

3 Material und Methoden

3.1 Phase-III-Studie: Gemcitabin und 5-FU (als 24-Stundeninfusion) mit Folsäure im Vergleich zu Gemcitabin allein bei der Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms

Von Oettle et al. wurde von 08/00 bis 11/03 eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit 473 Patienten durchgeführt. Dabei wurde Gemcitabin und 5-FU (als 24-Stundeninfusion) mit Folsäure versus Gemcitabin allein bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom verglichen (6). Von den 473 Patienten wurden 230 Patienten mit der Kombinationstherapie (Gem/5-FU) und 236 Patienten mit der Monotherapie (GemMono) behandelt (6).

3.1.1 Patienten der Phase-III-Studie

Bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten musste die Diagnose eines histologisch oder zytologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen (UICC Stadium III-IVa, T₁₋₄, N_{0/1}, M₀) oder metastasierten (UICC Stadium IVb, T₁₋₄, N_{0/1}, M₁) Adenokarzinoms des Pankreas vorliegen. Die Tumorknoten sollten in der zweidimensionalen Messung mittels Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie eine minimale Größe von 1 cm x 1 cm ergeben. Grundvoraussetzung waren, neben den Einschlusskriterien wie zum Beispiel Alter ≥ 18 Jahre und einem Karnofsky-Performance-Index von ≥ 60 %, eine ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten $\geq 3,5 \times 10^9/l$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ und Hämoglobin ≥ 80 g/l). Vor Studieneinschluss musste von dem einzubringenden Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen. Ausschlusskriterien waren eine unzureichende Leber- und Nierenfunktion, eine aktive Infektion, Schwangerschaft sowie schwerwiegende Begleiterkrankungen.

3.1.2 Behandlungsplan für Patienten der Phase-III-Studie

Vor jedem Zyklus wurde die Körperoberfläche der Patienten anhand der Körpergröße und des aktuellen Gewichts berechnet. Dieser Wert diente als Grundlage zur Festlegung der Dosierung der Medikationen. Außerdem wurde das Körpergewicht der Patienten an jedem Therapietag bestimmt.

Im **Arm A** wurde Gemcitabin an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 42-Tagezyklus (6 Wochen) verabreicht, zwischen den Tagen 23 und 42 wurde eine Therapiepause eingelegt. Ein neuer Zyklus startete am Tag 43. Bei jeder Infusion wurden 1.000 mg/m² Gemcitabin iv. über 30 Minuten gegeben. Die Infusion von Folsäure erfolgte an den Tagen 1, 8, 15 und 22 desselben sechswöchigen Zyklus mit einer Konzentration von 200 mg/m² iv. über 30 Minuten unmittelbar nach der Gemcitabin-Gabe. 5-Fluorouracil wurde ebenfalls an den Tagen 1, 8, 15 und 22 desselben sechswöchigen Zyklus nach der Infusion von Gemcitabin und Folsäure gegeben. Bei jeder Infusion wurde eine Dosis von 750 mg/m² über einen Zeitraum von 24 Stunden mit Hilfe eines Port-a-cath-Systems verabreicht.

Im **Arm B** wurde Gemcitabin entsprechend dem zugelassenen Schema an den Behandlungstagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 und 43 eines initialen 56-Tagezyklus (8 Wochen) verabreicht. Zwischen den Tagen 44 und 56 fand eine Behandlungspause statt. Beginnend am Tag 57 wurden im Folgenden ein 28-Tagezyklus (4 Wochen) angewandt. Dabei erfolgte die Infusion von Gemcitabin an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus mit einer Behandlungspause zwischen Tag 16 und Tag 28. Bei jeder Infusion wurde eine Dosis von 1.000 mg/m² i.v. über 30 Minuten gegeben. Die Therapien wurden bis zu einer Progression der Tumorerkrankung durchgeführt (6).

3.2 Entwicklung des Begriffs Lebensqualität

Je weniger Erfolg versprechend kurative Therapien sind bzw. medizinische Behandlungen entscheidende Lebenszeitverlängerung in Aussicht stellen können, desto wichtiger ist es, dass die Therapien vor allem auf eine Besserung des subjektiven Wohlbefindens abzielen. Dieses wird in den letzten Jahren unter dem Begriff Lebensqualität erfasst. Sprachgeschichtlich gesehen führte der US Präsident Johnson den Terminus 1964 im Rahmen einer Wahlkampagne in den Sprachgebrauch ein (91). 1966 wurde der Begriff „Quality of Life“ erstmals in einem medizinischen Journal genannt. Im Editorial der Annals for Internal wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen, die wissenschaftliche Medizin durch einen Parameter zu ergänzen, der die psychosozialen Aspekte der ärztlichen Behandlung erfasst (92).

Die Entwicklung der Methoden zur Lebensqualitätserfassung und -messung verläuft parallel zur Entwicklung der Medizin in den westlichen Industrienationen. Die Anfän-

ge liegen bereits in den frühen 50er Jahren. Karnofsky entwickelte Kriterien, um die Mobilität von Patienten zu erfassen, die ihre Bedeutung bis in die Gegenwart nicht verloren haben. Seit den 60er Jahren nimmt die Lebensqualitätsforschung bei der Behandlung chronischer Erkrankungen immer größeren Raum ein. In dieser Zeit wurde der Begriff Lebensqualität in Fallberichten eher intuitiv verstanden. In den 70er und 80er Jahren findet in kleinen Fachzirkeln eine rege konzeptionelle Diskussion über eine adäquate Operationalisierung für den Einsatz in der empirischen Forschung statt. Weiterhin werden Methoden und Instrumente für die Lebensqualitätsmessung entwickelt. 1981 führte Nayman den Begriff „Quality of life“ als eigenständigen Terminus in die Medizin ein (93). Gleichzeitig war damit der Versuch verbunden, Lebensqualität erfassbar und messbar zu machen. Insbesondere in der medizinischen Forschung setzte sich schwerpunktmäßig die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQL) durch (11,12). Die während des Bestehens der Lebensqualitätsforschung entwickelten Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich in krankheitsübergreifende und krankheitsspezifische Verfahren differenzieren. Ausgehend von einem bevölkerungsmedizinischen epidemiologischen Ansatz dienen krankheitsübergreifende Methoden als Indikator für die subjektive Gesundheit von Populationen, die unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand für verschiedene Forschungszwecke verwendet werden können. In diesem Kontext wären aus den USA folgende Instrumente zu nennen: „Sickness Impact Profile“ (96,170), „The Nottingham Health Profile“ (97) und „The Quality of Wellbeing Scale“ (98).

Im Gegensatz dazu zielt die Entwicklung krankheitsspezifischer Verfahren darauf ab, gesundheitsbezogene Lebensqualität spezifischer, durch die Registrierung von Erkrankungen definierter Populationen, zu erfassen. Es ist charakteristisch für diese Methode, möglichst engmaschig und zeitnah am Krankheitsgeschehen die therapiebedingten Veränderungen des Erlebens und Verhaltens von Patientengruppen aufzuzeichnen. Ein Beispiel für diese Vorgehensweise wären die von der EORTC-Arbeitsgruppe entwickelten Fragebögen wie z. B. der QLQ-C30 (99). Anfang der 90er Jahre kam es zu einer neuen Bewegung in der Medizin bezüglich der Lebensqualitätsdiskussion und zu einem starken Anstieg von Lebensqualitätserfassungen und deren Publikationen (100). Abbildung 1 zeigt die Anzahl der in „Medline“ gelisteten Publikationen unter dem Keyword „Quality of Life“ bis zum Jahr 2001. Bei der Beur-

teilung von Therapien rückte die Evaluation von Lebensqualität verschiedenster Erkrankungen immer mehr in den Focus des Interesses. In diesem Zusammenhang wurde auch vom „outcomes movement“ gesprochen. Besonders Institute in den USA beschäftigen sich zunehmend mit den Outcomes. Das Medical Outcomes Trust in Boston, USA, entwickelte z. B. eines der derzeit anerkanntesten Messinstrumente zur Lebensqualitätsmessung, den SF-36 Health-Survey (188).

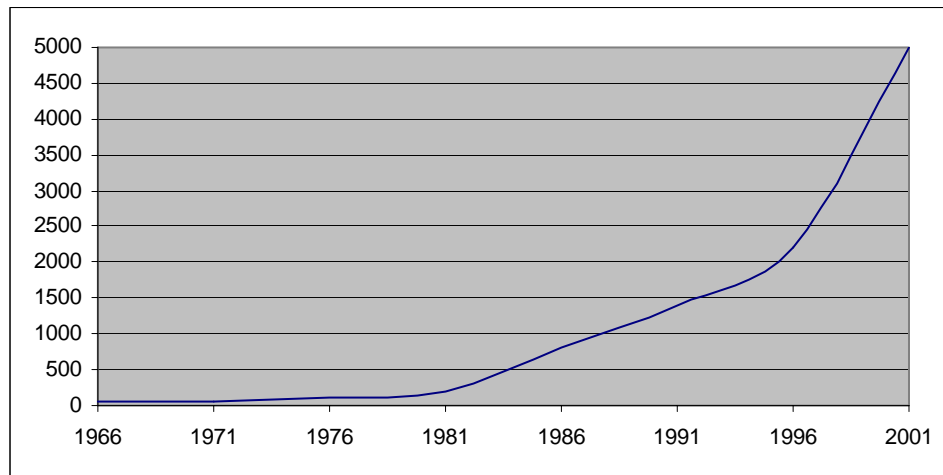


Abbildung 1: Anzahl der in „Medline“ gelisteten Publikationen unter dem Keyword „Quality of Life“ bis zum Jahr 2001

Ebenfalls in den 90er Jahren kam es im deutschsprachigen Raum zu einer sprunghaften Zunahme der Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Medizin. Vor allem Bullinger (11,101) und Kirchberger (102) vom Institut für Medizinische Psychologie der Universität München beschäftigten sich intensiv mit der Lebensqualitätserfassung und -messung. Sie übersetzten unter anderem den SF-36 Health-Surveys ins Deutsche. Das 1998 in Kiel gegründete erste Referenzzentrum für Lebensqualität in Deutschland belegt ebenfalls die Relevanz der Lebensqualitätserfassung und -messung für die Beurteilung von Therapiekriterien, -verläufen und -erfolgen. Für die Zukunft ist mit einer weiteren Verbesserung der Koordination und Qualitätssicherung von Lebensqualitätsstudien durch das Referenzzentrum für Lebensqualität in Kiel zu rechnen.

