

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom, die im Rahmen einer Phase-III-Studie mit Gemcitabin als Monotherapie oder mit Gemcitabin als Kombinationstherapie mit 5-FU (als 24-Stundeninfusion) und Folinsäure behandelt wurden.

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Erwin Ludwig
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Oettle

2. Prof. Dr. med. R. Kreutz

3. Priv.-Doz. Dr. G. Hartung

Datum der Promotion: 30. November 2007

**Diese Arbeit ist meinen Kindern
Nele, Marie, Maximilian, Camilla und Dorian Leander
gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
2	Das Pankreaskarzinom.....	10
2.1	Definition	10
2.2	Epidemiologie	11
2.3	Ätiologie	11
2.4	Symptomatik	12
2.5	Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom	12
2.6	Diagnostik des Pankreaskarzinoms	13
2.7	Schmerztherapie von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom	13
2.8	Ernährungszustand und -therapie bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom	14
2.9	Chemotherapie bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.....	15
2.9.1	<i>Chemotherapeutisch bedingte Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom</i>	<i>16</i>
3	Material und Methoden.....	18
3.1	Phase-III-Studie: Gemcitabin und 5-FU (als 24-Stundeninfusion) mit Folinsäure im Vergleich zu Gemcitabin allein bei der Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms	18
3.1.1	<i>Patienten der Phase-III-Studie</i>	<i>18</i>
3.1.2	<i>Behandlungsplan für Patienten der Phase-III-Studie</i>	<i>18</i>
3.2	Entwicklung des Begriffs Lebensqualität.....	19
3.2.1	<i>Probleme und Aspekte bei der Definition des Terminus Lebensqualität</i>	<i>22</i>
3.2.2	<i>Dimensionen der Lebensqualität nach Küchler und Schreiber</i>	<i>23</i>
3.2.3	<i>Lebensqualität in der Begrifflichkeit der World Health Organization (WHO)</i>	<i>24</i>
3.2.4	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....</i>	<i>24</i>
3.2.5	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Onkologie.....</i>	<i>26</i>
3.2.6	<i>Lebensqualität und Krankheitsverarbeitung.....</i>	<i>28</i>
3.3	Konzepte zur Erfassung der Lebensqualität	29
3.4	Messinstrumente zur Erhebung und Auswertung von Lebensqualitätsdaten.....	31
3.5	Durchführung und Instrumente der Lebensqualitätsstudie	34
3.5.1	<i>Entwicklung des LQF 1.0.....</i>	<i>34</i>
3.5.2	<i>Beschreibung der einzelnen Elemente des LQF 1.0.....</i>	<i>36</i>
3.5.2.1	<i>QLQ-C30 der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (174)</i>	<i>36</i>
3.5.2.2	<i>Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)</i>	<i>38</i>
3.5.2.3	<i>Clinical Benefit Response (CBR).....</i>	<i>39</i>
3.5.2.4	<i>Karnofsky-Index.....</i>	<i>41</i>
3.5.3	<i>Durchführung der multizentrisch, prospektiven Lebensqualitätsstudie mit dem LQF 1.0</i>	<i>41</i>
3.6	Darstellung der Ergebnisse.....	42
3.6.1	<i>Beschreibung der Stichprobe.....</i>	<i>42</i>

3.6.2	Analyse der Patientenbeteiligung an der LQ-Studie	44
3.6.3	Statistische Auswertung des LQF 1.0	45
3.6.3.1	QLQ-Modul	45
3.6.3.2	PAN-Modul	47
3.6.3.3	FLZ-Modul	49
3.7	Anwendung statistischer Tests	49
4	Ergebnisse	51
4.1	Darstellung und Auswertung des Index <i>QLQ-Functional scales</i> bezogen auf Geschlecht, Alter und Therapie	51
4.2	Darstellung und Auswertung des Index <i>QLQ-Symptom scales</i> bezogen auf Geschlecht, Alter und Therapie	55
4.3	Darstellung und Auswertung des Index <i>QLQ-Global health scales</i> bezogen auf Geschlecht, Alter und Therapie	60
4.4	Darstellung und Auswertung des Index <i>QLQP-Symptom scales</i> bezogen auf Geschlecht, Alter und Therapie	64
4.5	Darstellung und Auswertung des Index <i>QLQP-Global health scales</i> bezogen auf Geschlecht, Alter und Therapie	69
4.6	Darstellung und Auswertung des Indexwertes <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> bezogen auf Geschlecht, Alter und Therapie	73
4.7	Darstellung und Auswertung des Indexwertes <i>FLZ-Gesundheit</i> bezogen auf Geschlecht, Alter und Therapie	77
4.8	Auswertung der Indizes bezogen auf Geschlechtsunterschiede und den Therapien GemMono und Gem/5-FU	81
4.9	Darstellung und Auswertung der Ergebnisse des Clinical Benefit Response (CBR)	83
4.10	Ergebnisse und Auswertung der offenen Fragestellungen des LQF 1.0	85
4.11	Ergebnisse der offenen Fragestellungen 46, 47d, 50, 51, 53	85
5	Diskussion	87
6	Zusammenfassung	98
7	Literaturverzeichnis	102
8	Anhang	111
9	Danksagung	139
10	Lebenslauf	140
11	Erklärung	141

