

Lebensqualität bei Brustkrebs-Patientinnen – Implementierung und Umsetzung in die Routineversorgung

Monika Klinkhammer-Schalke¹, Patricia Lindberg¹, Michael Koller², Brunhilde Steinger¹, Olaf Ortman³, Andrea Hofstädter⁴, Anton Scharl⁵, Elisabeth C. Inwald³, Wilfried Lorenz¹

Lebensqualität ist in den letzten Jahren im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen ein viel bemühter Begriff geworden. Zahlreiche randomisierte Studien, qualitative Analysen, Einzelfalluntersuchungen u. a. bedienen sich des Endpunktes Lebensqualität. Die Forschung beschränkt sich aber zumeist auf eine rein deskriptive Darstellung von Lebensqualität, ohne hieraus konkrete Konsequenzen für die Therapie abzuleiten. Zumeist stand allein das Überleben der Patienten im Mittelpunkt [1]. In den letzten Jahren ist jedoch eine deutliche Entwicklung hin zu differenzierter Messung und Wahrnehmung der Lebensqualität als eigenständiger Bereich neben traditionellen medizinischen Endpunkten zu verzeichnen.

Im Mittelpunkt steht zunehmend die Bestrebung, die Krebsbehandlung umfassender und effektiver zu machen [2] und Lebensqualitätskriterien auch bei der Therapie zu berücksichtigen. Der Einsatz von systematischer Lebensqualitätsdiagnostik in der klinischen Routine wird zunehmend angestrebt (Onkologische Zentren/Organkrebszentren, DMP u. a.), um das Wohlbefinden von Patienten mit einer Krebserkrankung im konkreten Alltag individualisiert zu verbessern. Vor allem der sektorenübergreifenden Erhebung, also

auch in der Nachsorge, kommt immer größere Bedeutung zu.

Um valide Grundlagen zur Implementierung evidenzbasierter Lebensqualitätsdiagnostik und Therapie in die Routineversorgung medizinischer Behandlung zu schaffen, ist eine komplexe Intervention (Abb. 1) beginnend mit einer spezifischen Theoriebildung (Abb. 2), gefolgt von Modellbildung, explorativer und randomisierter Studie, bis hin zur Langzeitimplementierung [3] unerlässlich. Der er-

krankte Mensch, sowohl mit dem objektiven als auch subjektiven Teil der Krankheit, steht im Mittelpunkt dieser Forschung.

Material und Methodik

Zum Nachweis, dass nicht nur Lebensqualitätsdiagnostik, sondern auch spezifische Therapie bei Einbrüchen in der Lebensqualität von Patientinnen mit Mammakarzinom notwendig und wirksam sind, wurden in den letzten 10 Jahren alle notwendigen Phasen einer komplexen Intervention durchgeführt. Nach Theoriebildung (präklinisch) [2, 4, 5], Identifikation relevanter Faktoren für das Outcome im Rahmen der Modellbildung (Phase I) [6] und explorativer Studie (Phase II mit n = 170 Patientinnen) [7], folgten die randomisierte Studie (Phase III mit n = 200 Patientinnen) [9] und die Langzeitimplementierung (Phase IV mit Follow-up-Erhebung n = 133). Die einzelnen patientenbezogenen Phasen wurden in die bestehende Netzwerkstruktur eines bevölkerungsbezogenen klinischen Krebsregisters (2,2 Mio. Einwohner, 53 regionale Kliniken, 1 Universitätsklinikum, 1000 niedergelassene Ärzte) eingebettet. Langjährige interdisziplinäre und sektorenübergreifende Vernetzung im medizinischen Bereich konnte für die Einführung und Erprobung dieser neuen Diagnostik und Therapieoption genutzt werden. Durch