3.2.1 Probleme und Aspekte bei der Definition des Terminus Lebensqualität

In unterschiedlichen Lebensbereichen wird Lebensqualität unter Berücksichtigung der jeweiligen Sichtweise, Situation, Erfahrung etc. differenziert gebraucht und gedeutet. So steht sie z. B. in der Philosophie für gelingendes oder glückendes Leben oder wird als Slogan in verschiedenen Bereichen gebraucht. Somit wird Lebensqualität begrifflich u. a. als Diskussionsgegenstand und Versprechen in der Politik, als Mittel der Werbung für Reichtum, Schönheit und Jugendlichkeit oder als Forschungsgegenstand in den mannigfaltigsten Fachgebieten verwendet. Umgangssprachlich wird Lebensqualität als die Summe von Zielen, Werten und Prinzipien definiert, die der Mensch im Laufe seines Lebens realisieren kann. Dazu gehören zum Beispiel Sicherheit, Gesundheit, Länge der Lebenszeit, gesellschaftliche Anerkennung und Wohlstand. Bullinger (103) definierte Lebensqualität in der Medizin wie folgt: „Es handelt sich hier um die vom Patienten selbst erlebte Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit, die Fähigkeit, Rollen im täglichen Leben zu übernehmen und die Alltagstätigkeiten zur Zufriedenheit auszuführen. Zusammenfassend definiert, bezeichnet Lebensqualität das Gesamte der körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Aspekte von menschlichen Erleben und Verhalten, wie sie von der Person selbst geäußert werden.“

Die Beispiele zeigen die Vieldeutigkeit des Begriffs Lebensqualität und die Abhängigkeit von subjektiven und objektiven Bedingungen, Handlungsmustern, Auffassungen, internen und externen Bezügen. Es erwies sich als notwendig, das Abstraktum Lebensqualität in eine valide wissenschaftliche Messgröße zu überführen und zu operationalisieren, so dass sie einerseits der zu erfüllenden Aufgabe entsprach und andererseits die Notwendigkeit eines empirisch nutzbaren Konstrukts erfüllte. Letztendlich müssen Daten zur subjektiven Befindlichkeit eines Patienten genauso überprüfbar sein, wie die Veränderung somatischer Parameter. Das Ziel der Lebensqualitätsforschung besteht also zunächst vor allem darin, ein objektives vergleichbares Verfahren für die Erfassung und Darstellung subjektiv empfundener Situationen zu entwickeln, um dann auf Basis der Ergebnisse dieser Untersuchungen Konzepte zu entwerfen, die die Lebensqualität der Patienten erhält oder verbessert.

3.2.2 Dimensionen der Lebensqualität nach Küchler und Schreiber

Nach Küchler und Schreiber (109) ist Lebensqualität ein philosophischer, ökonomischer, politischer, sozialwissenschaftlicher und neuerdings eben auch ein medizinischer Begriff. In der Lebensqualitätsforschung bewirkt die Vielfalt des Konstrukts nicht nur methodische, sondern auch messtheoretische Probleme. So bedeutet zum Beispiel Lebensqualität für einen Kranken etwas prinzipiell anderes als für einen Gesunden. Des Weiteren ist die Einschätzung bzw. Wichtigkeit einzelner Aspekte von Lebensqualität von Individuum zu Individuum höchst unterschiedlich. Die Autoren schlugen 1989 deshalb ein Lebensqualitätsmodell vor, das keine Definition anstrebt, sondern in erster Linie eine Konzeptionalisierung und Orientierung für diejenigen sein soll, die Lebensqualität untersuchen wollen.

Das Lebensqualitätsmodell nach Küchler und Schreiber (109) umfasst folgende Dimensionen:

Erlebnisdimension	bildet das subjektive Erleben der körperlichen und seelischen Befindlichkeit, die Qualität der zwischenmenschlichen Beziehungen, die sozioökonomische Situation sowie spirituelle Orientierung ab.
Bezugsdimension	beschreibt den familiären und soziologischen Kontext, mit dem dazugehörigen politischen und kulturellen Hintergrund
Zeitdimension	mit Orientierung auf die nahe oder ferne Zukunft, wobei für den Bereich der supportiven Maßnahmen die Förderung von Lebensqualität in der nahen Zukunft weitestgehend im Mittelpunkt steht.

Die Selbsteinschätzung der Patienten und die Fremdeinschätzung durch das medizinische Personal und/oder die Angehörigen können innerhalb dieser Dimensionen intraindividuell und normativ unterschiedlich gewichtet werden. Der Verdienst dieses Modells liegt einerseits darin, dass der Rahmen um unterschiedlichste Einflussfaktoren von Lebensqualität gezogen wird und andererseits die Autoren nicht den Anspruch erheben, explizite Kriterien für Lebensqualitätsmessung vorzugeben.

3.2.3 Lebensqualität in der Begrifflichkeit der World Health Organization (WHO)

In einem Studienprotokoll von 1993 definiert die WHO den Begriff Lebensqualität wie folgt: „Quality of life is defined as an individual’s perception of his/her position in life in the context of the culture and value system in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person’s physical health, psychological state, level of independence, social relationship, and their relationship to salient features of their environment“ (15).

Die meisten heute üblichen verwendeten Instrumente zur Messung der Lebensqualität beschränken sich in ihren Analysen auf den letzten Teil der WHO-Definition und erfassen verschiedene Aspekte des körperlichen und psychischen Befindens, der Funktionalität im Alter und der sozialen Einbindung. Die Parallele zu der bereits 1948 von der WHO postulierten Definition von „Gesundheit“, als vollständiges körperliches, seelisches und soziales Wohlbefinden ist augenscheinlich (111,112).

3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Anfänge der Lebensqualitätsforschung liegen in der sozialwissenschaftlichen Wohlfahrts- und Sozialindikatorenforschung. Im Rahmen dieser Forschungszeige wird „Lebensqualität“ als ein auf größere Bevölkerungsgruppen bezogenes Maß der Kongruenz von objektiven Lebensbedingungen und deren subjektiver Bewertung aufgefasst und spielt eine wichtige Rolle bei der Sozialberichtserstattung (113-117). Zunächst standen vor allem soziale und ökonomische Indikatoren der Lebensqualität wie zum Beispiel Einkommen, materielle Sicherheit, politische Freiheit, soziale Gerechtigkeit oder gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung im Focus der Betrachtungen. Gegenwärtige Forschungsfelder erfassen immer häufiger auch subjektive Parameter der Lebensqualität wie das subjektive Wohlbefinden und die Lebenszufriedenheit und deklarieren Lebensqualität als individuumsbezogenes Konzept (106,118,119). In der medizinischen und psychologischen Forschung hat sich schwerpunktmäßig die gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgesetzt, die in der Medizin zunehmend als Evaluationskriterium an Bedeutung gewinnt (11,12,120). Insbesondere im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen werden Fragen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität immer häufiger thematisiert (121-123). Einer-

seits führten der medizinische Fortschritt und die damit verbundenen Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten in der Onkologie zur Verlängerung der Lebenszeit der Patienten und andererseits rückt durch diese Therapieerfolge das dadurch bedingte Leiden in den Brennpunkt des Interesses. Daher stellt die Erfassung der Lebensqualität in Abhängigkeit von Krankheit und Therapie einen entscheidenden Beitrag zur Einschätzung der Wirksamkeit von medizinischen Interventionen dar, damit das Ausmaß der Belastungen durch die Therapie die unabwendbaren Belastungen durch die Krebserkrankung selbst nicht übersteigen. Aus diesem Grund geht es bei der Evaluation von medizinischen Therapien heute nicht mehr allein um eine Verbesserung der klinischen Symptomatik oder die Verlängerung des Lebens, sondern zunehmend auch darum, wie Patienten ihren Krankheitszustand subjektiv erleben, wie sie alltägliche Situationen und soziale Beziehungen gestalten (124,125). Eine verbindliche, allgemeingültige Definition des Begriffs Gesundheitsbezogene Lebensqualität existiert nicht und eine Abgrenzung zu verwandten Konzepten wie „well-being“ und „happiness“ erweist sich häufig als schwierig (126). Konsens besteht dahingehend, dass eine operationalisierte Definition von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sinnvoll ist und dass dieses multidimensionale Konstrukt, physische, psychische, mentale, spirituelle sowie verhaltens- und handlungsbezogene Aspekte aus subjektiver Sicht des Betroffenen berücksichtigen sollte (7-10,12).

Nach Patrick & Erickson (131) lässt sich das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in vier inhaltliche Bereiche untergliedern:

1. Krankheitsbedingte körperliche Beschwerden; als primäre Ursache für die Einschränkung der Lebensqualität.
2. Die psychische Verfassung: umfasst emotionale Befindlichkeit, allgemeines Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit.
3. Erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen: beziehen sich auf alltägliche Lebensbereiche wie Beruf, Haushalt und Freizeit.
4. Ausgestaltung und erkrankungsbedingte Beeinträchtigung sozialer Interaktionen.

