

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Adhärenz bei oraler Capecitabin-Therapie
Zusammenhänge mit Progredienzangst**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sara Berberich

aus Würzburg

Würzburg, August 2019

Referent: Prof. Dr. med. Herbert Csef

Korreferent: Prof. Dr. med. Volker Kunzmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Zytostatika	2
1.1.1	Allgemeines	2
1.1.2	Capecitabin	3
1.1.2.1	Molekulare Grundlagen	3
1.1.2.2	Anwendungsgebiete und -anweisungen	4
1.1.2.3	Nebenwirkungen, Dosisreduktionen und Kontraindikationen	4
1.1.3	Vorteile und Herausforderungen oraler Chemotherapie	6
1.2	Relevante Krebserkrankungen	7
1.2.1	Kolorektales Karzinom	8
1.2.2	Magenkarzinom	11
1.2.3	Mammakarzinom	12
1.3	Adhärenz	15
1.3.1	Definition und Präsentation	15
1.3.2	Daten zu Adhärenz	16
1.3.3	Messmethoden	17
1.3.4	Einflussfaktoren	19
1.4	Psychoonkologie	20
1.4.1	Angststörungen nach ICD-10-Kriterien	20
1.4.2	Progredienzangst	22
1.4.2.1	Definition, Bedeutung und Messmethoden	22
1.4.2.2	Formen der Progredienzangst	23
1.5	Zielsetzung	25
2	MATERIAL UND METHODEN	27
2.1	Studiendurchführung	27
2.1.1	Studiendesign	27
2.1.2	Setting	27
2.1.3	Ethische Grundlagen	28

2.2	Daten des Kollektivs	28
2.3	Psychodiagnostik	29
2.3.1	Adhärenz	29
2.3.1.1	Konzept des MARS-D Fragebogens	29
2.3.1.2	Auswertung des Fragebogens	29
2.3.1.3	Visuelle Analogskala (VAS) zur Adhärenz	29
2.3.2	Progredienzangst	30
2.3.2.1	Vorteile und Konzept des PA-F-KF	30
2.3.2.2	Auswertung des Fragebogens	31
2.4	Statistische Methoden	31
3	ERGEBNISSE	33
3.1	Stichprobenbeschreibung	33
3.1.1	Soziodemographische Daten	33
3.1.2	Tumorspezifische Daten und Therapiecharakteristika	33
3.1.3	Nebenwirkungen	36
3.2	Adhärenz	36
3.2.1	Subjektive und Objektive Adhärenz	36
3.2.2	Zusammenhänge mit Kollektivcharakteristika	37
3.2.3	MARS-D <i>Single-Item</i> Analyse	38
3.3	Progredienzangst	38
3.3.1	Prävalenz und Einteilung der FOP	38
3.3.2	Zusammenhänge mit Kollektivcharakteristika	38
3.3.3	Psychosomatische Ergebnisse	39
3.3.4	PA-F-KF <i>Single-Item</i> Analyse	39
3.4	Korrelation zwischen PA-F-KF und MARS-D	41
4	DISKUSSION	42
4.1	Diskussion der soziodemographischen Daten	42
4.2	Diskussion der Tumorspezifischen Daten	43

4.3	Diskussion Adhärenz	44
4.4	Diskussion Progreddienzangst	47
5	FAZIT	54
6	VERZEICHNISSE	57
6.1	Literaturverzeichnis	57
6.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	62
6.3	Abkürzungsverzeichnis	63

1 Einleitung

Fünf von zehn deutschen Männern und vier von zehn aller deutscher Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an Krebs.¹ Trotz sich immer weiter verbessernder Therapiemöglichkeiten stellen Krebserkrankungen somit auch heutzutage eine gravierende, lebensverändernde und potentiell letale Diagnose dar.

Der Einsatz von „Anti-Krebs-Medikamenten“ (sog. Chemotherapeutika/Zytostatika) ist eine der wichtigsten Behandlungssäulen bei Tumoren. Die erste erfolgreiche Chemotherapie wurde 1941 zur Behandlung des Prostatakarzinoms verwendet.^{2,3} Bis heute hat sich diese Form der Therapie bewährt und wird bei vielen Krebserkrankungen eingesetzt. Klassischerweise werden Chemotherapeutika intravenös (i.v.) verabreicht. Tablettenformen gibt es seit den 1960ern, orale Vertreter von eigentlich i.v. verabreichten, bewährten Zytostatika existieren seit den 1990ern.² Heutzutage werden schon ein Viertel aller Chemotherapeutika oral verabreicht.⁴⁻⁶ Es ist zu erwarten, dass der Einsatz sich in Zukunft noch mehr verbreiten wird, da orale Formen aufgrund vieler Vorteile wie niedrigeren Kosten, weniger Arztterminen oder höherer Lebensqualität in vielen Fällen eine erstrebenswerte Alternative darstellen.⁷ Für eine ausreichende Wirksamkeit und Gleichwertigkeit mit der i.v. Verabreichung ist allerdings eine hohe Einnahmetreue notwendig.⁸⁻¹⁰ Diese ist bei Einnahme von oralen Chemotherapeutika wie z.B. Capecitabin leider häufig niedriger als benötigt.^{4,11} Daher ist ein wichtiges Ziel dieser Arbeit, diese sog. Adhärenz (s. Abschnitt 1.3) zu untersuchen. Beeinflusst werden kann diese von vielen verschiedenen Faktoren. Ein wichtiger Einflussfaktor, welcher in dieser Arbeit besondere Betrachtung findet, sind psychische Belastungen. Diese spielen bei Krebspatienten eine entscheidende Rolle. So weisen 30-40 % aller Tumorpatienten innerhalb von 12 Erkrankungsmonaten eine behandlungsbedürftige, komorbide psychische Störung auf.¹² Progredienzangst (s. Abschnitt 1.4.2) stellt dabei die am häufigsten geäußerte Angst dar.¹³

Ziel dieser Arbeit war es, bei einem Studienkollektiv von Capecitabin einnehmenden Tumorpatienten Adhärenz und Progredienzangst zu erfassen, zu quantifizieren und näher zu differenzieren. Außerdem wurde untersucht, ob zwischen diesen ein signifikanter Zusammenhang bestand und welche Korrelationen mit anderen Faktoren vorlagen.