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisation und Häufigkeit des Auftretens des Pankreaskarzinoms (18)	10
Tabelle 2: Stadienabhängige Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom (50)	13
Tabelle 3: Hauptsächliche in unterschiedlicher Häufigkeit und Stärke auftretenden Nebenwirkungen von Gemcitabin und 5-Fluorouracil (85).....	17
Tabelle 4: Konzeptebenen der Lebensqualitäts-Messung (138)	31
Tabelle 5: Auswahl der am häufigsten eingesetzten Lebensqualitäts-Messinstrumente in der Onkologie.	33
Tabelle 6: Performance-Status nach Karnofsky (166)	41
Tabelle 7: Anzahl der Patienten und Begründung für die Nichtteilnahme an der LQ-Studie	45
Tabelle 8: QLQ-Modul	46
Tabelle 9: PAN-Modul.....	48
Tabelle 10: FLZ-Modul	49
Tabelle 11: <i>QLQ-Functional scales</i> (vor Therapie) bezogen auf Therapie und Geschlecht	52
Tabelle 12: <i>QLQ-Functional scales</i> (Veränderung) bezogen auf Therapie und Geschlecht.....	52
Tabelle 13: <i>QLQ-Functional scales</i> (Startzyklus) der einzelnen Altersgruppen	54
Tabelle 14: <i>QLQ-Functional scales</i> (Veränderung) der einzelnen Altersgruppen.....	54
Tabelle 15: <i>QLQ-Symptom scales</i> (vor Therapie) bezogen auf Therapie und Geschlecht	56
Tabelle 16: <i>QLQ-Symptom scales</i> (Veränderung) bezogen auf Therapie und Geschlecht	57
Tabelle 17: <i>QLQ-Symptom scales</i> (Startzyklus)-Werte der einzelnen Altersgruppen.....	58
Tabelle 18: <i>QLQ-Symptom scales</i> (Veränderung)-Werte der einzelnen Altersgruppen	59
Tabelle 19: <i>QLQ-Global health scales</i> (vor Therapie) bezogen auf Therapie und Geschlecht	61
Tabelle 20: <i>QLQ-Global health scales</i> (Veränderung) bezogen auf Therapie und Geschlecht.....	62
Tabelle 21: <i>QLQ-Global health scales</i> (Startzyklus) der einzelnen Altersgruppen	63
Tabelle 22: <i>QLQ-Global health scales</i> (Veränderung) der einzelnen Altersgruppen	64
Tabelle 23: <i>QLQP-Symptom scales</i> (vor Therapie) bezogen auf Therapie und Geschlecht	66
Tabelle 24: <i>QLQP-Symptom scales</i> (Veränderung) bezogen auf Therapie und Geschlecht.....	66
Tabelle 25: <i>QLQP-Symptom scales</i> (Veränderung) der einzelnen Altersgruppen.....	68
Tabelle 26: <i>QLQP-Global health scales</i> (vor Therapie) bezogen auf Therapie und Geschlecht	70
Tabelle 27: <i>QLQP-Global health scales</i> (Veränderung) bezogen auf Therapie u. Geschlecht.....	70
Tabelle 28: <i>QLQP-Global health scales</i> (Startzyklus) der einzelnen Altersgruppen	71
Tabelle 29: <i>QLQP-Global health scales</i> (Veränderung) der einzelnen Altersgruppen.....	72
Tabelle 30: <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> (vor Therapie) bezogen auf Therapie und Geschlecht.....	74
Tabelle 31: <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> (Veränderung) bezogen auf Therapie und Geschlecht	74
Tabelle 32: <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> (Startzyklus) der einzelnen Altersgruppen	76
Tabelle 33: <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> (Veränderung) der einzelnen Altersgruppen	76
Tabelle 34: <i>FLZ-Gesundheit</i> (vor Therapie) bezogen auf Therapie und Geschlecht.....	78
Tabelle 35: <i>FLZ-Gesundheit</i> (Veränderung) bezogen auf Therapie und Geschlecht	78
Tabelle 36: <i>FLZ-Gesundheit</i> (Startzyklus) der einzelnen Altersgruppen	80
Tabelle 37: <i>FLZ-Gesundheit</i> (Veränderung) der einzelnen Altersgruppen	80

