in Korrelation mit besserer Lebensqualität. In beiden Analysen (siehe Gruppierungen) wiesen Patientinnen mit auffälligen Depressivitätswerten in allen Teil-Scores des FACT signifikant schlechtere Werte (ANOVA:  $p < 0,001$ ) auf (siehe Tabelle 3.13). Bei genauer Betrachtung dieser Tabelle fällt auf, dass die Gruppe mit grenzwertigen Punktzahlen teils noch niedrigere Werte für die Lebensqualität erreicht haben, als die Gruppe mit den auffälligen Depressivitätswerten. Umso mehr rechtfertigt es den Zusammenschluss der beiden Gruppen der Depressivität „grenzwertig“ und „auffällig“.

Zusätzlich wurde genauer untersucht, ob soziale Unterstützung Einfluss auf Depressivität hat. Hierbei fiel auf, dass sehr gute soziale Unterstützung durch Familie und Freunde mit weniger Depressivität einhergeht (SWB GS2 und GS3:  $p < 0,001$ ). Des Weiteren wurde genauer untersucht, ob Frauen sich mit Depressivität genauso körperlich anziehend finden, wie Frauen ohne auffällige Depressivitätswerte. Hier fühlten sich Patientinnen signifikant weniger körperlich anziehend, wenn sie auffällige Depressivitätswerte zeigten (FBZ B4: ANOVA:  $p < 0,001$ ). Außerdem wurde auch der Zusammenhang zwischen Depressivität und Ängstlichkeit beleuchtet. Höhere Ängstlichkeitswerte gingen auch mit höheren Werten der Depressivität einher ( $p < 0,001$ ). Unter den 23 Studienteil-

<b>Depressivität</b> <b>Kategorien</b>	<b>unauf- fällig</b>	<b>grenz- wertig</b>	<b>auf- fällig</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Signifikanz ANOVA</b>
<b>PWB</b>	23,5	17,1	16,5	22,7	< 0,001
<b>SWB</b>	20,9	14,0	16,8	20,2	< 0,001
<b>EWB</b>	18,9	14,6	13,8	18,4	< 0,001
<b>FWB</b>	22,3	14,9	15,0	21,4	< 0,001
<b>FBZ</b>	29,7	20,6	22,8	28,6	< 0,001
<b>Fatigue</b>	41,7	24,5	26,2	39,7	< 0,001
<b>FACT-G</b>	85,6	60,6	62,2	82,6	< 0,001
<b>TOI</b>	117,1	77,1	80,5	112,4	< 0,001
<b>FACT-Gesamt</b>	156,9	105,7	111,2	150,9	< 0,001
<b>Anzahl</b>	167	17	6	190	

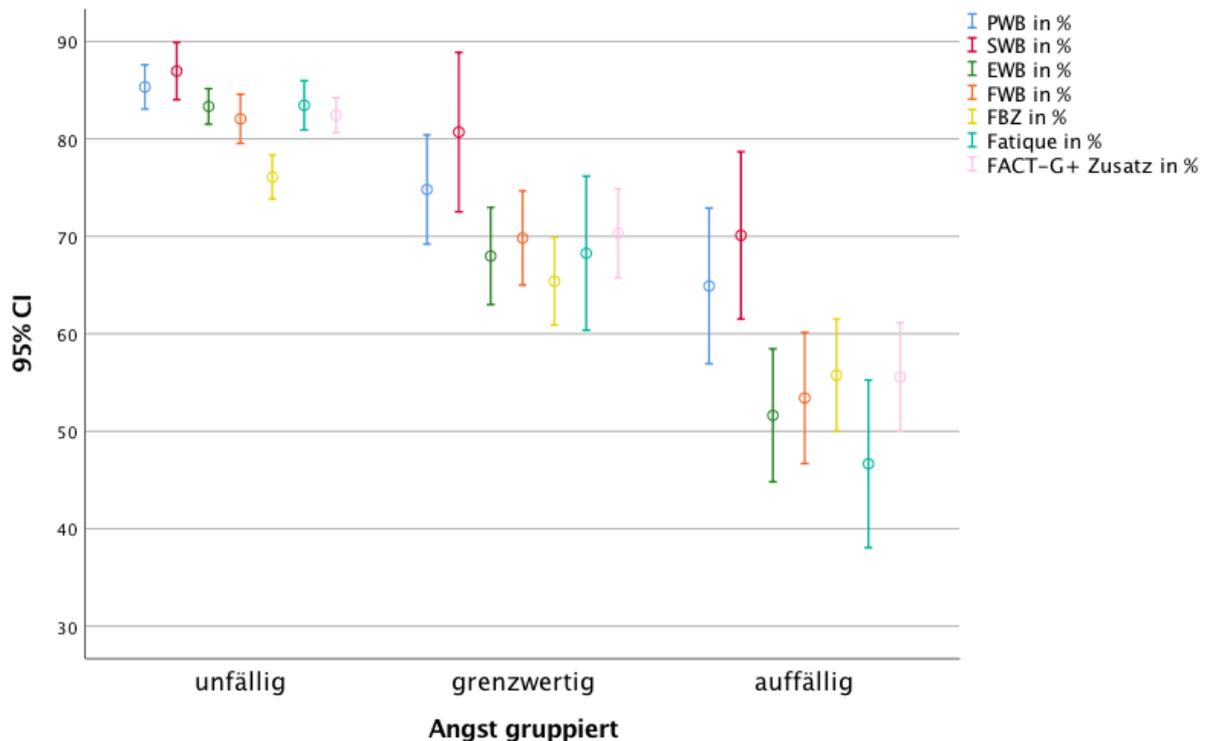
**Tabelle 3.13:** Zusammenhänge Depressivität und Lebensqualität (n = 190)

nehmerinnen mit behandlungsbedürftigen (grenzwertig und auffällig) Depressivitätswerten konnten bei 18 von diesen Frauen zudem auch höhere Punktzahlen für Ängstlichkeit beobachtet werden.

Ähnliche Untersuchungen erfolgten für die Ängstlichkeit mit den Gruppen „auffällig“, „unauffällig“ und „grenzwertig“. Höhere Punktzahlen der Ängstlichkeit gingen in allen Teilbereichen des FACT mit schlechterer Lebensqualität einher (siehe Tabelle 3.14). Zur weiteren Veranschaulichung dient ein Fehlerbalkendiagramm (siehe Abbildung 3.8).

<b>Ängstlichkeit</b> <b>Kategorien</b>	<b>unauf- fällig</b>	<b>grenz- wertig</b>	<b>auf- fällig</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Signifikanz ANOVA</b>
<b>PWB</b>	24,0	20,9	18,2	22,7	< 0,001
<b>SWB</b>	21,0	19,4	16,8	20,2	< 0,001
<b>EWB</b>	20,0	16,3	12,4	18,4	< 0,001
<b>FWB</b>	23,1	19,6	15,0	21,4	< 0,001
<b>FBZ</b>	30,5	26,2	22,3	28,6	< 0,001
<b>Fatigue</b>	43,6	35,5	24,3	39,7	< 0,001
<b>FACT-G</b>	88,1	76,2	62,3	82,6	< 0,001
<b>TOI</b>	121,2	102,2	79,7	112,4	< 0,001
<b>FACT-Gesamt</b>	162,3	137,8	108,9	150,9	< 0,001
<b>Anzahl</b>	129	38	23	190	

**Tabelle 3.14:** Zusammenhänge Ängstlichkeit und Lebensqualität (n = 190)



**Abbildung 3.8:** Ängstlichkeit und Lebensqualität

Bei genauerer Untersuchung des Einflusses von sozialer Unterstützung auf Ängstlichkeit wird deutlich, dass sehr gute soziale Unterstützung durch Familie und Freunde mit weniger Angstsymptomen korreliert (SWB GS2:  $p = 0,004$  bzw. GS3:  $p = 0,015$ ). Zusätzlich fühlten sich auch Frauen mit auffälligen Angstwerten körperlich weniger anziehend (FBZ B4: ANOVA:  $p = 0,002$ ).

Mittels Bildung von Korrelationskoeffizienten nach Pearson konnte eine Beziehung zwischen Lebensqualität, Ängstlichkeit und Depressivität, wie in der Literatur beschrieben, bestätigt werden (siehe Tabelle 3.15). Depressivität und Ängstlichkeit stehen in positiver Korrelation zu einander. Das heißt, dass höhere Depressivitätswerte mit höheren Angstwerten einhergehen (Korrelation 0,615). Bei der Betrachtung der Einzelscores der Lebensqualität zur Ängstlichkeit bzw. Depressivität lassen sich nur negative Korrelationen beobachten. Mit anderen Worten stehen hohe Angst- bzw. Depressivitätswerte in Zusammenhang mit niedrigen Werten der Lebensqualität, was auf eine schlechtere Lebensqualität schließen lässt. Die Ängstlichkeit korrelierte negativ am stärksten mit dem emotionalen Wohlbefinden (EWB: Korrelation: -0,707) bzw. am schwächsten mit dem sozialen Wohlbefinden (SWB: Korrelation: -0,341). Depressivität stand dagegen am ehesten mit der Funktionsfähigkeit (FWB: Korrelation: -0,669) und am wenigsten, wie Ängstlichkeit, mit dem sozialen Wohlbefinden (SWB: Korrelation: -0,507) in Verbindung. Insgesamt konnte ein starker Zusammenhang zwischen Ängstlichkeit bzw. Depressivität und Lebensqualität beobachtet werden, wobei höhere Werte für Ängstlichkeit und Depressivität mit schlechterer Lebensqualität korrelieren.

Kategorien	Ängstlichkeit		Depressivität	
	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz
Ängstlichkeit	1		0,615	< 0,001
Depressivität	0,615	< 0,001	1	
PWB	-0,500	< 0,001	-0,614	< 0,001
SWB	-0,341	< 0,001	-0,507	< 0,001
EWB	-0,707	< 0,001	-0,548	< 0,001
FWB	-0,562	< 0,001	-0,669	< 0,001
FBZ	-0,584	< 0,001	-0,573	< 0,001
Fatigue	-0,596	< 0,001	-0,640	< 0,001
FACT-Gesamt	-0,683	< 0,001	-0,740	< 0,001

**Tabelle 3.15:** Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit, Depressivität und Lebensqualität (n = 190)

### 3.2.6 Multivariate Analyse der Lebensqualität

Um Faktoren zu identifizieren, welche die Lebensqualität positiv oder negativ beeinflussen, erfolgte neben einer univariaten Analyse auch eine multivariate bzgl. der Lebensqualität. Univariat gab es für das Alter (bzw. Menopausenstatus), die finanzielle Lage, die Zugehörigkeit zu einer Religion (siehe Abschnitt 3.2.2), sowie Ängstlichkeit und Depressivität (siehe Abschnitt 3.2.5) Unterschiede bei der Lebensqualität. Klinische Merkmale hatten in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Lebensqualität (siehe Abschnitt 3.2.3).

Für die multivariate Analyse wurde die Lebensqualität in bessere bzw. schlechtere differenziert. Dabei wird eine bessere Lebensqualität durch eine Punktzahl von  $> 160$  im FACT-Gesamt (möglicher Maximalwert: 196 Punkte) bzw. eine schlechtere durch  $\leq 160$  Punkte festgelegt. Diese Einteilung wurde aufgrund der Häufigkeitsverteilung gewählt, bei welcher genau 50% der Teilnehmerinnen bis 160 Punkte im FACT-Gesamt bzw. die anderen 50% mehr als 160 Punkte erzielten. Für die logistische Regression wurden die 15 folgenden Faktoren berücksichtigt, um Zusammenhänge zur Lebensqualität zu prüfen: Alter zur Befragung, Ängstlichkeit (Punktwerte), Depressivität (Punktwerte), Menopausenstatus (prä- und postmenopausal), Medikamente (Aromatasehemmer vs. Tamoxifen), Operation (BET vs. Mastektomie), Partnerschaft (ja vs. nein), Hochschulabschluss (ja vs. nein), Finanzen (schlecht, gut, sehr gut), Religion (ja vs. nein), BMI, Therapie im Gesamten (nur OP, OP mit Radiatio, OP mit Chemotherapie, OP mit Radiatio mit Chemotherapie), Dauer Antihormontherapie, Tumorstadium (neoadjuvant, I und II/III), Summenwert der Therapieadhärenz (mäßig, gut, sehr gut). Es konnten zwei Fälle nicht berücksichtigt werden, da jeweils eine Angabe bei der Zugehörigkeit zu einer Religion sowie zur finanziellen Lage fehlte (n = 188). Nach zwölf Iterationsschritten blieben das Alter, Ängstlichkeit, Depressivität sowie die finanzielle Lage als signifikant unabhängige Einflussgrößen für die Lebensqualität (siehe Tabelle 3.16).

Aus dem Regressionskoeffizienten B wurde ein Wert berechnet, der dem relativen Risiko (RR) entspricht. Der Referenzwert betrug eins. Werte  $> 1$  sind als höhere Chance (= Risiko) zu deuten bzw. gehen Werte  $< 1$  mit geringerem Risiko einher. Zwischen dem Alter und Lebensqualität bestand eine positive Korrelation, d. h. mit zunehmendem Alter wurde die Lebensqualität besser. Generell wird die Lebensqualität hier nicht als kontinuierliche Variable berücksichtigt, sondern die Extremen

Variable	Kategorien	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	RR	95% Konfidenzintervall von RR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	kontinuierlich	0,072	< 0,001	1,074	1,049	1,100
Ängstlichkeit		-0,261	0,001	0,771	0,662	0,897
Depressivität		-0,623	< 0,001	0,536	0,417	0,690
Finanzen	sehr gut	0	0,013	1	Referenz	
	gut	-1,808	0,028	0,164	0,033	0,824
	schlecht	-1,305	0,008	0,271	0,103	0,712

**Tabelle 3.16:** Bessere Lebensqualität vs. schlechtere Lebensqualität (n = 189)

(bessere Lebensqualität > 160 Punkte bzw. schlechtere < 160 Punkte). Damit wächst die Wahrscheinlichkeit für eine hohe Lebensqualität um 1,07-fach mit zunehmendem Alter. Zusätzlich gingen Ängstlichkeit und Depressivität als kontinuierliche Variable ins Modell ein und wurden deshalb insgesamt als reiner Punktwert beurteilt. Für Ängstlichkeit und Depressivität zeigte sich ein negativer Koeffizient bzgl. der Lebensqualität. Damit führten höhere Ängstlichkeits- und Depressivitätswerte zu einer verringerten Lebensqualität. Es lässt sich deutlich erkennen, dass bei Depressivität (RR = 0,536) die Lebensqualität stärker abnimmt als bei Ängstlichkeit (RR = 0,771). Die finanzielle Lage der Patientinnen ist als kategoriale Variable in das Modell eingeflossen. Der Referenzwert 1 steht für „sehr gutes“ monatliches Auskommen mit dem Geld. Die Bewertung erfolgte von „schlecht“ zu „sehr gut“ bzw. von „gut“ zu „sehr gut“. Frauen, welche sehr gut mit dem Geld monatlich auskamen, zeigten eine deutlich bessere Lebensqualität. Wiederum war die Lebensqualität bei Frauen, die schlechter mit ihrem Geld auskamen, geringer. Es lässt sich gut erkennen, dass eine finanziell angespannte Situation einen größeren Einfluss auf Lebensqualität hatte (RR = 0,271). Dennoch sollte hier beachtet werden, dass diese Gruppe eine relativ kleine Fallzahl (n = 18) aufwies und zusätzlich mit einem großen Konfidenzintervall einherging (0,103 bis 0,712).

### 3.2.7 Depressivität, Ängstlichkeit und soziodemographische Faktoren

In den nächsten Abschnitten erfolgte eine univariate Analyse, um Faktoren für Depressivität bzw. Ängstlichkeit zu identifizieren. Für diese Analyse wurden sowohl für die Depressivität als auch die Ängstlichkeit die zwei Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ verwendet. Bei der Untersuchung des Alters wurde neben der genannten Gruppierung auch der reine erreichte Punktwert für Depressivität bzw. Ängstlichkeit berücksichtigt.

Die Depressivität stand univariat in keinem Zusammenhang zum Alter (p = 0,744 (Gruppierung) bzw. ANOVA: p = 0,740 (reiner Punktwert)). Dennoch wurde eher der Trend beobachtet, dass die über 70-Jährigen höhere Depressivitätswerte aufwiesen. Auch der Menopausenstatus hatte keinen Einfluss auf die Depressivität (p = 0,788). Hier erreichten jeweils ca. 12% der postmenopausalen (12,4%) als auch der prämenopausalen (12,1%) Frauen auffällige Depressivitätswerte. Weitere soziodemographische Faktoren wie eine Partnerschaft (p = 0,289), der Schulabschluss (p = 0,613), ein vorhandener Hochschulabschluss (p = 0,576), Berufstätigkeit (p = 0,221) und die Zugehörigkeit zu einer Religion (p = 0,333) standen in keiner Beziehung zur Depressivität. Allein die finanzielle

Situation betrachtend konnten Unterschiede gefunden werden (ANOVA:  $p = 0,016$ ). Frauen mit schlechterer finanzieller Lage zeigten eher auffällige Depressivitätswerte als Frauen mit sehr guter finanzieller Lage.

Anders als bei der Depressivität stand das Alter in Zusammenhang mit Ängstlichkeit. Jüngere Patientinnen ( $< 50$ ) wiesen signifikant höhere Angstwerte auf (ANOVA:  $p = 0,012$  (reiner Punktwert)) und waren damit häufiger auffällig für Ängstlichkeit ( $p = 0,009$  (Gruppierung)). Bezüglich des Menopausenstatus hatten 110 postmenopausale Frauen unauffällige Angstwerte erreicht (71,9%) und bei 43 Studienteilnehmerinnen (28,1%) wurde ein auffälliger Score registriert. Betrachtet man die prämenopausalen Frauen, wiesen 51,4% unauffällige Werte und 48,6% auffällige Scores auf. Prämenopausale Frauen zeigten somit signifikant höhere Angstwerte als postmenopausale Patientinnen ( $p = 0,016$  bzw. exakter Test nach Fisher:  $p = 0,020$ ). Eine Partnerschaft ( $p = 0,882$ ), der Schulabschluss ( $p = 0,164$ ), die Berufstätigkeit ( $p = 0,308$ ), die finanzielle Situation ( $p = 0,078$ ), aber auch die Zugehörigkeit zu einer Religion ( $p = 0,098$ ) standen in keiner Beziehung zur Ängstlichkeit. Allerdings hatte ein vorhandener Hochschulabschluss Einfluss auf die Ängstlichkeit (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,048$ ). Frauen ohne Hochschulabschluss zeigten häufiger auffällige Angstwerte.

### **3.2.8 Depressivität, Ängstlichkeit, Tumorstadium und Behandlungsaspekte**

Neben soziodemographischen Faktoren wurden auch klinische Aspekte untersucht, die in Zusammenhang mit Depressivität oder Ängstlichkeit stehen könnten. Analog dazu wurden wieder jeweils die beiden Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ für Depressivität und Ängstlichkeit herangezogen (siehe Abschnitt 3.1.4).

Klinische Faktoren wie das Tumorstadium ( $p = 0,492$ ), die Art der Brustoperation ( $p = 0,739$ ) aber auch erweiterte Therapien (siehe vier Therapiegruppierungen) ( $p = 0,379$ ) hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf Depressivität. Die Therapielänge der Antihormontherapie (ANOVA:  $p = 0,564$  (reiner Punktwert)) sowie die Wahl zwischen Aromatasehemmer bzw. Tamoxifen (ANOVA:  $p = 0,960$  (reiner Punktwert)) spielten keine Rolle für die Depressivität.

Für die Ängstlichkeit bestand auch kein Zusammenhang zu klinischen Aspekten: Tumorstadium ( $p = 0,856$ ), BET vs Mastektomie ( $p = 0,393$ ) und erweiterte Therapien ( $p = 0,062$ ). Ähnliches gilt für die Therapielänge der Antihormontherapie (ANOVA:  $p = 0,698$  (reiner Punktwert)) und die Medikamentenklasse des Antihormons (ANOVA:  $p = 0,963$  (reiner Punktwert)).

### **3.2.9 Depressivität, Ängstlichkeit und Therapieadhärenz**

Außerdem wurde analysiert, ob Depressivität bzw. Ängstlichkeit in Zusammenhang mit der Therapietreue stehen. Hierbei korrelierten höhere Depressivitätswerte aus dem HADS mit schlechterer Therapieadhärenz (ANOVA:  $p = 0,032$ ). Dies spiegelte sich v. a. in der Vergesslichkeit wieder. Frauen, die ihre Medikamente „selten“ vergaßen, wiesen höherer Depressivitätswerte auf als welche, die

ihre Medikamente „nie“ vergaßen (ANOVA:  $p = 0,045$ ).