1.1 Zytostatika

1.1.1 Allgemeines

Viele bewährte, antineoplastische Substanzen (klassische Zytostatika) hemmen die Zellteilung und entfalten somit ihre Wirkung besonders gut auf proliferierende Zellen. Dies erklärt die häufig gute Wirksamkeit einer Chemotherapie auf sich schnell teilende Tumore wie das Burkitt-Lymphom oder das Chorionkarzinom. Meist ist nur bei solchen schnell wachsenden Tumoren eine Heilung durch alleinige Chemotherapie möglich (sog. kurative Chemotherapie). Proliferierende Zellen durchlaufen während des Zellzyklus mehrere Kontrollpunkte. Werden an diesen (durch Zytostatika verursachte) schwere DNA-Schäden erkannt, wird in den geschädigten Zellen ein sog. Zelltod (Apoptose) eingeleitet. Auf diese Weise können Krebszellen mittels antineoplastischer Substanzen eliminiert werden.¹⁴⁻¹⁶

Zytostatika haben unterschiedliche Schädigungsmechanismen: Eine Möglichkeit ist die direkte Schädigung der DNA; daneben können Zytostatika sowohl mit der DNA-Synthese, als auch mit den Mikrotubuli interferieren. Im Folgenden sollen einige, für diese Arbeit relevante Wirkmechanismen genannt werden.

Direkt kann die DNA durch Topoisomerase-Hemmstoffe (Enzyme, welche an der Reparatur von Brüchen im Erbmateriale beteiligt sind, z.B. Irinotecan), Interkalierung (bspw. das Anthrazyklin Doxorubicin) oder durch kovalente Bindung von Substanzen geschädigt werden. Bindungen mit der DNA werden z.B. von reaktiven, Platin-freisetzenden Verbindungen (bspw. Oxaliplatin) eingegangen. Die Ausbildung von funktionsfähigen Mikrotubuli für die Mitosespindel kann u.a. durch Bildung funktionsloser Mikrotubuli und Hemmung ihrer Depolymerisation (z.B. durch das Taxan Docetaxel) gestört werden. Mit Hilfe der Mikrotubuli wird bei der Zellteilung normalerweise die neu gebildete, verdoppelte Erbsubstanz auseinandergezogen und auf zwei Tochterzellen verteilt. Bei Substanzen, welche mit der DNA-Synthese interferieren, kann man zwischen solchen unterscheiden, welche die Synthese von DNA-Bausteinen hemmen, und solchen, die falsche DNA-Bausteine in diese einschleusen.^{15,16}

1.1.2 Capecitabin

1.1.2.1 Molekulare Grundlagen

Falsche DNA-Bausteine können durch Purin- oder Pyrimidin-Antimetabolite die DNA-Synthese stören. Bei Pyrimidin-Antimetaboliten handelt es sich um Zytostatika, welche die Synthese der für die DNA-Replikation essentiellen Pyrimidine hemmen. Sie sind phasenspezifische Zytostatika, d.h. sie wirken v.a. auf Zellen, die sich in der Synthesephase des Zellzyklus befinden. Sowohl Capecitabin, als auch 5-Fluorouracil (5-FU) sind sog. Fluoropyrimidine. 5-FU ist einer der bekanntesten und wichtigsten Vertreter aller Pyrimidin-Antimetabolite und muss i.v. appliziert werden. Auch Capecitabin (Handelsname Xeloda®) ist ein Pyrimidin-Antimetabolit, im Gegensatz zu 5-FU allerdings noch nicht direkt zytotoxisch und oral verabreichbar. Capecitabin ist somit ein sog. Prodrug von 5-FU. Seine zellschädigende Wirkung im Körper entfaltet es erst nach einer drei-stufigen, enzymatischen Umwandlung in 5-FU: zunächst wird Capecitabin durch die hepatische Carboxylesterase zu 5'-Desoxy-5-Fluorocytidin metabolisiert. Danach wird das entstandene Zwischenprodukt durch die hauptsächlich in der Leber und aber ferner in Tumorgewebe anzufindende Cytidin-Deaminase in 5'-Desoxy-5-Fluorouridin umgesetzt. Der wichtigste und letzte Schritt der Aktivierung zu 5-FU wird durch die Thymidin-Phosphorylase katalysiert. Dies geschieht überwiegend im Tumorgewebe selbst. Somit erzielt Capecitabin gegenüber 5-FU eine höhere Tumorspezifität und verringert die unspezifische, schädigende Wirkung auf andere Körperzellen. Letztere ist jedoch nicht ganz zu vermeiden, da sich das Enzym außerdem in geringerer Konzentration in gesundem Gewebe findet.^{3,8,14-16}

Nach erfolgter Aktivierung folgt Capecitabin demselben Wirkmechanismus wie 5-FU. Beide Zytostatika haben mindestens zwei zytotoxische Wirkweisen gegenüber (Krebs-)Zellen gemeinsam. Erster, wichtiger Angriffspunkt ist die Thymidylat-Synthetase. Diese wird irreversibel gehemmt und damit die Bildung von Thymidinnukleotiden und somit letztlich der DNA-Aufbau verhindert. Außerdem entfaltet 5-FU/Capecitabin seine Wirkung dadurch, dass es selbst als Triphosphat sowohl in die RNA, als auch die DNA eingebaut wird und somit die Funktion beider Nucleinsäuren einschränkt und verändert.¹⁴⁻¹⁶

1.1.2.2 Anwendungsgebiete und -anweisungen

Die Anwendungsgebiete von Capecitabin sind in der von der *European Medicines Agency* (EMA) veröffentlichten Produktinformation über das Medikament klar definiert:

- Adjuvante Behandlung von Patienten nach Operationen eines Kolonkarzinoms im Stadium III.
- Therapie des metastasierten **Kolorektalkarzinoms** (KRK).
- Einsatz in Kombination mit platinhaltigen Therapieregimen beim fortgeschrittenen **Magenkarzinom**.
- Verwendung beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten **Mammakarzinom** unter folgenden Bedingungen: in Kombination mit Docetaxel nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, wenn eine frühere Behandlung ein Anthrazyklin enthielt; oder als Monotherapie, wenn eine Therapie mit Taxanen/Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht indiziert ist.

Es ist zu erkennen, dass Capecitabin sowohl als Mono-, als auch als Kombinationstherapie eingesetzt wird. Die Tabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden. Wird Capecitabin zur Monotherapie eingesetzt, ergibt sich, falls keine notwendigen Dosisanpassungen durch z.B. Nierenfunktionseinschränkungen vorliegen, eine empfohlene Anfangsdosis von 1250 mg/m². Eingenommen werden sollte die erforderliche Menge in dreiwöchigen Zyklen: jeweils morgens und abends an Tag 1 – 14, gefolgt von einer siebentägigen Einnahmepause. Das Einnahmeschema bleibt auch bei einer Kombinationstherapie gleich. Die Anfangsdosis sollte dann allerdings auf 800 – 1000 mg/m² reduziert werden und bei fortdauernder Einnahme sogar nur 625 mg/m² betragen.³

1.1.2.3 Nebenwirkungen, Dosisreduktionen und Kontraindikationen

Bei Capecitabin handelt es sich um ein nicht zytotoxisches Prodrug. Somit findet die Umwandlung in sein aktives und zellschädigendes Substrat überwiegend im Tumorgewebe statt. Dennoch können bei Capecitabin (schwerwiegende) unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Laut Produktinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen: gastrointestinale Störungen (Diarrhoen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut), Hand-Fuß-Syndrom (s.u.), Abgeschlagenheit/Erschöpfung, Asthenie (Kraftlosigkeit), Anorexie, Kardiotoxizität,

