

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Gesundheitsökonomie und
Epidemiologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lebensqualität bei Pankreaskarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Christian Braun

aus Stuttgart

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. N. Willich
2. Prof. Dr. A. Kuhlmei
3. Prof. Dr. Th. Kohlmann

Datum der Promotion: 23. März 2007

1.	Einleitung	7
1.1	Pankreaskarzinom	7
1.1.1	Epidemiologie	7
1.1.2	Risikofaktoren	7
1.1.3	Pathophysiologie und Histologie	8
1.1.4	Klassifikation und Stadieneinteilung	9
1.1.5	Klinik	11
1.1.6	Diagnostik	12
1.1.7	Therapie	13
1.1.8	Prognose	15
1.2	Lebensqualität	16
1.2.1	Begriffsbestimmung der Lebensqualität	16
1.2.2	Lebensqualität in der Onkologie	17
1.2.3	Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität	18
1.2.5	EuroQol - Messinstrument	20
1.2.6	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Messinstrument	20
2.	Fragestellung	23
3.	Methode	25
3.1	Studiendesign und Dauer der Datenerhebung	25
3.2	Prüfzentrum und Rekrutierung	25
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.4	Interviews und Messzeiten	26
3.5	Messinstrumente	26
3.5.1	Der standardisierte Fragebogen und Telefoninterview	26
3.5.2	Der EuroQol-Fragebogen	27
3.5.2.1	Time trade off valuation	30
3.5.2.2	Berechnung	31
3.5.3	Der EORTC Fragebogen	32
3.5.4	Vergleich mit Normpopulation	36
3.5.4.1	Normpopulation EuroQol	36
3.5.4.2	Normpopulation EORTC	36
3.5.4	Statistische Analyse	37

4.	Ergebnisse	39
4.1	Teilnahmebereitschaft und Diagnosehäufigkeit	39
4.2	Soziodemographie	41
4.3	Tumorvariablen und Komplikationen	42
4.4	Letalität	43
4.5	Vergleich der Patienten mit Pankreaskarzinom mit der deutschen Normbevölkerung mittels des EuroQol	44
4.5.1	Vergleich mittels EuroQol-5D <i>self classifier</i>	44
4.5.2	Vergleich mittels EQ VAS	46
4.6	Vergleich von Patienten mit Pankreaskarzinom mit der deutschen Normbevölkerung mittels EORTC	48
4.6.1	Vergleich der fünf Funktionsskalen und der allgemeinen Lebensqualitätsskala	48
4.6.2	Vergleich mittels klinischer Symptomskalen des EORTC	51
4.7	Korrelation zwischen EQ VAS- und EQ-5D-Präferenzwerten und den EORTC- Werten bei Patienten mit Pankreaskarzinom	54
5.	Diskussion	59
5.1	Der EQ-5D als Messinstrument der Lebensqualität	59
5.2	Der EORTC als Messinstrument der Lebensqualität	62
5.3	Symptome und palliative Medizin	65
5.4	Einschränkungen und Bias	67
6.	Zusammenfassung	69
7.	Literaturverzeichnis	71
	Abkürzungsverzeichnis	83
	Anhang A: Der standardisierte Fragebogen	85
	Anhang B: Das Telefoninterview	89
	Danksagung	91

6. Zusammenfassung

Die Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist verglichen mit der Lebensqualität einer Normpopulation in Deutschland deutlich beeinträchtigt. Beide Messinstrumente, sowohl der EQ-5D als generisches Maß als auch der EORTC als krankheitsspezifisches Maß, verzeichneten eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Beim Vergleich der Patienten mit Diagnose Pankreaskarzinom mit einer Normpopulation in Deutschland ergeben sich für alle Bereiche in den fünf Funktionsskalen und in der allgemeinen Lebensqualitätsskala des EORTC signifikant höhere Werte für die Normpopulation, außer bei der Einschätzung der kognitiven Funktion der Frauen im Vergleich mit der Normbevölkerung. Die Gegenüberstellung der klinischen Symptomskalen des EORTC zwischen den Patienten mit Pankreaskarzinom und der Normbevölkerung in Deutschland ergibt signifikant höhere Werte und damit stärkere Beschwerden für die Patienten mit Pankreaskarzinom. Ausgenommen davon sind finanzielle Schwierigkeiten, Dyspnoe und Schmerz bei den Frauen.