Ängstlichkeit stand dagegen in keinem Zusammenhang mit der Therapietreue (ANOVA:  $p = 0,084$ ). Dennoch gaben Frauen mit höheren Angstwerten (ANOVA:  $p = 0,014$ ) bzw. mit höheren Depressivitätswerten (ANOVA:  $p = 0,018$ ) häufiger andere Gründe für die Nichteinnahme ihrer Antihormone an.

### 3.2.10 Multivariate Analysen der Depressivität und Ängstlichkeit

Um Faktoren zu identifizieren, welche Depressivität, Ängstlichkeit positiv oder negativ beeinflussen, erfolgte neben einer univariaten Analyse auch eine multivariate Untersuchung. Univariat zeigten Patientinnen mit einer besseren finanziellen Situation weniger auffällige Depressivitätswerte. Weitere soziodemographische (siehe Abschnitt 3.2.7) bzw. klinische Faktoren (siehe Abschnitt 3.2.8) standen in keinem Zusammenhang zur Depressivität. Allerdings ging eine sehr gute Therapieadhärenz der Patientinnen mit weniger Depressivität einher (ANOVA:  $p = 0,032$ ). Generell erzielten Frauen mit höheren Depressivitätswerten auch eher höhere Werte für Ängstlichkeit.

Für die logistische Regression der Depressivität wurden fast die identischen 15 Faktoren wie bei der multivariaten Analyse der Lebensqualität berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.6), wobei der Faktor Depressivität durch die Lebensqualität-Gesamt (Punktwerte) ersetzt wurde und die Religion durch den Schulabschluss (Haupt- bzw. Volksschulabschluss, Realschulabschluss, Fachhochschulreife und allgemeine Hochschulreife) ausgetauscht wurde.

Es konnte ein Fall nicht berücksichtigt werden, da eine Angabe zur finanziellen Lage fehlte ( $n = 189$ ). Aufgrund der relativ kleinen Gruppe mit auffälligen Depressivitätswerten ( $n = 23$ ) sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse mit Vorsicht zu betrachten. Nach 11 Iterationsschritten ( $n = 189$ ) blieben als signifikante multivariate Einflussgrößen Lebensqualität und Ängstlichkeit (siehe Tabelle 3.17). Im Modell verblieben außerdem die unabhängigen Faktoren Alter ( $p = 0,074$ ) die Tumorstadien und Gruppierungen der Therapie im Gesamten, welche jedoch keinen signifikanten Einfluss hatten. Eine Ausnahme stellten die Untergruppen Tumorstadium I sowie die Therapie im Gesamten III dar, die zwar einzeln betrachtet signifikant waren, aber im Zusammenhang mit den zugehörigen Gruppen (Tumorstadium und Therapie im Gesamten) keinen Einfluss auf Depressivität hatten. Frauen mit höherer Ängstlichkeit hatten ein 1,2-faches Risiko für den Faktor Depressivität.

Für die multivariate Analyse der Depressivität wurde außerdem mit einem weiteren Modell gerechnet, das die Teilscores des FACT-Gesamt einkalkulierte. Für diese Analyse wurden folgende 15 Faktoren berücksichtigt ( $n = 190$ ): PWB, SWB, EWB, FWB, FBZ, Fatigue, Menopausenstatus, Operation, Medikamente, Partnerschaft, Schulabschluss, Hochschulabschluss, Alter, Tumorstadium, und Therapieadhärenz. Nach 13 Iterationsschritten wurden die Teilscores FWB und Fatigue sowie das Alter als signifikant unabhängige Einflussgrößen für die Depressivität identifiziert (siehe Tabelle 3.18). Anders als bei der univariaten Untersuchung spielte im multivariaten Modell das Alter eine Rolle. Hierbei schienen besonders ältere Frauen höhere Depressivitätswerte aufzuweisen (multivariat:  $p < 0,001$ ).

Variable	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	RR	95% Konfidenzintervall von RR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
<b>FACT-Gesamt</b>	-0,063	< 0,001	0,939	0,915	0,963
<b>Alter</b>	0,050	0,074	1,051	0,995	1,111
<b>Ängstlichkeit</b>	0,171	0,032	1,187	1,015	1,388
<b>Therapie-Gesamt 0</b>	0	0,066	1	Referenz	
<b>Therapie-Gesamt I</b>	0,040	0,978	1,041	0,062	17,514
<b>Therapie-Gesamt II</b>	-0,645	0,391	0,525	0,120	2,291
<b>Therapie-Gesamt III</b>	2,415	0,023	11,189	1,394	89,814
<b>Tumorstadium neo</b>	0	0,070	1	Referenz	
<b>Tumorstadium I</b>	2,669	0,033	14,432	1,237	168,431
<b>Tumorstadium II/III</b>	1,557	0,198	4,744	0,443	50,792

**Tabelle 3.17:** Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Depressivität (n = 189)(1)

Variable	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	RR	95% Konfidenzintervall von RR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
<b>Alter</b>	0,074	< 0,001	1,077	1,037	1,119
<b>FWB</b>	-0,206	0,003	0,814	0,709	0,934
<b>Fatigue</b>	-0,077	0,004	0,926	0,879	0,976

**Tabelle 3.18:** Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Depressivität (n = 190)(2)

Für die Ängstlichkeit gab es univariat Zusammenhänge mit einem jüngeren Patientinnenalter (< 50), Prämenopause und Hochschulabschluss (siehe Abschnitt 3.2.7). Andere soziodemographische sowie klinische Aspekte spielten auch bei der Ängstlichkeit keine Rolle (siehe Abschnitt 3.2.8).

Zur Identifizierung unabhängiger Variablen der Ängstlichkeit erfolgte eine logistische Regression, wobei die gleichen Faktoren wie für die erste multivariate Analyse der Depressivität miteinbezogen wurden. Der Faktor Ängstlichkeit wurde folglich in diesem Modell durch die Depressivität ersetzt. Nach 12 Iterationsschritten (n = 189) blieben Lebensqualität, Menopausenstatus sowie Depressivität als signifikant unabhängige Faktoren (siehe Tabelle 3.19). Die Therapie (Gesamt) blieb zwar im Modell, hatte aber im Ganzen mit Ausnahme von Therapie (Gesamt) II (p = 0,008) keinen signifikanten Einfluss auf die Ängstlichkeit.

Höhere Depressivitätswerte gingen mit einem 1,5-fachen Risiko für erhöhte Ängstlichkeit einher. Patientinnen vor der Menopause hatten sogar ein 3,6-faches Risiko für den Faktor Angst. Außerdem verringerte ein höherer Gesamtwert für die Lebensqualität das Auftreten von Ängstlichkeit.

Zudem wurde ein weiteres Modell gerechnet, bei welchem die Teilscores des FACT-Gesamt berücksichtigt wurden (n = 190). Dabei wurden die identischen Faktoren untersucht wie im zweiten multivariaten Modell bei der Depressivität. Nach zehn Iterationsschritten blieben Alter, Menopausenstatus (Prämenopause), Therapieadhärenz (I: sehr gut, II: gut und III: mäßig) sowie die Teilscores PWB, EWB und Fatigue als unabhängige Einflussgrößen für die Ängstlichkeit (siehe Tabelle 3.20). Mit Ausnahme der Therapieadhärenz waren die anderen Faktoren signifikant un-

Variable	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	RR	95% Konfidenzintervall von RR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
<b>FACT-Gesamt</b>	-0,013	< 0,001	0,987	0,982	0,992
<b>Menopausenstatus</b>	1,285	0,008	3,615	1,405	9,301
<b>Therapie-Gesamt 0</b>	0	0,051	1	Referenz	
<b>Therapie-Gesamt I</b>	-0,481	0,494	0,618	0,156	2,453
<b>Therapie-Gesamt II</b>	-1,249	0,008	0,287	0,114	0,720
<b>Therapie-Gesamt III</b>	-1,233	0,106	0,291	0,065	1,300
<b>Depressivität</b>	0,418	< 0,001	1,519	1,318	1,751

**Tabelle 3.19:** Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Ängstlichkeit (n = 189)(1)

abhängig. Auffallend sind die positiven Regressionskoeffizienten für das Alter und das PWB. Aufgrund dieser konträren Ergebnisse der univariaten Analysen im Vergleich zu den multivariaten wurde zusätzlich der Korrelationskoeffizient nach Pearson gebildet. Diese Untersuchungen zeigten sowohl für das Alter (Korrelation: -0,214) als auch für das PWB (Korrelation: -0,500 (siehe 3.15)) negative Korrelationen zur Ängstlichkeit.

Variable	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	RR	95% Konfidenzintervall von RR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
<b>Alter</b>	0,059	0,001	1,060	1,023	1,099
<b>Menopausenstatus</b>	1,867	0,001	6,467	2,214	18,890
<b>Therapieadhärenz I</b>	0	0,095	1	Referenz	
<b>Therapieadhärenz II</b>	-0,607	0,204	0,545	0,214	1,392
<b>Therapieadhärenz III</b>	0,459	0,341	1,582	0,615	4,070
<b>PWB</b>	0,184	0,013	1,202	1,040	1,390
<b>EWB</b>	-0,280	< 0,001	0,756	0,666	0,858
<b>Fatigue</b>	-0,096	0,002	0,908	0,854	0,966

**Tabelle 3.20:** Ergebnis der multivariaten logistischen Regression für Ängstlichkeit (n = 190)(2)

### 3.2.11 Therapieadhärenz, soziodemographische Faktoren, Tumorstadium und Behandlungsaspekte

Wie für die Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit erfolgte auch für die Therapieadhärenz eine univariate Analyse. Aufgrund des nicht validierten Fragebogens der Therapietreue wurde auf eine logistische Regression verzichtet.

Für das Alter zeigten sich Unterschiede in der Therapieadhärenz. Mit zunehmendem Alter der Frauen stieg die Anzahl an eingenommenen Arzneimitteln an ( $p < 0,001$ ). Bei Zunahme der Medikamentenanzahl (bis 2 Punkte für die Therapieadhärenz) im höheren Alter wurde v. a. bei den über 70-Jährigen eine Abnahme der Werte für sehr gute Therapieadhärenz ( $p = 0,031$ ) beobachtet. Grundsätzlich waren die Studienteilnehmerinnen mit sehr gutem Therapieverhalten um 2,5 Jahre jünger (im Mittel: 57,5 Jahre) als Frauen mit guter oder mäßiger Therapietreue (60,0 bzw. 60,7

Jahre).

Eine vorhandene Partnerschaft hatte einen positiven Einfluss auf die Therapietreue. Hierbei nahmen v. a. Frauen in einer Partnerschaft ihre Medikamente zu einer bestimmten Uhrzeit ein (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,005$ ).

Die finanzielle Lage ( $p = 0,420$ ), Zugehörigkeit zu einer Religion ( $p = 0,389$ ), aber auch Berufstätigkeit ( $p = 0,199$ ) konnten in keinen Zusammenhang mit dem Therapieverhalten gebracht werden. Allerdings war der Bildungsstatus von Bedeutung. Hierbei ging ein höherer Schulabschluss eher mit sehr guter Therapieadhärenz einher ( $p = 0,018$ ) (siehe Abbildung 3.9).

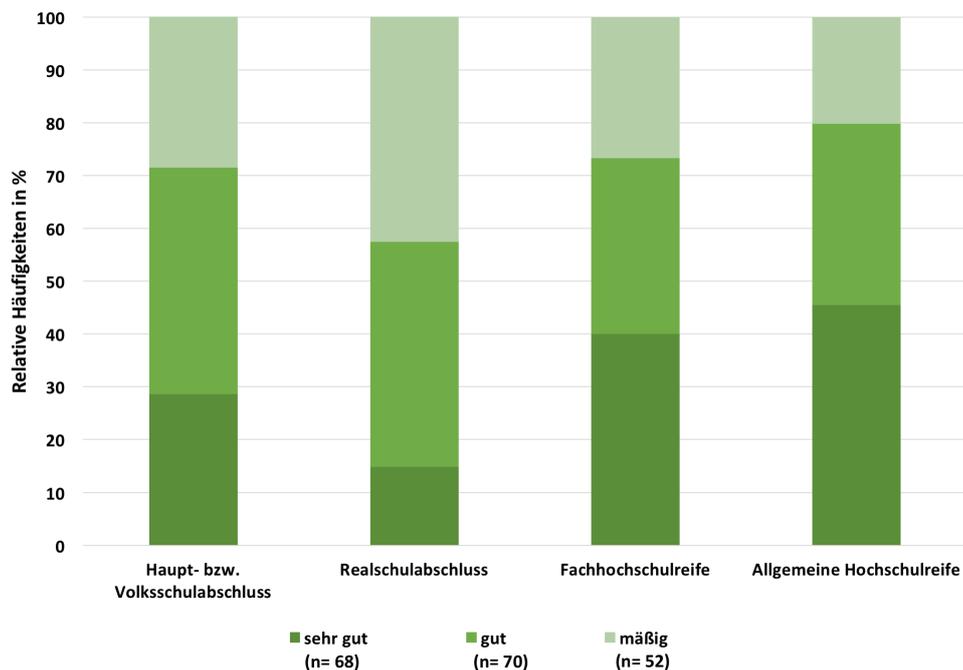


Abbildung 3.9: Schulabschluss und Therapieadhärenz

Zudem konnten Unterschiede bzgl. der Therapiedauer gefunden werden. Tendenziell konnte beobachtet werden, dass mit zunehmender Therapiedauer eher die Medikamente vergessen wurden als zu Beginn der Therapie (ANOVA:  $p = 0,031$ ). Folglich scheint eine abnehmende Therapietreue in Zunahme der Therapiedauer zu resultieren. Die Therapiewahl zwischen Tamoxifen oder Aromatasehemmern, aber auch ein Therapiewechsel hatte keinen Einfluss auf die Therapieadhärenz ( $p = 0,355$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden für das Tumorstadium verzeichnet ( $p = 0,299$ ).

# Kapitel 4

## Diskussion

In diesem Kapitel werden zuerst die Ergebnisse diskutiert und wichtige Limitationen dieser Studie herausgearbeitet. Im Anschluss werden mögliche Implikationen für die klinische Praxis dargestellt.

### 4.1 Besonderheiten der Stichprobe

Diese Studienpopulation wies einige soziodemographische Besonderheiten auf, welche sich von anderen Studien unterscheiden. Des Weiteren werden wichtige tumor- und behandlungsspezifische Daten der Patientinnen diskutiert.

Das mittlere Erkrankungsalter von Brustkrebs in Deutschland weicht relativ stark von der zu untersuchenden Patientinnengruppe ab. Die Frauen dieser Studie erkrankten durchschnittlich im Alter von 56,0 Jahren und lagen damit deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter von 64,3 Jahren [2, 4].

Ein weiteres Merkmal der Kohorte war der außergewöhnlich hohe Bildungsstand. Bezogen auf die deutsche Normalbevölkerung liegt die Rate der Hochschulreife bei 31,9%, die für eine Berufsausbildung bei 47,5% und die für einen Hochschulabschluss bei 17,6% [107]. Unter den Studienteilnehmerinnen hatten 49,2% einen Hochschulabschluss. Demgegenüber hatten 7,4% der Frauen einen Haupt- bzw. Volksschulabschluss, diese Frauen waren zudem signifikant älter als Frauen mit anderen Abschlüssen ( $p < 0,001$ ). Allgemein lässt sich in Deutschland die Tendenz beobachten, dass Abitur- bzw. auch Studienabschlüsse zunehmen [108]. Diese Beobachtung spiegelt sich auch in der Studienpopulation wieder, jüngere Patientinnen hatten einen größeren Anteil an höheren Bildungsabschlüssen als ältere. Möglicherweise lässt sich der hohe Bildungsstatus der Frauen mit dem Einzugsgebiet der Praxis erklären. Sie hat ihren Standort in einem der wohlhabendsten Bezirke Berlins [109]. Prinzipiell können die Patientinnen persönlich entscheiden, wo sie sich behandeln bzw. betreuen lassen möchten.

Allgemein wurden nur Frauen mit frühem Mammakarzinom in die Befragung eingeschlossen. Unter diesen Tumoren gab es nur wenige lokal fortgeschrittene Stadien, was für die Patientinnen mit einer besseren Prognose einhergeht. Außerdem wurden einige Patientinnen neoadjuvant therapiert. Diese Frauen waren signifikant jünger als die anderen ( $p = 0,003$ ). Generell lassen sich v. a. bei jüngeren Frauen ( $< 40$  Jahre) vermehrt aggressivere Tumoren beobachten [110] bzw. welche, die stark HER2-überexprimiert sind und zudem prognostisch ungünstiger sind [7, 111]. Darüber hinaus werden diesen Patientinnen häufiger intensivere Therapiemaßnahmen zugemutet (z. B. Chemotherapien).

Frauen in der Studie nahmen überwiegend Tamoxifen ein (76,3%) und nur 23,7% der Patientinnen bekamen Aromatasehemmer verschrieben. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Antihormontherapie lag bei 2,8 Jahren, wobei die Therapiewechslers (von Tamoxifen auf Aromatasehemmer oder vice versa sowie GnRH-Analoga) im Mittel deutlich länger (seit 5,2 Jahren) behandelt wurden. Die mittlere Therapielänge lag für Aromatasehemmer (2,2 Jahren) bzw. für Tamoxifen (2,5 Jahren) alleine deutlich unter denen der Therapiewechslers. Dies ist eine Konsequenz aus den Behandlungsempfehlungen, die häufig einen Wechsel der antihormonellen Medikation beinhalten. Viele dieser Frauen begannen ihre Antihormontherapie z. B. mit Tamoxifen und stiegen nach 3-5 Jahren auf einen Aromatasehemmer um.

## **4.2 Interpretation der Ergebnisse der HADS und der Therapieadhärenz**

Im HADS-A (Ängstlichkeit) lag die Durchschnittspunktzahl bei 6,1. Hier wiesen 32,1% der Patientinnen höhere Angstwerte auf. Der Durchschnittsscore für den HADS-D (Depressivität) von 3,3 Punkten lag deutlich unter dem für Ängstlichkeit. Insgesamt wiesen nur 12,1% der Studienteilnehmerinnen erhöhte Depressivitätswerte auf. In einigen Studien lag die Prävalenzrate für Angst und Depressionen bei Brustkrebspatientinnen im ersten Jahr nach Diagnosestellung bei 50% und 15% im fünften Jahr [72, 74, 75]. Die Zahlen korrelieren in Annäherung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Dennoch wurden nur Hinweise für Depressivität gefunden, nicht aber für eine gesicherte Depression. Grundsätzlich sollten den Patientinnen bei erhöhtem Leidensdruck durch Ängste und Depressivität eine weitere Abklärung und ggf. Interventionsmaßnahmen angeboten werden (siehe 4.16).

## **4.3 Interpretation der Ergebnisse der Therapieadhärenz**

Ein Schwerpunkt dieser Studie lag in der Evaluierung der Therapieadhärenz bzgl. einer antihormonellen Therapie. 86,5% der Frauen haben feste Uhrzeiten zur Substitution ihrer Antihormone, was als geregelter Tagesablauf interpretiert werden kann. Fast die Hälfte der befragten Patientinnen vergisst „nie“ die Tabletten einzunehmen, wobei der andere Teil „selten“ die Einnahme der Medikamente vergisst. Eine Ausnahme bildete eine Teilnehmerin, die wohl „immer“ ihre Medikamente vergisst. Mit dieser sollte ggf. erneut Rücksprache gehalten und das Therapieverhalten evaluiert werden. Einer der Hauptgründe für die Nichteinnahme stellte mit Abstand am häufigsten die Vergesslichkeit dar (n = 71). Diese kann prinzipiell durch einige Interventionen reduziert werden. Um an eine Arzneimitteleinnahme zu erinnern bzw. die Einbeziehung der Medikamente in den Alltag zu erleichtern, können verschiedene Hilfsmittel herangezogen werden [25, 29, 30]. Hierbei können z. B. Handywecker an die Einnahme der Medikamente erinnern. Aber auch Dosetten können sich als hilfreich erweisen und die Patientinnen dabei unterstützen. In diesem Kontext wird es in der Zukunft auch immer mehr digitale Angebote geben z. B. Gesundheits-Apps, die u. a. an die Einnahme der Medikamente erinnern und die Patientinnen umfangreich über ihre Erkrankung informieren.