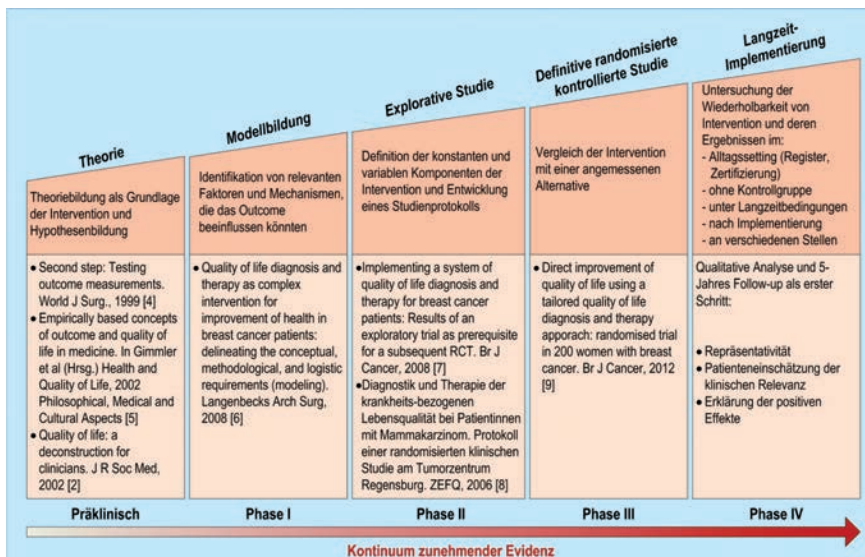


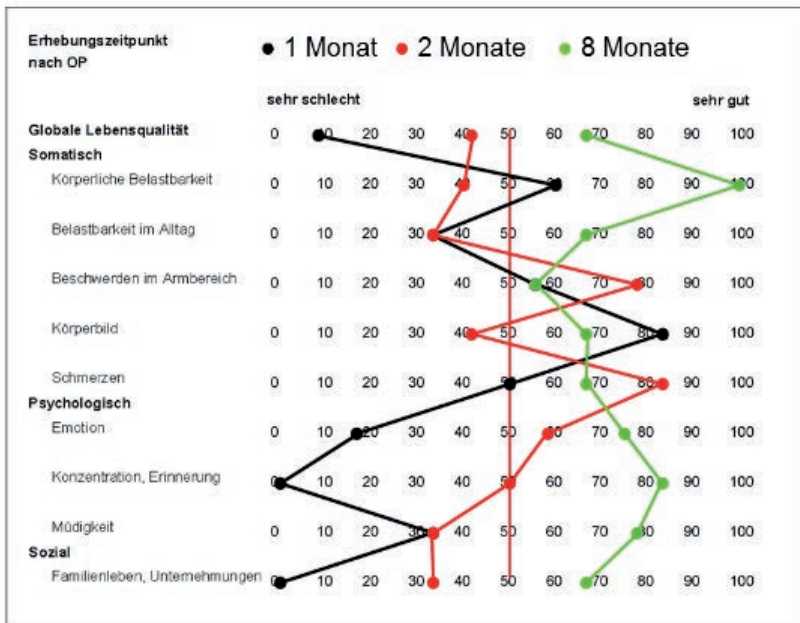
Abb. 1 Phasen einer komplexer Interventionen zur Verbesserung der Gesundheit bei Patientinnen mit Mammakarzinom (Quelle: [3], übersetzt und modifiziert).



Abb. 2 Theoriebildung: Objektiver und subjektiver Teil der Erkrankung.

Erhebung der Lebensqualität der Patientin (EORTC QLQ-C30 [10] und QLQ-BR23) mittels Fragebogen und Erstellung des Gesundheitsstatus durch den Arzt wurde das Lebensqualitätskonzept umgesetzt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse in den einzelnen Dimensionen der Lebensqualität wurden ein Lebensqualitätsprofil entwickelt (Abb. 3) sowie spezifische Interventionen bei kranker Lebensqualität nach Begutachtung durch ein Expertenteam (3 Ärzte, 2 Psychologen) empfohlen und durch Spezialisten aus zahlreichen Gesundheitsberufen umgesetzt (Abb. 4).