Vergleicht man die Normpopulation Deutschlands mit der vorliegenden Studienpopulation mittels des EQ-5D, so geben in allen 5 Dimensionen Patienten mit Pankreaskarzinom eine merklich höhere Beschwerdesymptomatik sowie einen entsprechend niedrigeren Messwert auf der VAS an. Hervorzuheben gilt hier der größte Unterschied bei der klinischen Symptomatik der „Angst / Niedergeschlagenheit“ bei Patienten mit Pankreaskarzinom im Vergleich mit den Referenzwerten der deutschen Normbevölkerung. Die schlechtere Lebensqualität in der Dimension „Angst / Niedergeschlagenheit“ ist möglicherweise mit dem Vorliegen einer depressiven Symptomatik assoziiert. Ob die Ursache dieser depressiven Symptomatik in einer gestörten Pankreasaktivität zu suchen ist oder von dem Wissen, an einer fast unheilbaren Erkrankung zu leiden, herrührt, sollte im Hinblick auf verbesserte Behandlungsmöglichkeiten in weiteren Forschungsprojekten geklärt werden.

Weiterhin gab es eine signifikante Korrelation zwischen der EQ-5D VAS und den EQ-Präferenzwerten mit den Funktionsskalen und der Skala der allgemeinen Lebensqualität des EORTC. Demgegenüber gab es zwischen der EQ-5D VAS und den EQ-Präferenzwerten mit vier der neun Symptomskalen keine signifikante Korrelation. Dies betraf Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten.

Aufgrund der Prognose und der Überlebenszeit der Patienten mit Pankreaskarzinom muss die Aufrechterhaltung und die Wiedererlangung der Lebensqualität dieser Patienten im Rahmen der Behandlung berücksichtigt werden. Dies bedeutet die Früherkennung der primären Symptome. Da Schmerzen und vor allem Depression die häufigsten Symptome - vergesellschaftet mit einer stark beeinträchtigten Lebensqualität - bei Patienten mit Pankreaskarzinom sind, müssen diese Symptome möglichst früh effektiv behandelt werden. Um der Früherkennung dieser depressiven Symptomatik Rechnung zu tragen, muss darüber nachgedacht werden, ob man generell für Patienten mit Pankreaskarzinom ein psychosoziales *Screening* empfiehlt. Dieses *Screening* könnte mit dem *Brief Symptom Inventory* (BSI) oder bei rein psychoonkologischer Ausrichtung mit dem Fragebogen zur Angst (*State Anxiety*, STAI-X1) durchgeführt werden. Eine rasch begonnene Behandlung dieser Symptomatik wird möglicherweise mit einem Anstieg der Lebensqualität einhergehen; dies gilt es allerdings noch im Rahmen von Interventionsstudien zu untersuchen. Das frühzeitige Erkennen und Behandeln wäre speziell bei Patienten mit Pankreaskarzinom sehr wünschenswert, da laut Studienlage weniger als 10% der Patienten das erste Jahr nach Diagnosestellung und nur weniger als 5% die weiteren 5 Jahre überleben.

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APUD	Amin precursor uptake and decarboxylation
AZ	Allgemeinzustand
BSI	Brief Symptom Inventory
CT	Computer Tomographie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
EbM	Evidenz-basierten Medizin
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiographie
EQ	EuroQol
EQ-5D	EuroQol-5D
IPI	International Prognostic Index
KI	Konfidenz Intervall
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
SD	Standardabweichung
SAS	Statistical Analysis System
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor-Nodulus-Metastase
UICC	Union Internationale contre le cancer
VAS	Visuelle Analoge Skala
QUALYs	Quality adjusted life years

Anhang A: Der standardisierte Fragebogen

**ERFASSUNG VON DER VERSORGUNG UND LEBENSQUALITÄT BEI
PACIENTEN MIT PANKREASKARZINOM**

Teil 1: INTERVIEW/AKTE

Interview durch:..... **Datum des Interviews:**.....

Patienten-Initialen:

Patienten-Code:

1. Allgemeiner Teil

1.1 Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluß haben Sie?

- | | |
|----|---|
| 1 | Habe keinen Abschluß |
| 2 | Volksschul- oder den Hauptschulabschluß |
| 3 | Realschulabschluß/Polytechnischen Oberschule |
| 4 | Fachhochschulreife |
| 5 | Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife (Abitur) |
| 6 | Anderer Abschluß |
| 99 | Keine Angabe |

1.2 Aufnahmegrund bei diesem stationären Aufenthalt

.....