Neben der Erinnerung an die Medikamenteneinnahme sollte die Handhabung der Arzneimittel so einfach wie möglich sein [25] bzw. mittels Patientinnenschulungen erleichtert werden. Das wäre z. B. wichtig bei Medikamenten, die nicht oral eingenommen werden. In diesem Zusammenhang sind GnRH-Analoga zu nennen, die nasal oder subkutan verabreicht werden.

Für andere Studienteilnehmerinnen schien die Einnahme der Medikamente im Alltag schwierig zu sein. Feste Tagesstrukturen sowie die Einbeziehung von Hilfsmitteln bieten womöglich auch für diese Gruppe Ansatzpunkte zur Verbesserung der Therapieadhärenz. Diese Punkte sollten im ärztlichen Gespräch im Rahmen der Nachsorge thematisiert werden.

Ein weiterer Grund für die Nichteinnahme stellte Stress dar. Hierfür stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, die eine Stressreduktion bzgl. der Erkrankung und darüber hinaus bewirken können, um damit auch eine Verbesserung der Therapietreue zu erzielen. Einen Ansatz stellen Entspannungstechniken wie autogenes Training und progressive Muskelentspannung, aber auch Verfahren der gelenkten Imagination dar, die den Patientinnen strategisch helfen, Stresssituationen besser zu bewältigen [3]. Künstlerische Therapien wie Mal-, Musik-, Tanz- und Bewegungstherapie [3] können ebenfalls eine Stressreduktion bewirken. Zudem kann sich soziale Unterstützung positiv auf Stresssituationen auswirken [94].

Neben Stress litten nur wenige Frauen unter vorhandenen Nebenwirkungen, welche die Einnahme der Antihormone negativ beeinflussten. Demgegenüber stellten Nebenwirkungen in vielen anderen Studien einen Hauptgrund für die Non-Adhärenz der antihormonellen Therapie dar [32, 33]. Gründe für die Unterschiede könnten z. B. eine gute Aufklärung über das Nebenwirkungsprofil der Antihormone sein, die persönliche Einstellung der Patientinnen trotz Nebenwirkungen den Vorteil in der Therapie zu sehen, aber auch bereits unternommene Behandlungen der auftretenden Nebenwirkungen durch eine antihormonelle Therapie.

Interessant war, dass keine Patientin an der Wirksamkeit der Medikamente zweifelte. Möglicherweise lässt sich dies damit begründen, dass die Patientinnen eine besonders gute Aufklärung bzgl. ihrer Antihormontherapie erhielten. Einigen Studienteilnehmerinnen fehlte es manchmal an Motivation ihre Medikamente zu substituieren. Wichtig ist es, die Patientin über die Wirkungsweise, Dosierung und Einnahmezeit der Antihormone ausführlich zu informieren, über mögliche auftretende Nebenwirkungen und besonders über den Nutzen der Therapie aufzuklären. Bedeutend ist zudem, die Frau aktiv am Entscheidungsprozess der Therapie mitwirken zu lassen. Denn letztendlich liegt die Essenz zu einer verlässlichen Adhärenz in der Interaktion zwischen Patientin und Therapeut. Darüber hinaus können sich Patientinnenschulungen förderlich auf das Therapieverhalten der Patientinnen auswirken [26]. Insgesamt sollte nicht nur der behandelnde Arzt, sondern auch Apotheker, Pflegepersonal und die Familie in das Behandlungskonzept mit eingebunden werden [25]. Zudem wurde beobachtet, dass sich Interventionen wie z. B. Selbsthilfegruppen, die zum einen sozial unterstützend sind und zum anderen mögliche Tipps im Umgang mit der Erkrankung geben, positiv auf die Therapietreue der Patientinnen auswirken können [26].

Generell wurde für die zu untersuchende Studienpopulation eine recht gute Therapieadhärenz ermittelt, wobei mittels in dieser Studie erstelltem Score 35,8% ein sehr gutes, 36,8% der Patientinnen

ein gutes und 27,4% ein mäßiges Therapieverhalten zeigten. Allerdings wurde die Therapietreue nur indirekt gemessen und Fragen diesbezüglich von den Patientinnen womöglich aufgrund ärztlicher Erwartungen im Sinne der sozialen Erwünschtheit beantwortet. Möglicherweise wird die Adhärenz der Medikamenteneinnahme daher überschätzt. Dennoch ist die untersuchte Kohortengruppe als relativ verlässlich einzuordnen, da diese auch regelmäßig ihre Nachsorgetermine in Anspruch nimmt. Dementsprechend werden auch die Rezepte für die Antihormone in angemessenem Zeitabstand von den Patientinnen abgeholt, was eher eine bessere Therapieadhärenz erwarten lässt.

#### **4.4 Lebensqualität und Einfluss des Alters (inkl. Menopausenstatus) und der Vergleich mit gesunden Frauen**

Der Menopausenstatus hatte in dieser Studie Einfluss auf die Lebensqualität. Hierbei zeigten sich Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Frauen. Prämenopausale Patientinnen hatten signifikant schlechtere Werte in Bezug auf Fatigue (ANOVA:  $p = 0,022$ ). Durch den bestehenden Zusammenhang zwischen Menopause und Alter zeigten sich auch hier Unterschiede im Fatigue Score, wobei vermehrt jüngere Frauen betroffen waren (ANOVA:  $p = 0,006$ ). Andere Studien machten ähnliche Beobachtungen, wobei Fatigue vermehrt bei jüngeren Patientinnen und höherem Bildungsstand auftrat [65, 71]. In diesem Kollektiv spielte der Bildungsstatus jedoch keine Rolle. In der zu untersuchenden Kohorte erreichten jüngere Frauen ( $< 50$  Jahre) auch niedrigere Punktzahlen im körperlichen Wohlbefinden (PWB), in der Funktionsfähigkeit (FWB) sowie im brustkrebspezifischen Teil (FBZ). Wenzel et al. kamen zu vergleichbaren Erkenntnissen im FBZ, wobei jüngere Frauen auch emotional belasteter waren [89]. Für die Beobachtung, warum junge Frauen häufiger unter Fatigue leiden und schlechtere Werte im PWB, FWB und FBZ erreichten, kommen mehrere Ursachen in Betracht. Grundsätzlich werden junge Frauen zu einem Zeitpunkt im Leben mit der Diagnose Krebs konfrontiert, in welchem sie sich im Zustand „bester Gesundheit“ [112] bzw. auf dem „höchsten Energielevel“ befinden. Durch plötzlich auftretende Belastungen macht sich ein Energieverlust intensiver bei Jüngeren bemerkbar als bei Älteren. Dies wird für junge Frauen umso deutlicher, wenn sie ihr eigenes Energieniveau mit der Zeit vor der Krebsdiagnose und mit Menschen in ihrem Alter vergleichen. Im Gegensatz dazu wurden die älteren Studienteilnehmerinnen möglicherweise bereits mit einer anderen chronischen Erkrankung konfrontiert bzw. konnten durch persönliche Erfahrungen günstige Bewältigungsstrategien entwickeln. Mit Hilfe Letzterer werden Auswirkungen einer Krebsdiagnose und -behandlung womöglich besser von älteren Frauen verkraftet, was sich auch in geringeren brustkrebspezifischen Beschwerden widerspiegeln kann [112]. Darüber hinaus erhalten viele jüngere Frauen oft intensivere Behandlungen als ältere [89, 112, 113], es wird ihnen zugemutet, mögliche Nebenwirkungen sowie Belastungen auf den Körper besser zu verkraften bzw. haben sie weniger Komorbiditäten [89, 113]. Daraus können therapeutisch bedingt v. a. körperliche bzw. brustkrebspezifische Beschwerden sowie Einbußen in der Funktionsfähigkeit in Kombination mit Fatigue resultieren. Ferner können erniedrigte Östrogenspiegel durch Antiöstrogene bei jüngeren Patientinnen vermehrt Fatigue hervorrufen [112], anders als bei älteren Frauen, die bereits das Klimakterium abgeschlossen haben.

Unter der Berücksichtigung des Alters für die Gesamtlebensqualität lässt sich in dieser Studie ein Trend erkennen, bei welchem die Lebensqualität mit höherem Alter bis zum 69. Lebensjahr steigt und dann wieder leicht abnimmt. Als möglicher Erklärungsansatz können im höheren Alter noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Denkbar wären z. B. neu auftretende Komorbiditäten bzw. dadurch bedingte körperliche Einschränkungen [89, 113], aber auch kritische Lebensereignisse wie z. B. Partnerverlust.

Für den Vergleich der Lebensqualität wurden aufgrund der fehlenden FACT Referenzwerte der deutschen Durchschnittsbevölkerung die vorhandenen Werte des EORTC-QLQ-C30 von 2012 herangezogen. Mittels Rasch-Modell haben Holzner et al. eine Umrechnung der Kategorien PWB, EWB und FWB des FACT in die entsprechenden Teilscores des EORTC-QLQ-C30 entwickelt. Der SWB konnte nicht berücksichtigt werden, da sich die sozialen Aspekte der Fragebögen zu stark voneinander unterscheiden [103]. Demnach wurden nur die Kategorien PWB, EWB und FWB der Patientinnen mit der deutschen Bevölkerung verglichen.

Beim körperlichen Wohlbefinden ist eine Abnahme der Prozentzahl mit zunehmendem Alter in der Normalbevölkerung zu beobachten. Im Vergleich zu den untersuchten Studienteilnehmerinnen stiegen die Werte des PWB im Alter (bis 69 Jahre) an. Insbesondere wichen die Prozentwerte für die Patientinnengruppe der unter 50-Jährigen am stärksten von denen der Allgemeinbevölkerung ab. Damit scheint eine Krebserkrankung einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität im körperlichen Wohlbefinden bei jüngeren Patientinnen zu haben als bei älteren. Hinsichtlich des emotionalen Wohlbefindens waren alle Werte der Brustkrebspatientinnen unabhängig vom Alter immer leicht unter denen der weiblichen Durchschnittspopulation. In der Funktionsfähigkeit lagen nur die Ergebnisse der Studiengruppe der unter 50-Jährigen unter denen der Allgemeinbevölkerung. Für alle anderen Gruppen waren die Prozentwerte für die erkrankten Frauen sogar höher. Bei der Gegenüberstellung der erreichten Durchschnittswerte befanden sich diese in allen Kategorien in ähnlichen Bereichen. Generell lagen die Werte für das körperliche sowie emotionale Wohlbefinden der Brustkrebspatientinnen leicht unter denen der Normalbevölkerung. Nur in der Funktionsfähigkeit waren bessere Ergebnisse der erkrankten Frauen zu verzeichnen. Prinzipiell ist die Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen ähnlich hoch wie die der deutschen Allgemeinbevölkerung. Viele Studien konnten ähnliche Beobachtungen machen. Dabei kamen sie zu der Erkenntnis, dass die Schwere einer Erkrankung (objektiv) nicht unmittelbar mit der Höhe der Lebensqualität (subjektiv) korreliert [46, 47]. Dies ist für Außenstehende nicht sofort nachvollziehbar. Es wird vielmehr erwartet, dass negative Lebensumstände einen ungünstigen Einfluss auf die innere Stimmung haben. Offensichtlich trifft dies jedoch nicht zu, wobei dieses Phänomen mittels Zufriedenheitsparadox erklärt werden kann. Dabei bewerten Betroffene ihre Lebens- und Gesundheitssituation besser als von Dritten erwartet wird [46].

Zudem spielen verschiedene Anpassungsmechanismen eine Rolle, die es den Frauen ermöglichen, sich besser mit der Erkrankung zu arrangieren. Auch für die zu untersuchende Studienpopulation kann womöglich eine Assimilation individueller Wertvorstellungen, Ziele aber auch Prioritäten an den momentanen Gesundheitszustand erfolgt sein. Dieser Response Shift kann trotz ungünstigem Krankheitsstatus ein hohes Maß an Lebenszufriedenheit aufrechterhalten [46]. Dazu zählt auch die Fähigkeit, aus negativen Erlebnissen einen positiven Nutzen zu ziehen. Herschbach et al. untersuch-

ten 385 Brustkrebspatientinnen in der Rehabilitation, wobei mehr als die Hälfte einen produktiven Sinn in ihrer Erkrankung sahen [114]. Insbesondere berichteten die Frauen davon, dass sie „intensiver, bewusster leben“, „eine bessere Beziehung zum Partner haben“ bzw. „mehr Verständnis für andere entwickelt haben“.

Darüber hinaus sind auch soziale Vergleiche bedeutend für die eigene Lebensqualität, welche mehr oder weniger bewusst erfolgen. Je mehr der subjektiv wahrgenommene Ist-Zustand dem Soll-Zustand entspricht, desto zufriedener ist demnach eine Person. Für den Vergleich können zeitliche Aspekte wie Vergangenheit und Gegenwart, aber auch andere Menschen als Maßstab herangezogen werden. Der Vergleich mit der eigenen Vergangenheit basiert v. a. auf vorausgegangenen Erfahrungen, an welche man sich gewöhnt bzw. angepasst hat. Mit Hilfe dieser Erfahrungen werden Prinzipien und Erwartungen, nach denen Individuen ihre Ereignisse oder Situation bewerten, aufgestellt [115]. Neben dem vertikalen Vergleich spielt auch der horizontale Vergleich eine Rolle. Dieser wird in Aufwärts- und Abwärtsvergleiche differenziert, wobei dafür relevante Menschen, denen es besser bzw. schlechter geht in Relation mit einem selbst gesetzt werden. Prinzipiell wird davon ausgegangen, dass glücklichere Personen dazu neigen, Abwärtsvergleiche anzustellen. Demgegenüber vergleichen sich Pessimisten aber auch Depressive eher aufwärts mit anderen Personen [46]. Krebspatientinnen scheint es z. B. zu helfen, sich mit anderen Patientinnen zu vergleichen, denen es noch schlechter geht als ihnen selbst im Sinne einer Bewältigungsstrategie [114].

Generell fühlen sich Menschen zufrieden, wenn sie Veränderungen zum Guten wahrnehmen. In der Regel hält dieser Zustand der Zufriedenheit nur für einen Moment lang an. Bei Veränderungen zum Positiven steigen zugleich sowohl die Ansprüche als auch die Erwartungen wieder. Im Kontrast dazu können sich Menschen, wie beschrieben, erfolgreich an negative Lebensereignisse anpassen. Diese Erkenntnisse sind von großer Bedeutung für das Verständnis der zu behandelnden Patientinnen. Demnach gibt es einen stetigen Wandel der empfundenen Diskrepanz zwischen Erwartung und tatsächlicher Erfahrung bezüglich der persönlichen Gesundheit und Therapie [116]. Im Arzt-Patientinnen-Gespräch kann die Erwartung der Patientin an die Therapie erfragt werden und auf ein realistisches Maß gesetzt werden. Folglich kann daraus womöglich eine bessere Lebensqualität resultieren.

## 4.5 Lebensqualität und Einfluss soziodemographischer Faktoren

Zunächst werden die Ergebnisse zur Zufriedenheit der Sexualität (GS7) des sozialen Wohlbefindens genauer diskutiert. Bei dieser Frage machten 51 Frauen keine Angaben. Dies galt vor allem für die Gruppe der über 70-Jährigen. Vermutlich geht diese Gruppe anders mit dem Thema Sexualität um als jüngere Frauen. Hierbei spielt womöglich auch die Art und Weise, wie diese Frauen aufgewachsen bzw. erzogen worden sind, eine Rolle. Sexualität war eher tabuisiert [117]. Ein anderer Punkt könnte die schambehaftete Unzufriedenheit im Sexualleben darstellen, wobei die Frauen ihre sexuellen Bedürfnissen nicht erfüllen können. Grundsätzlich haben auch Frauen im höheren Alter ein sexuelles Verlangen [118].

Insgesamt haben 139 Patientinnen GS7 beantwortet. Davon waren 15,1% der Frauen überhaupt nicht mit ihrem Sexualleben zufrieden, 11,5% ein wenig, 23,0% mäßig, 29,5% ziemlich und 20,9%

sehr. Damit zeigten ungefähr die Hälfte der Frauen eine hohe Zufriedenheit bzw. die andere eine schlechtere Zufriedenheit ihrer Sexualität. Generell sollten v. a. ältere Frauen (siehe Gründe oben) im Arzt-Patientinnen-Gespräch ermutigt werden, über sexuelle Themen zu sprechen. Der Bedarf nach solchen Gesprächen scheint auf Seiten der Frauen vorhanden zu sein. Einer Studie nach wünschen sich 44,7% der Frauen routinemäßig nach sexuellen Problemen von ihren Ärzten gefragt zu werden, wobei nur 12,7% dies wirklich erlebt haben [119]. Mittels dieser intimen Gespräche lassen sich womöglich einige sexuell-behaftete Probleme der Brustkrebspatientinnen beheben, die die Zufriedenheit mit der Sexualität als einen Teil der Lebensqualität verbessern könnten. Davon könnten insbesondere die älteren Patientinnen, aber auch die Frauen, welche weniger mit ihrer Sexualität zufrieden sind, profitieren.

Eine vorhandene Partnerschaft und Kinder hatten in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf die Lebensqualität. Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich Frauen mit sehr guter sozialer Unterstützung durch die Familie bzw. Freunde (GS2 bzw. GS3 des SWB) von jenen Frauen unterscheiden, die weniger stark unterstützt werden. Grundsätzlich erreichten Patientinnen mit sehr guter sozialer Unterstützung durch Freunde (GS3) in jeder Kategorie der Lebensqualität signifikant bessere Werte als die anderen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für Frauen mit sehr guter Unterstützung durch die Familie (GS2), wobei es nur im brustkrebspezifischen Teil (FBZ) keine signifikanten Unterschiede gab. Im Endeffekt kann soziale Unterstützung positive Auswirkungen auf die Krankheitsverarbeitung haben [3, 94] und ist nach wie vor ein wichtiger Aspekt der Lebensqualität. Andere Studien konnten ebenfalls nachweisen, dass sehr guter sozialer Support mit positiven Effekten auf die körperliche, emotionale sowie soziale Funktion einhergehen bzw. die Lebensqualität positiv beeinflussen kann [94, 95].

Bezüglich der Berufstätigkeit erreichten arbeitende Frauen niedrigere Werte im brustkrebspezifischen Abschnitt des FACIT ( $p = 0,05$ ). Womöglich können beruflicher Stress, das Verfolgen der Karriere [24, 62, 89] aber auch Existenzängste [72] brustkrebspezifische Symptome verstärken. Des Weiteren sind berufstätige Frauen einfach jünger und erhalten wie bereits beschrieben u. a. oft intensivere Behandlungen als ältere [89, 112, 113].

Die Zugehörigkeit zu einer Religion wirkte sich positiv auf die Lebensqualität aus (FACT-Gesamt: ANOVA:  $p = 0,036$ ). Religiöse Frauen erreichten bessere Werte im körperlichen Wohlbefinden (PWB: ANOVA:  $p = 0,006$ ), in der Funktionsfähigkeit (FWB: ANOVA  $p = 0,024$ ) sowie im Fatigue (ANOVA:  $p = 0,033$ ). Andere Studien sahen Zusammenhänge zwischen Spiritualität und dem körperlichen sowie psychischen Wohlbefinden [70, 120, 121]. Zudem kann sich die Zugehörigkeit zu einer Religion bzw. der innere Glauben als wirksame Ressource im Umgang mit einer Krebserkrankung erweisen [120] und dazu beitragen, die Krankheit besser zu verarbeiten [122].

Interessant war zudem der beobachtete große Einfluss der finanziellen Situation der Patientinnen auf ihre Lebensqualität. Eine bessere finanzielle Lage der Frauen spiegelte sich in erhöhten Werten in jedem Teilbereich des FACT (Ausnahme im EWB) für die Lebensqualität wieder. Eine gute finanzielle Situation gibt den Frauen womöglich eine gewisse Sicherheit und beruhigt. Darüber hinaus können sich diese Frauen vielleicht auch mehr Entlastung leisten. Folglich resultiert subjektiv eine bessere Lebensqualität, wobei mögliche Sorgen als weniger stark wahrgenommen werden. Um

diese Vermutungen zu bestätigen, müsste dieses Ergebnis jedoch nochmals genauer untersucht werden.

## 4.6 Lebensqualität und Einfluss des Tumorstadiums und von Behandlungsaspekten

Bei der Untersuchung des Einflusses des Tumorstadiums auf die Lebensqualität konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Allerdings wurden wie bereits beschrieben nur Frauen mit frühem Mammakarzinom in dieser Studie befragt. Möglicherweise wären unter Einbeziehung von Studienteilnehmerinnen mit metastasiertem Mammakarzinom Unterschiede in der Lebensqualität aufgetreten, wie es z. B. in anderen Studien der Fall war [64, 65].