Einleitung

erhöhte Nierenfehlfunktion bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion und Thrombosen/Embolien.³

Häufige Nebenwirkungen sind zudem psychiatrische Erkrankungen wie Schlaflosigkeit und Depressionen.³

Das Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyästhesie) wird zwar auch bei Einnahme von anderen Zytostatika wie 5-FU oder Doxorubicin beobachtet, besonders häufig scheint es allerdings als Nebenwirkung von Capecitabin aufzutreten. Deswegen soll im Folgenden ausführlicher auf diese unerwünschte Arzneimittelwirkung eingegangen werden. Man unterscheidet drei unterschiedliche Schweregrade: Bei Grad-1 treten Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, **schmerzlose** Schwellung oder Erythem der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die den **Alltag nicht beeinträchtigen**, auf. Von Grad-2 spricht man bei Auftreten von **schmerzhaften** Erythemen und Schwellungen der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die das **tägliche Leben beeinträchtigen**. Grad-3 ist definiert als feuchte Abschuppungen, Geschwür- oder Blasenbildung, und starke Schmerzen an Händen und/oder Füßen und/oder Beschwerden, die es für den Patienten **unmöglich** machen, **zu arbeiten oder Aktivitäten des täglichen Lebens** auszuführen. Ursache dieser häufigen Nebenwirkung liegt wahrscheinlich in einer zu starken zytotoxischen Wirkung auf die hornbildenden Zellen der Haut.¹⁵ Die Auswertung einer Metaanalyse mit 4700 Capecitabin einnehmenden Patienten ergab, dass es im Mittel nach 239 Tagen bei 43 % zu Hand-Fuß-Syndromen aller Schweregrade kommt.³ Unter zweimal täglicher Einnahme von jeweils 1250 mg/m² Xeloda® an den Tagen 1 – 14 eines dreiwöchigen Zyklus kam es im Schnitt bei 53-60 % (63 % bei Behandlung von metastasierten Mamma-Karzinomen) zum Auftreten von Symptomen.³ Wurde die Dosis auf 1000 mg/m² zweimal täglich verringert, lag die Häufigkeit nur noch bei 22-30 %.³ Neben einer hohen Capecitabin-Anfangsdosis, wird das Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom zu entwickeln, auch durch Faktoren wie eine längere Behandlungsdauer, weibliches Geschlecht und höheres Alter signifikant gesteigert. Patienten können die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens oder Verschlimmern des Syndroms eventuell positiv beeinflussen, indem sie zu heißes Wasser und starke mechanische Beanspruchungen an den Fuß- und Handflächen vermeiden, diese bei beginnenden Symptomen kühlen und sie mit Fettcremes oder Harnstoffsalbe

Einleitung

pflegen. Sollte es während der Einnahme von Capecitabin trotzdem zu einem Hand-Fuß-Syndrom der Schweregrade 2 oder 3 kommen, muss die Einnahme mindestens bis zu einer Verbesserung auf Grad 1 ausgesetzt werden. Nach Auftreten einer palmar-plantaren Erythrodyssästhesie von Grad 3 muss die Capecitabin-Dosis bei weiterer Anwendung zudem verringert werden.^{3,15,17}

Des Weiteren können andere Nebenwirkungen wie Diarrhoen eine Dosisverringerng nötig machen. Diarrhoen werden bei bis zu 50 % aller Patienten unter Einnahme von Capecitabin beobachtet. Auch hier steigern eine hohe Anfangsdosis, eine lange Behandlungsdauer, höheres Alter und weibliches Geschlecht signifikant das Risiko.³

Dehydrierungen müssen so gut wie möglich vermieden oder schnellstmöglich ausgeglichen werden, da daraus schnell ein potentiell tödliches Nierenversagen resultieren kann. Insgesamt ist bei Patienten mit vorbekannter Nierenfunktionseinschränkung erhöhte Vorsicht geboten, da die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen schon bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min) erhöht ist. Deswegen wird bei solchen Patienten mit einer eigentlich berechneten Anfangsdosis von 1250 mg/m² eine Dosisreduktion auf 75 % empfohlen.³

Bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist Capecitabin sogar kontraindiziert. Weitere Gegenanzeigen sind schwere Leberfunktionseinschränkungen, schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen, Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Medikaments, Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Leuko-, Neutro- oder Thrombopenien, Behandlung mit Sorivudin/dessen chemischen Verwandten oder bekannter Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase. Diese Kontraindikationen schließen eine Behandlung mit Capecitabin aus.³

1.1.3 Vorteile und Herausforderungen oraler Chemotherapie

Liegen keine Kontraindikationen gegen eine Behandlung damit vor, ist der Einsatz des oralen Capecitabins mit vielen Vorteilen verbunden. Schon im Allgemeinen bringt die Anwendung von oralen Chemotherapeutika viele Vorteile mit sich. Daher bevorzugen 54-89 % aller Patienten die Therapie mit oralen Chemotherapeutika, solange die Wirksamkeit nicht beeinflusst wird.^{5,7} Ein wichtiger Vorzug ist, dass die Lebensqualität

Einleitung

deutlich verbessert wird, da sich die Patienten weniger häufig zur Therapie ins Krankenhaus oder andere medizinische Einrichtungen begeben müssen. Sie haben außerdem ein wesentlich stärkeres Gefühl der Kontrolle über ihre Behandlung und ihr Alltag wird weniger beeinflusst.^{5,9,10,18} Auch werden durch die Anwendung von oralen Alternativen mögliche Komplikationen durch den, bei der i.v. Therapie z.T. notwendigen, Einsatz von Portsystemen und Pumpen vermieden. Die diesbezügliche Komplikationsrate durch Dislokationen, Thrombosen und Infektionen liegt bei immerhin 10 %.⁷ Daneben werden durch orale Chemotherapeutika geringere Behandlungskosten verursacht.⁷

Natürlich ergeben sich bei der Anwendung von oralen Chemotherapeutika auch Herausforderungen. Für eine zufriedenstellende Wirksamkeit und somit Gleichwertigkeit mit i.v. verabreichten Medikamenten müssen eine gute Bioverfügbarkeit und ausreichende gastroenterale Aufnahme sichergestellt sein. Capecitabin ist ein exzellentes Beispiel dafür, dass dies sehr gut erreicht werden kann: die enterale Resorption erfolgt schnell und zu fast 100 %. Es müssen allerdings Auswirkungen auf den Magendarmtrakt wie Übelkeit und Erbrechen beachtet werden, welche möglicherweise die Aufnahme beeinträchtigen können. Auch deshalb müssen diese Nebenwirkungen gut kontrolliert und möglichst gering gehalten werden. Grundsätzlich können Nebenwirkungen oft durch orale Alternativen verringert werden. So ist beim Einsatz von Capecitabin „nur“ und v.a. mit Diarrhoen, Hämatotoxizität und dem Hand-Fuß-Syndrom zu rechnen. Bedeutende Voraussetzung für die Äquivalenz von oralen Chemotherapeutika ist allerdings eine hohe Adhärenz (s. Abschnitt 1.3). Nur bei regelmäßiger und genauer Einnahme der Tabletten kann von einer guten Wirksamkeit ausgegangen werden.⁸⁻¹⁰ Ist eine hohe Adhärenz vorhanden, konnte eine signifikant höhere Ansprechrate bei der Verwendung von Capecitabin im Vergleich zu 5-FU gezeigt werden: 26 % im Vergleich zu 17 %.⁷ Das Gesamtüberleben verlängert sich zwar nicht, insgesamt kann man aber sagen, dass Capecitabin durch die vielen Vorteile eine mindestens gleichwertige, wenn nicht überlegene, sinnvolle Alternative zu i.v. applizierten Medikamenten darstellt.^{3,7}