3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Onkologie

Ausgehend von den meisten heute verfügbaren onkologischen Therapiemöglichkeiten verschaffen diese nur einer geringen Zahl von Patienten langfristige Heilung. Die größte Zahl der Patienten kann von einer Therapie lediglich eine begrenzte Lebenszeitverlängerung erwarten. Die Verlängerung der Überlebenszeit wurde zum Preis einer Potenzierung der Toxizität der verwendeten Chemotherapeutika erreicht und demzufolge stieg auch die Zahl unerwünschter Neben- und Nachwirkungen (16). König et al. (132) veröffentlichten 1999 eine Studie, in der untersucht wurde, in welchem Ausmaß Ärzte Lebensqualität als effizientes Maß in klinischen Studien akzeptieren und ob sie mit der Methodik der Datenerhebung in diesem Zusammenhang vertraut sind. Diese nicht repräsentative Studie bezog überwiegend onkologische Studienleiter in die Befragung ein. 90 % der Ärzte hielten Lebensqualität für ein zweckmäßiges Effektmaß, 68 % akzeptierten die Zusammenfassung von Lebensqualität und Überlebenszeit, aber nur 44 % akzeptierten QALY`s, wobei nur die Hälfte der befragten Ärzte das Konzept der Lebensqualitäts-Erhebung kannte. Zusammenfassend lässt sich daraus schlussfolgern, dass es von größter Bedeutung ist, dass sich im Denken und Planen klinischer Onkologen zu den traditionellen Behandlungszielen wie der zu erhöhenden Remissions- und Überlebensrate, immer mehr auch patientengerechte Studien-Endpunkte wie die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gesellen. Dabei ist darauf zu achten, das heute zur Verfügung stehende Angebot zur Lebensqualitätserfassung durch Fremd- und Selbsteinschätzung in allgemein anerkannte, patientenfreundliche, dem technologischen Stand angepasste und für die Kliniker überzeugende Bahnen zu lenken. Ebenfalls sind die im psychometrischen Bereich üblichen Kriterien von Reliabilität, Validität und Spezifität bei den zu verwendenden Erfassungssystemen zu berücksichtigen. Mehrere nationale und internationale Arbeitsgruppen haben sich das Ziel gesetzt, Richtlinien für die Lebensqualitätsmessung zu erarbeiten. Die *US Food and Drug Administration* (FDA) und die *European Agency for the Evaluation of Medical Products* sind dabei, Leitlinien für die Entwicklung und psychometrische Überprüfung von Instrumenten zur Lebensqualitätsmessung zu entwickeln. Die 1981 gegründete „Life Quality“ der EORTC spielt im Rahmen der Lebensqualitätsforschung in der Onkologie eine herausragende Rolle. Die Arbeitsgruppe erreichte, dass onkologische Fachgesellschaften ihre Mitglieder aufforderten, Lebensqualitätsmessung in ihren Studienprotokollen zu berücksichtigen. Psychometrisch überprüfbare Lebensqualitäts-Instrumente gehören gegenwärtig zum

Standard-Design entsprechender klinischer Studien und der Performance-Status als alleiniger Lebensqualitätsindikator ist fast völlig verschwunden. Bei der Betrachtung der Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie lassen sich zwei grundsätzliche Richtungen ausmachen. Innerhalb der ersten Richtung wird Lebensqualität im Rahmen des naturwissenschaftlichen Forschungsparadigmas als Variable aufgefasst, welche hypothesengeleitet geprüft werden kann. Hierbei handelt es sich überwiegend um die Entwicklung von methodischen Standards und Verfahren mit entsprechenden psychometrischen Gütekriterien. Lebensqualität gilt in diesem Zusammenhang als ergänzende Information über Wirksamkeit und Nutzen von Therapien. Sie dient ebenfalls als Hilfestellung in Entscheidungssituationen beim Vorliegen gleichwertiger medizinischer Therapien (12). Die zweite Richtung verfolgt ein hermeneutisches Vorgehen im Sinne der Geistes- und Sozialwissenschaften. Dabei steht, unter Berücksichtigung des biographischen Kontextes, das konkrete Erleben des erkrankten Patienten und die Bewertung des Krankheitsgeschehens im Mittelpunkt. Die Datenerhebung erfolgt einzelfallorientiert mit qualitativen Erhebungsmethoden. Die Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen dienen vor allem der Entwicklung von Unterstützungsangeboten und sollen, zum Beispiel zur Erschließung von eigenen Ressourcen, den Patienten zur Reflexion über sein Erleben, Denken und Fühlen im Umgang mit der Krankheit anregen (133). Je nach Auffassung ergeben sich sowohl unterschiedliche inhaltliche als auch methodische Probleme. Festzuhalten bleibt, dass sich die Beiträge zur Erhebung und Messung der Lebensqualität in der Onkologie eindeutig am naturwissenschaftlichen Paradigma orientieren.

Mit Hilfe der Ergebnisse aus gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsstudien wurden genauere Erkenntnisse über Krankheits- und Behandlungsverläufe, über funktionale Fähigkeiten und das Wohlbefinden von Patienten gewonnen (134). Die Analyse gesundheitsbezogener Lebensqualitätsdaten in der Onkologie kann von vielfältigem Nutzen sein und wichtige Funktionen erfüllen, vor allem durch:

- Erfassung von interpersonellen, sozioökonomischen und spirituellen Dimensionen,
- Abkehr von der Betrachtung der Lebenszeit als alleiniges Kriterium bei der Beurteilung onkologischer Therapien,
- adäquate Erfassung der Therapie- und Nebenwirkungen,

- komplexere Beurteilungsmöglichkeiten der Krankheitsverläufe, Therapierfolge und Rehabilitationsverläufe,
- Entscheidungshilfen bei der Wahl von Behandlungsalternativen,
- Hinweisen für die Schwerpunktsetzung zur Verbesserung der allgemeinen und psychosozialen Patientenversorgung,
- Informationen zur Optimierung der Gestaltung der Interaktionen zwischen Patient und medizinischen Personal,
- Angaben zur Einflussnahme auf gesundheitspolitischen Entscheidungen
- (135-137).

Lebensqualität ist das wesentlichste, einzige und unbestrittene Zielkriterium in der letzten Lebensphase. Im Rahmen der onkologischen Lebensqualitätsforschung hat Lebensqualität in der palliativen Phase bezogen auf die Anzahl der Betroffenen, höchste Priorität. In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 400.000 Menschen an Krebs (1). 55 % der Patienten werden von der Diagnosestellung an palliativ und 45 % der Patienten kurativ behandelt. Von diesen 45 % erleiden 15 % ein Rezidiv (139).

Aulbert (140) grenzt die Fragen nach der Lebensqualität in der palliativen Situation auf folgende Fragestellungen ein:

- Wie einschneidend darf eine Therapie sein, um was zu erreichen?
- Ist doch noch eine Heilung zu erzwingen?
- Um welchen Preis kann Lebensverlängerung erreicht werden?
- Wie kann ich möglichst effektiv Schmerzen und Beschwerden lindern?
- Muss ich überhaupt therapieren?

Des Weiteren formulierte er als Ziel: „Wir wollen nicht dem Leben (um jeden Preis) Zeit hinzufügen, sondern der verbleibenden Zeit Leben (Lebensqualität) geben.“ (140; S.6/7)

3.2.6 Lebensqualität und Krankheitsverarbeitung

Die Messung der Lebensqualität zielt in klinischen Studien in erster Linie darauf ab, Auskunft über das subjektive Wohlbefinden zu erhalten. Dabei wird auch im onkologischen Bereich von der Voraussetzung ausgegangen, dass eine organische Dys-

funktion das psychische Wohlbefinden und die soziale Funktionsfähigkeit beeinträchtigt. Dementsprechend richtet sich die medizinische Therapie vor allem auf eine Korrektur der organischen Dysfunktion bzw. auf eine Stabilisierung der organischen Restfunktion, in der Überzeugung, dass sich dadurch auch das subjektive Befinden bessert. In diesem Kontext wird von der Annahme ausgegangen, dass eine enge Beziehung zwischen medizinischem Status und subjektivem Erleben besteht, d. h. Lebensqualität wird in Abhängigkeit von objektivierbaren Bedingungen (TNM-Stadium, Lokalisation, Art der Primärtherapie usw.) eingeschätzt (138). Bei solcher kausalen Betrachtungsweise werden allzu oft individuelle Krankheitsverarbeitung des einzelnen Patienten, aber auch Zusammenspiel von Reaktionen und Möglichkeiten der sozialen Umgebung des Betroffenen außer Acht gelassen. Klinische Beobachtungen zeigen beispielsweise, dass einerseits Tumorpatienten mit günstiger Prognose und wenig invasiver Therapie massiv psychisch auf die Erkrankung reagieren können, während andererseits Patienten mit einer progressiven Karzinomerkrankung und dem Wissen um ihre schlechte Prognose psychisch ausgeglichener sein können (141). Es ist also davon auszugehen, dass es zwischen einer Belastung und dem Bewältigungsergebnis eine Vielzahl von modifizierbaren Variablen gibt, die Einfluss auf den Krankheitsverarbeitungsprozess nehmen können. Die Verarbeitungsstrategien von Tumorpatienten werden in unterschiedlichen theoretischen Konzepten dargestellt. In der Coping-Forschung stehen eher bewusste Prozesse wie zum Beispiel ein dezidiertes Einschließen von emotionalen und kognitiven Handlungsprozessen im Mittelpunkt, während in der psychoanalytischen „Abwehrlehre“ stärker unterbewusste Abwehrmechanismen wie etwa Verleugnung, Verdrängung, Projektion und Regression im Vordergrund stehen (142,143).

Mehr Informationen und ein größeres Wissen um die „nützlichen“ und „schädlichen“ Verarbeitungsmöglichkeiten könnten in der psychosozialen Versorgung der Patienten diese Prozesse gezielter und effektiver beeinflussen. Direkte statistische Zusammenhänge zwischen Krankheitsverarbeitung und Lebensqualität sind bislang nicht signifikant (144) oder schwer interpretierbar (145).