Behandlungen, welche über die operativen Maßnahmen hinausgingen, wirkten sich negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen aus (ANOVA:  $p = 0,018$ ). Dies zeigte sich im brustkrebsspezifischen Score. Bei der genaueren Aufschlüsselung des FBZ zeigten sich signifikante Unterschiede in B8, bei welchem Gewichtsveränderungen v. a. Frauen mit Operation, Chemotherapie und Radiatio mehr zu schaffen machten als anderen Patientinnen ( $p = 0,045$ ). Es ist denkbar, dass mit Zunahme an verschiedenen Therapien insbesondere stärkere Einbußen des Körperbildes und damit auch des gewünschten Körpergewichtes der Patientinnen resultieren. In diesem Sinn sollte besonders diese Patientinnengruppe psychisch unterstützt werden, in ihrem Selbstwertgefühl gestärkt zu werden. Womöglich könnten Frauen mit wahrgenommenen Gewichtsproblemen auch von Ernährungsberatungen im Rahmen der Nachsorge profitieren.

Zusätzlich scheint der Messzeitpunkt bei der Evaluierung von Lebensqualität eine Rolle zu spielen. Für gewöhnlich sind Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Befragung in einer aktiven Behandlungsphase (Chemotherapie oder Radiatio) befinden, beeinträchtigt in ihrer Lebensqualität [53, 57, 58]. Die zu untersuchenden Brustkrebspatientinnen hatten ihre aktive Behandlungsphase bzgl. Chemo- und Radiotherapie bereits abgeschlossen. Damit ist zu erwarten, dass sich ihre Lebensqualität mit Beenden dieser intensiven Therapiephase wieder verbessert hat. Vermutlich stehen neben der Abnahme von Nebenwirkungen der Therapien auch die Entwicklung von Anpassungsmechanismen bis hin zur Krankheitsbewältigung im Zusammenhang mit besserer Lebensqualität.

Beim Vergleich zwischen Mastektomie und BET zeigten sich wie in vielen anderen Studien keine Unterschiede in der Lebensqualität [51–54, 89]. Häufig wurde jedoch ein schlechteres Körpererleben bei mastektomierten Frauen beobachtet [3, 51–55]. In dieser Studie fühlten sich Frauen mit Mastektomie sogar körperlich anziehender als Frauen mit BET. Dies lässt sich womöglich auf die persönliche Entscheidung der Frauen zurückführen [55]. Grundlegend muss bedacht werden, dass auch nur 20% der Patientinnen mastektomiert wurden und der Großteil eine BET erhielt, was einen direkten Vergleich erschwert.

Die Therapiewahl zwischen einem Aromastasehemmer oder Tamoxifen hatte keine Auswirkungen auf die Lebensqualität. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass die Studienteilnehmerin-

nen überwiegend mit Tamoxifen behandelt (76,3%) wurden. Möglicherweise wäre es bei einer gleichmäßigen Verteilung der Antihormone zu anderen Ergebnissen gekommen. Fallowfield et al. sahen jedoch ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen antihormonellen Medikamenten und der Lebensqualität [63].

Bei der Untersuchung der Behandlungslänge der endokrinen Therapie sind Unterschiede im körperlichen Wohlbefinden (PWB) zu verzeichnen. Hierbei machten auftretende Nebenwirkungen dieser Behandlung v. a. den seit Kurzem therapierten Frauen (< 2 Jahre) zu schaffen. Ein denkbarer Erklärungsansatz besteht darin, dass sich diese Patientinnen erst noch an mögliche unerwünschte Wirkungen der Antihormonbehandlung gewöhnen müssen. Zu diesen Nebenwirkungen zählt u. a. das klimakterische Syndrom, von dem ein Großteil der Frauen auch mündlich berichtet hatte. Da so viele Studienteilnehmerinnen davon betroffen waren, sollte bei einer weiteren Untersuchung der FACT-ES (Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Subscale) herangezogen werden.

## 4.7 Lebensqualität und Therapieadhärenz

In dieser Studie konnten Zusammenhänge zwischen Therapieadhärenz und Lebensqualität festgestellt werden. Dabei ging eine sehr gute Therapietreue mit höheren Gesamtwerten im FACT einher. Insbesondere zeigten sich signifikante Unterschiede im sozialen Wohlbefinden (ANOVA:  $p = 0,003$ ). Frauen mit sehr guter Therapieadhärenz wurden v. a. gut von Familie (GS2) und Freunden (GS3) unterstützt. Außerdem wiesen die Familien dieser Patientinnen eine hohe Akzeptanz der Krankheit (GS4) auf. Allgemein beobachteten auch andere Studien, dass soziale Unterstützung von Familie und Freunden einen positiven Einfluss auf die Adhärenz haben kann [26, 30, 32, 36, 37].

Frauen, denen vorhandene Nebenwirkungen (GP5) zu schaffen machten, zeigten kein verändertes Therapieverhalten im Vergleich zu den anderen Studienteilnehmerinnen. Dagegen beobachteten Brett et al., dass non-adhärente Patientinnen subjektiv stärker unter den Nebenwirkungen litten als Patientinnen, die regelmäßig ihre Medikamente einnahmen [34]. Dies lässt sich womöglich u. a. durch die persönliche Einstellung der Studienteilnehmerinnen erklären, die trotz Nebenwirkungen eher einen Vorteil in der antihormonellen Therapie zur Behandlung von Brustkrebs sehen (siehe Abschnitt 4.3). Die Akzeptanz der Krankheit (GF4) hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Therapieadhärenz einer endokrinen Therapie. In anderen Studien wurde eine höhere Einnahmetreue beobachtet, wenn die Patientin ihre Krankheit akzeptiert hatte [25, 26, 29].

## 4.8 Zusammenhänge Lebensqualität, Depressivität, Ängstlichkeit

Sowohl das Fehlen von Depressivität als auch von Ängstlichkeit gingen univariat mit besserer Lebensqualität in allen Teilbereichen des FACT einher. In diesem Zusammenhang konnten die Risikofaktoren von Ängstlichkeit und Depressivität wie vermehrt wahrgenommene Belastungen von Symptomen (PWB und FBZ) [70, 87] und das Auftreten von Fatigue [86, 88] bestätigt werden. Zusätzlich konnte auch für die Unterpunkte GS2 und GS3 des sozialen Wohlbefindens gezeigt

werden, dass sehr gute soziale Unterstützung von Familie und Freunden mit weniger Angst und Depressivität korrelierte. Beatty et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen und definierten mangelnde soziale Unterstützung als Risikofaktor für das Auftreten von Angst und Depressivität [87]. Des Weiteren wurde bei Frauen mit Depressivität oft auch Ängstlichkeit beobachtet ( $p < 0,001$ ).

Um die Zusammenhänge zwischen Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit zu bestätigen, wurden darüber hinaus die Korrelationskoeffizienten nach Pearson gebildet. Hier zeigten sich nur negative Korrelationen zwischen Ängstlichkeit (-0,683) bzw. Depressivität (-0,740) und Lebensqualität. Dabei hatte Depressivität einen etwas größeren Einfluss auf die Lebensqualität als Ängstlichkeit. Wie bereits univariat bestätigt wurde, gingen niedrigere Scores im HADS für Depressivität und Ängstlichkeit mit besserer Lebensqualität einher. Depressivität und Ängstlichkeit standen positiv zueinander in Relation, sodass höhere Depressivitätswerte mit höheren Angstwerten einhergingen.

Bei der Aufschlüsselung des FACT wurde beobachtet, dass Depressivität am ehesten mit der Funktionsfähigkeit (FWB) korrelierte (-0,669), wobei dieser Abschnitt v. a. Fragen zur Lebenszufriedenheit bzw. auch Schlafverhalten beinhaltet. Am wenigsten stand Depressivität mit dem sozialem Wohlbefinden in Zusammenhang (-0,507). Ängstlichkeit stand am ehesten mit dem emotionalem Wohlbefinden (-0,707) in Relation. Dies lässt sich womöglich mit den speziellen Fragen zu Sorgen über den Tod bzw. Sorgen über eine Verschlechterung des aktuellen Zustandes begründen. Einige Studien konnten ebenfalls beobachten, dass Ängstlichkeit am stärksten mit emotionalem Wohlbefinden (EWB) korrelierte [79, 80]. In dieser Studie korrelierte, ähnlich wie für die Depressivität, das soziale Wohlbefinden am wenigsten mit Ängstlichkeit (-0,341).

## 4.9 Faktoren, die Lebensqualität beeinflussen

Es ist nicht einfach die Lebensqualität durch Faktoren zu erfassen. Die Lebensqualität ist vielmehr ein multidimensionales Konstrukt, das der subjektiven Wahrnehmung des Einzelnen entspricht [24, 41]. Schalock et al. beschrieben die Lebensqualität als Dimensionen von emotionalem, physischem, sozialem Wohlbefinden, persönlicher Entwicklung, Selbstbestimmung und Rechten [42, 43]. In dieser Studie konnte ein Teil der Dimensionen der Lebensqualität berücksichtigt werden und als solche identifiziert werden. Hierzu gehören folgende signifikant unabhängige Einflussgrößen der Lebensqualität: das Alter, Ängstlichkeit, Depressivität sowie die finanzielle Lage (siehe Abschnitt 3.2.6).

Mit zunehmendem Alter wurde eine bessere Lebensqualität beobachtet, wobei die Lebensqualität bei den über 70-Jährigen wieder leicht abnahm. Ferner kann ein höheres Alter mit einem Wandel (Fortschritt) der persönlichen Entwicklung und Zunahme von Erfahrungen verstanden werden, was sich womöglich in einer besseren Lebensqualität widerspiegeln kann, die auch durch eine Krebserkrankung nicht so stark negativ beeinflusst werden kann.

Die Dimensionen emotionales, physisches und soziales Wohlbefinden wurden bereits im FACT als Messung der Lebensqualität abgedeckt. Da sie Bestandteil des FACT sind, wurden sie nicht separat in die multivariate Analyse der Lebensqualität integriert. Dennoch geht ein besseres Wohlbefinden mit höherer Lebensqualität einher. Aufgrund des starken Zusammenhangs zwischen De-

pressivität und Ängstlichkeit mit dem emotionalen Wohlbefinden, können diese dem emotionalen Wohlbefinden zugeordnet werden. Für die untersuchte Kohorte hatte demnach v. a. das emotionale Wohlbefinden durch die Abwesenheit von Depressivität und Ängstlichkeit Einfluss auf eine bessere Lebensqualität.

Neben den bereits genannten Aspekten spielte auch das materielle Wohlbefinden für die Patientinnen eine übergeordnete Rolle. Eine gute finanzielle Situation der Frauen ging mit höherer Lebensqualität einher. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt darin, dass eine gute finanzielle Situation den Frauen womöglich eine gewisse Sicherheit gibt (siehe Abschnitt 4.5). Trotz des starken Einflusses des Finanziellen muss bedacht werden, dass nur eine Frage zum monatlichen Auskommen mit dem Geld in die Studie mit eingebracht wurde. Hier wäre es sicherlich sinnvoll, dies nochmals durch z. B. Angaben des monatlichen Einkommens genauer zu erfassen.

Im Grunde wurden nur diese einzelnen Aspekte mit statistischen Modellen als unabhängige Einflussfaktoren für die Lebensqualität herausgefiltert. Jedoch geht die Lebensqualität weit über diese Größen hinaus. Die anderen Dimensionen Selbstbestimmung und Rechte wurden in dieser Studie nicht weiter untersucht. Es lässt sich nur erahnen, dass die Selbstbestimmung der Frauen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Beispielweise fühlten sich Frauen mit Mastektomie körperlich anziehender als Frauen mit BET, was sich womöglich auf die persönliche Entscheidung der Frauen zurückführen lässt [55].

## 4.10 Depressivität, Ängstlichkeit und Einfluss soziodemographischer Faktoren

Hinsichtlich des Alters bzw. des Menopausenstatus zeigten sich Unterschiede im Auftreten von Depressivität und Ängstlichkeit. Generell traten häufiger Angstsymptome insbesondere bei jüngeren (prämenopausalen) Patientinnen auf ( $p = 0,012$ ) bzw. wurden vermehrt depressive Symptome bei der älteren Generation beobachtet (multivariat:  $p < 0,001$ ). Andere Studien sahen ebenfalls Zusammenhänge zwischen einem jüngeren Patientinnenalter und Ängstlichkeit, wobei sie diese Beobachtungen auch bei der Depressivität machten [65, 87, 89]. In der vorliegenden Studie konnte, wie bereits beschrieben, ein junges Patientinnenalter nur mit vermehrtem Auftreten von Ängstlichkeit beobachtet werden. Es ist durchaus nachvollziehbar, dass insbesondere junge Frauen, die in einem Lebensabschnitt mit einer Krebserkrankung konfrontiert werden, in dem evtl. weder die Familienplanung abgeschlossen ist, noch alle Ziele im Leben bereits erreicht wurden, besonders vulnerabel sind [24, 62, 89]. In diesem Sinne scheinen gehäuft Ängste, wie z. B. die Angst, nicht mehr für die Familie da sein zu können, Angst, nicht mehr arbeiten zu können oder die Furcht vor Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung, aufzutreten [79, 80]. Zusätzlich können Existenzängste entstehen, die sich v. a. mit Ausfällen oder Beendigungen des Arbeitsverhältnisses begründen lassen. Nach diesen Ängsten sollte bei einer weiteren Untersuchung gezielt gefragt werden, um den betroffenen Frauen besser gerecht zu werden. Anders als bei der Ängstlichkeit wurde Depressivität v. a. bei älteren Studienteilnehmerinnen beobachtet. Möglicherweise spielen auch hier, ähnlich wie für die Lebensqualität im Gesamten, noch andere Faktoren eine Rolle, z. B. kritische Lebensereignisse

wie der Verlust des Partners oder weitere körperliche Erkrankungen.

In dieser Studie konnten keine Zusammenhänge zwischen Depressivität und den soziodemographischen Faktoren Partnerschaft, Schulabschluss, Hochschulabschluss, Berufstätigkeit und Religion gefunden werden. Ähnlich wie bei der Lebensqualität zeigten Frauen mit einer sehr guten finanziellen Lage weniger Depressivität (ANOVA:  $p = 0,016$ ). Womöglich spielen, analog zur Lebensqualität, Erklärungsansätze, wie z. B. eine gewisse Sicherheit durch eine bessere finanzielle Situation oder dass sich diese Frauen mehr Entlastung leisten können, eine übergeordnete Rolle.

Ängstlichkeit stand in keiner Beziehung zu den soziodemographischen Faktoren Partnerschaft, Schulabschluss, Berufstätigkeit, finanzieller Situation und Religion. Dagegen zeigte sich, dass Frauen ohne Hochschulabschluss häufiger unter Ängstlichkeit litten (exakter Test nach Fisher:  $p = 0,048$ ). Ein höherer Bildungsstand kann mit weniger Angst und Depressivität einhergehen [70]. Hier konnte dies nur für Angstsymptome bestätigt werden. Insgesamt gab es in dieser Studie anders als bei Tsaras et al. keinen Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer Religion und Depressivität bzw. Ängstlichkeit [70]. Womöglich war der Religionshintergrund in dieser Kohortengruppe einfach zu gering und hätte in anderen Kreisen einen stärkeren Einfluss auf das psychische Wohlbefinden haben können.

#### **4.11 Depressivität, Ängstlichkeit und Einfluss des Tumorstadiums und von Behandlungsaspekten**

In dieser Studie gab es weder für Depressivität noch für Ängstlichkeit Zusammenhänge mit dem Tumorstadium, der Art der Brustoperation, erweiterten Therapien, der Therapielänge der Antihormontherapie und der Wahl zwischen Aromatasehemmern bzw. Tamoxifen. Denkbare wäre, dass fortgeschrittene Tumorstadien das Auftreten von Angst bzw. Depressivität begünstigt hätten [70]. Dies ist aus der Literatur bekannt. Häufig treten psychische Erkrankungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Diagnosestellung bzw. einer aktiven Behandlung auf und klingen im Verlauf wieder ab [61, 74, 85, 86]. Folglich wäre zu erwarten, dass ein Großteil der Brustkrebspatientinnen im Falle einer Befragung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. in einer aktiven Behandlungsphase deutlich häufiger Angst- bzw. depressive Symptome aufgewiesen hätte. Darüber hinaus kann bei einigen Patientinnen auch die Brustoperation relevant für das Auftreten von Ängstlichkeit bzw. Depressivität sein. In diesem Zusammenhang wurden in einigen Studien vermehrt Risikofaktoren wie ein verändertes Körperbild [86] oder eine negative Veränderung der Weiblichkeit bzgl. der Sexualität und Attraktivität [88] beobachtet. Auch die Wahl spezifischer Medikamente kann einen Einfluss auf die Häufigkeit von Depressivität und Ängstlichkeit haben [87]. Dies konnte jedoch nicht für Tamoxifen oder Aromatasehemmer bestätigt werden. Zusammenfassend spielten klinischen Aspekte in dieser Studie für das Auftreten von Ängstlichkeit und Depressivität keine Rolle.

## 4.12 Depressivität, Ängstlichkeit und Einfluss der Therapieadhärenz

Das Auftreten von Depressivität korrelierte mit schlechterer Therapieadhärenz (ANOVA:  $p = 0,032$ ), insbesondere durch eine höhere Rate an Vergesslichkeit. Ängstlichkeit stand dagegen in der vorliegenden Studie in keinem Zusammenhang mit der Therapietreue (ANOVA:  $p = 0,084$ ). Allerdings fiel auf, dass Frauen mit Ängstlichkeit (ANOVA:  $p = 0,014$ ) und Depressivität (ANOVA:  $p = 0,018$ ) häufiger andere Gründe für die Nichteinnahme ihrer Antihormone angaben.

Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass sich Depressionen sowie andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen negativ auf die Einnahmetreue auswirken können [26, 32, 35, 38]. Daher liegt es nahe, dass sich die Therapietreue der Brustkrebspatientinnen womöglich durch die Behandlung von depressiven Symptomen mit Antidepressiva bzw. Psychotherapie verbessern ließe [26, 32, 35, 38].

## 4.13 Faktoren, die Depressivität und Ängstlichkeit beeinflussen

Wie in der Einleitung beschrieben (siehe Abschnitt 1.8.3), gibt es zahlreiche Risikofaktoren, welche das Auftreten von Angst und Depressivität begünstigen können.

In dieser Studie stellte sich in der univariaten Analyse eine schlechtere finanzielle Situation als Risikofaktor für Depressivität heraus. Mäßige Therapieadhärenz ging mit vermehrtem Auftreten von Depressivität einher. Zusätzlich war die Lebensqualität in allen Bereichen bei Frauen mit Depressivität schlechter. Unter diesen Zusammenhang fallen auch die Untersuchungen der Einflüsse von sozialer Unterstützung (SWB: GS2 und GS3) sowie vermehrt wahrgenommenen Belastungen durch Symptome (PWB und FBZ). Bei der Untersuchung des Körperbildes fühlten sich Patientinnen mit Depressivität weniger körperlich anziehend.

Multivariat zeigten sich in einem ersten Modell die Lebensqualität und Ängstlichkeit als signifikant unabhängige Faktoren für Depressivität. In einem zweiten Modell stellten sich außerdem das Alter, die Funktionsfähigkeit (FWB) sowie Fatigue als signifikant unabhängige Variablen für Depressivität heraus. Frauen im höheren Alter zeigten vermehrt depressive Symptome (siehe Abschnitt 4.10). Mit Hilfe der erfolgten logistischen Regression konnte das Ergebnis der Korrelationsbildung nach Pearson bzgl. der Lebensqualität für die Funktionsfähigkeit bestätigt werden. Dabei stand Depressivität am stärksten mit der Funktionsfähigkeit in Beziehung, bei welcher v. a. Fragen zur Lebenszufriedenheit bzw. auch Schlafverhalten beinhaltet. Andere Studien beobachteten v. a. einen Zusammenhang zwischen depressiven Brustkrebspatientinnen und Fatigue [86, 88]. Bei der genaueren Betrachtung des Fatigue-Syndroms lassen sich zahlreiche Parallelen zur Depressivität aufzeigen, die sich insbesondere in einem vermehrtem Schlafbedürfnis, einem anhaltenden Müdigkeitsgefühl sowie Antriebsmangel widerspiegeln.