.....

.....

1.3 Geschlecht: 1 männlich
2 weiblich

1.4 M (Fernmetastasen):

- | | |
|----|----------------|
| 1 | M0 (Nein) |
| 2 | M1 (Ja) |
| 3 | Mx (unbekannt) |
| 99 | Keine Angabe |

1.5 Stadieneinteilung (AJCC)

- | | |
|----|--------------|
| 1 | I |
| 2 | II |
| 3 | III |
| 4 | IVa |
| 5 | IVb |
| 99 | Keine Angabe |

1.6 Datum der Erstdiagnose: TT/MM/JJJJ

2. Tumorgeschichte

2.1 Liegt eine histologische Bestätigung des Pankreaskarzinoms vor?

0 nein

1 ja

Datum der Histologie: TT/MM/JJJJ / /

2.2 Tumorstadium nach TNM-System im Rahmen der Diagnostikstellung (Erstdiagnose)

2.2.1 T (Primärtumor):

1 T0

2 T1

3 T2

4 T3

5 T4

99 Keine Angabe

2.2.2 N (regionäre Lymphknoten):

1 N0 (keine regionären Lymphknoten)

/ /

2.3 Ist der/die Patient/-in während des stationären Aufenthaltes verstorben?

0 nein

1 ja

99 Keine

Angabe

Falls ja, Datum der Todes: TT/MM/JJJJ / /

3. Komplikationen des Pankreaskarzinoms

	Nein (0)	Ja (1)
Maligne DHC (Ductus hepaticus communis) - Stenose	___	___
Cholangitis	___	___
(Verschluss-) Ikterus	___	___
Maligne Duodenalinfiltration	___	___
Metastasierung	___	___
Leber	___	___
Lunge	___	___
Peritonealkarzinose	___	___
<i>Sonstige Komplikationen oder Metastasierung:</i>		
<i>Textfeld:</i> _____		

4. Diagnostik

4.1 Laboruntersuchung:

	Anzahl
<u>Histologie</u>	
Histologische Untersuchung zur Krebsdiagnostik	___
Histologische Sofortuntersuchung (Schnellschnitt)	___
Sonstiges:	
Textfeld: _____	
<u>Zytologie</u>	
Zytologische Untersuchung von Punktaten	___
Sonstiges:	
Textfeld: _____	

Zahl der Abstriche

	Anzahl
Entnahme und Aufbereitung Abstrichmaterial (Zytologie):	___

4.3. Apparative Diagnostik

	Anzahl
<u>Punktionen:</u>	
<i>Punktionen gesamt (Mit/ohne Bildgebung)</i>	___
<i>Punktionen ohne Bildgebung</i>	___
<i>CT-gesteuerte Punktionen</i>	___
<i>Sonographisch gesteuerte Punktionen</i>	___

Anhang B: Das Telefoninterview

**ERFASSUNG VON LEBENSQUALITÄT UND KRANKHEITSKOSTEN BEI
PATIENTEN MIT PANKREASKARZINOM - FOLLOW-UP1
(4 Wochen nach Entlassung aus stationärer Behandlung/Basisinterview)**

Telefonisches Interview durch:.....

Datum des Interviews:.....

Patienten-Initialen:

Patienten-Code:

Allgemeinzustand:

1. Hat sich Ihr allgemeines Befinden seit dem letzten Gespräch verändert?

- 0 nein
- 1 ja

2. Falls ja, hat es sich:

- 1 verbessert
- 2 verschlechtert?

3. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

- | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Sehr schlecht | | | | | | ausgezeichnet |

4. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

- | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Sehr schlecht | | | | | | ausgezeichnet |

Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Lebensgefährtin Antonia Venz und meinem Sohn Laszlo ganz herzlich danken. Ohne deren Verständnis und deren Unterstützung wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Bei meinen Eltern möchte ich mich ebenfalls bedanken, durch deren Unterstützung diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht wurde.

Herrn Prof. Dr. Willich, Direktor des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut durchführen zu können.

Bei Frau Dr. Müller-Nordhorn möchte ich mich für die Betreuung, die Diskussionsbereitschaft und die moralische Unterstützung beim Fortgang der Arbeit bedanken.

Erklärung

„Ich, Christian Braun, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Lebensqualität bei Pankreaskarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“