1.2 Relevante Krebserkrankungen

Im Laufe des Lebens erkranken in Deutschland etwa 50 % aller Männer und über 40 % aller Frauen an Krebs.¹

1.2.1 Kolorektales Karzinom

Jede siebte gestellte Krebsdiagnose in Deutschland ist Darmkrebs. Davon betreffen ca. zwei Drittel das Kolon und ein Drittel das Rektum. Die Grenze liegt laut Definition der UICC bei 16 cm *ab ano*. Das bedeutet, dass alle Tumore, die bei Messung mit dem starren Rektoskop höchstens 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind, als Rektumkarzinome definiert werden. Eine Unterscheidung ist deswegen wichtig, weil dies in bestimmten Stadien Auswirkungen auf die Therapie hat.^{1,7,19}

Laut Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten erkrankten 33800 Männer und 28630 Frauen im Jahr 2010 an Darmkrebs.¹ Damit war Darmkrebs bei Frauen nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebsentität, bei Männern nach Prostata- und Lungenkrebs die dritthäufigste. Heutzutage überleben immerhin zwei Drittel der Patienten mindestens 5 Jahre.²⁰ Dennoch zählt Darmkrebs weiterhin zu den führenden Krebstodesursachen: bei Männern stellt er die zweithäufigste Krebstodesursache, bei Frauen die dritthäufigste dar.¹

5-10 % aller kolorektalen Karzinome (KRK) sind auf genetisch definierte Darmerkrankungen wie das Lynch-Syndrom oder die familiäre adenomatöse Polyposis zurückzuführen.¹⁹ Das Risiko an Darmkrebs zu erkranken, wird auch bei nicht erblich bedingten Formen des KRKs durch genetische Belastung deutlich erhöht. Daneben spielen Risikofaktoren wie vorbestehende Adenome, Alter, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, fettreiche, fleischreiche Ernährung und Übergewicht eine wichtige Rolle.^{19,21}

Das KRK wird wie bei Karzinomen üblich nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Das T-Stadium beschreibt die lokale Tumorausbreitung, das N-Stadium den Lymphknotenbefall, und das M-Stadium, ob eine Fernmetastasierung vorliegt. Aufgrund des begrenzten Umfangs dieser Arbeit wird hier nicht näher auf die genaue Zuordnung in die jeweiligen TNM-Stadien eingegangen. Umfassendere Informationen und die jeweilige Einteilung kann sowohl beim KRK, als auch bei den in den folgenden Kapiteln dargestellten Karzinomen, z.B. den entsprechenden S3-Leitlinien entnommen werden. Die TNM-Klassifikation ist wichtig als Grundlage für eine Stadieneinteilung des KRK in die international üblichen, sog. UICC-Stadien. Für ein UICC I oder II Stadium darf ein KRK keine Lymphknotenmetastasen (N0) aufweisen, wobei dem UICC Stadium II alle

Einleitung

Tumore zugeordnet werden, welche sich lokal weiter ausgebreitet haben (T3 oder T4). Als UICC III Stadium werden alle Karzinome mit Lymphknoten-, aber ohne Fernmetastasen (M0) definiert. Vom UICC IV Stadium spricht man bei jeder Fernmetastasierung.^{19,21,22}

Das UICC Stadium bei Diagnosestellung hat einen großen Einfluss auf die Prognose. Im UICC I Stadium ist die 5-Jahresüberlebensrate (5-ÜLR) mit bis zu 100 % (Kolon) bzw. 98 % (Rektum) sehr gut.²² Noch bis zum UICC III Stadium werden bei allen KRK gute 5-ÜLR bis 60 % erreicht.²² Das Vorliegen von Fernmetastasen (UICC IV) reduziert die 5-ÜLR dramatisch auf 3 - 7 %.²²

Das UICC Stadium ist weiterhin entscheidend für die jeweilige Therapieform. Stadien I – III und in einigen Fällen sogar Stadium IV werden in kurativer Intention therapiert. Insgesamt können bei 75 % der Patienten aller Stadien Resektionen in kurativer Absicht durchgeführt werden.^{19,22}

Zentrales Element der kurativen Therapie in den Stadien I-III sind Operation und vollständige Resektion (R0-Resektion). Da die Rezidivrate nach R0-Resektion in Stadium I niedrig ist, reicht in diesem Stadium die alleinige Operation zur Therapie sogar aus.^{7,19,23}

In den Stadien II und III unterscheiden sich die Therapien des Kolon- und Rektumkarzinoms. Allerdings werden Rektumkarzinome des oberen Drittels (> 12-16cm) z. T. wie Kolonkarzinome therapiert.⁷

Die Operation stellt beim **Kolonkarzinom** den primären Schritt dar. Es kann (UICC II) oder soll (UICC III) nach erfolgter R0-Resektion eine sich an die Operation anschließende, sog. adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden. Ziel der adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom ist die Verhinderung von Fernmetastasen.^{7,19,21} Im UICC Stadium II wird nur in 2-5 % ein Überlebensvorteil erzielt.⁷ Im UICC Stadium III soll dagegen nach R0-Resektion auf jeden Fall eine adjuvante Chemotherapie erfolgen, da dadurch ein signifikanter Überlebensvorteil erreicht wird. Hierbei soll eine Oxaliplatin-haltige Therapie gewählt werden. Im verbreiteten FOLFOX-Schema wird Oxaliplatin mit 5-FU und Folinsäure kombiniert. Im XELOX (=CAPOX)-Schema wird statt infusionalem 5-FU das orale Xeloda® eingesetzt. Die Kombination mit Capecitabin

Einleitung

ist eine wirksame Alternative zum FOLFOX-Schema. Sollte eine Kontraindikation gegen Oxaliplatin bestehen, ist eine Monotherapie mit einem der beiden Fluoropyrimidine indiziert. Dem oralen Capecitabin soll dabei der Vorzug gegeben werden.^{7,19} Die empfohlene Behandlungsdauer bei adjuvanter Therapie des Kolonkarzinoms beträgt 6 Monate.³ Bei adjuvanten Chemotherapien im UICC Stadium II sollten ebenso Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden.⁷