Im univariaten Modell begünstigten ein junges Patientenalter, Prämenopause sowie kein vorhan-

dener Hochschulabschluss das Auftreten von Angst. Des Weiteren wurde eine schlechtere Lebensqualität in allen Bereichen vermehrt bei Frauen mit Angst beobachtet. Dabei zeigte sich auch hier, dass weniger soziale Unterstützung (SWB: GS2 und GS3) sowie vermehrt wahrgenommenen Belastungen durch Symptome (PWB und FBZ) das Auftreten von Ängstlichkeit begünstigen. Zusätzlich fühlten sich Frauen mit Angstsymptomen weniger körperlich anziehend.

Für die Ängstlichkeit erfolgte ebenfalls zweimal eine multivariate Analyse. Nach der ersten multivariaten Analyse stellten sich die Lebensqualität, der Menopausenstatus (Prämenopause) sowie die Depressivität als signifikant unabhängige Faktoren für das Auftreten von Ängstlichkeit dar. Im zweiten Modell unter Berücksichtigung des Teilscores des FACT-Gesamt blieben das Alter, das körperliche Wohlbefinden (PWB), das emotionale Wohlbefinden (EWB) sowie Fatigue und der Menopausenstatus (Prämenopause). Damit entspricht v. a. das Resultat der logistischen Regression für das emotionale Wohlbefinden denen der Korrelationsbildung nach Pearson, bei welchem das EWB am stärksten mit der Ängstlichkeit in Beziehung stand. Ein Erklärungsansatz besteht in der Aufschlüsselung des EWB, in welchem spezielle Fragen zu Sorgen über den Tod bzw. Sorgen über eine Verschlechterung des aktuellen Zustandes gestellt werden. Schaut man sich die weiteren unabhängigen Faktoren für Ängstlichkeit an, lässt sich jedoch für das Alter und das PWB eine positive Korrelation erkennen. Diese Ergebnisse entsprechen nicht den Resultaten der univariaten Analyse. Unter genauerer Betrachtung des multivariaten Modells fällt auf, dass auch eine weitere altersabhängige Variable, der Menopausenstatus, im Modell blieb. Des Weiteren waren auch einige Items der Lebensqualität altersabhängig. Aufgrund dieser Überlagerungen können widersprüchliche Ergebnisse in multivariaten Modellen resultieren. Als Fazit überwiegt dennoch der Anteil jüngerer Patientinnen mit Ängstlichkeit, was sich in der univariaten Analyse, der Bildung mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie indirekt in der multivariaten Analyse im Menopausenstatus widerspiegelte.

Insgesamt litten v. a. jüngere, prämenopausale Patientinnen an Ängstlichkeit. Dagegen wurde Depressivität eher bei den über 70-Jährigen beobachtet. Damit konnte anders als in vielen anderen Studien ein jüngeres Patientinnenalter nur bei vermehrter Angst, nicht aber auch bei Depressivität als Risikofaktor bestätigt werden [65, 87, 89]. Ähnliches wurde in anderen Studien für den Menopausenstatus beobachtet, wobei prämenopausale Patientinnen häufiger anfällig für Ängstlichkeit bzw. Depressivität waren [65, 87, 89]. Außerdem konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden, dass mangelnde soziale Unterstützung [87], vermehrt wahrgenommene Belastungen durch Symptome [70, 87] und Fatigue [86, 88] das Auftreten von Ängstlichkeit und Depressivität begünstigen können. Interessant war, dass sich Frauen sowohl mit Depressivität als auch Angst weniger körperlich anziehend fühlten. Möglicherweise kam es bei diesen Patientinnen unter der Krebserkrankung subjektiv besonders zu einem veränderten Körperbild bzw. zur veränderten Weiblichkeit [86, 88]. Diese Veränderungen können ebenfalls einen Einfluss auf Ängstlichkeit und Depressivität haben. Dagegen hatten eine Religionszugehörigkeit oder die Einnahme eines Aromatasehemmers oder von Tamoxifen keine Bedeutung für höhere Angst- oder Depressivitätswerte. Hierfür beobachteten Beatty et al. oder Tsaras et al. jedoch Zusammenhänge [70, 87]. Ein anderer Faktor, welche das Auftreten von Ängstlichkeit und Depressivität begünstigen kann, ist eine derzeit laufende Krebsbehandlung [61, 74, 85, 86]. Denkbar wäre in diesem Sinne eine höhere, zu erwartende Rate an Ängstlichkeit und Depressivität, hätte die Befragung zum Zeitpunkt einer aktiven Behandlung wie z. B. eine Che-

motherapie oder Radiatio stattgefunden. Aufgrund fehlender Daten zu psychischen Erkrankungen in der Vorgeschichte sowie zu weiteren spezifischen Medikamenten über die Brustkrebsbehandlung hinaus, konnten diese auch nicht als Risikofaktoren für Ängstlichkeit bzw. Depressivität bestätigt werden. Generell können Angst und Depression in der Patientinnengeschichte [87, 88], aber auch spezifische Medikamente [87] die Entstehung von Ängstlichkeit bzw. Depressivität begünstigen. Wie in zahlreichen Studien beschrieben, besteht ein starker Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und Lebensqualität. Insbesondere Ängstlichkeit und Depressivität können sich negativ auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen auswirken [24, 51, 61, 70, 72–75, 80]. Zusammenfassend können die aufgeführten Risikofaktoren Rückschlüsse für vorhandene Ängstlichkeit und Depressivität geben. Ferner geht eine psychische Belastung wie Angst- oder depressive Symptome mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher [123] und sollte daher bei bestehendem Leidensdruck umgehend behandelt werden.

#### **4.14 Therapieadhärenz und Einfluss soziodemographischer Faktoren, des Tumorstadiums und von Behandlungsaspekten**

Mit höherem Alter ( $> 70$  Jahren) der Patientinnen wurde eine Abnahme der Therapieadhärenz beobachtet. Andere Studien sahen einen ähnlichen Zusammenhang, wobei in diesen auch Frauen im Alter von  $\leq 50$  Jahren ein erhöhtes Risiko von non-adhärentem Verhalten aufwiesen [26, 29, 32–34].

Allgemein nahm auch mit steigendem Alter der Studienteilnehmerinnen die Anzahl der eingenommenen Medikamente zu. Die Anzahl der Medikamente war auch Bestandteil des Scores der Therapietreue, da Polypharmazie mit schlechterer Therapieadhärenz einhergehen kann [29, 30]. Grundsätzlich lässt sich eine Zunahme der Medikamente im Alter mit einem Zuwachs von Komorbiditäten begründen. Letztendlich sollte die tägliche Einnahme von mehr als vier Arzneimitteln möglichst vermieden werden [29]. Hiervon könnten möglicherweise auch die älteren Patientinnen der vorliegenden Studie profitieren.

Die finanzielle Lage, Zugehörigkeit zu einer Religion, aber auch Berufstätigkeit konnten ebenfalls in keinen Zusammenhang mit dem Therapieverhalten gebracht werden. Allgemein denkbar wäre, dass sich eine schlechtere finanzielle Lage der Frauen auch auf die Therapieadhärenz auswirken kann. Im Zuge der Behandlung fallen teilweise auch Kosten an, die nicht immer von den Krankenkassen übernommen werden. Hierzu zählen neben der fehlenden Erstattung auch Zuzahlungen, die von den Patientinnen selbst zu tragen sind [25, 29]. Eine Religion mit Ausübung von Fastenperioden [30] aber auch Berufstätigkeit [32, 33] kann einen negativen Einfluss auf das Therapieverhalten haben. In der vorliegenden Arbeit hatten diese Aspekte keine Bedeutung. Allerdings spielte der Bildungsstatus für das Therapieverhalten eine Rolle. Hierbei ging ein höherer Schulabschluss eher mit sehr guter Therapieadhärenz einher. Ähnliche Ergebnisse verzeichneten auch andere Studien, wobei Non-Adhärenz mit niedrigem Bildungsstand der Patientin assoziiert wurde [25, 29]. Grundsätzlich darf aber nicht vergessen werden, dass v. a. jüngere Frauen auch eine bessere Therapieadhärenz zeigten, meist höhere Schulabschlüsse erreichten, aber auch insgesamt weniger Medikamente einnahmen.

Wie bereits beschrieben, erhielten die Frauen überwiegend Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmern. Für andere Studienteilnehmerinnen erfolgte bereits eine Medikamentenumstellung. Beim Vergleich dieser Gruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Therapietreue. V. a. ein Medikamentenwechsel z. B. nach 2-jähriger Therapie von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer kann mit erhöhter Non-Adhärenz einhergehen [32, 34, 35]. Womöglich müsste eine erneute Befragung stattfinden, um ähnliche Beobachtungen machen zu können bzw. sollte die Gruppe der Frauen mit einem Medikamentenwechsel (hier:  $n = 28$ ) eine größere Fallzahl umfassen. Das Tumorstadium spielte hinsichtlich der Therapietreue keine Rolle. Grundsätzlich wurden hier auch nur Frauen mit frühem Mammakarzinom untersucht. Einer Studie nach zeigten die Patientinnen mit weiter fortgeschrittener Erkrankung eher ein non-adhärenteres Verhalten [30].

Bei der Untersuchung des Einflusses der Therapielänge wurden signifikante Unterschiede gefunden (ANOVA:  $p = 0,031$ ). Beim Vergleich der Therapielänge zeigten Frauen, die seit  $< 2$  Jahren endokrin behandelt wurden eine bessere Therapietreue als Frauen mit längerer antihormoneller Behandlung ( $> 2$  Jahre). Hier sei zu beachten, dass die Therapieadhärenz der Frauen nur untereinander verglichen wurde, nicht aber der Verlauf einer einzelnen Frau selbst. Daher wäre eine solche individuelle Untersuchung nochmals interessant, um wirklich zu zeigen, dass die Therapietreue mit zunehmender Dauer abnimmt. Es wäre durchaus denkbar, dass in diesem Zusammenhang verschiedene Anpassungsmechanismen der Frauen an ihre Krebserkrankung eine Rolle spielen bzw. die Einnahme keine Besonderheit im täglichen Leben mehr darstellt und daher eher vernachlässigt wird.

## 4.15 Limitationen

Als Studiendesign wurde eine Querschnittsstudie gewählt, die es erlaubt, einen einmaligen Überblick über die Situation von Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie zu geben. Die Datenerhebung erfolgte daher ohne eine vergleichbare Kontrollgruppe. Grundsätzlich bietet eine Querschnittsstudie die Möglichkeit, den Fokus auf die Beobachtung von interindividuellen Unterschieden zu legen. Wiederum sind intraindividuelle Auswertungen mit den erhobenen Daten nicht möglich, wobei diese mit einer erneuten Befragung im Sinne einer Längsschnittstudie erfolgen könnten. An dieser Stelle wäre es interessant zu untersuchen, ob es im Therapieverlauf zu Veränderungen in der Lebensqualität, der Therapieadhärenz sowie im Auftreten von Depressivität und Ängstlichkeit kommt. Trotz des angemessenen Stichprobenumfangs bilden sich durch die verschiedenen Teilfragestellungen Gruppierungen mit z. T. geringer Fallzahl aus. Letztendlich ist eine repräsentative Aussage sowohl durch das gewählte Studiendesign als auch durch die entstandenen Gruppenbildungen erschwert und sollte daher mit Vorsicht betrachtet werden. Prinzipiell bildeten die befragten Brustkrebspatientinnen durch ihr heterogenes Alter sowie den unterschiedlichen zeitlichen Abstand zur Tumorerkrankung einen guten Querschnitt von an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland ab. Allerdings lag der Bildungsstand der zu untersuchenden Patientinnen deutlich über dem der deutschen Allgemeinbevölkerung [107]. Generell lassen sich die Studienergebnisse somit nur auf vergleichbare Patientengruppen übertragen.

Im Nachhinein betrachtet wäre es angebracht gewesen, den aktuellen Menopausenstatus der Pati-

entinnen zu erfragen. Dieser kann durchaus vom angenommenen Alter von 50 Jahren abweichen. Prinzipiell wurde der Menopausenstatus in der Diagnostikphase und teils im Verlauf in den Patientinnenakten dokumentiert. Aufgrund der langen Therapiedauer kam es bei einigen prämenopausalen Frauen aber zum Übertritt in die Postmenopause. Mittels vorhandener Patientinnendaten zum aktuellen Menopausenstatus konnte die Fehlerquelle gering gehalten werden.

Außerdem ist anzumerken, dass es sich um eine Fragebogen-gestützte Studie handelt, die Angabe der Daten erfolgte in der Selbstauskunft. Als positiv zu bewerten ist die Verwendung von validierten Fragebögen (FACT und HADS), die einen Vergleich mit anderen Studien ermöglicht. Demgegenüber steht der selbst erstellte Fragebogen zur Therapieadhärenz, der nicht validiert wurde. Für die vier Fragen der Therapietreue wurden zudem ein Score entwickelt, bei welchem v. a. das Alter (durch eine erhöhte Medikamentenanzahl mit Zunahme von Komorbiditäten) einen sehr starken Einfluss auf die Therapieadhärenz hatte. Als Fazit konnten ältere Patientinnen mit mehreren Medikamenten maximal eine gute Therapietreue erreichen. Darüber hinaus wurde die Therapietreue nur indirekt gemessen, nicht aber in Kombination mit direkten Methoden, wie z. B. der Messung der Konzentration der Medikamente im Plasma oder Urin. Eine solche Messung muss jedoch gut abgewogen werden, da sie mit Misstrauen der Frauen gegenüber ihren Behandlern einhergehen kann. Folglich können diese Messverfahren auch zu Einschnitten im Therapieerfolg führen. Unabhängig vom verwendeten Fragebogen in dieser Studie können generell bei der Beantwortung von Selbstauskunfts-Fragebögen Antwortverzerrungen (Bias) die Ergebnisse beeinflussen. Hierbei kann auch das Setting beim Ausfüllen der Fragebögen einen Einfluss gehabt haben, da die Beantwortung zum Nachsorgetermin in der Praxis erfolgte. Damit befanden sich die Frauen nicht in ihrer gewohnten Umgebung zu Hause, sodass womöglich die Fragen weniger ehrlich beantwortet wurden. Hinzu kommt, dass sich die Patientinnen vielleicht beobachtet fühlten und sich anders verhielten als sonst. Dieses Phänomen wird auch als Reactivity Bias bezeichnet [124]. Zusätzlich kann es einigen Studienteilnehmerinnen schwergefallen sein die Fragebögen auszufüllen, da auch nach emotionalen intimen Aspekten gefragt wurde. Fraglich ist, ob nicht auch aktuelle Lebensereignisse und der Gemütszustand unabhängig von der Erkrankung einen wichtigen Einfluss auf die Beantwortung der Fragen haben können. Persönliche Einstellungen sowie entsprechende Persönlichkeitsstrukturen der Befragten können von Bedeutung sein, aber auch Vorerfahrungen und Erwartungen. Für diese Studie spielt vermutlich auch der Social Desirability Bias (soziale Erwünschtheit) eine Rolle. Soziale Erwünschtheit liegt vor, wenn befragte Personen bevorzugt Antworten geben, von denen sie erwarten, dass sie gesellschaftlich anerkannter bzw. moralisch passender sind als ihre wahren Antworten [125]. In diesem Zusammenhang lässt sich der Social Desirability Bias v. a. in unangenehmen Fragen z. B. zur Sexualität oder finanziellen Situation erahnen. Ähnliches gilt für die Befragung zur Therapieadhärenz, wobei die Patientinnen womöglich den ärztlichen Erwartungen gerecht werden wollten. Als Fazit können somit positiv ausgefallene Ergebnisse resultieren.

Eine weitere Limitation stellt die Einordnung der Resultate in den bereits bestehenden wissenschaftlichen Kontext dar. Thematisch gesehen gibt es eine Reihe ähnlicher Studien, wobei die klinischen Endpunkte auf unterschiedliche Weise erhoben wurden. Insbesondere gibt es für die Evaluierung von Lebensqualität diverse validierte Selbstbeurteilungsinstrumente, die grundsätzlich ähnliche Kategorien beinhalten, jedoch stark in den einzelnen Fragen variieren können. Somit konnte z. B. kein

Vergleich im sozialen Wohlbefinden zwischen den Ergebnissen des EORTC-QLQ-C30 der deutschen Allgemeinbevölkerung und denen des FACT für die vorliegenden Studienteilnehmerinnen erfolgen. In dieser Studie hätte grundsätzlich auch der EORTC-QLQ-C30 zur Evaluierung der Lebensqualität anstelle des FACT-B verwendet werden können. Damit hätte ein genauerer Vergleich mit den Referenzwerten des EORTC-QLQ-C30 der deutschen Normalbevölkerung stattfinden können. Aufgrund der detaillierteren Fragen zur Lebensqualität im FACT-B wurde sich jedoch bewusst für diesen entschieden. Umso wünschenswerter wäre es, wenn es für die FACIT-Gruppe neben den Daten zur amerikanischen Bevölkerung auch in Zukunft Referenzwerte für die deutsche Normalbevölkerung geben würde.

Ein anderes Problem stellen die international unterschiedlich verwendeten Begrifflichkeiten dar. Vorrangig betrifft dies den Begriff der Depressivität. Im englischen Sprachraum wird weniger zwischen den Begriffen Depressivität und Depression differenziert.

## 4.16 Implikationen für die klinische Praxis

Im Allgemeinen konnten mit Hilfe der Fragebogen-gestützten Studie wichtige Informationen zur Therapieadhärenz, Lebensqualität und psychischen Verfassung von Brustkrebspatientinnen erfasst werden. Insbesondere durch die Bewertung von Depressivität und Ängstlichkeit durch die HADS, aber auch die relativ kompakt gefasste Messung der Lebensqualität mittels FACT, konnte eine gute Vorstellung über das subjektive Befinden der Studienteilnehmerinnen entwickelt werden. An dieser Stelle wäre neben einer tiefgehenden Anamnese die Aufnahme von Fragebögen als fester Bestandteil der Nachsorge von Krebspatientinnen wünschenswert.

Aufgrund der hohen Prävalenzrate für Angst und Depression bei Brustkrebspatientinnen [72, 74, 75] ist eine Abklärung von psychischen Beschwerden unumgänglich. Dennoch werden diese Belastungen oft von ärztlicher Seite nicht rechtzeitig genug erkannt [73]. In diesem Sinne kann sich die Einführung der HADS in das Nachsorgeprogramm als hilfreich erweisen. In der vorliegenden Studie wiesen zumindest 32,1% der Frauen auffällige Angstwerte bzw. 12,1% erhöhte Depressivitätswerte im HADS auf. Mit Hilfe der Ergebnisse im HADS lassen sich bereits Hinweise für Depressivität und Ängstlichkeit ableiten und liefern damit wichtige Ergänzungen für das Nachsorgegespräch. Beispielsweise können somit gezielter Sorgen und Wünsche der Frauen angesprochen werden. Auf dieser Basis kann im Gespräch gemeinsam nach möglichen Lösungsansätzen gesucht werden. Sollte der Leidensdruck der Patientinnen hoch sein, bedarf es eines weiterführenden Screenings mit möglicher Behandlung. Strategien zur Angstbewältigung stellen Vermeidung und Ablenkung dar, aber auch soziale Unterstützung durch Rückhalt von Familie und Freunden [80]. Sollten die Beeinträchtigungen durch eine Angsterkrankung damit nicht reduziert werden können, stehen eine Psychotherapie oder ggf. eine Pharmakotherapie zur Wahl [82]. Entsprechend der behandlungsbedürftigen Angst bieten sich auch Therapiekonzepte für Patientinnen mit Depressivität an. Mit Hilfe psychologischer Interventionen wie kognitiver Verhaltenstherapie, Selbsthilfegruppen und Yoga konnten bereits positive Effekte bei depressiven Brustkrebspatientinnen gezeigt werden. Eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva sollte nur bei einer gesicherten Depression begonnen werden [61, 70]. Die Therapie psychischer Erkrankungen dient in erster Linie zur Vermeidung einer möglichen Chronifizierung

und darüber hinaus zur Senkung des einhergehenden Mortalitätsrisikos [123]. In der vorliegenden Studie litten v. a. jüngere Patientinnen unter Ängstlichkeit bzw. die älteren Frauen (> 70-Jährigen) an Depressivität. Mit höheren Ängstlichkeits- bzw. Depressivitätswerten korrelierte eine schlechtere Lebensqualität. Womöglich besteht für die sehr junge als auch die eher ältere Patientinnengruppe ein größerer Betreuungsbedarf. Eine Studie beobachtete bei Brustkrebspatientinnen mit höheren Angst- bzw. Depressivitätswerten ein stärkeres Interesse an Psychoonkologie [24]. In diesem Sinne könnten v. a. diese Patientinnen im Rahmen der Nachsorge von einer psychoonkologischen Unterstützung profitieren. Nichtsdestotrotz sollte jeder Patientin ein psychoonkologischer Support angeboten werden.