3.3 Konzepte zur Erfassung der Lebensqualität

Die Basisidee der psychometrischen Theorie besteht darin, durch eine Kollektion von repräsentativen Fragen ein Konstrukt zu erstellen und auszuwerten. Auch die Ent-

wicklung von Lebensqualitätsinstrumenten basiert hauptsächlich auf Testkonstruktionen und ihren Beurteilungen. Weiterhin sollte der Bereich der Untersuchung prospektiv definiert sein und die Absicht der Messung reflektieren. Eine allgemeine Strategie ist es, einen Pool an Ergebnissen zu erzeugen, durch den ein großer Bereich der Untersuchungen definiert wird und der eine Ableitung für allgemeingültige und sensitive Tests ermöglicht. Am Anfang steht die Auswahl der Items für z. B. einen Fragebogen. Diese Auswahl beruht auf dem Gesundheits- bzw. Krankheitszustand und den entsprechenden Begleitumständen des Patienten aus professionell gesundheitlicher Sicht. In einem nächsten Arbeitsschritt wird der Fragebogen einer großen Gruppe von Patienten vorgelegt, dabei sollen Daten über die psychometrischen Eigenschaften des Tests gesammelt werden. Letztendlich muss das Instrument valide und reliabel sein. Da bisher keine konsensfähige Definition von „Lebensqualität“ gefunden wurde, begnügen sich die meisten Untersucher damit, das, was sie messen und erforschen wollen, über entsprechende Mess- und Erhebungsinstrumente zu definieren. Dementsprechend zahlreich und vielfältig sind Art und Umfang solcher Instrumente. Um „Lebensqualität“ im Sinne des gängigen Wissenschaftsparadigmas überhaupt messbar und damit quantifizierbar zu machen, besteht als erstes die Aufgabe, sie zu operationalisieren. Davon ausgehend, dass Lebensqualität in erster Linie von individuellen Werten, Erfahrungen und Prozessen der Betroffenen abhängig ist, können lediglich einzelne Aspekte, vor allem jene aus dem physischen Bereich, wie zum Beispiel körperliche Verfassung, Funktions- und Leistungsfähigkeit, objektiviert bzw. operationalisiert werden (146). 1987 postulierte Calmann (147) drei Hauptaspekte, die bei der Definition von Lebensqualität berücksichtigt werden sollten:

- Lebensqualität kann nur individuell beurteilt werden.
- Das Konzept sollte breit sein, um alle Lebensbereiche zu umfassen.
- Persönliches Wachstum und Entwicklung sollten berücksichtigt werden.

Ein Operationalisierungsvorschlag für den letztgenannten Aspekt liegt gegenwärtig nicht vor. Konsens besteht heute weitgehend darüber, dass die Einschätzung der subjektiven Lebensqualität in der Regel durch den Patienten selbst erfolgen sollte. Nur in Ausnahmefällen, falls der Patient nicht in der Lage ist seine Situation einzuschätzen, sollte auf eine Fremdeinschätzung sowohl mit der Gefahr einer Fehlein-

schätzung des Beurteilers als auch mit der Möglichkeit divergierender Einschätzungen verschiedener Beurteiler (Interrater-Variabilität) ausgewichen werden.

Derzeit lassen sich vier konzeptionelle Ansätze der Konstrukt-Operationalisierung unterscheiden, die gegenwärtig bei Untersuchungen von Patienten mit chronischen Krankheiten zur Anwendung kommen. Die charakteristischsten Merkmale und Unterschiede sind Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Konzeptebenen der Lebensqualitäts-Messung (138)

Konzeptebene	Inhalt	Eigenschaft	Vorwiegendes Einsatzgebiet
Allgemeine oder globale Lebensqualität „Quality of Life, QOL	Aussagen über die allgemeine Lebenssituation	hoch integriertes Einzelmaß; veränderungssensibel nur bei einschneidenden Lebensereignissen	Medizinsoziologische und –psychologische Grundlagenforschung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität „Health Related Quality of Life“, HRQL	Aussagen über den allgemeinen Gesundheitszustand	Mehrdimensionales Merkmalprofil; veränderungssensibel bei gesundheitsrelevanten Ereignissen	klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen
Erkrankungsbezogene Lebensqualität „Disease Specific/ Related Quality of Life“ DRQL	Aussagen über charakteristische Belastungen durch spezifische Erkrankungen oder Behandlungen	Mehrdimensionales Merkmalprofil; veränderungssensibel bei spezifischen Interventionen	klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Therapien
Utility Messungen	Aussagen über die Bedeutung der spezifischen Erkrankung für die allgemeine Lebenssituation	hoch integriertes Einzelmaß für Erkrankungen und Lebensqualität	Gesundheitsökonomie, klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen oder Therapien

3.4 Messinstrumente zur Erhebung und Auswertung von Lebensqualitätsdaten

Zur Erhebung und Auswertung von Lebensqualitätsdaten existiert gegenwärtig eine Vielzahl unterschiedlicher Messinstrumente. 1994 wurden in einer Übersichtsarbeit von Gill und Feinstein (160) 159 Instrumente zur Erhebung von Lebensqualität auf-

geführt. Porzolt & Rist (161) gingen 1997 dagegen von über 1.000 Instrumenten aus. Die in der Lebensqualitätsforschung eingesetzten Erhebungsinstrumente werden in aller Regel nach den Prinzipien der klassischen Testtheorie entwickelt. Prinzipiell kann bei der Konzeption von Fragebögen wie folgt unterschieden werden:

- Neuentwicklung von Fragebögen (162)
- Weiterentwicklung von bestehenden Fragebögen (163,164)
- Übernahme von Fragebögen aus anderen Sprachräumen (155)

Die Datenerfassung erfolgt gegenwärtig meist über Fragebögen als „Papier-Bleistift“-Version. Optional stehen seit einiger Zeit computerassistierte Erhebungsmöglichkeiten zur Verfügung. Diese scheinen gegenüber den traditionell verwendeten Erhebungsmethoden annähernd gleichwertige psychometrische Eigenschaften zu haben, zeichnen sich aber durch eine Vielzahl von Vorteilen hinsichtlich Anwendbarkeit, Datenorganisation und schnellerer Auswertbarkeit der Daten aus. Durch diese Ökonomiekriterien sind computerassistierten Verfahren gegenüber den herkömmlichen überlegen (165).

Lebensqualitäts-Messinstrumente können in drei Gruppen unterteilt werden (175):

- **1. Globalmaße**
Bestehend aus einer einzigen Skala. Eine Differenzierung der einzelnen Dimensionen ist hierbei nicht möglich.
- **2. Funktionsindizes**
Fremdeinschätzung erfolgt durch das medizinische Personal.
- **3. Multidimensionale Instrumente**
Es werden mindestens drei Lebensqualitäts-Dimensionen erhoben.

Die Tabelle 5 zeigt eine Auswahl der am häufigsten eingesetzten Lebensqualitäts-Messinstrumente in der Onkologie.

Tabelle 5: Auswahl der am häufigsten eingesetzten Lebensqualitäts-Messinstrumente in der Onkologie.

Globalmaße		
Quality of Life Adjusted Years	QUALY	Maß für die Qualität des Überlebens
Time Without Symptoms or Toxicity	TWIST	Maß für die Qualität des Überlebens
Funktionsindizes		
Karnofsky Index	KPS	Physisches Befinden, Fremdeinschätzung (166)
Eastern Cooperative Oncology Group	ECOG	Physisches Befinden, Fremdeinschätzung
Multidimensionale Instrumente		
Linear Analogue Self-Assessment	LASA	31 Items, 10 cm Einschätzbereich, 5 Dimensionen (167)
Rotterdam Symptom Checklist	RSCL	34 Items, krebsspezifisch, 2 Dimensionen (physisch und psychisch) (168)
Memorial Symptom Assessment Scale	MSAS	32 Items, 2 Dimensionen (physisch und psychisch), Einschätzung der Stärke, Häufigkeit und Belastung der Items (169)
European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30	EORTC QLQ-C30	30 Items, krankheitsübergreifend, zusätzliche krebsspezifische Module (99,174)
Sickness Impact Profile	SIP	136 Items, 2 Dimensionen physisch und psychisch (96,170)
Functional Assessment of Cancer Therapy	FACT	32 Items, 5 Dimensionen, 5 Punkte Likert-Skala, krebsspezifisch (171)
Nottingham Health Profile	NHP	38 Items, 6 Dimensionen (97)
Functional Living Index for Cancer	FLIC	20 Items, 7 Punkte Likert-Skala (173)

Ausgehend von den in „Medline“ gelisteten Publikationen (09/01, Keyword: Quality of Life, Questionnaire) wurde in den letzten 10 Jahren in onkologischen Arbeiten der QLQ-C30 mit großem Abstand am häufigsten genannt, gefolgt von FLIC und FACT. Der zunehmende Einsatz des QLQ-C30 ist auf die erhöhten Aktivitäten der EORTC Quality of Life Group zurückzuführen. Die Arbeitsgruppe ergänzte den Kernfragebogen (EORTC-QLQ-Core30) fortlaufend durch neue spezifische Module (99,174). In

der onkologischen Forschung wird diese modulare Strategie präferiert. Die Module sind bereichs- bzw. krankheitsspezifisch in dem Sinne, dass sie sich auf Aspekte, die für die jeweilige Diagnosegruppe als wichtig erachtet werden, beziehen.