Beim **Rektumkarzinom** der UICC Stadien II und III ist in der Regel eine operative Resektion des Primärtumors mit Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes entscheidender Bestandteil der Therapie. Im Gegensatz zum Kolonkarzinom ist beim Rektumkarzinom im Stadium UICC II und III eine vor der Operation stattfindende, sog. neoadjuvante Therapie indiziert. Zur Auswahl stehen hier eine Kurzzeit-Radiotherapie und eine kombinierte Radiochemotherapie. Beide Verfahren senken das Lokalrezidivrisiko. Dies ist sehr wichtig, da Lokalrezidive durch die Lage im kleinen Becken sehr komplikationsträchtig sind. Zusätzlich werden durch beide Verfahren eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate und der Rate an Patienten mit krankheitsfreiem Überleben erreicht. Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll orales Capecitabin oder infusionales 5-FU enthalten. In vielen Phase II Studien wurden hierdurch Remissionsraten von bis zu 30 % gezeigt.⁷ Eine Empfehlung für oder gegen eine zusätzliche, adjuvante Radiochemotherapie bei der Therapie des Rektumkarzinoms kann laut aktueller S3-Leitlinie nicht ausgesprochen werden.^{7,23}

Ca. 35 % aller Patienten mit KRK weisen bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf.⁷ Früher war das UICC Stadium IV mit einer palliativen Diagnose gleichzusetzen.¹⁹ Heutzutage können durch verbesserte Therapien immerhin 15-20 % der Metastasen in kurativer Intention reseziert werden.⁷ Entscheidend für einen kurativen Ansatz ist eine R0-Resektion der Metastasen.^{7,19}

Sollte bei Metastasierung (primär) keine Resektion möglich sein, ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Bei gutem Allgemeinzustand sollten dabei Fluoropyrimidinbasierte Kombinationschemotherapien eingesetzt werden. Bei reduziertem Allgemeinzustand werden die Substanzen als Monotherapien eingesetzt, werden aber für gewöhnlich mit dem Antikörper Bevacizumab [der den Wachstumsfaktor VEGF neutralisiert und so als Angiogenesehemmer wirkt] kombiniert. In beiden Fällen können

sowohl infusionales 5-FU, als auch orales Capecitabin verwendet werden. Im UICC Stadium IV können nach aktuellen Empfehlungen ebenso andere Antikörper wie der anti-EGFR Antikörper Cetuximab zum Einsatz kommen.⁷

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Gabe von Capecitabin als Mono- oder Kombinationstherapie im UICC-Stadium IV eine mindestens nicht unterlegene, wenn nicht bessere Erstlinientherapie ist. Weiterhin stellt nicht nur 5-FU, sondern mittlerweile ebenso sein orales Prodrug Capecitabin bei der Therapie anderer UICC Stadien des KRK ein zentrales Zytostatikum dar.

1.2.2 Magenkarzinom

Trotz sinkender Erkrankungszahlen gehört das Magenkarzinom in Deutschland weiterhin zu den zehn häufigsten malignen Erkrankungen. Bei den Krebssterbefällen in Deutschland nahm das Magenkarzinom 2010 bei Männern die fünfhäufigste, bei Frauen die sechsthäufigste Tumorlokalisation ein. Weltweit ist das Magenkarzinom nach Lungenkrebs sogar die zweithäufigste Krebstodesursache.^{1,22}

Für das Magenkarzinom gibt es eine Reihe von Risikofaktoren. Genetische Faktoren (z.B. Mutationen des E-Cadherin-Gens oder Karzinomsyndrome wie das Lynch-Syndrom) und prädisponierende Erkrankungen gehören dazu. Umwelt- oder Ernährungseinflüsse zählen ebenfalls dazu. So erhöhen nitratreiche, salzige, gepökelte und geräucherte Speisen das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, sehr.²² Ein weiterer Hochrisikofaktor ist eine *Helicobacter pylori* (HP) Infektion: bei 90 % aller Magenfrühkarzinome kann eine HP-Gastritis nachgewiesen werden.²¹ Zusätzlich ist eine solche Infektion der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von distalen Adenokarzinomen des Magens.²² 35 % und damit die meisten aller Magenkarzinome finden sich in distalen Abschnitten.²¹

Die Prognose des Magenkarzinoms wird am stärksten vom Resektionsausmaß beeinflusst. Bei einer Belassung von mikroskopischen oder makroskopischen Tumorresten beträgt die mediane Überlebenszeit nur 7 – 11 Monate.²² Damit ist die Prognose auch entscheidend abhängig vom Tumorstadium, da in fortgeschrittenen Stadien eine R0-Resektion häufig nicht mehr durchführbar ist. Weiterhin hat die Vollständigkeit der Lymphadenektomie einen wesentlichen Einfluss auf die

Einleitung

Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und die Prognose. Die Erfahrung des Operateurs beeinflusst somit entscheidend die Prognose.^{21,22}

Eine perioperative, also vor Operation begonnene und danach fortgeführte, Chemotherapie führt bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen durch Verkleinerung des Tumors und Verringerung des Stadiums zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Bei T2 Tumoren kann, bei T3 und T4 Tumoren soll eine Chemotherapie zusätzlich zur Operation durchgeführt werden. 5-FU ist der Eckpfeiler in der Therapie des Magenkarzinoms. Monotherapien sind zwar prinzipiell möglich, in Deutschland werden allerdings meist Kombinationstherapien bevorzugt. Verbreitet ist das ECF-Regime: 5-FU kombiniert mit Cisplatin und Epirubicin. Die Studien von Cunningham et al. und Kang et al. haben gezeigt, dass Capecitabin dabei eine nicht unterlegene Alternative zu 5-FU darstellt. Bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs kann außerdem eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU als möglichem Kombinationspartner durchgeführt werden.^{22,24}

Bei metastasierten Stadien ist eine Operation häufig nicht mehr sinnvoll. Bei inoperablen Tumoren ist nur noch ein palliativer Ansatz möglich. In solchen Stadien sollte eine medikamentöse Tumorthherapie möglichst frühzeitig eingeleitet werden. Sie führt zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei verlängertem Erhalt der Lebensqualität. Dreifachkombinationen wie z.B. mit Cisplatin, 5-FU und Docetaxel wirken sich positiv auf das Gesamtüberleben aus, sind allerdings auch toxischer. Deswegen sollte der Einsatz von Docetaxel nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten erfolgen. Capecitabin zeigte auch hier eine dem 5-FU vergleichbare Wirksamkeit. Sollte das Karzinom HER2 überexprimieren, bringt der zusätzliche Einsatz des Antikörpers Trastuzumab (s. Mammakarzinom, Kapitel 1.2.3) einen Vorteil.^{22,24}

Insgesamt hat 5-FU/Capecitabin somit bei der medikamentösen Therapie des Magenkarzinoms einen hohen Stellenwert.