Der FACT eignet sich neben der Evaluierung der Lebensqualität gut zur Erfassung von Nebenwirkungen einer Antihormonbehandlung. Hierbei verschaffen die Kategorien PWB und der brustkrebsspezifische Teil des FACT-B einen guten Überblick darüber, wie eine endokrine Therapie im Allgemeinen von den Patientinnen vertragen wird. Darüber hinaus ließe sich der FACT auch auf andere Behandlungen wie z. B. einer Chemotherapie anwenden. Ergänzend könnte u.a. der FACT-ES für den klinischen Alltag herangezogen werden, welcher speziell für die Erfragung von typischen Nebenwirkungen einer Antihormonbehandlung konzipiert wurde.

Viele Patientinnen berichteten mündlich, dass sie unter klimakterischen Beschwerden litten. Hier sollte vermehrt über eine begleitende Behandlung nachgedacht werden. Zur Verbesserung der Symptomatik können Sportprogramme, Entspannungstechniken oder Akupunktur unterstützend wirken. Alternativ können Phytotherapeutika wie z. B. Cimifuga eingesetzt werden. Insbesondere Hitze-wallungen können nach Versagen konservativer Methoden mittels zentral wirksamer Substanzen wie z. B. Venlafaxin, Gabapentin oder Clonidin therapiert werden [3]. Eine größere Beachtung sollte auch der Fatiguesymptomatik zukommen, wobei in dieser Studie insbesondere jüngere Patientinnen davon betroffen waren. Diesen Zusammenhang zwischen niedrigem Patientenalter und Fatigue beobachteten auch andere Studien [65, 71]. Anzeichen für Fatigue sind eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, ein vermehrtes Schlafbedürfnis ohne Erholungseffekt, ein anhaltendes Müdigkeitsgefühl und Motivations- sowie Antriebsmangel [57, 61, 67, 70]. Optional können körperliches Training, die Behandlung der zugrundeliegenden Ursache (z. B. Anämie oder Schlafstörung), eine unterstützende Psychotherapie sowie ein erwägenswerter Einsatz von Antidepressiva und Psychostimulanzien die Fatigue-Symptomatik lindern [3]. Damit bieten die mittels Fragebogen erfassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen dem Arzt zusätzlich zum Nachsorgegespräch Hinweise für die Indikation von weiteren Behandlungskonzepten. Durch mehrmalige Anwendung dieser Fragebögen ließe sich zudem eine Entwicklung der Therapie gut dokumentieren, z. B. inwiefern Nebenwirkungen ab- oder zugenommen haben.

Um das Langzeitüberleben der betreuten Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom zu unterstützen, ist eine regelmäßige und adäquate Einnahme der Antihormone notwendig. Aus diesem Grund spielt auch die Messung der Therapieadhärenz eine Rolle. Da auch die Lebensqualität und der Gemütszustand der Frauen Einfluss auf deren Therapietreue haben, kann ihre Evaluierung helfen, ein Verständnis für die Nichteinnahme zu entwickeln. Hierbei kann auch der im Rahmen dieser Studie entworfene Fragebogen zur Therapieadhärenz hilfreich sein, mögliche Ursachen für eine mangelnde Therapietreue aufzudecken. Aus diesen Ergebnissen können zusammen mit der Pa-

tientin Ansätze für eine bessere Therapieadhärenz erarbeitet werden. Möglicherweise könnten sich Aufklärungsprogramme, Erinnerungshilfen (z. B. Gesundheits-Apps), vereinfachte Darreichungsformen der Medikamente, sowie soziale Unterstützung positiv auf die Therapietreue auswirken. Eine Verbesserung der Therapieadhärenz geht im Endeffekt nicht nur mit steigender Lebensqualität der Patienten einher, sondern senkt Morbidität und Mortalität sowie Kosten für das Gesundheitssystem.

Ein anderer wichtiger Punkt ist, dass sowohl Lebensqualität als auch das individuelle Wohlbefinden von Menschen und damit auch von Brustkrebspatientinnen nicht immer gleich sind. Vielmehr gibt es einen ständigen Wechsel insbesondere in der Lebensqualität z. B. durch empfundene Diskrepanz zwischen Erwartung und tatsächlicher Erfahrung hinsichtlich der individuellen Gesundheit und Therapie [116]. Aus diesen und vorangegangenen Gründen wäre eine regelmäßige Erhebung der Lebensqualität wünschenswert. Das hieße für die Praxis, den FACT oder ein anderes Selbsterhebungsinstrument als festen Bestandteil in das Nachsorgeprogramm zu integrieren. Zusätzlich sollte auch das Screening auf psychische Belastungen z. B. mittels HADS regelmäßig erfolgen.

Zusammenfassend bieten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, Depressivität, Ängstlichkeit sowie Therapieadhärenz gute Ergänzungen für ein Nachsorgegespräch in der Langzeitbetreuung von an Brustkrebs erkrankten Frauen. Sie können hilfreich sein, die Komponenten der Erkrankung, v. a. der psychischen, in jeder einzelnen Patientin besser zu verstehen. Dies dient dazu einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen, um das Langzeitüberleben der Frauen weiter zu verbessern. Zusätzlich ist der Überblick über die persönlichen Aspekte wichtig, um Sorgen und Probleme der Frauen zu erkennen und ggf. zu behandeln. Unter diese fallen u. a. auch auftretende Nebenwirkungen einer antihormonellen Therapie. Eine Behandlung dieser kann womöglich die Abbruchquote einer endokrinen Therapie reduzieren. Möglicherweise fühlen sich die Frauen dann zusätzlich besser von ihren Behandlern aufgefangen. Letztendlich bietet die Integration von Fragebögen (z. B. zur Lebensqualität) in das Nachsorgeprogramm eine gute Herangehensweise bei der Umsetzung von symptomorientierten und individuell angepassten Interventionskonzepten. Dennoch können und sollen Fragebögen das Arzt-Patientinnen-Gespräch nicht ersetzen.

# Kapitel 5

## Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Krebserkrankung der Frau [1–4]. Eine Krebsdiagnose sowie die weitere Behandlungsphase können mit erheblichen psychischen Belastungen für die Betroffenen einhergehen, welche die Lebensqualität stark beeinflussen können. Trotz Verbesserung der Langzeitüberlebensrate mittels moderner Behandlungskonzepte bedarf es einer intensiven Langzeitbetreuung dieser Patientinnen. Das Ziel einer optimalen Therapie besteht nicht nur in der Verbesserung des Überlebens, sondern sollte die Lebensqualität der betroffenen Frauen möglichst nur wenig beeinträchtigen. In diesem Sinne hat die Lebensqualitätsforschung bei der Betreuung der Patientinnen während der zum Teil langjährigen Behandlung große Bedeutung. Die Messung der Lebensqualität ist bereits Gegenstand vieler Brustkrebsstudien. Bisher gibt es zahlreiche Daten über Brustkrebspatientinnen im Allgemeinen, jedoch weniger für die Untergruppe der Patientinnen mit antihormoneller Therapie. Noch seltener wurde neben der Lebensqualität die Therapieadhärenz der Frauen evaluiert. Da 2/3 aller Mammakarzinome hormonrezeptorpositiv sind und somit in der Regel endokrin therapiert werden, ist eine Untersuchung der betroffenen Frauen relevant.

Das vorrangige Ziel dieser Studie bestand darin, Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie zu evaluieren. Außerdem wurde untersucht, welchen Einfluss soziodemographische Variablen, Tumorstadium sowie weitere Behandlungsaspekte auf Lebensqualität, Depressivität, Ängstlichkeit und Therapieadhärenz haben. Darüber hinaus wurde überprüft, ob Zusammenhänge unter diesen genannten Faktoren bestehen. Dabei stand v. a. die Untersuchung der Beziehung zwischen Depressivität und Ängstlichkeit mit der Lebensqualität im Fokus. Neben univariaten Verfahren wurden auch multivariate Analysen durchgeführt, welche dazu dienten, signifikant unabhängige Faktoren für Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit herauszufiltern. Zur besseren Einordnung des Niveaus der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen erfolgte ein Vergleich mit gesunden Frauen in Deutschland. Bei der Bewertung der Therapieadhärenz unter einer antihormonellen Therapie wurden insbesondere Gründe für eine Nichteinnahme der Medikamente ermittelt. Anhand dieser Ursachen der Non-Adhärenz erfolgte die Entwicklung von Lösungsansätzen.

Zur Erhebung der Daten wurden Fragebögen ausgehändigt, welche die Studienteilnehmerinnen im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung beantworten konnten. Die Studienbögen setzten sich aus folgenden Komplexen in dieser Reihenfolge zusammen: ein soziodemographischer Fragebogen, vier für diese Studie entworfene Fragen zur Therapieadhärenz, dem Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Cancer (FACT-B) sowie der Hospital Anxiety Depression Scale (HADS). Zusätzlich wurden allgemeine epidemiologische Daten wie z. B. das Gewicht sowie klinische Aspekte aus der vorhandenen Patientinnenakte mit entsprechenden Anamnesebögen sowie Chemotherapie- bzw. Tumorkonferenzprotokollen erhoben. In die Auswertung konnten die Ergebnisse von 190 Brust-

krebspatientinnen mit einbezogen werden, welche von August 2019 bis April 2020 rekrutiert wurden.

Grundsätzlich wiesen die Studienteilnehmerinnen trotz Brustkrebskrankung eine relativ gute Lebensqualität auf. Der durchschnittliche Score für die Gesamtlebensqualität lag für die zu untersuchende Studienpopulation bei 150,9 Punkten von möglichen 196,0 Punkten (entspricht 77,0%). Beim Vergleich mit der weiblichen deutschen Allgemeinbevölkerung zeigte sich ein ähnlich hohes Niveau der Lebensqualität. Die jüngeren Brustkrebspatientinnen (< 50 Jahre) wichen am stärksten von ihrer Altersgruppe ab. Dies zeigte sich in allen Vergleichspunkten, im emotionalen und körperlichen Wohlbefinden sowie in der Funktionsfähigkeit. Generell lagen die Werte der Lebensqualität von gesunden Frauen immer über denen der erkrankten Frauen, wobei eine Ausnahme die Funktionalität darstellte. Hier wurden höhere Prozentwerte bei den Brustkrebspatientinnen, die älter als 50-Jahre waren, beobachtet.

Wie bereits beschrieben wurden verschiedene Zusammenhänge für die Lebensqualität untersucht. Dabei zeigten sich u. a. Unterschiede im Alter und im Menopausenstatus. Es wurde beobachtet, dass mit zunehmendem Alter auch die Lebensqualität der Patientinnen anstieg, wobei diese bei den über 70-Jährigen wieder leicht abnahm. Der Studie nach zeigten sich v. a. bei den jüngeren Patientinnen (<50 Jahre) Einbußen im körperlichen Wohlbefinden (PWB) sowie in der Funktionsfähigkeit (FWB). Zudem schien diese Gruppe vermehrt unter Fatigue und brustkrebspezifischen Beschwerden (FBZ) zu leiden. In Abhängigkeit vom Menopausenstatus erzielten postmenopausale Frauen generell etwas höhere Scores für die Lebensqualität als prämenopausale. Brustkrebspatientinnen in der Prämenopause litten häufiger an Fatigue. Univariat hatten die Zugehörigkeit zu einer Religion (im PWB und FWB), eine sehr gute finanzielle Situation (alle Bereiche außer EWB) und soziale Unterstützung (Einfluss GS2 und GS3 auf alle Bereiche, teils FBZ) einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Eine vorhandene Partnerschaft oder Kinder, aber auch der Bildungsstatus spielten in diesem Kontext keine Rolle. Schlechtere Lebensqualität wurde in Zusammenhang mit Berufstätigkeit (FBZ) sowie zusätzlichen Behandlungen über eine Operation hinaus (FBZ) beobachtet. Das Tumorstadium, die Operationswahl (Mastektomie vs. BET) sowie die Differenzierung zwischen Tamoxifen und einem Aromatasehemmer hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf die Lebensqualität. Frauen mit einer sehr guten Therapieadhärenz erreichten auch deutlich höhere Gesamtwerte im FACT. Bei der Aufschlüsselung des FACT fiel auf, dass v. a. soziale Unterstützung von Familie (GS2) und Freunden (GS3) sowie eine hohe Akzeptanz der Krankheit von der Familie (GS4) mit sehr guter Therapieadhärenz einhergingen. Hohe Depressivitäts- und Angstwerte korrelierten in allen Teilbereichen des FACT mit schlechterer Lebensqualität. Grundsätzlich bestand für die Depressivität (-0,740) eine etwas stärkere negative Relation zur Lebensqualität im Vergleich zur Ängstlichkeit (-0,683). Unter Berücksichtigung der einzelnen Komplexe des FACT stand Depressivität am ehesten mit der Funktionsfähigkeit (FWB) bzw. Ängstlichkeit eher mit dem emotionalen Wohlbefinden (EWB) in Verbindung.

In der multivariaten Analyse unterschied sich eine bessere Lebensqualität von folgenden unabhängigen Faktoren signifikant gegenüber einer schlechteren: höheres Alter (> 50 Jahre), eine sehr gute finanzielle Lage sowie die Abwesenheit von Depressivität und Ängstlichkeit.

Insgesamt wiesen 32,1% der Frauen auffällige Angstwerte bzw. 12,1% erhöhte Depressivitätswerte auf. Univariat zeigten Frauen mit einer besseren finanziellen Situation weniger auffällige Depressivitätswerte. Für weitere soziodemographische bzw. klinische Faktoren bestand kein Zusammenhang zur Depressivität. Allerdings ging eine sehr gute Therapieadhärenz der Patientinnen mit weniger Depressivität einher. Generell wiesen Frauen mit höheren Depressivitätswerten auch eher höhere Werte für Ängstlichkeit auf.

Bei den beiden multivariaten Analyse der Depressivität wurden folgende signifikante unabhängige Faktoren gefunden: 1. Modell: Lebensqualität (negative Korrelation) Ängstlichkeit (positive Korrelation) bzw. 2. Modell: Alter (positive Korrelation), die Funktionsfähigkeit (FWB) (negative Korrelation) sowie Fatigue (negative Korrelation). So wurden depressive Symptome vermehrt bei der älteren Generation (> 70 Jahre) beobachtet.

Für die Ängstlichkeit gab es univariat Zusammenhänge mit einem jüngeren Patientinnenalter (< 50 Jahre), der Prämenopause und einem Hochschulabschluss. Jüngere bzw. prämenopausale Frauen zeigten signifikant höhere Angstwerte auf. Ähnliches wurde für Frauen ohne Hochschulabschluss beobachtet. Andere soziodemographische sowie klinische Aspekte spielten auch bei der Ängstlichkeit keine Rolle. Multivariat wurden im ersten Modell die Lebensqualität (negative Korrelation), der Menopausenstatus (Prämenopause) (positive Korrelation) sowie die Depressivität (positive Korrelation) als signifikant unabhängige Faktoren identifiziert. In einem 2. Modell wurden fünf signifikant unabhängige Faktoren gefunden. Dabei standen das Alter, der Menopausenstatus (Prämenopause) und das körperliche Wohlbefinden (PWB) in positiver Relation zur Ängstlichkeit. Im Kontrast dazu korrelierten das emotionale Wohlbefinden (EWB) sowie Fatigue negativ mit dem Auftreten von Ängstlichkeit.

Bei der Untersuchung der Therapieadhärenz zeigten 35,8% der Patientinnen ein „sehr gutes“, 36,8% ein „gutes“ und 27,4% ein „mäßiges“ Therapieverhalten bei der Einnahme der Antihormone. Diesen Ergebnissen zufolge ist die Therapieadhärenz der Studienteilnehmerinnen als relativ hoch einzuschätzen, wobei sie nur durch Selbstauskunft erhoben wurde. Hauptgründe für die Nichteinnahme der Medikamente stellten neben Vergesslichkeit und Stress auch vorhandene Nebenwirkungen dar. Mit zunehmender Therapielänge der endokrinen Behandlung schienen die Frauen weniger unter den Schmerzen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen der endokrinen Therapie zu leiden. Gleichzeitig wurde mit längerer Therapiedauer unabhängig vom Menopausenstatus jedoch eine höhere Rate an Vergesslichkeit für die Nichteinnahme beobachtet. Sehr gute soziale Unterstützung, ein Alter unter 70 Jahren, ein höherer Schulabschluss sowie die Abwesenheit von Depressivität hatten positiven Einfluss auf die Therapietreue. Demgegenüber spielte die Medikamentenwahl bzw. ein Medikamentenwechsel, das Tumorstadium, aber auch die Akzeptanz der Krankheit keine Rolle für die Therapieadhärenz. Ähnliche Ergebnisse wurden für die finanzielle Situation, die Zugehörigkeit zu einer Religion und der Berufstätigkeit verzeichnet.

Grundsätzlich konnten mit den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie die oben genannten Zielsetzungen erfüllt werden, dies gilt insbesondere für die Evaluierung von Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Brustkrebspatientinnen unter antihormoneller Therapie. Die Fragen zur Therapieadhärenz ermöglichten einen Einblick zum Einnahmeverhalten bzgl. der antihormonellen Behandlung der Frauen. Auf Basis der genannten Ursachen für die Nichteinnahme sollten mit den

Patientinnen gemeinsam mögliche Lösungen für eine bessere Therapieadhärenz erarbeitet werden, die v. a. die Rate der Vergesslichkeit reduzieren können. Darüber hinaus sollten im Falle einer aufbauenden Untersuchung für diese Studie auch direkte Methoden wie z. B. die Bestimmung der Konzentration der Antihormone in Plasma oder Urin zur Messung der Therapietreue herangezogen werden. Hierbei könnte die Therapieadhärenz genauer bestimmt werden. Dennoch sollte der Nutzen einer solchen Messung gut abgewogen werden, da möglicherweise ein Misstrauen der Patientinnen gegenüber ihrem Behandler entstehen könnte. Mit Hilfe der Fragebögen (v. a. HADS und FACT) konnte ein gutes Verständnis für das subjektive Befinden der Patientinnen, was auch die psychosoziale Situation berücksichtigt, entwickelt werden. Dies dient in erster Linie zur Optimierung des Therapieerfolgs, um das Langzeitüberleben der Brustkrebspatientinnen zu sichern. Dabei kann es helfen, Sorgen und Probleme der Frauen auch als solche zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Darunter fallen auch mögliche auftretende Nebenwirkungen einer endokrinen Therapie, wobei durch Behandlung dieser die Abbruchquote reduziert werden kann. Die verwendeten Fragebögen bieten eine gute Ergänzung des Nachsorgegesprächs in der Langzeitbetreuung von Brustkrebspatientinnen, sie können und sollen das Arzt-Patientinnen-Gespräch jedoch nicht ersetzen.

# Literatur

- [1] World Health Organization. Breast Cancer. Eingesehen am 25.01.2021. 2018. URL: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.
- [2] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Hrsg. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Bd. 12. 2019, S. 16–23, 78–81.
- [3] R. Kreienberg, V. Möbus, W. Jonat, T. Kühn, Hrsg. Mammakarzinom Interdisziplinär. Bd. 4. 2010.
- [4] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Hrsg. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016, S. 21–39.
- [5] I. Bauerfeind, Hrsg. Manual Mammakarzinome Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Bd. 16. 2017.
- [6] T. Weyerstahl, M. Stauber, Hrsg. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. Bd. 4. 2013, S. 332–375.
- [7] Klinisches Krebsregister-CCCF. Brustkrebs bei Frauen. Eingesehen am 25.01.2021. 2014. URL: [https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09\\_zentren/cccf/pdf/cccf\\_kkr\\_kodierhilfe\\_brustkrebs.pdf](https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_brustkrebs.pdf).
- [8] Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Eingesehen am 25.01.2021. 2020. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.3/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf).
- [9] S. Apuri. “Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Breast Cancer”. In: *South Med Journal* 110(10) (2017), S. 638–642.
- [10] R. Lüllmann-Rauch, Hrsg. Taschenlehrbuch Histologie. Bd. 5. 2015, S. 601–602.
- [11] R. Jakesz, M. Frey, Hrsg. Mammakarzinom- Operative Behandlungskonzepte. 2007.
- [12] T. A. King, M. Pilewski, S. Muhsen, S. Patil, S. K. Mautner, A. Park, S. Oskar, E. Guerini-Rocco, C. Boafu, Gooch. J. C., M. De Brot, J. S. Reis-Filho, M. Morrogh, V. P. Andrade, R. A. Sakr, M. Morrow. “Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk”. In: *Journal of Clinical Oncology* 33 (2015), S. 3945–3952.
- [13] Krebsinformationsdienst (dkfz.) Risikofaktoren für Brustkrebs. Eingesehen am 25.01.2021. 2017. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/brustkrebsrisiken-uebersicht.php>.
- [14] K. McPherson, C. M. Steel, J. M. Dixon. “ABC of breast diseases-Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics.” In: *British Medical Journal* 321(7261) (2000), S. 624–628.
- [15] Psychrembel Redaktion. Mastektomie. Eingesehen am 25.01.2021. 2016. URL: <https://www.psychrembel.de/Mastektomie/KODRQ>.
- [16] M. R. Bani, C. Breuel, M. W. Beckmann. “Operative Therapien bei Frauen mit primärem Mammakarzinom”. In: *Der Klinikarzt* 33(11) (2004), S. 313–318.
- [17] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bd. 11. 2013.