3.5 Durchführung und Instrumente der Lebensqualitätsstudie

Vor Beginn der Durchführung der Lebensqualitätsstudie wurde mit den Mitgliedern der Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie über die Zielstellung, Aufwand und Umfang der Studie diskutiert. Ausgehend von einem gruppenstatistischen Ansatz sollte die Lebensqualitätserfassung mit Hilfe eines für die Patienten leicht verständlichen und ökonomischen Messprinzips erfolgen. Die Methode der Wahl war unter diesen Voraussetzungen der Fragebogen. Im Rahmen der Untersuchung sollten allgemeine, gesundheitspezifische und für Patienten mit Pankreaskarzinom charakteristische Lebensqualitätsinformationen erfasst werden. Das Design des Fragebogens sollte übersichtlich und die Handhabung patientenfreundlich sein. Die Konzeption eines eigenen und damit gänzlich neuen Lebensqualitätsfragebogens kam aus Gründen der Reliabilität, Validität und Ökonomie nicht in Betracht. Es blieb somit die Möglichkeit, aus bestehenden Elementen der Lebensqualitätsmessung solche zu finden, die einerseits den psychometrischen Gütekriterien entsprachen und andererseits der Zielstellung der durchzuführenden Lebensqualitätsstudie am zweckdienlichsten waren. Unter Berücksichtigung der vorgegebenen Bedingungen entwickelte der Autor den LQF 1.0.

3.5.1 Entwicklung des LQF 1.0

Das Design der CONKO-002-Studie und die Zielsetzung der Lebensqualitätsstudie gaben den Rahmen für die Konzeption des LQF 1.0 vor. Dabei wurden folgende Entwicklungsschritte durchlaufen:

1. Recherchen

Nach Literatur- und Internetrecherchen und der Sichtung vorhandener nationaler und internationaler Lebensqualitätsfragebögen wie zum Beispiel: RSCL (168), MSAS (169), SIP (96,170), NHP (97), FLIC (173), FLZ (181), VAS (182), LAS (183), FACT (171), QLQ-C30 (99,174,184) wurden der QLQ-C30 und das dazugehörige Pankreasmodul sowie der FLZ als Bestandteile des LQF 1.0 ausgewählt. Diese Instrumente

bilden nach Ansicht des Autors die wichtigsten Dimensionen von Lebensqualität, unter den vorgegebenen Studienbedingungen zielgenau ab.

2. Konzeption des LQF 1.0

Um eine Fremdeinschätzung durch das medizinische Personal zu berücksichtigen, wurde eine modifizierte Form des Clinical Benefit Response (CBR) in den LQF 1.0 aufgenommen. Die CBR-Modifikation bestand darin, dass auf die Führung eines Schmerztagebuches durch die Patienten, ansonsten Bestandteil des CBR nach Burris et al. (4), verzichtet wurde. Der hohe logistische und ökonomische Aufwand rechtfertigte diese Veränderung. Das heißt, Karnofsky-Index, Schmerzmittelart und -dosierung sowie das Körpergewicht der Patienten ergaben die abgewandelte Form des CBR. In der Endfassung setzte sich der LQF 1.0 aus folgenden Bestandteilen zusammen:

- Bogen zur Erfassung soziodemographischer Patientendaten (Zeitpunkt des Studieneinschlusses)
- QLQ-C30 und das dazugehörige Pankreasmodul
- FLZ
- CBR in modifizierter Form
- Bogen für ärztliche Angaben (Therapieart, -beginn, -zyklus etc.)

3. Monozentrische nicht randomisierte Pilotstudie

Nach Präsentation des LQF 1.0 und Diskussion in der Studiengruppe wurde beschlossen, eine Pilotstudie an der onkologischen Ambulanz der Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie der Charité, Campus Virchow-Klinikum durchzuführen. 68 Patienten nahmen an dieser Studie teil. Die Auswertung der Pilotstudie erfolgte prozentual und nach Schwerpunkten. Die Ergebnisse der Lebensqualitäts-Pilotstudie wurde interessierten Patienten und dem medizinischen Personal der Studiengruppe mitgeteilt. Die Bewertung des Fragebogens erfolgte nach formalen und inhaltlichen Kriterien. Abschließend kam es zu folgenden Veränderungen des LQF 1.0:

- Formale Änderungen

Umgestaltung des Patientenerhebungs- und Ärztebogens, da vielen Patienten und dem medizinischen Personal das Layout zu klein und zu unübersichtlich war. Der CBR-Bogen wurde in eine überschaubarere Tabellenform gebracht.

- Inhaltliche Änderung

Prinzipiell sind inhaltliche Veränderungen an validierten Fragebögen nicht zulässig. Die Erweiterung der Frage 53 des LQF 1.0:

„Gibt es noch andere Dinge in Bezug auf Ihre Erkrankung oder die Behandlung, die Ihnen wichtig sind und die bisher nicht zur Sprache gekommen sind?“ um die Option Nein, dient 1. den Patienten zum besseren Verständnis und 2. wird eine eindeutigere Aussage und damit eine bessere Auswertbarkeit erreicht. Diese Erweiterung schien notwendig, da nur 5 % der an der Pilotstudie beteiligten Patienten diese Frage eindeutig beantwortet hatten. Die optionale Veränderung der Frage 53 fand in Absprache mit Herrn Prof. Dr. Küchler vom Referenzzentrum für Lebensqualität statt (185).

Vorteile des LQF 1.0 sind u. a. eine umfassende Betrachtung und Einschätzung der Lebensqualität von Pankreaskarzinompatienten, gute Handhabung, Vergleichbarkeit (QLQ-30, FLZ) und Validität sowie Reliabilität der entsprechenden Bestandteile des Lebensqualitäts-Fragebogens (99,174,181,184,186).

3.5.2 Beschreibung der einzelnen Elemente des LQF 1.0

Im Folgenden werden die im LQF 1.0 verwendeten Instrumente vorgestellt und beschrieben.

3.5.2.1 QLQ-C30 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (174)

Das Konstrukt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ beinhaltet die umfassende mehrdimensionale Beschreibung von Befinden und Funktionalität bei Patienten mit überwiegend körperlichen und häufig chronischen Erkrankungen. Der von der Europäischen Studiengruppe EORTC entwickelt QLQ-C30 dient der Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität in der Onkologie. Hauptsächlich für den Einsatz in klinisch-onkologischen Therapiestudien konzipiert, ist der QLQ-C30 das gegenwärtig in Europa am häufigsten verwendete Instrument bei onkologischen Phase-II-

und III-Studien (187). Der Fragebogen wurde in 38 Sprachen übersetzt und weltweit in 1.500 Studien verwendet. Der QLQ-C30 erfasst in einem so genannten Core-Questionnaire 30 krankheitsübergreifende Items.

EORTC-QLQ-C30 (99)

Funktioneller Status	5 Items
Arbeitsfähigkeit/Rollenfunktion	2 Items
Allgemeine Symptome	
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	3 Items
Appetitlosigkeit/Erbrechen/Übelkeit	3 Items
Gastrointestinale Symptome	2 Items
Schmerzen	2 Items
Kurzatmigkeit	1 Item
Schlafstörungen	1 Item
Kognitive Beeinträchtigung	2 Items
Emotionale Belastung	4 Items
Soziale Beeinträchtigung	2 Items
Finanzielle Belastung	1 Item
Globaleinschätzung (LQ allgemein)	2 Items
	30 Items

Dem Core-Questionnaire schließt sich dann in der Regel ein diagnose- bzw. behandlungsspezifisches Zusatzmodul an. In diesem werden krankheits- bzw. therapie-spezifische Aspekte verschiedener Krebserkrankungen erfragt. Weiterhin wird unterschieden zwischen „offiziellen“ für spezifische Studien entwickelte (multilingual/multinational getestet) und ad-hoc-Modulen (in der Regel für spezifische Studien entwickelte und nur unilingual getestet). Es wurden unter anderem Zusatzmodule für folgende Tumorarten entwickelt: Mammakarzinom, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, Blasenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Ösophaguskarzinom, HNO-Karzinomen und Kolon-Rektumkarzinomen. Der QLQ-C30 sowie das in der Studie verwendete „ad-hoc-Pankreaskarzinom-Modul“ wurden vom Referenzzentrum für Lebensqualität in Kiel zur Verfügung gestellt.

3.5.2.2 Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)

Die Entwicklung der FLZ begann 1986. Es wurden Daten von gesunden und kranken Probanden erhoben und in Übereinstimmung mit den Kriterien der klassischen Testtheorie ausgewertet. Basierend auf statistischen Analysen und dem Feedback der Befragten wurden die Anzahl und der Wortlaut der Items und der Antwortkategorien sowie die Testinstruktionen modifiziert und optimiert. Charakteristisch für den Fragebogen sind: ökonomische Handhabung, modulare Struktur und individuelle Gewichtung der Items. Die FLZ ist dienen zur Erfassung der Lebensqualität, wobei einerseits die subjektive Bedeutung „Wichtigkeit“ bestimmter Bereiche der Lebensqualität und andererseits die aktuelle Zufriedenheit festgestellt werden kann. Die Module können u. a. zur Bestimmung der subjektiven Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten, bei gesunden Vergleichsstichproben und im Längsschnitt zur Beurteilung des Krankheitsverlauf und erwünschter und unerwünschter Wirkungen von therapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden.

Die FLZ besteht aus zwei Modulen:

- allgemeines Modul (bestehend aus Fragen zu acht allgemeinen Lebensbereichen)
- Gesundheitsmodul (setzt sich aus acht diagnoseunabhängigen Aspekten von Gesundheit zusammen).

Die Module sind in zwei Kategorien „Wichtigkeit“ und „Zufriedenheit“ unterteilt, dadurch ergeben sich insgesamt 16 Fragen pro Modul.

Der allgemeine Teil erfasst die Dimensionen:

- Gesundheit
- Arbeit und Beruf
- Finanzielle Lage
- Freizeit
- Ehe und Partnerschaft
- Familienleben/Kinder
- Wohnsituation
- Freunde/ Bekannte

Der die Gesundheit betreffende Teil beinhaltet die Aspekte:

- Körperliche Leistungsfähigkeit
- Entspannungsfähigkeit/ Ausgeglichenheit
- Energie/Lebensfreude
- Fortbewegungsfähigkeit
- Seh- und Hörvermögen
- Angstfreiheit
- Beschwerde- und Schmerzfreiheit
- Unabhängigkeit von Hilfe/Pflege

Die Bereiche können mittels einer fünfstufigen Skala von „sehr unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“ beurteilt werden. Der FLZ ist für Deutschland mittels einer Normstichprobe und klinischen Stichproben validiert. Test-Item-Kennwerte liegen vor (181).