Die Patientinnen füllten den Fragebogen alleine aus, ohne Angehörige oder den Arzt. Die Lebensqualität der Patientin wurde in 10 Dimensionen nach Auswertung des Fragebogens mittels eines Profils aufgezeigt (Abb. 3). Dieses umfasst: Globale Lebensqualität und den somatischen, psychischen und sozialen Bereich. Das Profil wurde, unter Berücksichtigung des vom Arzt objektiv erhobenen Gesundheitsstatus, durch eine Expertengruppe beurteilt und ein gemeinsames Gutachten für den koordinierenden nachsorgenden Arzt (Gynäkologe oder Hausarzt) erstellt. Über ihn erfolgte die spezifische Behandlung nach gemeinsamer Besprechung des Gutachtens durch Patientin und Arzt (Shared Decision Making). Der Cutoff-Wert für eine behandlungsbedürftige Lebensqualität lag bei 50 Punkten auf einer Skala von 0 (sehr schlechte Lebensqualität) bis 100 (sehr gute Lebensqualität). In den Bereichen der globalen, somatischen, psychischen und sozialen Lebensqualität wurden aufgrund der Notwendigkeit gezielter Intervention spezifische Qualitäts-



Gutachten	bei Klinikentlassung (1 Monat)	2 Monate postoperativ	8 Monate postoperativ
Befund	Gravierende Einbrüche in vielen Bereichen der Lebensqualität.	Neben der globalen Lebensqualität ist auch die Lebensqualität im somatischen und sozialen Bereich auffällig.	Keine Auffälligkeiten im Lebensqualitätsprofil.
Interpretation	Kurze Zeit nach Diagnosestellung und Operation schlechte Lebensqualität in vielen Bereichen. Tiefe Einbrüche bei Kognition, aber auch im übrigen psychologischen und sozialen Bereich.	Unter Chemotherapie ist die Lebensqualität deutlich herabgesetzt und neben der Erkrankung ist die Patientin durch finanzielle Schwierigkeiten belastet.	Gute Bewältigung der Situation 8 Monate postoperativ. Die Lebensqualität der Patientin hat sich deutlich verbessert.
Empfehlung	Im Gespräch mit der Patientin herausfinden, ob und wie sie im psychosozialen Bereich unterstützt werden kann (z.B. Haushaltshilfe, Kinderbetreuung, Gesundheitsberatung). Lebensqualitätskontrolle in 3 Monaten.	Nochmals Aufklärung über die Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie. Im Gespräch herausfinden, ob die Patientin bei den finanziellen Problemen Beratung und Weitervermittlung wünscht. Lebensqualitätskontrolle in 3 Monaten.	Lebensqualitätskontrolle in 3 Monaten.

Abb. 3 plus Tab. 1 Lebensqualitätsprofile und Gutachten einer 48-jährigen Patientin (primäres Mammakarzinom, T2N2aM0, ER+, PR-, HER2+, BET mit Axilla, gefolgt von Radiatio, Chemotherapie Endokriner Therapie. 1, 2 und 8 Monate postoperativ. Cutoff für „kranke“ Lebensqualität 50 Punkte

zirkel der jeweils zuständigen Gesundheitsberufe gebildet und ein Netzwerk für die Behandlung krankheitsbezogener Lebensqualität aufgebaut.

Anhand eines klinischen Pfades erfolgten die Messungen und Therapien von Lebensqualität in der Klinik und beim nachsorgenden Arzt (1-3-6-9-12 Monate postoperativ), eingebunden in die Nachsorgeintervalle der S3-Leitlinie Mammakarzinom.

