

1 Einleitung

Während des 20. Jahrhunderts änderte sich das Bild der auftretenden Krankheiten in den entwickelten Industrieländern. Das hauptsächliche Gesundheitsproblem waren nicht mehr die akuten und infektiösen Krankheiten, sondern die fortschreitenden chronischen Erkrankungen, die langandauernde und komplexere Therapien erforderten. Diese Entwicklung führte einerseits zu einem fundamentalen Umdenken in der Medizin und andererseits zeigten Sozialwissenschaftler und Mediziner verstärkt Interesse an Instrumentarien, mit denen die Befindlichkeit von gesunden und kranken Menschen gemessen und bewertet werden kann.

In Deutschland erkranken jährlich ca. 400.000 Personen an Krebs (1). Aufgrund des wachsenden Anteils älterer Menschen in Deutschland wird es in den kommenden Jahren zu einer weiter ansteigenden Zahl von Tumorerkrankungen kommen. Die Versorgung von onkologischen Patienten* wird daher zukünftig immer mehr an Bedeutung gewinnen. Mit der sich entwickelnden onkologischen Wissenschaft und Praxis veränderten sich auch die Krankheitsmuster in der Onkologie. Es wurden neuere, vielschichtigere Diagnose- und Therapiemethoden eingeführt, die für viele Tumorpatienten auch eine Lebenszeitverlängerung bedeuteten. In der Folge vollzog sich bei den meisten Krebspatienten ein Wechsel von einer akut tödlichen Erkrankung zu einer chronischen Krankheit. Die Erfolge in der Onkologie sollten nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Diagnose Krebs für die meisten Patienten erst einmal eine existenzielle Bedrohung, verbunden mit Ungewissheit und Unsicherheit, darstellt. Allein die Hoffnung auf ein Hinauszögern des unvermeidlichen Todes führt zumeist zu der Entscheidung für die Durchführung einer Therapie (2). Im Verlauf des Krankheitsprozesses kommen eine Vielzahl von Untersuchungen, Krankenhausaufenthalten und Therapien belastend hinzu. Eine Krebserkrankung kann alle Lebensbereiche beeinflussen und Veränderungen innerhalb der Familie, in Beziehungen zu Freunden oder zur Arbeit zur Folge haben. Für den an Krebs erkrankten Menschen heißt das in der Regel großes Leid, Orientierungslosigkeit, Zweifel und Todesangst. Infolgedessen sind Empathie des medizinischen Personals, soziale Integration, psychosoziale

* Wegen der Lesbarkeit des Textes wird hier die generische, maskuline Form benutzt. Selbstverständlich sind hier auch Patientinnen gemeint. Form und intendierte Bedeutung gelten für den gesamten Text.

Betreuung und ein hohes Maß an Lebensqualität für Tumorpatienten in der Überlebensphase neben den therapeutischen Maßnahmen von außerordentlicher Bedeutung. In diesem Zusammenhang forderten immer mehr Patienten und medizinisches Personal, die Folgen der Krebsbehandlungen auf physischem, psychischem und sozialem Gebiet aufzuzeigen. Dies gilt auch bei der Auseinandersetzung mit der Diagnose und der Therapie von Pankreaskarzinompatienten, die hier genauer betrachtet werden sollen.