3.5.2.3 Clinical Benefit Response (CBR)

160 Patienten aus 17 Orten Kanadas und den USA nahmen zwischen Juli 1992 und März 1994 an einer randomisierten Studie, Gemcitabin versus 5-FU teil. Burris et al. (4) zeigten in dieser Untersuchung, dass durch Messungen und Summierung von drei im Allgemeinen schwachen Items (Schmerz, funktionale Beeinträchtigung und Körpergewicht), der so genannte Clinical Benefit Response von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom bestimmt werden kann. Das Item Schmerz setzte sich aus der Schmerzintensitäts-Messung und dem Analgetikaverbrauch der Studienteilnehmer zusammen. Ausgangspunkt der Messung dieses Items war eine vorausgegangene Schmerzstabilisierung der Patienten. Anhand dieser Baseline und des von den Patienten täglich geführten Schmerztagebuches konnten entsprechende Veränderungen registriert werden. Das Schmerztagebuch beinhaltete ein MPAC (Memorial Pain Assessment Card) und die Dokumentation des Analgetikaverbrauchs. Die funktionalen Beeinträchtigungen der Patienten wurden mit Hilfe des Karnofsky-Index eingeschätzt. Die Ermittlung des Körpergewichtes der Studienteilnehmer erfolgte wöchentlich. Der Status der Patienten wurde alle vier Wochen überprüft. Dabei konnten die Patienten im Sinne des Clinical Benefit Response als „positiv“, „stabil“ oder „negativ“ bewertet werden. Ein als positiv eingestufte Patient musste sich in mindestens einem Parameter (Schmerz, Karnofsky-Index oder Körpergewicht) verbessert und gleichzeitig in keinem der anderen Parameter ver-

schlechtert haben. Die Zuordnung als positiv war auch nur dann gegeben, wenn die Verbesserung mindestens vier Wochen anhielt. Die Ergebnisse der Items Schmerz und Leistungsstatus wurden zuerst evaluiert. Bei einem in diesen Kategorien als stabil eingeschätzten Patienten erfolgte zur weiteren Bewertung die Hinzuziehung der Messergebnisse des Körpergewichts. „Responder“ im Sinne des CBR waren nur Patienten mit Gewichtszunahme. Alle anderen Patienten erhielten den Status „Non-Responder“ (Abbildung 2).

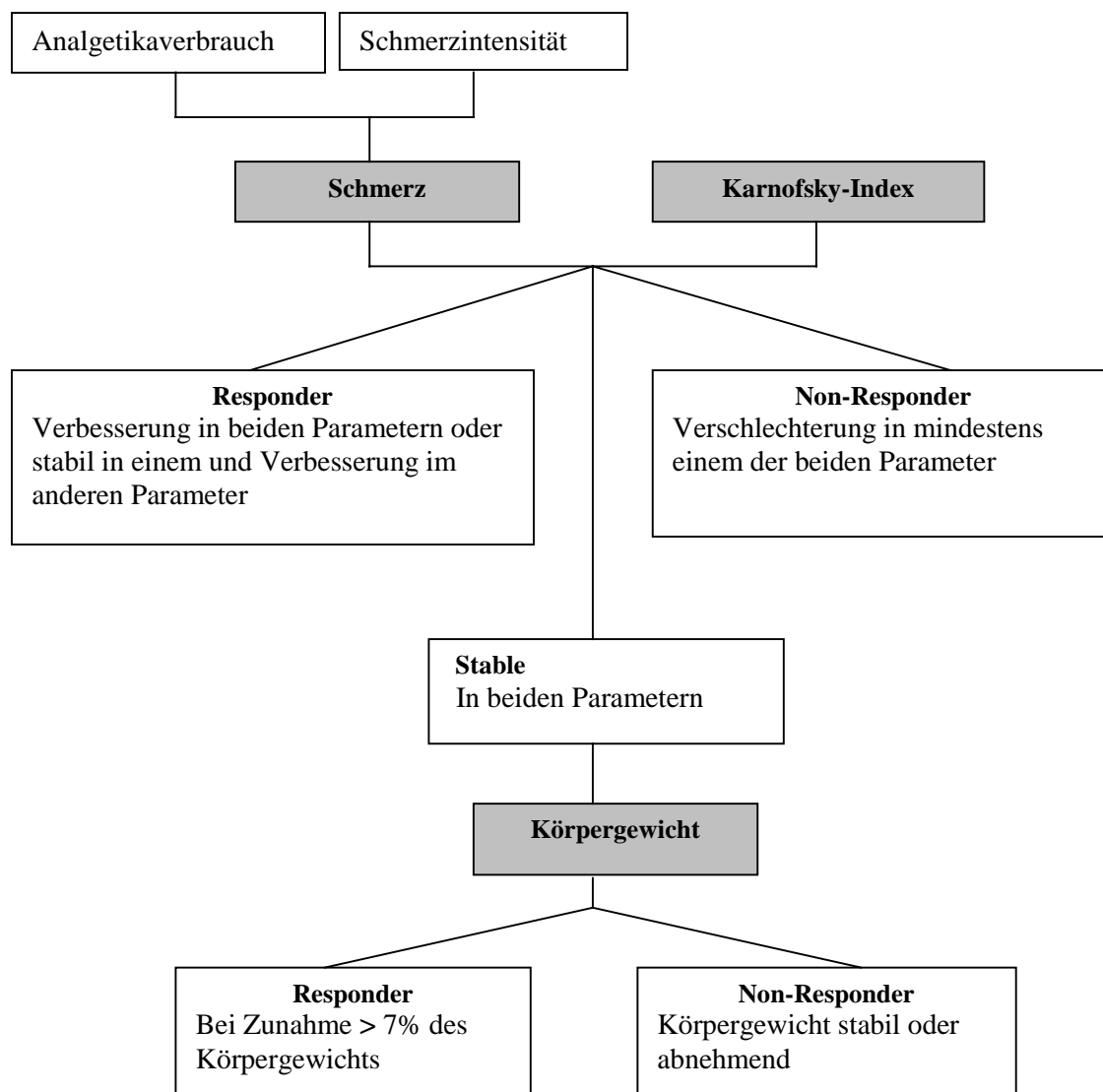


Abbildung 2: Bestimmung des Clinical Benefit Response nach Burris et al. (4)

3.5.2.4 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index ist ein Leistungsstatus und wird vom medizinischen Personal festgestellt. Mit dem Index ist es möglich eine globale Funktionseinschätzung eines Patienten festzustellen. Der Index dient zur Beurteilung der Aktivität unter Berücksichtigung körperlicher und sozialer Faktoren. Tabelle 6 zeigt die Statureinteilung nach Karnofsky mit der entsprechenden Zuordnung der Merkmale.

Tabelle 6: Performance-Status nach Karnofsky (166)

Aktivitätsstatus	Pkt.	Beschreibung
Normale Aktivität	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
	90	normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
	80	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
Selbstversorgung	70	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
	60	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich Hilfe
	50	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
Behinderung	40	Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege

3.5.3 Durchführung der multizentrisch, prospektiven Lebensqualitätsstudie mit dem LQF 1.0

Die Ärzte der an der klinischen Studie CONKO-002 teilnehmenden Zentren erhielten nach der Randomisierung der Patienten die entsprechenden Studierendokumentationsbögen und zusätzlich den LQF 1.0 mit der Verfahrensanleitung für die Handhabung der Lebensqualitätsfragebögen. Nach erfolgter Rückmeldung bekam das medizinische Personal des jeweiligen Zentrums ca. 10 Tage vor Beginn eines jeden weiteren Zyklus per Post ein LQF 1.0 zugesandt. Ca. drei Tage vor Zyklusbeginn erhielten die Ärzte der entsprechenden Kliniken oder Praxen ein so genanntes „Erinnerungs-Fax“ mit dem Hinweis auf die Durchführung der Lebensqualitätsstudie. Blieb die erste bzw. zweite Rücksendung des LQF 1.0 aus, so wurde das

medizinische Personal des betreffenden Zentrums telefonisch und/oder per Fax kontaktiert. Gab es nach dem dritten Behandlungszyklus keine Rückmeldung, wurde davon ausgegangen, dass beim Patienten bzw. Arzt kein Interesse an der Lebensqualitätsstudie bestand. Weitere Lebensqualitätsfragebögen wurden nicht versandt. Um Auskünfte über die Ursachen der Nichtteilnahme an der Studie zu erhalten, wurde den entsprechenden Ärzten abschließend ein Fax mit Bitte um Rücksendung zugesandt. Insgesamt erforderte das gesamte Prozedere einen hohen logistischen Aufwand, denn für jeden Patienten mussten die Termine für den Beginn des jeweiligen Zyklus, für das Abschicken der Lebensqualitätsbögen und der unterschiedlichen Faxe registriert und gegebenenfalls (bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Auftreten von Begleiterkrankungen etc.) verändert werden.

Da eine computergestützte Aufzeichnung der LQ-Daten durch die Patienten bis dato noch nicht entwickelt war, blieb einzig die „Papier-Bleistift“-Version. Der LQF 1.0 musste von den Patienten vor jedem Behandlungs-Zyklus ausgefüllt werden. Die Zeit zur Beantwortung des soziodemographischen Fragebogens und der 86 Fragen des LQF 1.0 betrug zwischen 20 und 25 Minuten. Die ausgefüllten und kopierten Fragebögen sollten per Post oder per Fax an die Studienzentrale zurückgesandt werden. Die Ergebnisse der Lebensqualitätsbögen wurden in eine eigens dafür erstellte Access-Datenbank eingegeben. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die in die EDV eingegebenen Daten mit denen der Fragebögen von zwei unabhängigen Personen verglichen, um Eingabefehler etc. zu korrigieren.