Besonderes Gewicht lag auf der durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und die Deutsche Krebshilfe geförderten 2-armigen, randomisierten, einfach-verblindeten, prospektiven Studie. Die Rekrutierung von 200 Patientinnen erfolgte im Zeitraum von September 2004 bis August 2006. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die in einer von 5 teilnehmenden Kliniken operiert wurden. Um eine möglichst hohe externe Validität zu erzielen [11] gab es keine Einschränkungen im Hinblick auf Tumorstadium oder hohes Lebensalter. Die Teilnehmerinnen wurden in einen Gutachtenarm mit spezifischer Lebensqualitätstherapie und einen Kontrollarm mit regelhafter Versorgung randomisiert. 365 Patientinnen wurden aufgrund definierter Kriterien (z. B. Wohnort außerhalb der Studienregion, Schwangerschaft, unzureichende Sprachkenntnisse) ausgeschlossen. Die ärztliche Zielgruppe (n=38) sowie die Vertreter anderer Gesundheitsberufe waren durch die explorative Studie bereits mit der methodischen Durchführung vertraut. Der primäre Endpunkt bestand in der Rate an Einbrüchen in der Lebensqualität (<50 Punkte) 6 Monate postoperativ.

Im Rahmen der Langzeitimplementierung (Phase IV) erfolgte sechs Jahre nach Abschluss der randomisierten Studie eine Follow-up Befragung mit den ehemaligen Teilnehmerinnen (n=133), in der Lebensqualität erneut gemessen wurde. Parallel hierzu fand die Langzeitimplementierung dieses Systems statt, die weiter andauert.

Die Realisierung von Lebensqualitätsdiagnostik und -therapie in der medizinischen Routine erfolgte daher in 3 Stufen:

- ▶ Implementierung unter gleichzeitiger Evaluation (Modellbildung und explorative Studie)
- ▶ Wirksamkeitsnachweis durch definitive randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)

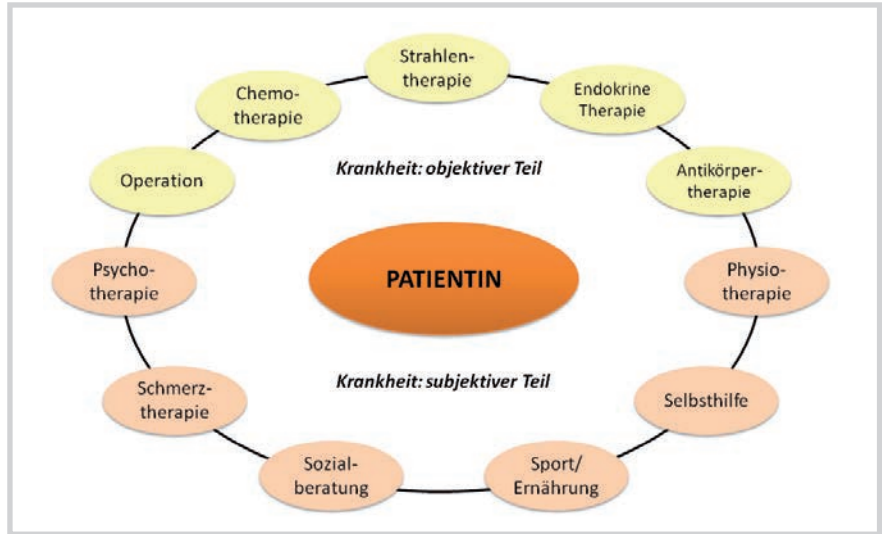


Abb. 4 Therapieoptionen zur Verbesserung der Lebensqualität.