- [18] N. Harbeck, Hrsg. Zielgerichtete Therapien beim Mammakarzinom- Der Praxisguide. 2014.
- [19] I. E. Krop, N. U. Lin, K. Blackwell, E. Guardino, J. Huober, M. Lu, Miles D., M. Samant, M. Welslau, V. Diéras. “Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA.” In: *Annals of Oncology* 26(1) (2015), S. 113–119.
- [20] M. Baum, A. U. Budzar, J. Cuzick, J. Forbes, J. H. Houghton, J. G. M. Klijn, T. Sahmoud, ATAC Trialists Group. “Anastrozole Alone or in Combination With Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone for Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: First Results of the ATAC Randomised Trial”. In: *The Lancet London* 359(9324) (2002), S. 2131–2139.
- [21] B. Fisher, J. Dignam, N. Wolmark, D. L. Wickerham, E. R. Fisher, E. Mamounas, R. Smith, M. Begovic. “Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial”. In: *The Lancet London* 353(9169) (1999), S. 1993–2000.
- [22] Krebsinformationsdienst (dkfz.) Nachsorge bei Brustkrebs. Eingesehen am 25.01.2021. 2018. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/nachsorge.php#inhalt1>.
- [23] J. L. Khatcheressian, A. C. Wolff, T. J. Smith, E. Grunfeld, H. B. Muss, V. G. Vogel, F. Halberg, M. R. Somerfield, N. E. Davidson, American Society of Clinical Oncology. “American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting”. In: *Journal of Clinical Oncology* 24(31) (2006), S. 5091–5097.
- [24] F. Allali. Einfluss von Lebensqualität, Angst und Depression sowie klinisch-demographischen Daten auf den psychoonkologischen Bedarf bei Mammakarzinom-Patientinnen. Eingesehen am 25.01.2021. 2010. URL: <https://opus4.kobv.de/opus4-fau/frontdoor/index/index/docId/1110urn:nbn:de:bvb:29-opus-16794>.
- [25] U. Laufs, M. Böhm, H. K. Kroemer, K. Schüssel, N. Griese, M. Schulz. “Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten, Arzneimittel und Pharmakotherapie”. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 136(31/32) (2011), S. 1616–1621.
- [26] C. Schäfer, Hrsg. Patientencompliance: Adhärenz als Schlüssel für den Therapieerfolg im Versorgungsalltag. Bd. 2. 2017, S. 8–40.
- [27] R. Gray, T. Wykes, K. Gournay. “From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication.” In: *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 9(3) (2002), S. 277–284.
- [28] WHO, Hrsg. Adherence to longterm therapies: Evidence for action. Eingesehen am 25.01.2021. 2003. URL: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf?ua=1](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1).
- [29] V. Gorennoi, M. P. Schönermark, A. Hagen, Hrsg. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 2007.
- [30] S. Sawesi, JS. Carpenter, J. Jones. “Reasons for Nonadherence to Tamoxifen and Aromatase Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Literature Review.” In: *Clinical Journal of Oncology Nursing* 18(3) (2014). Eingesehen am 25.01.2021, S. 50–57. URL: [https://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta206\\_bericht\\_de.pdf](https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta206_bericht_de.pdf).
- [31] L. Fialko, P. A. Garety, E. Kuipers, G. Dunn, P. E. Bebbington, D. Fowler, D. Freeman. “A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS)”. In: *Schizophrenia Research* 100(1-3) (2008), S. 53–59.

- [32] R. Paranjpe, G. John, M. Trivedi, S. Abughosh. “Identifying adherence barriers to oral endocrine therapy among breast cancer survivors”. In: *Breast Cancer Research and Treatment* 174(2) (2019), S. 297–305.
- [33] N. Tinari, C. Fanizza, M. Romero, E. Gambale, L. Moscetti, A. Vaccaro, P. Seminara, F. Longo, S. Gori, P. Vici, T. Gamucci, M. Mauri, L. Laudadio, A. Nuzzo, M. A. Fabbri, S. I. Fattoruso, L. Mazzilli, A. Grassadonia, E. Cianchetti, C. Natoli. “Identification of subgroups of early breast cancer patients at high risk of nonadherence to adjuvant hormone therapy: results of an Italian survey.” In: *Clinical Breast Cancer* 15(2) (2015), S. 131–137.
- [34] J. Brett, D. Fenlon, M. Boulton, N. J. Hulbert-Williams, F. M. Walter, P. Donnelly, B. Lavery, A. Morgan, C. Morris, E. Watson. “Factors associated with intentional and unintentional non-adherence to adjuvant endocrine therapy following breast cancer”. In: *European Journal of Cancer Care* 27(1) (2016).
- [35] A. L. Stanton, K. J. Petrie, A. H. Partridge. “Contributors to nonadherence and nonpersistence with endocrine therapy in breast cancer survivors recruited from an online research registry.” In: *Breast Cancer Research and Treatment* 145(2) (2014), S. 525–534.
- [36] M. Karmakar, S. L. Pinto, T. R. Jordan, I. Mohamed, M. Holiday-Goodman. “Predicting adherence to aromatase inhibitor therapy among breast cancer survivors: an application of the protection motivation theory.” In: *Breast cancer: basic and clinical research* 11 (2017), S. 1–12.
- [37] C. Cluze, D. Rey, L. Huiart, M. K. BenDiane, A. D. Bouhnik, Berengerm C., M. P. Carrieri, R. Giorgi. “Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time.” In: *Annals of Oncology* 23(4) (2012), S. 882–890.
- [38] M. R. DiMatteo, H. S. Lepper, T. W. Croghan. “Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence.” In: *Archives of International Medicine* 160(14) (2000), S. 2101–2107.
- [39] A. Harrow, R. Dryden, C. McCowan, A. Radley, M. Parsons, A. M. Thompson, M. Wells. “A hard pill to swallow: a qualitative study of women’s experiences of adjuvant endocrine therapy for breast cancer”. In: *The British Medical Journal* 4(6) (2014).
- [40] B. Uchmanowicz, A. Chudiak, G. Mazur. “The influence of quality of life on the level of adherence to therapeutic recommendations among elderly hypertensive patients”. In: *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 12 (2018), 2593—2603.
- [41] WHO. “The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization.” In: *Social Science and Medicine* 41(10) (1995), S. 1403–1409.
- [42] S. V. Müller, C. Gärtner, Hrsg. Lebensqualität im Alter. 2016, S. 3–22.
- [43] R. L. Schalock, I. Brown, R. Brown, R. A. Cummins, D. Felce, L. Matikka, K. D. Keith, T. Parmenter. “Conceptualization, measurement, and application of quality of life for persons with intellectual disabilities: Report of an international panel of experts”. In: *Mental Retardation* 40(6) (2002), S. 457–470.
- [44] B. Lindstrom. “Quality of life: a model for evaluating health for all. Conceptual considerations and policy implications.” In: *Sozial- und Präventivmedizin* 37 (1992), S. 301–306.
- [45] M. Radoschewski. “Gesundheitsbezogene Lebensqualität- Konzepte und Maße. Entwicklungen und Stand im Überblick.” In: *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 43 (2000), S. 165–189.
- [46] P. Herschbach. “The “Well-being paradox“ in quality-of-life research”. In: *Psychotherapie Psychosomatik medizinische Psychologie (PPmP)* 52(3-4) (2002), S. 141–150.

- [47] I. S. Breevelt, F. S. van Dam. “Underreporting by cancer patients: The case of response shift”. In: *Social Science and Medicine* 32(9) (1991), S. 981–987.
- [48] S. E. Taylor, J. D. Brown. “Positive illusions and well-being revisited: separating fact from fiction”. In: *Psychological Bulletin* 116(1) (1994), S. 21–27.
- [49] K. Webster, D. Cella, K. Yost. “The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation”. In: *Health and Quality of Life Outcomes* 1 (79) (2003).
- [50] FACIT.org. Questionnaires. Eingesehen am 25.01.2021. URL: <https://www.facit.org/FACITorg/Questionnaires>.
- [51] A. Montazeri. “Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007”. In: *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 27(1) (2008), S. 273–280.
- [52] M. Neises, M. Sabok, H-J. Strittmatter, A. Wischnik, F. Melchert. “Influence of age and of different operative methods on the quality of life in patients with breast cancer”. In: *Oncology Research and Treatment* 17 (1994), S. 410–419.
- [53] P. A. Ganz, A. C. Schag, J. J. Lee, M. L. Polinsky, S. J. Tan. “Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery?” In: *Cancer* 69(7) (1992), S. 1729–1738.
- [54] van Dongen J.P. Curran D, Aaronson N. K., G. Kiebert, Fentiman I. S., F. Mignolet, H. Bartelink. “Quality of Life of Early-stage Breast Cancer Patients Treated with Radical Mastectomy or Breast-conserving Procedures: Results of EORTC Trial 10801”. In: *European Journal of Cancer*, 34(3) (1998), S. 307–314,
- [55] M. T. King, P. Kenny, A. Shiell, J. Hall, J. Boyages. “Quality of life three months and one year after first treatment for early stage breast cancer: influence of treatment and patient characteristics.” In: *Quality of Life Research* 9 (7) (2000), S. 789–800.
- [56] K. Poole, L. J. Fallowfield. “The psychological impact of post-operative arm morbidity following axillary surgery for breast cancer: a critical review.” In: *The Breast (Edinburgh, Scotland)* 11(1) (2002), S. 81–87.
- [57] M. E. Schmidt, J. Wiskemann, A. Schneeweiss, K. Potthoff, C. M. Ulrich, K. Steindorf. “Determinants of Physical, Affective, and Cognitive Fatigue During Breast Cancer Therapy and 12 Months Follow-Up”. In: *International Journal of Cancer* 142(6) (2018), S. 1148–1157.
- [58] T. J. Whelan, M. Levine, J. Julian, P. Kirkbride, P. Skingley. “The Effects of Radiation Therapy on Quality of Life of Women with Breast Carcinoma-Results of a Randomized Trial”. In: *Cancer* 88(10) (2000), S. 2260–2266.
- [59] D. Greene, L. M. Nail, V. K. Fieler, L. S. Jones. “A comparison of patient-reported sideeffects among three chemotherapy regimens for breast cancer.” In: *Cancer Practice* 2(1) (1994), S. 57–62.
- [60] U. Ackermann. “Psychoonkologische Probleme nach Krebserkrankungen der Frau - Empirische Datenlage und Konsequenzen für die Praxis Gynäkologe”. In: *Der Gynäkologe* 50(4) (2017), S. 327–332.
- [61] A. C. Pinto, E. de Azambuja. “Improving quality of life after breast cancer: Dealing with symptoms”. In: *Maturitas* 70(4) (2011), S. 343–348.
- [62] J. Dunn, S. K. Steginga. “Young women’s experience of breast cancer: defining young and identifying concerns.” In: *Psychooncology* 9(2) (2000), S. 137–146.

- [63] L. Fallowfield, D. Cella, J. Cuzick, S. Francis, G. Locker, A. Howell. “Quality of Life of Postmenopausal Women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial”. In: *Journal of Clinical Oncology* 22(21) (2004), S. 4261–4271.
- [64] L. J. Fallowfield, S. K. Leaity, A. Howell, S. Benson, D. Cella. “Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B”. In: *Breast Cancer Research and Treatment* 55(2) (1999), S. 189–199.
- [65] J. Hamer, R. McDonald, L. Zhang, S. Verma, A. Leahey, C. Ecclestone, G. Bedard, N. Pulezas, A. Bhatia, R. Chow, C. DeAngelis, J. Ellis, E. Rakovitch, J. Lee, E. Chow. “Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer”. In: *Supportive Care in Cancer* 25(2) (2016), S. 409–419.
- [66] P. Herschbach, P. Heußner, Hrsg. Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis „Leben lernen“. Bd. 1. 2008.
- [67] E. J. Bower, P. A. Ganz, K. A. Desmond, J. H. Rowland, B. E. Meyerowitz, T. R. Belin. “Fatigue in Breast Cancer Survivors: Occurrence, Correlates, and Impact on Quality of Life”. In: *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18(4) (2000), S. 743–753.
- [68] J. Lamprecht, A. Thyrolf, W. Mau. “The Influence of Social Relationships on the Quality of Life of Women with Breast Cancer”. In: *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin* 24(5) (2000), S. 256–261.
- [69] O. Minton, P. Stone. “How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature.” In: *Breast Cancer Research Treatment* 112(1) (2008), 5–13.
- [70] K. Tsaras, I. V. Papathanasiou, D. Mitsi, A. Veneti, M. Kelesi, S. Zyga, E. C. Fradelos. “Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors”. In: *Maturitas* 19(6) (2018), S. 1661–1669.
- [71] H. Mao, T. Bao, X. Shen, Q. Li, C. Seluzicki, E-O. Im, J. J. Mao. “Prevalence and Risk Factors for Fatigue Among Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors”. In: *European Journal of Cancer*, 101 (2018), 47–54.
- [72] S. Singer, H. Bringmann, J. Hauss, R-D. Kortmann, U. Köhler, O. Krauß, R. Schwarz. “Häufigkeit psychischer Begleiterkrankungen und der Wunsch nach psychosozialer Unterstützung bei Tumorpatienten im Akutkrankenhaus”. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132(40) (2007), S. 2071–2076.
- [73] O. Krauß, J. Ernst, D. Kuchenbecker, A. Hinz, R. Schwarz. “Prädiktoren psychischer Störungen bei Tumorpatienten: Empirische Befunde.” In: *Psychotherapie Psychosomatik medizinische Psychologie (PPmP)* 57(7) (2007), S. 273–280.
- [74] C. Burgess, V. Cornelius, S. Love, J. Graham, M. Richards, A. Ramirez. “Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study.” In: *British Medical Journal* 330(7493) (2005), S. 702–705.
- [75] K. Wiegard, U-S. Albert, C. Zemlin, D. Lubbe, C. Kleiber, B. Kolb-Niemann, C. Schade-Brittinger, U. Wagner, C. Herrmann-Lingen. “Psychological Distress of Breast Cancer Patients: Screening and Patients Request for Psycho-Oncological Care as Indicators of Health-Related Quality of Life”. In: *Psychotherapie Psychosomatik medizinische Psychologie (PPmP)* 62(3/4) (2012), S. 129–135.
- [76] U. Koch, G. Lucius-Hoene, R. Stegie, Hrsg. Handbuch der Rehabilitationspsychologie. Bd. 2. 1988, S. 397–434.

- [77] P. Spinhoven, J. Ormel, P. P. Sloekers, G. I. Kempen, A. E. Speckens, A. M. Van Hemert. “A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects.” In: *Psychological Medicine* 27(2) (1997), S. 363–370.
- [78] C. Herrmann-Lingen, U. Buss, R. P. Snaith, A. S. Zigmond. “Hospital Anxiety and Depression Scale–Deutsche Version. Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) von R. P. Snaith und A. S. Zigmond.” In: *Verlag Hans Huber Bern* 3 (2011), S. 363–370.
- [79] P. Herschbach, A-M. Rosbund, J. C. Brengelmann. “Probleme von Krebspatientinnen und Formen ihrer Bewältigung.” In: *Oncology Research and Treatment* 8 (1985), 219–231.
- [80] A. Dankert, G. Duran, U. Engst-Hastreiter, M. Keller, S. Waadt, G. Henrich, P. Herschbach. “Progredienzangst bei Patienten mit Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen”. In: *Die Rehabilitation* 42(3) (2003), S. 155–163.
- [81] S. Rößler. Progredienzangst, Lebensqualität, Depressivität und Ängstlichkeit bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Eingesehen am 25.01.2021. 2019. URL: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/26173>.
- [82] B. Bandelow, J. Wiltink, G. W. Alpers, C. Benecke, J. Deckert, A. Eckhardt-Henn, C. Ehrig, E. Engel, P. Falkai, F. Geiser, A. L. Gerlach, T. Harfst, S. Hau, P. Joraschky, M. Kellner, V. Köllner, I. Kopp, G. Langs, T. Lichte, H. Liebeck, J. Matzat, M. Reitt, H. P. Rüddel, S. Rudolf, G. Schick, R. Schweiger U. Simon, A. Springer, H. Staats, A. Ströhle, W. Ströhm, B. Waldherr, B. Watzke, D. Wedekind, C. Zottl, P. Zwanzger, M. E. Beutel. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Eingesehen am 25.01.2021. 2014. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/051-0281\\_S3\\_Angststrungen\\_2014-05-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-0281_S3_Angststrungen_2014-05-abgelaufen.pdf).
- [83] Psyhyrembel Redaktion. Depressivität, Psyhyrembel online. Eingesehen am 25.01.2021. 2019. URL: <https://www.psyhyrembel.de/Depressivitt/P06AH/doc/>.
- [84] Psyhyrembel Redaktion. Depressives Syndrom, Psyhyrembel online. Eingesehen am 25.01.2021. URL: <https://www.psyhyrembel.de/depressives%20Syndrom/KOM2L/doc/>.
- [85] KBV AWMF für die Leitliniengruppe Unipolare Depression DGPPN BÄK, Hrsg. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung. Eingesehen am 25.01.-2021. 2015. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2auf1-vers5-lang.pdf>.
- [86] M. Vahdaninia, S. Omidvari, A. Montazeri. “What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study”. In: *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 45 (2010), S. 355–361.
- [87] L. Beatty, D. Kissane. “Anxiety and depression in women with breast cancer”. In: *Cancer Forum* 41 (1) (2017), S. 55–61.
- [88] M. Reich, A. Lesur, C. Perdrizet-Chevallier. “Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature”. In: *Breast Cancer Research Treatment* 110 (1) (2008), S. 9–17.
- [89] L. B. Wenzel, D. L. Fairclough, M. J. Brady, D. Cella, K. M. Garrett, B. C. Kluhsman, L. A. Crane, A. C. Marcus. “Age-Related Differences in the Quality of Life of Breast Carcinoma Patients after Treatment”. In: *Cancer* 86(9) (1999), S. 1768–1774.
- [90] D. W. Kissane, D. M. Clarke, J. Ikin, S. Bloch, G. C. Smith, L. Vitetta, D. P. McKenzie. “Psychological morbidity and quality of life in Australian women with early-stage breast cancer: a cross-sectional survey.” In: *Medical Journal of Australia* 169 (4) (1998), S. 192–196.
- [91] C. Dean, U. Chetty, A. P. Forrest. “Effects of Immediate Breast Reconstruction on Psycho-sozial Morbidity after Mastectomy”. In: *The Lancet* 1(8322) (1983), S. 459–462.