Die Prognose für Patienten mit Pankreaskarzinom ist aufgrund der zumeist spät erfolgenden Diagnose sehr schlecht. Die Fünfjahres-Überlebensrate für alle Stadien beträgt 3 % - 5 % mit einer medianen Überlebenszeit von 4-6 Monaten (75). Das Pankreaskarzinom gehört zu den gastrointestinalen Karzinomen und ist gegenwärtig die fünfthäufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland. Die Frühsymptome der Erkrankung sind wenig spezifisch, so dass oft erst im fortgeschrittenen Stadium die Diagnose gestellt werden kann. Durch rasches Tumorwachstum bzw. Metastasierung entwickeln viele Patienten Symptome wie Schmerzen, Aszites oder Pleuraerguss. Die Wahl der Therapie bei Pankreaskarzinompatienten hängt von individuellen Faktoren und dem Umfang der Krebserkrankung ab. Obwohl nach Möglichkeit die chirurgische Entfernung eines Karzinoms im Frühstadium als bislang einzig kurative Behandlungsmaßnahme angestrebt wird, können durch andere Therapiemaßnahmen, wie z. B. einer Chemotherapie, die Symptome und Komplikationen der Erkrankung teilweise kontrolliert und gesteuert werden. In der Vergangenheit war die Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) die einzige Alternative für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (3). In den letzten Jahren wurde 5-FU durch Gemcitabin abgelöst, nachdem in klinischen Studien eine Überlegenheit in Bezug auf den Clinical Benefit Response (CBR) nachgewiesen werden konnte. In der Zulassungsstudie mit Gemcitabin konnte eine Verbesserung der Einjahres-Überlebensrate von 2 % unter 5-FU-Behandlung auf 18 % unter Gemcitabin-Behandlung gezeigt werden (4). In einer 1998 von Oettle et al. durchgeführten Phase-II-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit Gemcitabin in Kombination mit 5-FU als 24-Stundeninfusion und Folsäure behandelt (5). Die Resultate bezüglich der Stabilisierung der Erkrankung, der partiellen Remission, des medianen Zeitraumes bis zum Tumorprogress und der Überlebenszeit waren ermutigend, so dass als Bestätigung dieser Ergebnisse von 08/00 bis 11/03 an der

Charité, Campus Virchow-Klinikum, Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie durchgeführt wurde. Dabei verglichen Oettle et al. Gemcitabin als Monotherapie mit der Kombinationstherapie Gemcitabin 5-FU (als 24-Stunden-Infusion) und Folinsäure bei Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom (CONKO-002) (6). Das primäre Zielkriterium dieser Untersuchung war das Überleben, überprüfbar anhand eines zweimonatigen Überlebensvorteils der Patienten mit Kombinationstherapie. Außerdem wurde die mediane Überlebenszeit der Patienten jeweils bezogen auf die Therapie miteinander verglichen. Wegen der insgesamt schlechten Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom ist die Verbesserung beziehungsweise der Erhalt der Lebensqualität der Patienten von eminenter Bedeutung. Weiterhin ergab sich die Frage, in welchem Verhältnis der Nutzen der Therapie für die Patienten zu den Beeinträchtigungen durch die Therapie stand. Das komplexe Gebiet der Lebensqualitätsforschung, das verschiedene Ebenen psychosozialer und medizinischer Folgen von Krankheit und Therapie umfasst, erscheint geeignet zur Diskussion und Beantwortung dieser Fragestellung. Das Konzept Lebensqualität bezogen auf die Messungen in klinischen Studien beschreibt nur einen kleinen Ausschnitt dessen, was im landläufigen Assoziationsfeld des Begriffes liegt. Das wirft die Frage auf, ob überhaupt eine Berechtigung besteht, unter anderem auch wegen der komprimierten Messverfahren, der Operationalisierung und der damit verbundenen Herabsetzung der Komplexität, noch von Lebensqualität im eigentlichen Sinne zu sprechen. Andererseits geht es bei der Erfassung von Lebensqualität in klinischen Studien hauptsächlich um die Berücksichtigung krankheits- und therapiebedingter Veränderungen, d. h., was hier als Lebensqualität bezeichnet wird, findet seine Entsprechung in statistischen Kennwerten, die ein Therapiekonzept kennzeichnen. Um Missverständnisse zwischen dem Begriff Lebensqualität im Allgemeinen und der Erfassung, Auswertung und Vergleichbarkeit von Lebensqualität in medizinischen und psychologischen Studien zu umgehen, wurde der Terminus „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQL)“ eingeführt (7,8,9,10). Die Beurteilung von gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde in klinischen Studien zunehmend etabliert und ist somit ein Indiz für den sukzessiven Paradigmenwechsel von der krankheitsorientierten zur patientenorientierten Medizin. Weiterhin stellen die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsforschung ein immer höher bewertetes Evaluationskriterium in der Medizin dar (11,12).