- ▶ Langzeitimplementierung (Qualitative Befragung und Follow-up)

Ergebnisse und Diskussion

An der 1-armigen explorativen Studie beteiligten sich 170 Patientinnen mit Mammakarzinom, 38 koordinierende Ärzte, 10 Kliniker und 75 Interventionstherapeuten. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Einschätzung der globalen Lebensqualität durch Patientin und Arzt voneinander unterscheidet. Es zeigten sich erhebliche Abweichungen. So lag der der Mittelwert in der Gruppe der Patientinnen bei 61,5 Punkten (SD=23,2), während Ärzte die globale Lebensqualität der Patientinnen im Mittel höher einschätzten (MW=71,0; SD=18,8). Die Korrelation zwischen Arzt-Patienten-Einschätzung war zwar signifikant, lag allerdings nur im moderaten Bereich ($r_{sp} = 0,43$; $p < 0,001$) [7]. Die gezielte Diagnostik von Lebensqualität liefert somit einen relevanten Wissenszuwachs für den nachsorgenden Arzt.

Die anschließende randomisierte kontrollierte Studie baute auf die Ergebnisse der explorativen Implementierungsstudie auf. In beiden Studienarmen (2x 100 Patientinnen) lag zum Zeitpunkt der ersten beiden Lebensqualitätsmessungen 0 und 3 Monate postoperativ eine kranke Lebensqualität (<50 Punkte) bei mehr als 70% der Patientinnen vor. Die spezifische Intervention reduzierte die kranke Lebensqualität signifikant im Gutachtenarm auf 56%, insbesondere im emotionalen Bereich, im Vergleich zu 71% in der Kont-

rollgruppe ($p = 0,048$). Die Reduktion des relativen Risikos betrug 21% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0-37), die Reduktion des absoluten Risikos 15% (95%-KI: 0,3-29), NNT=7 (95%-KI: 3-37) [9]. Bei Patientinnen, die den klinischen Pfad zur Lebensqualitätsdiagnostik und Therapie in der prospektiven randomisierten Studie durchliefen, zeigte sich demnach zum primären Endpunkt nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach spezifischer Expertenempfehlung und Durchführung der notwendigen Therapie, verglichen mit ausschließlich nach S3-Leitlinie behandelten Kontrollpatientinnen.

Nach Abschluss der randomisierten Studie erfolgte eine qualitative Befragung der beteiligten koordinierenden Ärzte (n=38). Von 30 befragten Ärzten beurteilten 89% das Lebensqualitätsprofil bzw. 80% das Gutachten als hilfreich und 90% gaben an, dass sie auch künftig Profil und Gutachten nutzen wollten.

Mehr als 6 Jahre nach Abschluss der randomisierten Studie wurde die Lebensqualität erneut getrennt für die beiden Kohorten Interventions- (n=66; Alter MW=64,7 (±10,9); verstorben n=13) und Kontrollgruppe (n=67; Alter MW=63,7 (±10,9); verstorben n=18) erhoben. Ein Vergleich der Lebensqualitätsmesswerte bei Abschluss der Studie (12 Monate postoperativ) mit der Lebensqualität nach 6 Jahren ergab, dass in der Interventionskohorte 48% bei 12 Monaten einen Einbruch in ihrer Lebensqualität berichteten, während dies nach 6 Jahren 52% waren. In der Kontrollkohorte waren es bei 12 Monaten

53%, nach 6 Jahren 62%. Die Befunde zeigen, dass Patientinnen mit Mammakarzinom auch über das 1. Nachsorgejahr hinaus eine gezielte Unterstützung zur Verbesserung ihrer Lebensqualität benötigen. Lebensqualitätsdiagnostik und -therapie sind – gleichermaßen wie die medizinische Therapie – in die Nachsorge einzubetten.

Das Lebensqualitätskonzept aus Diagnostik und spezifischer Therapie bei kranker Lebensqualität ist bei Mammakarzinom-Patientinnen durch alle Phasen komplexer Interventionen (Medical Research Council) implementiert und die Wirksamkeit letztendlich durch die randomisierte Studie belegt. Der nächste Schritt wird der Nachweis bei Patienten mit kolorektalem Karzinom sein, parallel zur weiteren Langzeitimplementierung.