- [92] W. S. Schain, E. Jacobs, D. K. Wellisch. “Psychosocial issues in breast reconstruction. Intrapsychic, interpersonal, and practical concerns.” In: *Clinics in Plastic Surgery* 11(2) (1984), S. 237–251.
- [93] B. L. Stöckl. Lebensqualität, Körpererleben, soziale Unterstützung von Mammakarzinom-Patientinnen- Untersuchung von Zusammenhängen zu objektiven Krankheitsvariablen. Eingesehen am 25.01.2021. 2012. URL: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/23766/>.
- [94] P. Salonen, M-T. Tarkka, P-L. Kellokumpu-Lehtinen, A-M. Koivisto, P. Aalto, M. Kaunonen. “Effect of social support on changes in quality of life in early breast cancer patients: a longitudinal study”. In: *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 27(2) (2013), 396–405.
- [95] M. I. Figueiredo, E. Fries, K. M. Ingram. “The role of disclosure patterns and unsupportive social interactions in the well-being of breast cancer patients.” In: *Psychooncology* 13(2) (2004), S. 96–105.
- [96] P. J. Ballantyne. “Social context and outcomes for the ageing breast cancer patient: considerations for clinical practitioners”. In: *Journal of Clinical Nursing* 13(3a) (2004), S. 11–21.
- [97] S. J. Lepore, D. B. Glaser, K. J. Roberts. “On the positive relation between received social support and negative affect: a test of the triage and self-esteem threat models in women with breast cancer.” In: *Psychooncology* 17 (12) (2008), S. 1210–1215.
- [98] A. Sammarco. “Perceived social support, uncertainty, and quality of life of younger breast cancer survivors.” In: *Cancer Nursing* 24(3) (2001), S. 212–219.
- [99] J. S. Oktay. “Psychosocial aspects of breast cancer”. In: *Lippincott’s primary care practice* 2(2) (1998), S. 149–159.
- [100] K. Beckmann, A. Glemser, C. Heckel, C. von der Heyde, J. H. P. Hoffmeyer-Zlotnik, S. Schneider, Hanefeld U., R. Herter-Eschweiler, C. Kühnen, Hrsg. Statistik und Wissenschaft: Demographische Standards. Bd. 17. 2016.
- [101] R. Schwarz, A. Hinz. “Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population.” In: *European Journal of Cancer* 11(37) (2001), S. 1345–1351.
- [102] A. Waldmann, D. Schubert, A. Katalinic. “Normative Data of the EORTC QLQ-C30 For the German Population: A Population-Based Survey”. In: *PloS One* 8(9) (2013).
- [103] B. Holzner, R. Bode, E. A. Hahn, D. Cella, M. Kopp, B. Sperner-Unterweger, G. Kemmler. “Equating EORTC QLQ-C30 and FACT-G scores and its use in oncological research”. In: *European Journal of Cancer* 42(18) (2006), S. 3169–3177.
- [104] L. Sachs, Hrsg. Angewandte Statistik. Bd. 11. 2004.
- [105] C. Weiß, Hrsg. Basiswissen Medizinische Statistik. Bd. 6. 2013.
- [106] WHO, Hrsg. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000.
- [107] Statistisches Bundesamt. Bildung, Forschung und Kultur: Bildungsstand. Eingesehen am 25.01.2021. 2019. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bil\ndungs\stand/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bil\ndungs\stand/_inhalt.html).
- [108] Statistisches Bundesamt (Destatis). Bildungsstand der Bevölkerung-Ergebnisse des Mikrozensus 2018. Eingesehen am 25.01.2021. 2020. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Publikationen/Downloads-Bildungsstand/bildungsstand-bevoelkerung-5210002187004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Publikationen/Downloads-Bildungsstand/bildungsstand-bevoelkerung-5210002187004.pdf?__blob=publicationFile).
- [109] Planung und Koordination Bezirksamt Mitte von Berlin Abteilung Stadtplanung Soziales und Gesundheit OE Qualitätsentwicklung. Basisdaten zur Bevölkerung und sozialen Lage im Bezirk Berlin-Mittes: Mitte im Spiegel der Berliner Bezirke. 2018.

- [110] B. E. Hillner, L. Penberthy, C. E. Desch, M. K. McDonald, T. J. Smith, S. M. Retchin. “Variation in staging and treatment of local and regional breast cancer in the elderly.” In: *Breast Cancer Research and Treatment* 49(1) (1996), S. 75–86.
- [111] M. C. Hartley, B. P. McKinley, E. A. Rogers, C. A. Kalbaugh, H. S. Messich, D. W. Blackhurst, J. S. Lokey, S. D. Trocha. “Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or = 40) breast cancer patients: a case-control study.” In: *The american journal of surgical* 72 (12) (2006), S. 1189–1195.
- [112] J. J. Mao, K. Armstrong, M. A. Bowman, S. X. Xie, R. Kadakia, J. T. Farrar. “Symptom burden among cancer survivors: impact of age and comorbidity.” In: *The Journal of the American Board of Family Medicine* 20(5) (2007), 434–443.
- [113] R. Yancik, M. N. Wesley, L. A. Ries, R. J. Havlik, B. K. Edwards, J. W. Yates. “Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older”. In: *The Journal of the American Medical Association* 285(7) (2001), S. 885–892.
- [114] P. Herschbach, A-M. Rosbund, J. C. Brengelmann. “Probleme von Krebspatientinnen und Formen ihrer Bewältigung”. In: *Onkologie* 8 (1985), S. 219–231.
- [115] H. Helson. “Adaptation-Level Theory”. In: *Harper and Row, New York* (1964).
- [116] A. J. Carr, B. Gibson, P. G. Robinson. “Measuring quality of life - Is quality of life determined by expectations or experience?” In: *The British Medical Journal* 322 (2001), S. 1240–1243.
- [117] D. Bach, F. Böhmer, Hrsg.
- [118] M. Beutel, Y. Stöbel-Richter, I. Daig, E. Brähler. “Sexuelles Verlangen und sexuelle Aktivität von Männern und Frauen über die Lebensspanne-Ergebnisse einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsumfrage”. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 5 (4) (2008), S. 203–211.
- [119] E. D. Moreira, U. Hartmann, D. B. Glasser, C. Gingell, GSSAB Investigators Group. “A population survey of sexual activity, sexual dysfunction and associated help-seeking behavior in middle-aged and older adults in Germany”. In: *European journal of medical research* 10 (10) (2005), S. 434–443.
- [120] M. Meraviglia. “Effects of Spirituality in Breast Cancer Survivors”. In: *The Oncology Nursing Forum* 33(1) (2006), S. 1–7.
- [121] M. Meraviglia. “The Effects of Spirituality on Well-Being of People With Lung Cancer”. In: *The Oncology Nursing Forum* 31(1) (2004), S. 89–94.
- [122] I. Choumanova, S. Wanat, R. Barrett, C. Koopman. “Religion and Spirituality in Coping with Breast Cancer: Perspectives of Chilean Women”. In: *The Breast Journal* 12(4) (2006), S. 349–352.
- [123] G. Batty, T. Russ, E. Stamatakis, M. Kivimäki. “Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies.” In: *British Medical Journal* 356 (108) (2017).
- [124] P. J. Lavrakas. *Encyclopedia of Survey Research Methods*. Eingesehen am 25.01.2021. 2008. URL: <http://methods.sagepub.com/reference/encyclopedia-of-survey-research-methods/n448.xml>.
- [125] A. L. Edwards. “The Social Desirability Variable in Personality Assessment and Research.” In: *Dryden Press New York* (1957).

# Anhang A

## Fragebögen

Studienbeginn August 2019

### **Studieninformation**

*Studie „Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter antihormoneller Therapie“*

Sehr geehrte, liebe Patientin,

Sie werden derzeit wegen einer Brustkrebserkrankung behandelt und erhalten im Moment eine antihormonelle Therapie in Form von z. B. Tamoxifen, Aromatasehemmer und/oder GnRH-Analoga.

Leider wissen wir bisher wenig, wie sich die Nebenwirkungen dieser Medikamente auf Ihre Lebensqualität auswirken. Zudem wäre es sehr interessant zu erfahren, wie Sie ihre Medikamente einnehmen und welche Einschränkungen unter der Therapie für Sie auftreten.

Aus diesem Grunde wurden Fragebögen entwickelt, die wir Sie bitten auszufüllen.

Durch Ihre Angaben hoffen wir, die Beratung und Betreuung von Brustkrebspatientinnen weiter zu verbessern. Natürlich ist die Teilnahme an dieser Befragung freiwillig.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass wir Ihre personenbezogenen Daten erheben und verarbeiten dürfen. Die personenbezogenen Daten sind z. B. Ihr Geburtsdatum, Daten zu Ihrer physischen und psychischen Gesundheit oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie erhoben wurden. Die Studienärzte werden diese Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle bei den Studienärzten vorhandenen Daten über Sie. Sie haben auch Anrecht auf Korrektur eventueller Ungenauigkeiten der Angaben. Wenn Sie eine Anfrage machen wollen, wenden Sie sich bitte an uns.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität anonym bleibt. Üblicherweise werden die erhobenen Daten nach 10 Jahren gelöscht.

Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung verlangen.

Natürlich können Sie sich bei Rückfragen oder bei eventuellen Belastungen nach der Befragung gerne unter der angegebenen Telefonnummer an uns wenden.

Nun danken wir Ihnen herzlich für Ihre Unterstützung.

M. Heinrich  
Doktorandin

PD Dr. med. F. Siedentopf  
Praxis für Brustkrankungen

# PRAXIS für Brustkrankungen



PD Dr. med. Friederike Siedentopf

Kurfürstendamm 216  
10719 Berlin

Tel: 030 882 64 24  
Fax: 030 882 79 04  
mail: info@brustkrebs-therapie.com  
www.brustkrebs-therapie.com

Studienbeginn August 2019

## Studien-Einwilligung

**Studie „Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Patientinnen mit frühem Mamma-  
karzinom unter antihormoneller Therapie“**

Hiermit erkläre ich

Vorname: .....

Name: .....

Adresse: .....

Geburtsdatum: .....

dass ich durch die Doktorandin mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit der Doktorandin Frau Michelle Heinrich zu klären. Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Studien-Information verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und eine Weiterverarbeitung der im Rahmen der Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung verlangen kann. Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

## Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

**Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten/Angaben über meine Gesundheit verschlüsselt und auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet, verarbeitet und die anonymisierten Studienergebnisse veröffentlicht werden.**

Berlin, den .....

Unterschrift Teilnehmerin .....

Hiermit erkläre ich, die o.g. Studienteilnehmerin über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt zu haben.

Berlin, den .....

Unterschrift Studienärztin .....

## Teil 1: Soziodemographischer Fragebogen:

Bitte tragen Sie Ihr Alter, ggf. die Anzahl eigener Kinder und derer, die bei Ihnen im Haushalt leben, ein und kreuzen zutreffendes sorgfältig an.

1. Alter: \_\_\_\_\_ (in Jahren)
2. Leben Sie in einer festen Partnerschaft? ja  nein
3. Wie ist Ihre Wohnsituation?  
Zusammenlebend mit Partner   
Alleinlebend   
In Wohngemeinschaft   
Betreutes Wohnen
4. Haben Sie Kinder?  
Nein   
Ja, ..... Kinder
5. Wenn ja, wie viele Kinder davon leben bei Ihnen im Haushalt?  
..... Kinder
6. Welchen (höchsten) Schulabschluss haben Sie?  
Keinen Schulabschluss   
Haupt- bzw. Volksschulabschluss   
Realschulabschluss   
Fachhochschulreife   
Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
7. Welche(s) abgeschlossene Berufsausbildung/ Studium haben Sie?  
Keine abgeschlossene Berufsausbildung   
Im Beruf angelernt (Arbeiter)   
Lehre/ Ausbildung (Facharbeiter)   
Hochschulabschluss (FH/ Universität)
8. Welcher Tätigkeit gehen Sie derzeit nach?  
Ausbildung/ Studium   
Hausfrau   
Berufstätig   
Arbeitslos   
Rente   
Krankgeschrieben
9. Wie gut kommen Sie mit dem Geld aus, das Ihnen monatlich zur Verfügung steht?  
Sehr schlecht   
Schlecht   
Gut   
Sehr gut
10. Gehören Sie einer Religionsgemeinschaft an? ja  nein

## Teil 2: Fragen zur Therapie-Adhärenz:

Bitte zutreffendes ankreuzen. Bei Frage 4 sind auch Mehrfachnennungen möglich.

1. Wie viele Medikamente nehmen Sie im Moment am Tag ein?  
 keine  
 1-3  
 4-6  
 > 6

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich alle auf Ihre antihormonelle Therapie des Brustkrebses.

**2. Nehmen Sie Ihre Medikamente zu bestimmten Uhrzeiten ein?**

- ja
- nein

**3. Wie häufig vergessen Sie Ihre Tabletten einzunehmen?**

- nie
- selten
- meistens
- immer

**4. Falls Sie Ihre Tabletten nicht immer einnehmen, könnten Sie uns die möglichen Gründe dafür nennen? (Mehrfachnennung möglich)**

- Angst vor Nebenwirkungen
- vorhandene Nebenwirkungen
- keine Motivation
- Stress
- Zweifel an Wirksamkeit
- Einnahme schwierig im Alltag (berufstätig etc.)
- Vergesslichkeit
- andere:

**Teil 3: FACT-B:**

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden.

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der Aussagen im Laufe der **letzten 7 Tage** auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	<b>Körperliches Wohlbefinden</b>	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft ein wenig zu	Trifft mäßig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft sehr zu
<b>GP1</b>	Mir fehlt es an Energie	0	1	2	3	4
<b>GP2</b>	Mir ist übel	0	1	2	3	4
<b>GP3</b>	Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden	0	1	2	3	4
<b>GP4</b>	Ich habe Schmerzen	0	1	2	3	4
<b>GP5</b>	Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen	0	1	2	3	4
<b>GP6</b>	Ich fühle mich krank	0	1	2	3	4
<b>GP7</b>	Ich muss zeitweilig im Bett bleiben	0	1	2	3	4

	<b>Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Ihrer Familie</b>	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft ein wenig zu	Trifft mäßig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft sehr zu
<b>GS1</b>	Ich stehe meinen Freunden nahe	0	1	2	3	4
<b>GS2</b>	Ich bekomme seelische Unterstützung von meiner Familie	0	1	2	3	4

<b>GS3</b>	Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden	0	1	2	3	4
<b>GS4</b>	Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert	0	1	2	3	4
<b>GS5</b>	Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über meine Krankheit reden	0	1	2	3	4
<b>GS6</b>	Ich fühle mich meinem Partner oder der Person, die mir am nächsten steht, eng verbunden...	0	1	2	3	4
<b>Q1</b>	Beantworten Sie bitte die folgende Frage unabhängig davon, inwieweit Sie zur Zeit sexuell aktiv sind. Wenn Sie die Frage lieber nicht beantworten möchten, kreuzen Sie das nebenstehende Kästchen an und fahren Sie mit dem nächsten Abschnitt fort. <input type="checkbox"/>					
<b>GS7</b>	Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden	0	1	2	3	4

	<i>Seelisches Wohlbefinden</i>	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft ein wenig zu	Trifft mäßig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft sehr zu
<b>GE1</b>	Ich bin traurig	0	1	2	3	4
<b>GE2</b>	Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältige	0	1	2	3	4
<b>GE3</b>	Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit	0	1	2	3	4
<b>GE4</b>	Ich bin nervös	0	1	2	3	4
<b>GE5</b>	Ich mache mir Sorgen über den Tod	0	1	2	3	4
<b>GE6</b>	Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird	0	1	2	3	4

	<i>Funktionsfähigkeit</i>	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft ein wenig zu	Trifft mäßig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft sehr zu
<b>GF1</b>	Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause)	0	1	2	3	4
<b>GF2</b>	Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus	0	1	2	3	4
<b>GF3</b>	Ich kann mein Leben genießen	0	1	2	3	4
<b>GF4</b>	Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden	0	1	2	3	4
<b>GF5</b>	Ich schlafe gut	0	1	2	3	4
<b>GF6</b>	Ich kann meine Freizeit genießen	0	1	2	3	4
<b>GF7</b>	Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden	0	1	2	3	4

	<i>Zusätzliche Faktoren</i>	Trifft <b>überhaupt nicht</b> zu	Trifft <b>ein wenig</b> zu	Trifft <b>mäßig</b> zu	Trifft <b>ziemlich</b> zu	Trifft <b>sehr</b> zu
<b>B1</b>	Ich leide unter Atemnot	0	1	2	3	4
<b>B2</b>	Die Wahl meiner Kleidung ist für mich eine Belastung	0	1	2	3	4
<b>B3</b>	Einer meiner Arme, oder beide, sind geschwollen oder empfindlich	0	1	2	3	4
<b>B4</b>	Ich fühle mich körperlich anziehend	0	1	2	3	4
<b>B5</b>	Haarausfall macht mir zu schaffen	0	1	2	3	4
<b>B6</b>	Ich mache mir Sorgen, dass auch andere Familienmitglieder eines Tages dieselbe Krankheit wie ich bekommen könnten	0	1	2	3	4
<b>B7</b>	Ich mache mir Gedanken darüber, welchen Einfluss Stress auf meine Krankheit hat	0	1	2	3	4
<b>B8</b>	Meine Gewichtsveränderung macht mir zu schaffen	0	1	2	3	4
<b>B9</b>	Ich fühle mich als Frau	0	1	2	3	4
<b>P2</b>	In einigen Körperbereichen habe ich große Schmerzen	0	1	2	3	4

	<i>Müdigkeit</i>	Trifft <b>überhaupt nicht</b> zu	Trifft <b>ein wenig</b> zu	Trifft <b>mäßig</b> zu	Trifft <b>ziemlich</b> zu	Trifft <b>sehr</b> zu
<b>HI7</b>	Ich bin erschöpft	0	1	2	3	4
<b>HI12</b>	Ich fühle mich insgesamt sehr schwach	0	1	2	3	4
<b>An1</b>	Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt)	0	1	2	3	4
<b>An2</b>	Ich bin müde	0	1	2	3	4
<b>An3</b>	Ich habe Schwierigkeiten, etwas anzufangen, weil ich müde bin	0	1	2	3	4
<b>An4</b>	Ich habe Schwierigkeiten, etwas zu beenden, weil ich müde bin	0	1	2	3	4
<b>An5</b>	Ich habe Energie	0	1	2	3	4
<b>An7</b>	Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen	0	1	2	3	4
<b>An8</b>	Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen	0	1	2	3	4
<b>An12</b>	Ich bin zu müde, um zu essen	0	1	2	3	4
<b>An14</b>	Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten	0	1	2	3	4
<b>An15</b>	Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte	0	1	2	3	4
<b>An16</b>	Ich musste meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin	0	1	2	3	4

#### Teil 4: HADS

Bitte kreuzen Sie die Aussage an, wie es für Sie in der letzten Woche am ehesten zutrif.

**1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt**

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

**2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher**

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

**3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte**

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

**4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen**

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

**5. Mir gehen beunruhigende Fragen durch den Kopf**

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/ nie

**6. Ich fühle mich glücklich**

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

**7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen**

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

**8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst**

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

**9. Ich habe ein ängstliches Gefühl in der Magengegend**

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

**10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren**

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht mehr so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

**11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein**

- ja, tatsächlich immer
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

**12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft**

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

**13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand**

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

**14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen**

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

Herzlichsten Dank für Ihre Teilnahme und Zeit.

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michelle Heinrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lebensqualität, Depressivität und Therapieadhärenz bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter antihormoneller Therapie (Quality of Life, Depressiveness, Therapy Adherence of Patients with Early Breast Cancer during Antihormonal Treatment)“. selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

# Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Doktormutter und Betreuerin Frau PD Dr. med. Friederike Siedentopf für die Überlassung des Themas, für Korrekturen sowie Begutachtungen der vorliegenden Arbeit. Durch ihre unterstützende Arbeitsweise sowie ihre fachlichen Hinweise und Anregungen rund um die Themen Brustkrebs und Psychoonkologie wurde die Dissertation maßgeblich gefördert.

Für die Ermöglichung dieser Arbeit danke ich zudem meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. med. Matthias David.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Dr. med. Winfried Schoenegg und sein ganzes Praxisteam, die mich tatkräftig unterstützt haben und mir die Möglichkeit gaben, die Daten für die Studie zu erheben. An dieser Stelle schätze ich ganz besonders die Mitarbeit aller Patientinnen, ohne sie hätte die Studie niemals durchgeführt werden können.

Besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Bernd Schicke für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und ausführlichen Einarbeitung in das Programm SPSS.

Ebenso danke ich Frau Dr. Katharina Baum für ihr professionelles Lektorat, die mich schon bei vielen Haus- und Facharbeiten begleitet hat.

Danken möchte ich auch meinem Partner Sebastian Weiss für die sachliche Kritik, für die Unterstützung bei der Programmnutzung von Latex und für seine aufbauenden Worte während der gesamten Zeit.

# Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Heinrich, Michelle  
Emailadresse: michelle.heinrich@charite.de  
Matrikelnummer: 222542

PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Friederike Siedentopf  
Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Frauenheilkunde  
DRK Westend, akademisches Lehrkrankenhaus der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Heinrich innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 05.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Unterschied zwischen exploratorischen und konfirmatorischen Analysen*
- *Da Arbeit exploratorisch Anpassung der p-Werte für multiples Testen nicht notwendig*
- *ANOVA setzt Normalverteilung der Daten voraus*

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 05.01.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Maja Krajewska

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Sitz: Reinhardtstr. 58