1.2.3 Mammakarzinom

Knapp 1/3 aller Krebserkrankungen bei Frauen sind maligne Veränderungen der Brustdrüse. Laut Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten erkrankten

Einleitung

70340 Frauen im Jahr 2010 an Brustkrebs. Das Mammakarzinom ist damit bei Frauen mit Abstand die häufigste maligne Erkrankung. Trotz sich immer weiter verbessernder Therapiemaßnahmen nimmt Brustkrebs bei Frauen weiterhin den ersten Platz bei den Krebstodesursachen ein. Dagegen erkrankten im Jahr 2010 nur 610 Männer an Brustkrebs.^{1,22}

Es gibt unterschiedliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms. 5 % aller Neuerkrankungen sind genetisch bedingt. So ist z.B. das Risiko bei einer Keimbahnmutation des *BRCA1* oder *BRCA2* Gens enorm erhöht.²⁵ Daneben erhöhen toxische Einflüsse wie eine größere Strahlenexposition das Risiko einer Erkrankung.^{22,25} Außerdem spielen hormonelle Einflüsse eine wichtige Rolle: bei einer Östrogensersatztherapie steigt pro Behandlungsjahr das Risiko um 4 %.²² Weitere (hormonelle) Risikofaktoren sind frühe Menarche, späte Menopause, späte Schwangerschaften und Adipositas.²²

Auf die Prognose wirken sich die primäre Tumorgröße und das Ausmaß des axillären Lymphknotenbefalls aus. Weiterhin sind Differenzierungsgrad, der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, das Alter der Patientin und das Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie entscheidend.²²

Lokale Tumorstadien sollten, wenn möglich, operativ behandelt werden. Eine komplette Entfernung der Brust (Mastektomie) und eine brusterhaltende Therapie (BET) mit adjuvanter Bestrahlung sind hinsichtlich des Überlebens gleichwertig. Bei der BET mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm und ggf. Mitentfernung der axillären Lymphknoten handelt es sich um den heutigen operativen Standard.^{22,25,26}

Die Radiotherapie spielt bei der Therapie des Mammakarzinoms eine wichtige Rolle. Die Bestrahlung verbessert nach einer BET die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Auch bei erfolgter Mastektomie kann eine Strahlentherapie unter bestimmten Umständen wie z.B. einem T3 oder T4 Stadium von Vorteil sein.²⁵

Medikamentös spielen bei der Behandlung des Mammakarzinoms nicht nur die zytostatische, sondern ebenso die endokrine Therapie und anti-HER2 Antikörper eine wichtige Rolle. HER2 ist ein Transmembran-Protein aus der Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen und dient als Rezeptor für epidermale Wachstumsfaktoren. Es wird von

Einleitung

etwa 20 % der Mammakarzinome überexprimiert.^{22,25,26} Bis auf wenige Ausnahmen sollte bei Vorliegen einer solchen Überexpression eine einjährige Therapie mit dem anti-HER2 Antikörper Trastuzumab vorzugsweise simultan zur Taxantherapie (s.unten) erfolgen, weil dadurch das Rezidivrisiko gesenkt und die Überlebenszeit verlängert wird. Viele Mammakarzinome sind Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-positiv. Ist dies der Fall, soll im Anschluss an eine Chemotherapie eine endokrine Therapie erfolgen. Bei prämenopausalen Frauen ist der selektive Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen das Mittel der Wahl. Bei postmenopausalen Frauen sollten in der endokrinen Therapie dagegen Aromatasehemmer der 3. Generation wie Anastrozol zum Einsatz kommen, da diese hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens Tamoxifen überlegen sind. Aromatasehemmer inhibieren die Synthese von Östrogenen.^{22,25,26}

Zytostatische Therapie stellt einen wichtigen Baustein dar. Bei Frauen unter 50 verringert sich durch eine Chemotherapie die Sterblichkeit in 10 Jahren um 8 %.²² Eine adjuvante Chemotherapie senkt zusätzlich das Rezidivrisiko. Ob die Indikation für eine Chemotherapie jedoch gegeben ist, muss bei jedem Patienten unabhängig bewertet werden, da der Nutzen verschieden groß ist. Als individuelle Grundlage für bzw. gegen eine Chemotherapie werden folgende Kriterien angewandt: Größe des Primärtumors, N-Stadium, histologischer Grad, Gefäßinfiltration, Vorliegen bestimmter Rezeptoren (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu-Rezeptor), molekularer Subtyp, Proliferationsrate (gemessen anhand der Expressionsstärke des Proliferationsmarkers Ki 67) und Alter der Patientin.²⁵

Die Chemotherapie bei Brustkrebs erfolgt adjuvant, kombiniert zwei oder drei Chemotherapeutika und sollte ein Taxan enthalten. Auch Anthrazykline wie Doxorubicin oder Epirubicin werden häufig angewendet. Eine Chemotherapie, welche ein Taxan und Anthrazyklin beinhaltet, dauert in der Regel 18 – 24 Wochen. Der Stellenwert von Capecitabin bei der adjuvanten Therapie ist noch nicht abschließend geklärt. Daten weisen allerdings darauf hin, dass der zusätzliche Einsatz von Capecitabin zwar die Toxizität erhöht, sich aber auch positiv auf die Überlebens- und krankheitsfreie Zeit auswirkt. Bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadien ist Capecitabin unter bestimmten Bedingungen dagegen schon fester Therapiebestandteil: in Kombination mit Docetaxel, wenn eine frühere Behandlung ein Anthrazyklin enthielt. Daneben kann

Capecitabin als Monotherapie eingesetzt werden, wenn zuvor eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder nicht mehr indiziert ist. Bei lokal fortgeschrittenen oder primär inoperablen Tumoren ist, mit dem Ziel eine Operabilität zu erreichen, zusätzlich eine neoadjuvante Therapie indiziert. Eine solche Chemotherapie sollte in jedem Fall ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Eine neoadjuvante Chemotherapie ist in diesem Stadium idealerweise Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts mit nachfolgender Operation, Bestrahlung und medikamentöser Therapie. Beim metastasierten und damit meist palliativen Mammakarzinom steht dagegen meist die medikamentöse Therapie im Mittelpunkt. Bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren wird die endokrine Therapie bevorzugt eingesetzt. Bei Organ-gefährdenden Metastasen und schneller Progression wird die zytostatische Therapie favorisiert. Langsames Tumorwachstum, wenige Beschwerden oder Versagen einer endokrinen Therapie sind Indikationen für eine monotherapeutische Chemotherapie.^{3,25,26} Capecitabin erzielt dabei in 20 – 30 % eine Remission.²⁵ Eine Kombinationstherapie sollte aufgrund der höheren Toxizität nur bei stärkeren Beschwerden und schnellem Tumorwachstum zum Einsatz kommen.^{25,26} Aufgrund des begrenzten Umfangs dieser Arbeit kann an dieser Stelle nur ein eingeschränkter Überblick über den komplexen und für jeden Patienten individuellen Therapiealgorithmus des Mammakarzinoms gegeben werden. Umfassendere Informationen sind z.B. der entsprechenden S3-Leitlinie zu entnehmen.²⁶