2001 kam es zur Zusammenarbeit zwischen der Studiengruppe der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie und dem Autor. Nach Einarbeitung ins Studiendesign, der Auseinandersetzung mit der besonderen Situation von Pankreaskarzinompatienten und nach Recherchen über vorhandene Ergebnisse auf dem Gebiet der Lebensqualitätsforschung wurde unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Erkenntnisse der Lebensqualitätsfragebogen „LQF 1.0“ (LebensQualitätFragebogen 1.0) konzipiert. Die Entwicklung eines neuen Lebensqualitätsfragebogens im Rahmen einer Studie war notwendig, da zum Beispiel vorhandene Fragebogenkonzeptionen [RSCL(168), MSAS(169), SIP(170), NHP(97), FLIC(173), VAS(182), LAS(183) und FACT(171)] nur spezielle Aspekte oder Teilbereiche von Lebensqualität der Patienten abbildeten. Der LQF 1.0 bezieht neben einer Fremdeinschätzung so viele Facetten der Lebensqualität von Pankreaskarzinompatienten wie möglich ein und fokussiert nicht nur auf die gesundheits- bzw. krankheitsbezogene Situation. Dabei galt es die Balance zwischen patientenfreundlicher Handhabung, zu ermittelnder Datenmenge und Ökonomie zu halten und praktisch umzusetzen. Eine Lebensqualitätsbefragung in der Medizin sollte weitestgehend gesundheits- und krankheitsspezifische sowie psychische, emotionale und soziale Faktoren berücksichtigen. In einem patientenorientierten Gesundheitssystem steht dabei die Selbstbefragung der Patienten im Mittelpunkt. Ergänzende Fremdeinschätzungen durch medizinisches Personal und/oder Angehörige ist ebenfalls möglich, wenn nicht gar erwünscht. Der LQF 1.0 mit seinen Bestandteilen EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Core 30)(99,174,184), dem dazugehörigem ad-hoc-Pankreasmodul, die Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ) (181) und eine modifizierte Form des Clinical Benefit Response (CBR) (4) wird diesen Anforderungen nahezu gerecht. Neben dem Vorteil der guten Handhabung und der Validität und Reliabilität einzelner Bestandteile des LQF 1.0 bieten die Komponenten (QLQ-C30 und FLZ) die Möglichkeit, die erhobenen Lebensqualitätsdaten mit denen anderer Patientenkohorten zu vergleichen. Der LQF 1.0 wurde in erster Linie für den Einsatz in klinischen Studien konzipiert. Auf Grund der guten Erfahrungen mit dem Lebensqualitätsfragebogen wird dieser zurzeit in zwei anderen klinischen Studien (CONKO-003 und CONKO-004) verwendet. Mit Hilfe des LQF 1.0 wurden im Zeitraum von 12/01 bis 08/04 die Lebensqualitätsdaten von 142 Patienten erhoben, ausgewertet und, bezogen auf das jeweilige Behandlungsschema, miteinander verglichen.

Ziele der LQ-Studie:

- Auswertung und Vergleich der LQ-Daten der Patienten unter der Therapie mit Gemcitabin und 5-FU (als 24-Stundeninfusion) mit Folinsäure oder Gemcitabin allein bezüglich allgemeiner, somatischer, psychischer, sozialer und krankheits-spezifischer Aspekte.
- Erfassung und Auswertung von Informationen über belastende Situation und Umstände während der medizinischen Behandlung.
- Vergleich der CBR-Vergabe einschließlich der Items Schmerz, Karnofsky-Index und Körpergewicht zwischen den beiden Therapieschemata.

Im ersten Teil der Arbeit werden Epidemiologie, Diagnostik, Risikofaktoren und Therapie des Pankreaskarzinoms sowie Methoden, Konzepte und verschiedene Aspekte der Lebensqualitätsforschung dargelegt. Die Durchführung und die Ergebnisse der Lebensqualitätsstudie werden im zweiten Teil dargestellt. Unter Bezugnahme auf die Resultate der vorliegenden Studie werden im dritten Teil Schlussfolgerungen für eine optimierte Patientenversorgung formuliert sowie Möglichkeiten und Grenzen von onkologischen Lebensqualitätsstudien aufgezeigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Lebensqualitätsstudie sollen nicht nur der Verbesserung und Optimierung der zukünftigen Patientenversorgung dienen, sondern auch einen Beitrag dazu leisten, das enge biomedizinische Weltbild der Schulmedizin um den psychosozialen Aspekt zu erweitern. Des Weiteren soll die vorliegende Studie dazu beitragen, „Lebensqualität“ als Outcomeparameter weiter in der empirisch fundierten wissenschaftlichen Medizin zu etablieren und damit den Stellenwert der Lebensqualitätsforschung im Qualitätsmanagement eines modernen Gesundheitswesens zu erhöhen.