3.6 Darstellung der Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten wird zuerst die erhobene Stichprobe beschrieben, danach folgt die Darstellung der Daten (QLQ-C30, Pankreasmodul des QLQ-30, FLZ) und des Clinical Benefit Response.

3.6.1 Beschreibung der Stichprobe

Nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden 473 Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom im Rahmen einer multizentrischen Phase-III-Studie (CONKO-002) rekrutiert und randomisiert. Oettle et al. verglichen in dieser Studie Gemcitabin als Monotherapie mit der Kombinationstherapie Gemcitabin

5-FU (als 24-Stunden-Infusion) und Folinsäure (6). Ab Dezember 2001 erhielten die an der klinischen Studie beteiligten Zentren und Praxen zusätzlich zu den Studien-Dokumentationsbögen die Fragebögen und Informationsunterlagen für die Lebensqualitätsstudie. Die Patienten gaben vor Beginn der LQ-Studie eine mündliche Einverständniserklärung bezüglich der Teilnahme ab. An der multizentrischen LQ-Studie waren 57 onkologische Kliniken und Praxen beteiligt. Die Datenerhebung begann im Dezember 2001 und endete im August 2004. In diesem Zeitraum erfolgte die Erhebung der Lebensqualitätsdaten von 142 Patienten hinsichtlich der allgemeinen, somatischen, psychischen, sozialen gesundheits- und krankheitsspezifischen Situation. Bei der statistischen Auswertung kam ein Vorher-Nachher-Design zur Anwendung, d. h. ausgehend von den Daten, die vor dem ersten Zyklus ermittelt wurden, wurden die Veränderungen der Lebensqualität gemessen. Fälle, die weniger als 2 Zyklen aufwiesen wurden ausgeschlossen, da nach dem 1. Zyklus keine weiteren Beobachtungen mehr vorlagen und dadurch eine Messung der Veränderung nicht möglich war. Alle Testergebnisse basieren darum auf einer Fallzahl von 106 Patienten. Von den 106 Patienten konnte bei einem Patienten, auf Grund fehlender bzw. lückenhafter Daten, keine Indexveränderung berechnet werden. Die Indexveränderung wurde für Therapieart, Geschlecht und Altersgruppen auf Gruppenunterschiede untersucht. Bei der Altersverteilung der Stichprobe sind die Patienten in der Altersgruppe von 61 - 70 Jahre am häufigsten vertreten. Diese Altersspanne entspricht dem allgemeinen medianen Alter (65 - 70 Jahre) bei Diagnosestellung (22). Von den insgesamt 142 teilnehmenden Patienten waren 63 Frauen und 79 Männer. Von den 63 Frauen wurden 28 mit Gemcitabin/5-FU(24h), Folinsäure (Arm A) und 35 mit Gem mono (Arm B) therapiert. Bei den Männern wurden 36 mit Gemcitabin/5-FU(24h), Folinsäure und 43 mit Gem mono behandelt. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Anpassungstests wurde geprüft, ob es zwischen den beiden Behandlungsarmen bezüglich Geschlecht und Alter statistisch signifikante Verteilungsunterschiede gibt. Für Geschlecht ($p=1,000$) und Altersgruppen ($p=0,505$) konnten signifikante Verteilungsunterschiede nicht nachgewiesen werden. Abbildung 3 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Therapiearme. Beim Familienstand überwiegt der Status „verheiratet“ (74,6 %) und bei der Wohnsituation, das Zusammenleben mit dem Partner (76,8 %). Entsprechend der Altersverteilung bilden die Rentner (52,1 %), bezogen auf die berufliche Situation die größte Gruppe.

Tabelle 48 (Anhang) zeigt die soziodemografischen Daten der an der LQ-Studie teilgenommenen Patienten im Überblick.

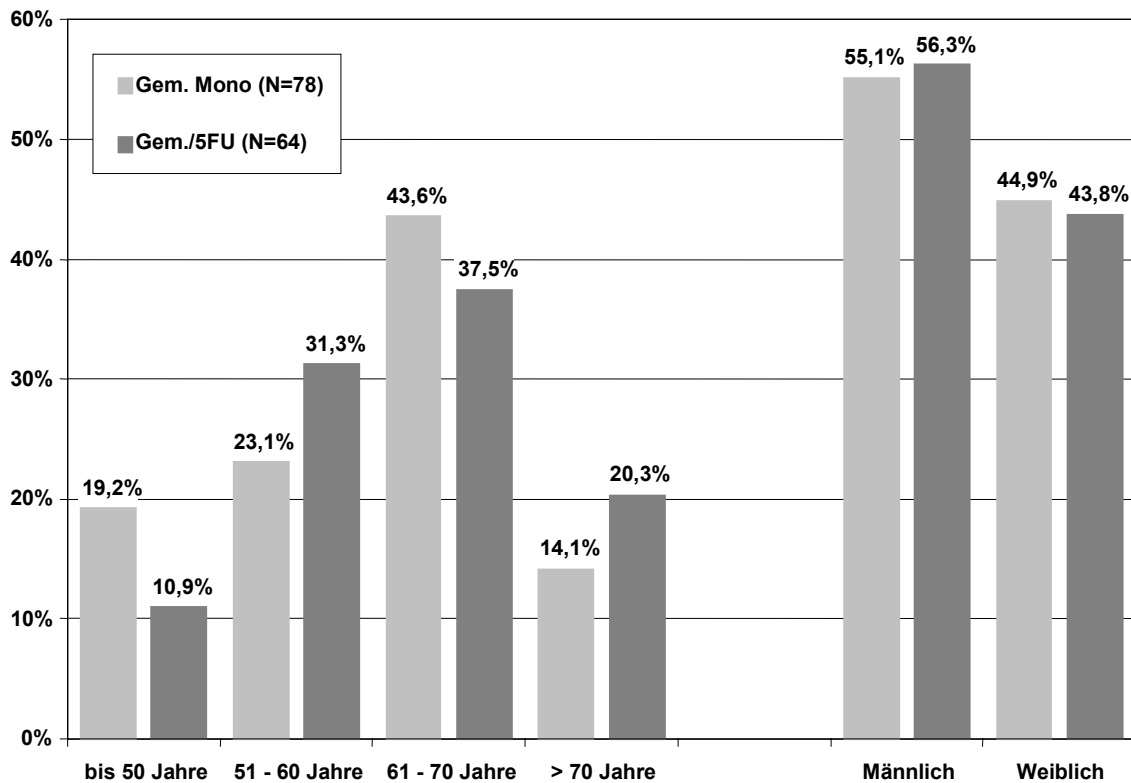


Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Behandlungsarme

3.6.2 Analyse der Patientenbeteiligung an der LQ-Studie

Im Folgenden werden Ursachen für die Nichtteilnahme von Patienten an der Lebensqualitätsstudie aufgezeigt. Seit dem 03.12.2001 wurden 274 Patienten in der klinischen Studie CONKO-002 randomisiert, davon nahmen 142 (52 %) Patienten an der LQ-Studie teil. Der Autor erhielt in der Regel keine Informationen hinsichtlich der Gründe für die Nichtteilnahme. Von 73 Patienten gab es keine Angaben über die Nichtteilnahme an der LQ-Studie. Für 25 Patienten wurden weder in der klinischen noch in der LQ-Studie Daten dokumentiert. 23 Patienten schieden krankheitsbedingt vor bzw. während des ersten Zyklus aus. 9 Patienten brachen die LQ-Studie wegen zu starker psychischer Belastung, d. h. aus persönlichen Gründen, ab. Tabelle 7 zeigt die Anzahl der nicht an der LQ-Studie teilgenommenen Patienten und die jeweiligen Ursachen.

Tabelle 7: Anzahl der Patienten und Begründung für die Nichtteilnahme an der LQ-Studie

Anzahl der an der LQ-Studie nicht teilgenommenen Patienten	Gründe für Nicht-Teilnahme
73 (27 %)	Keine Angaben in Bezug auf die LQ-Studie
25 (9 %)	Keine Datendokumentation in der klinischen und LQ-Studie
14 (5 %)	Tumorerkrankung der Patienten während des 1. Zyklus progredient
9 (3 %)	Persönlicher Wunsch
7 (2 %)	Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten während des ersten Zyklus
2 (< 1 %)	Vor bzw. während des ersten Zyklus, Wechsel in second line Therapie
2 (< 1 %)	Verstorben vor Beginn der Studie

3.6.3 Statistische Auswertung des LQF 1.0

Der LQF 1.0 setzt sich aus drei Modulen zusammen. Modul 1 ist der Fragebogen zur allgemeinen gesundheitlichen Verfassung (**QLQ-Modul**), Modul 2 beinhaltet krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit Pankreaskarzinom (**PAN-Modul**) und Modul 3 enthält Fragen zur Lebenszufriedenheit (**FLZ-Modul**). Die in den drei Modulen enthaltenen Items wurden nach den vorgegebenen Auswertungsvorschriften zu Indexwerten zusammengefasst. Die Auswertung des CBR erfolgte abschließend in einem Vorher-Nachher-Design.

3.6.3.1 QLQ-Modul

Für das QLQ-Modul (Tabelle 8) wurden drei Indexwerte gebildet (Functional scales, Symptom scales und Global health status), für die folgende Beziehungen gelten:

- Functional scales** → je höher der Indexwert, desto besser die Funktionalität
- Symptom scales** → höherer Indexwert bedeutet Symptomverschlechterung
- Global health status** → je höher der Wert desto positiver ist die Gesundheitseinschätzung.