1.3 Adhärenz

1.3.1 Definition und Präsentation

Einnahmetreue und Therapiemotivation sind wesentlich bei der Behandlung von gravierenden Erkrankungen wie Krebs. Laut Weltgesundheitsorganisation liegt die Adhärenz für Langzeittherapien bei chronischen Erkrankungen bei nur 50 %.²⁷

Adhärenz meint dabei „das Ausmaß, mit dem das Verhalten einer Person – Einnahme von Medikamenten, Befolgen einer Diät und/oder Durchführung von Lebensstiländerungen – mit Empfehlungen eines Mitarbeiters des Gesundheitswesens übereinstimmt, wobei diese mit dem Patienten abgesprochen wurden“.²⁷ In der Literatur wird häufig der englische Begriff *compliance* als Synonym verwendet.^{27,28} Diese unterscheidet sich aber dadurch, dass für das Vorhandensein von Adhärenz der Patient mit den Empfehlungen

einverstanden sein muss, der Patient also nicht passiv agiert, sondern eine eigene Therapiemotivation hat.²⁷ In dieser Arbeit wird daher nur der Begriff Adhärenz verwendet. Zusätzlich ist die Abgrenzung der *persistence* wichtig. *Persistence* beschreibt die Ausdauer bei der Einhaltung einer Therapie. Es handelt sich also um den Zeitraum zwischen Therapiebeginn und –ende. Die Einhaltung der Dosierung ist dafür nicht notwendig. Adhärenz beschreibt dagegen, wie genau alle Empfehlungen inkl. Einnahmezeitpunkt, Dosierung und Abstand zwischen den Einnahmen befolgt werden.²⁸

Gute Adhärenz bei Einnahme von oralen Chemotherapeutika wie Capecitabin ist entscheidend, da ansonsten die Wirkung des Medikaments verringert werden kann.^{4,5} Dies wirkt sich umso negativer aus, je kürzer die Halbwertszeit und damit die Wirkdauer im Patienten sind. Die kurze Halbwertszeit von Capecitabin (laut EMA nur 0.85 Stunden) verlangt vom Patienten eine hohe Adhärenz.³ Falls dem behandelnden Arzt eine Nicht-Adhärenz unbekannt ist, kann dies dazu führen, dass das orale Chemotherapeutikum als unzureichend wirksam eingestuft wird und es zu einem unnötigen Wechsel des Therapieregimes kommt. Nicht-Adhärenz kann sich ebenso auf gegenteilige Weise präsentieren. Die Einnahme zu hoher Medikamentendosen gilt ebenfalls als Nicht-Adhärenz. Krebspatienten zeigen dieses Verhalten häufiger, da sie fälschlicherweise annehmen, dadurch die Wirkung des Medikaments steigern zu können. Dies oder auch falsche Einnahmezeitpunkte (zu geringe Abstände zwischen den Einnahmen, Einnahme zum falschen Tageszeitpunkt) können die Toxizität allerdings erheblich erhöhen. Außerdem kann nicht ausreichende Adhärenz zu überflüssigen Kosten führen, da z.B. unnötige Untersuchungen oder der Wechsel zu teureren Medikamenten durchgeführt werden.^{4,5}

1.3.2 Daten zu Adhärenz

Insgesamt wird die Adhärenz bei Krebserkrankungen höher eingeschätzt als bei anderen chronischen Erkrankungen, da man davon ausgeht, dass Patienten das Risiko von Nicht-Adhärenz besser bewusst ist.⁴ Trotzdem variiert in der Literatur die ermittelte Adhärenz bei Einnahme von oralen Chemotherapeutika (z.B. Capecitabin) erheblich. Die Einnahmetreue liegt in Studien zwischen unter 20 % und 100 %.^{4,11} Die großen Unterschiede ergeben sich u.a. durch verschiedene Definitionen von Adhärenz und Nicht-

Einleitung

Adhärenz. So beschrieben Sadahiro et al. zwar sehr hohe Adhärenzraten, definierten aber noch als adhären, wenn Patienten bis zu 3 Einnahmen pro Woche ausgelassen hatten.²⁹

Die Art der Erkrankung und des Medikaments können sich auf die ermittelte Adhärenz auswirken.^{4,5} Erfreulicherweise ist die Adhärenz bei Einnahme von Capecitabin häufig besser als bei anderen oralen Chemotherapeutika.^{6,18,30} Winterhalder et al. zeigten eine Adhärenz von 91 %, Bhattacharya von 76 %.^{6,30} Seal et al. zeigten in einer Studie mit 6780 Patienten mit metastasiertem KRK zwar eine gute Adhärenz, legten aber auch dar, dass diese bei Einnahme von Capecitabin signifikant niedriger war, als bei vergleichbaren i.v. Regimen.¹⁸ Dies verdeutlicht, dass es in Zukunft weiterhin notwendig sein wird, die Einnahmetreue beim Einsatz dieses oralen Chemotherapeutikums zu erfassen und aufgrund dieser Daten, den Anreiz der Patienten zur Adhärenz zu verbessern.

1.3.3 Messmethoden

Die verwendete Messmethode hat einen wichtigen Einfluss auf die ermittelte Adhärenz. Der sog. Hawthorne Effekt beschreibt die Tatsache, dass Patienten, die sich der Beobachtung bewusst sind, nicht ihr normales Verhalten zeigen. Allein die Untersuchung der Adhärenz z.B. durch Fragebögen oder Tagebücher kann also zu einer besseren Adhärenz führen. Es gibt verschiedene Messmethoden, um die Adhärenz zu bestimmen: Beobachtung der Tabletteneinnahme, Urin-/Blutuntersuchungen, Messung des klinischen Ansprechens, Fragebögen, Tagebücher, Zählen übriger Tabletten, Erfassen der Häufigkeiten von Rezepteinlösungen und das sog. *microelectronic monitoring system* (MEMS). MEMS stellt eine relativ neue, objektive, aber teure Messmethode dar. Dabei wird durch einen Sensor im Deckel des Tablettenbehältnisses jedes Mal elektronisch vermerkt, wenn eine Tablette entnommen wird. Die folgende Tabelle 1 soll einen Überblick über die Vor- und Nachteile aller Messmethoden geben.^{4,6,31}

Messmethoden	Vorteile	Nachteile
Beobachtung der Tabletteneinnahme	- Scheint sehr genau	- Kann manipuliert werden (Patient kann Tabletten im Mund verstecken) - Aufwändig
Urin-/Blutuntersuchung	- Objektiv	- Kann manipuliert werden (Patient kann vor Messung z.B. höhere Dosis nehmen)