Tabelle 38: Statistik für Test nach Geschlechtsunterschieden innerhalb der Therapie mit Gem/5FU (Veränderung).....	81
Tabelle 39: <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> (Veränderung) bezogen auf Geschlecht und Gem/5FU.....	81
Tabelle 40: Statistik für Test nach Geschlechtsunterschieden innerhalb der Therapie mit GemMono (Veränderung).....	82
Tabelle 41: <i>QLQP-Symptom scales</i> (Veränderung) bezogen auf Geschlecht u. GemMono.....	82
Tabelle 42: Verteilungsunterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des CBR.....	84
Tabelle 43: Item Schmerz im Vergleich von GemMono und Gem/5-FU.....	84
Tabelle 44: Item Karnofsky-Index im Vergleich von GemMono und Gem/5-FU.....	85
Tabelle 45 Item Körpergewicht im Vergleich von GemMono und Gem/5-FU.....	85
Tabelle 46: Indexwerte der 106 an der LQ-Studie teilgenommenen Patienten im Überblick.....	93
Tabelle 47: Art und Anzahl der Belastungen hinsichtlich der medizinischen Behandlung ausgewählt nach Schwerpunkten, Therapie und Geschlecht.	96
Tabelle 48: Soziodemografische Daten der an der LQ-Studie teilgenommenen Patienten.....	112
Tabelle 49: Ergebnisse für die Items Schmerz, Karnofsky-Index und Körpergewicht und Vergabe des CBR.....	113
Tabelle 50: Todesursache der 106 Patienten, deren LQ-Daten ausgewertet wurden.....	122

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der in „Medline“ gelisteten Publikationen unter dem Keyword „Quality of Life“ bis zum Jahr 2001.....	21
Abbildung 2: Bestimmung des Clinical Benefit Response nach Burris et al. (4).....	40
Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der beiden Behandlungsarme.....	44
Abbildung 4: <i>QLQ-Functional scales</i> bezogen auf Therapie und Geschlecht über die Zyklen.....	51
Abbildung 5: <i>QLQ-Functional scales</i> bezogen auf die jeweiligen Altersgruppen und Zyklen.....	53
Abbildung 6: <i>QLQ-Symptom scales</i> bezogen auf Therapie und Geschlecht über die Zyklen.....	55
Abbildung 7: <i>QLQ-Symptom scales</i> bezogen auf die jeweiligen Altersgruppen und Zyklen.....	58
Abbildung 8: <i>QLQ-Global health scales</i> bezogen auf Therapie und Geschlecht über die Zyklen.....	60
Abbildung 9: <i>QLQ-Global health scales</i> bezogen auf die jeweiligen Altersgruppen und Zyklen.....	63
Abbildung 10: <i>QLQP-Symptom scales</i> bezogen auf Therapie und Geschlecht über die Zyklen.....	65
Abbildung 11: <i>QLQP-Symptom scales</i> bezogen auf die jeweiligen Altersgruppen und Zyklen.....	67
Abbildung 12: <i>QLQP-Global health scales</i> bezogen auf Therapie und Geschlecht über die Zyklen ...	69
Abbildung 13: <i>QLQP-Global health scales</i> bezogen auf die jeweiligen Altersgruppen und Zyklen.....	71
Abbildung 14: <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> bezogen auf Therapie und Geschlecht über die Zyklen.....	73
Abbildung 15: <i>FLZ-Allgemeiner Teil</i> bezogen auf die jeweiligen Altersgruppen und Zyklen.....	75
Abbildung 16: <i>FLZ-Gesundheit</i> bezogen auf Therapie und Geschlecht über die Zyklen.....	77
Abbildung 17: <i>FLZ-Gesundheit</i> bezogen auf die jeweiligen Altersgruppen und Zyklen.....	79
Abbildung 18: Vergabe des CBR bezogen auf die Therapien GemMono und Gem/5-FU.....	83

9 Danksagung

Mein Dank gilt allen voran den Patienten und dem medizinischen Personal der Kliniken und Praxen, die diese Studie überhaupt erst ermöglicht haben.

Für die Betreuung der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Priv.-Doz. Dr. med. Oettle, der mir bei Bedarf jederzeit als Ansprechpartner mit wertvollen Hinweisen zur Verfügung stand. Sein Engagement und seine Bereitschaft, mir die erforderliche wissenschaftliche Freiheit zu lassen, haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Herr Prof. Dr. Küchler vom Referenzzentrum für Lebensqualität (Kiel) hat mir freundlicherweise den Lebensqualitäts-Fragebogen QLQC-30 der EORTC und das ad-hoc-Pankreasmodul zur Verfügung gestellt, dafür sei ihm recht herzlich gedankt. Mein Dank gilt auch den Herren Dr. Henrich und Dr. Herschbach, die es mir ermöglichten, die Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ) zu verwenden. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Gladitz und Herrn Wierer für ihre unermüdliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Klärung statistischer Fragen bedanken. Dank auch an A. Yassine, dass sie sich durch die Manuskripte dieser Arbeit gekämpft hat und mir bei Formulierungsproblemen mit germanistischem Sachverstand immer wieder auf die Sprünge geholfen hat. Gleichmaßen seien die zahlreichen hilfreichen Hände und kritischen Geister der Studiengruppe der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité erwähnt, dabei gilt mein besonderer Dank H. Nähter, S. Bischoff, Dr. U. Pelzer und A. Weitmann.

Letztendlich möchte ich mich auch bei meiner Familie für die unendliche Geduld, den Zuspruch und das Verständnis bedanken.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

11 Erklärung

„Ich, Erwin Ludwig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

“Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom, die im Rahmen einer Phase-III-Studie mit Gemcitabin als Monotherapie oder mit Gemcitabin als Kombinationstherapie mit 5-FU (als 24-Stundeninfusion) und Folinsäure behandelt wurden.“

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.“

Datum

Unterschrift