Tabelle 8: QLQ-Modul

Frage	Item	Functional scales	Symptom scales	Global health status
QLQ1	körperliche Anstrengung	Ja	Nein	Nein
QLQ2	längere Spaziergänge	Ja	Nein	Nein
QLQ3	kurze Strecken außer Haus	Ja	Nein	Nein
QLQ4	Bettruhe	Ja	Nein	Nein
QLQ5	Hilfe im Alltag	Ja	Nein	Nein
QLQ6	Einschränkungen im Beruf/Haushalt	Ja	Nein	Nein
QLQ7	Beruf, Haushaltsführung nicht möglich	Ja	Nein	Nein
QLQ8	Kurzatmigkeit	Nein	Ja	Nein
QLQ9	Schmerzen	Nein	Ja	Nein
QLQ10	Ausruhen	Nein	Ja	Nein
QLQ11	Schlafstörungen	Nein	Ja	Nein
QLQ12	Schwäche	Nein	Ja	Nein
QLQ13	Appetitmangel	Nein	Ja	Nein
QLQ14	Übelkeit	Nein	Ja	Nein
QLQ15	Erbrechen	Nein	Ja	Nein
QLQ16	Verstopfung	Nein	Ja	Nein
QLQ17	Durchfall	Nein	Ja	Nein
QLQ18	Müdigkeit	Nein	Ja	Nein
QLQ19	Schmerzen im alltäglichen Leben	Nein	Ja	Nein
QLQ20	Konzentrationsschwierigkeiten	Ja	Nein	Nein
QLQ21	Angespanntheit	Ja	Nein	Nein
QLQ22	Sorgen	Ja	Nein	Nein
QLQ23	Reizbarkeit	Ja	Nein	Nein
QLQ24	Niedergeschlagenheit	Ja	Nein	Nein
QLQ25	Merkfähigkeit, Erinnerungsvermögen	Ja	Nein	Nein
QLQ26	Beeinträchtigungen im Familienleben	Ja	Nein	Nein
QLQ27	Umgang mit anderen Menschen beeinträchtigt	Ja	Nein	Nein
QLQ28	finanzielle Schwierigkeiten	Nein	Ja	Nein
QLQ29	körperlicher Zustand insgesamt	Nein	Nein	Ja
QLQ30	Lebensqualität insgesamt	Nein	Nein	Ja

Formeln für die statistische Berechnung:

$$\mathbf{QLQ-Functional\ scales} = (1 - (\text{Mittelwert.8 (QLQ1, QLQ2, QLQ7, QLQ20, QLQ27)} - 1)/3) * 100$$

$$\mathbf{QLQ-Symptom\ scales} = ((\text{Mittelwert.7 (QLQ8, QLQ9, QLQ19, QLQ28)} - 1)/3) * 100$$

$$\mathbf{QLQ-Global\ health\ status} = ((\text{Mittelwert (QLQ29, QLQ30)} - 1)/6) * 100$$

Die Scorewerte wurden so zusammengefasst, dass sie einen Wertebereich von 0 bis 100 haben. Mittelwert X bedeutet: Es wird nur dann ein Mittelwert berechnet, wenn mindestens X Merkmale keine fehlenden Werte aufweisen.

3.6.3.2 PAN-Modul

Für das PAN-Modul (Tabelle 9) wurden zwei Indexwerte gebildet (*QLQP-Symptom scales*, *QLQP-Global status*), für die folgende Beziehungen gelten:

QLQP-Symptom scales → je höher der Indexwert, desto schwerwiegender sind die Symptome

QLQP-Global status → je höher der Indexwert, desto belastender der Krankheitsverlauf

Tabelle 9: PAN-Modul

Frage	Item	Symptom-scales	Global status
PAN31	Leistungsfähigkeit	Ja	Nein
PAN32	Essgewohnheiten	Ja	Nein
PAN33	Wichtigkeit des Essens	Ja	Nein
PAN34	Gewichtsverlust	Ja	Nein
PAN35	Gewichtszunahme	Ja	Nein
PAN36	Gelbfärbung der Haut oder Augen	Ja	Nein
PAN37	schnelles Sättigungsgefühl	Ja	Nein
PAN38	Völlegefühl	Ja	Nein
PAN39	heller Stuhl	Ja	Nein
PAN40	dunkler Urin	Ja	Nein
PAN41	mehr Durst	Ja	Nein
PAN42	mehr geschwitzt	Ja	Nein
PAN43	krampfartige Schmerzen	Ja	Nein
PAN44a	Schmerzen beim Essen	Ja	Nein
PAN44b	Schmerzen bei aufrechter Körperhaltung	Ja	Nein
PAN44c	Schmerzen im Bauchbereich	Ja	Nein
PAN44d	Schmerzen an andere Stelle	Ja	Nein
PAN49	Belastung durch medizinische Behandlung	Nein	Ja
PAN52	Gesundheitszustand in naher Zukunft	Nein	Ja

Formeln für die statistische Berechnung:

$$QLQP\text{-Symptom scales} = \frac{((\text{Mittelwert.9 (PAN31, ..., 5-PAN35, ..., PAN44d)} - 1)/3) * 100}{}$$

$$QLQO\text{-Global status} = \frac{((\text{Mittelwert (PAN49, 8-PAN52)} - 1)/6) * 100}{}$$

Die Indexwerte wurden so zusammengefasst, dass sie einen Wertebereich von 0 bis 100 haben.

3.6.3.3 FLZ-Modul

Für das FLZ-Modul (Tabelle 10) wurden aus den Items Wichtigkeiten und Zufriedenheiten zwei Indexwerte gebildet (*FLZ-Allgemeiner Teil* und *FLZ-Gesundheit*), für die folgende Beziehungen gelten:

- FLZ-Allgemeiner Teil** → je höher der Indexwert, desto besser das Allgemeinbefinden
- FLZ-Gesundheit** → je höher der Indexwert, desto besser der Gesundheitszustand

Tabelle 10: FLZ-Modul

Wichtigkeit	Zufriedenheit	Allgemeiner Teil	Gesundheit
FW1	FZ1	Freunde	Körperl. Leistungsfähigkeit
FW2	FZ2	Hobbys	Entspannungsfähigkeit
FW3	FZ3	Gesundheit	Energie/Lebensfreude
FW4	FZ4	Einkommen	Fortbewegungsfähigkeit
FW5	FZ5	Beruf	Seh-/Hörvermögen
FW6	FZ6	Wohnsituation	Angstfreiheit
FW7	FZ7	Familienleben	Beschwerde-/Schmerzfreiheit
FW8	FZ8	Partnerschaft/Sexualität	Unabhängigkeit v. Hilfe/Pflege

Score-Wert = $8 * \text{Mittelwert}.6 ((FW1 - 1) * (FZ1 * 2 - 5), \dots (FW8 - 1) * (FZ8 * 2 - 5))$

Dementsprechend ergeben die Scorewerte einen Wertebereich von -96 bis 160.

3.7 Anwendung statistischer Tests

Aufgrund der Datenlage wurde darauf verzichtet, die Verlaufskurven der Indexwerte in verschiedenen Gruppen gegeneinander zu testen. Einerseits war die Zykluszahl in beiden Behandlungsarmen unterschiedlich, andererseits war bei **allen** Indizes ein großer Anteil an Ausfällen im Laufe der Therapie festzustellen, was dazu führte, dass für die letzten Zeitpunkte nur noch sehr wenige LQ-Daten zur Verfügung standen. Außerdem zeigten sich bei den graphischen Darstellungen **aller** Indizes uneinheitliche Verläufe bei den Kurven, teilweise verbunden mit unterschiedlichen Ausgangswerten in beiden Behandlungsarmen. Die dargestellten Indexwerte in den Gruppen haben darum eher deskriptiven Charakter. Um trotzdem statistische Tests anwenden zu können, wurden die Indexwerte der Verlaufskurven zu einem einfachen Vorher-

Nachher-Design zusammengefasst. Der Vorher-Status (Startzyklus) ergibt sich aus den Daten, die vor dem ersten Zyklus ermittelt wurden. Der Nachher-Status (Veränderung) wurde als Mittelwert der Zyklen 2 bis n berechnet. Durch Differenzbildung („Nachher“ *minus* „Vorher“) wurde für jeden Fall die Indexveränderung berechnet. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 13 für Windows durchgeführt. Für die verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 (5 %) vorgegeben. D. h. signifikante Gruppenunterschiede können dann nachgewiesen werden, wenn das berechnete Signifikanzniveau (P-Wert) kleiner oder gleich 0,05 ist. Das berechnete Signifikanzniveau ist die Irrtumswahrscheinlichkeit, wenn behauptet wird, dass Gruppenunterschiede vorliegen bzw. Zusammenhänge nachgewiesen wurden. Für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben wurde ein nicht-parametrisches Verfahren, der Mann-Whitney-Test (Therapie, Geschlecht), verwendet. Dieser Test ist das verteilungsunabhängige Pendant zum t-Test für unabhängige Stichproben. Nicht-parametrische Verfahren stellen wesentlich geringere Anforderungen an die Verteilung der Werte in der Grundgesamtheit (in Bezug auf Normalverteilung und Varianzhomogenität).

Für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben (Altersgruppen) wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Dieser Test ist das verteilungsunabhängige Pendant zum F-Test für unabhängige Stichproben im Kontext einer einfaktoriellen Varianzanalyse. Der Grund für die Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests liegt darin, dass in den Grundgesamtheiten die für den F-Test notwendigen Voraussetzungen der Varianzhomogenität und der Normalität der Grundgesamtheiten nicht erfüllt sind. Für jeden Index wurde geprüft, ob erstens das Startniveau (Vorher-Status) in den Gruppen signifikant verschieden ist, und zweitens, ob es signifikante Veränderungs- (Nachher-Status)-Unterschiede gibt. Zusammenhänge zwischen den beiden nominalen Merkmalen Behandlungsarm und CBR wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest geprüft. Der Chi-Quadrat-Test basiert auf einer Kontingenztafel und prüft, ob die beiden Merkmale statistisch unabhängig sind. Falls das beobachtete Signifikanzniveau kleiner oder gleich dem vorgegebenen Signifikanzniveau ist, kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen nachgewiesen werden.