Eine flächendeckende Umsetzung dieses Modells, aber auch anderer regionaler Untersuchungen [12], stehen noch aus. Erste Schritte sind getan [13] und eine Einbindung in die Routineversorgung ist nicht nur möglich, sondern für Arzt und Patient bedeutsam und eine große Hilfestellung. Auch und gerade durch die Rückmeldung der Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung an den behandelnden Arzt wird die Arzt-Patienten-Kommunikation verbessert. Sowohl der Arzt als auch die Patientin sind oftmals nicht ohne Hilfestellung in der Lage, spezifische Defizite zu erkennen und zu verbalisieren.

Indem Lebensqualität im Gespräch mit dem Patienten gezielt thematisiert und Einbrüche gemeinsam besprochen werden, wird letztendlich eine individualisierte, patientenzentrierte Diagnostik und Therapie von behandlungsbedürftiger Lebensqualität in der onkologischen Versorgung möglich.

Fazit für die Praxis



Lebensqualität ist systematisch in der Routineversorgung onkologischer Patienten zu berücksichtigen, unter Beachtung aller relevanten Aspekte. Spezifische Interventionen zur Therapie von behandlungsbedürftiger Lebensqualität müssen zur Verfügung stehen. Das bedeutet den Aufbau von regionalen Netzwerkstrukturen mit vorhandenen Ressourcen. Viele Interventionstherapeuten stehen schon für soziale, emotionale und somatische Probleme zur Verfügung und müssen nur zusammengeführt werden, um Patienten auch in diesem Bereich eine optimale Unterstützung zu geben.

Literatur

- 1 Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 32
- 2 Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002; 95: 481–488
- 3 Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000; 321: 694–696
- 4 Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, et al. Second step: Testing – outcome measurements. *World J Surg* 1999; 23: 768–780
- 5 Lorenz W, Koller M. Empirically-based concepts of outcome and quality of life in medicine. In: A Gimmler A, C Lenk, G Aumüller, Hrsg. *Health and Quality of Life. Philosophical, Medical and Cultural Aspects.* Münster: LIT-Verlag; 2002: 129–141
- 6 Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Wyatt J, et al. Quality of life diagnosis and therapy as complex intervention for improvement of health in breast cancer patients: delineating the conceptual, methodological, and logistic requirements (modeling). *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 1–12
- 7 Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Steinger B, et al. Implementing a system of quality of life diagnosis and therapy for breast cancer patients: Results of an exploratory trial as prerequisite for a subsequent RCT. *Br J Cancer* 2008; 99: 415–422
- 8 Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Ehret C, et al. Diagnostik und Therapie der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Protokoll einer randomisierten klinischen Studie am Tumorzentrum Regensburg. *ZEFQ* 2006; 100: 175–182.
- 9 Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Steinger B, et al. Direct improvement of quality of life using a tailored quality of life diagnosis and therapy pathway: randomised trial in 200 women with breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 826–838
- 10 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer I* 1993; 85: 365–376
- 11 Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *Lancet* 2005; 365: 82–93
- 12 Zemlin C, Herrmann-Lingen C, Wiegard K, et al. Implementierung eines EDV- und Screening-gestützten psychoonkologischen Versorgungspfads. *Geburtsh Frauenheilk* 2011; 71: 853–861
- 13 Kowalski C, Steffen P, Wuerstlein R, et al. Health-related quality of life in male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 753–757

Institutsangaben

¹Tumorzentrum Regensburg e. V., An-Institut der Universität Regensburg

²Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinik Regensburg

³Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg, Caritaskrankenhaus St. Josef

⁴Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität Regensburg, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik St. Hedwig

⁵Klinikum St. Marien, Frauenklinik, Amberg

PD Dr. med. Dipl. theol.

Monika Klinkhammer-Schalke,

Tumorzentrum Regensburg e. V.,

An-Institut der Universität Regensburg,

Monika.Klinkhammer-Schalke@klinik.

uni-regensburg.de