Einleitung

		<ul style="list-style-type: none"> - Abhängig von individueller Pharmakokinetik - Nur für manche Medikamente verfügbar
Messung des klinischen Ansprechens	<ul style="list-style-type: none"> - Wichtiger Parameter 	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht nur durch Adhärenz beeinflusst
Fragebögen	<ul style="list-style-type: none"> - Einfach - Geringer Aufwand durch einmalige Befragung - Kostengünstig - Unabhängig von Pharmakokinetik - Einnahmezeitpunkt kann erfasst werden - Dosis kann erfragt werden - Gründe für Nicht-Adhärenz können erfragt werden 	<ul style="list-style-type: none"> - Hawthorne Effekt möglich - Verzerrte Erinnerung durch Abstände zwischen Befragung und Einnahme möglich
Tagebücher	<ul style="list-style-type: none"> - Einfach - Kostengünstig - Unabhängig von Pharmakokinetik - Einnahmezeitpunkt wird erfasst - Dosis wird erfasst - Keine Verzerrung - Gründe für Nicht-Adhärenz können erfragt werden 	<ul style="list-style-type: none"> - Hawthorne Effekt möglich - Häufige Erfassung nötig
Zählen von übrigen Tabletten	<ul style="list-style-type: none"> - Relativ kostengünstig - Unabhängig von Pharmakokinetik 	<ul style="list-style-type: none"> - Manipulation möglich (durch Tabletten wegschmeißen) - Dosis wird nicht erfasst (Dosis kann variiert werden ohne das Endergebnis zu verändern) - Einnahmezeitpunkt wird nicht erfasst
Erfassen von Häufigkeit der Rezepteinlösung	<ul style="list-style-type: none"> - Objektiv - Leicht zu erfassen 	<ul style="list-style-type: none"> - Kein Monitoring möglich, weil kein Arzttermin nötig - Einnahmezeitpunkt wird nicht erfasst - Dosis wird nicht erfasst - Keine Aussage, ob Tabletten wirklich eingenommen werden
MEMS	<ul style="list-style-type: none"> - Objektiv - Kein Hawthorne Effekt 	<ul style="list-style-type: none"> - teuer

Tabelle 1: Messmethoden Adhärenz

Aufgrund der vielen Vorteile eines Fragebogens und der guten Umsetzbarkeit beim untersuchten Patientenkollektiv wurde in dieser Studie der *Medication Adherence Report Scale* Fragebogen verwendet. Die entsprechende Übersetzung des Fragebogens (MARS-

Einleitung

D) ist im deutschsprachigen Raum eine gute Möglichkeit, um die Adhärenz bei Patienten zu erfassen und damit das Risiko einer Nicht-Adhärenz zu bewerten.³²

1.3.4 Einflussfaktoren

Die (durch den Fragebogen) ermittelte Adhärenz kann von vielen Faktoren beeinflusst werden. Man kann diese in fünf Bereiche unterteilen: individuelle Patientenfaktoren, therapiebezogene Einflüsse, krankheitsbedingte Faktoren, besondere Aspekte des Gesundheitspersonals und –systems sowie sozioökonomische Faktoren. Die Einflussfaktoren sind vielfältig, daher kann in dieser Arbeit nicht auf alle gesondert eingegangen werden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die möglichen Einflussfaktoren:^{4,5,27,31}

Patient	Therapie	Krankheit	Gesundheitssystem/ Gesundheitspersonal	Sozioökonomisch
Vergesslichkeit	Nebenwirkungen	Unbekannte TumorgroÙe	Zu wenig/zu schlechte Information über mögliche Nebenwirkungen und Management dieser	Alter
Psychische Probleme (z.B. Depression)	Komplexität des Einnahmeschemas/des Therapieregimes	Positiver Lymphknoten- Status	Zu wenig Mitspracherecht des Patienten bei Therapie	Geschlecht
Schlechtes Verständnis der Erkrankung und der Risiken	Länge der Therapie		Zu wenig oder zu viel Unterstützung	Einkommen
Asymptomatik → Annahme schon geheilt zu sein	Therapiekosten		Zu wenig Information über Erkrankung	Familienstand
Zu wenig Vertrauen in Therapie			Verschiedene betreuende Ärzte	Schulbildung
Widerwillen Verhaltensweisen zu ändern			Verschreibungsfehler	

Einleitung

Komorbiditäten	Uneinheitliche Informationen
Zusätzliche Medikamente	Schlechtes Arzt- Patienten-Verhältnis
Verpasste Termine/nicht eingelöste Rezepte	

Tabelle 2: Einflussfaktoren auf Adhärenz

Versehentliches Vergessen und Einnehmen einer zu hohen Dosis stellen die häufigsten, unbeabsichtigten individuellen Patientenfaktoren dar. Bei den therapiebezogenen Faktoren erhöhen Nebenwirkungen am stärksten die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten nicht adhären sind. Unbekannte Tumorgröße oder positiver Lymphknotenstatus können sich negativ auf die Adhärenz auswirken. Auch sozioökonomische Faktoren wie höheres (≥ 85) oder junges Alter (≤ 45), weibliches Geschlecht oder niedrigere Schulbildung scheinen dazu zu führen, dass Patienten nicht so gut adhären sind. Nicht zuletzt ist wichtig, dass das aktuelle Vorhandensein psychischer Störungen oder das Vorliegen einer psychiatrischen/psychosomatischen Vorgeschichte die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Patienten schlechter adhären sind. Dies kann sich gravierend auf die Therapie auswirken. Deshalb wurde in dieser Studie neben der reinen Ermittlung der Adhärenz versucht, mögliche psychische Probleme der Patienten besonders zu erfassen und in die Beurteilung der Adhärenz miteinzubeziehen.^{4,5,27,31}

1.4 Psychoonkologie

1.4.1 Angststörungen nach ICD-10-Kriterien

Angst in bestimmten Situationen empfinden zu können, ist primär sinnvoll und erfüllt eine Alarm- und Schutzfunktion. Ängste werden dann als krankhaft eingestuft, wenn sie unrealistisch, unbegründet oder übertrieben sind. An solchen Ängsten leiden Patienten mit Angst- und Panikstörungen.^{33,34} 30-40 % aller Tumorpatienten weisen innerhalb von 12 Erkrankungsmonaten eine behandlungsbedürftige, komorbide psychische Störung auf.¹² Am häufigsten leiden sie zusätzlich an Depressionen oder Angsterkrankungen.¹²

Einleitung

In der ICD-10, dem Klassifikationssystem von Krankheiten, sind unter „F“ die psychischen Erkrankungen und Verhaltensstörungen aufgeführt. Bei den Angststörungen werden phobische Störungen (F40) von sonstigen Angststörungen (F41) unterschieden.^{33,35}

Phobische Störungen sind eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Angst durch eindeutig definierte, eigentlich ungefährliche Situationen hervorgerufen wird. Bei einer Panikstörung (F41.0) treten dagegen Panikattacken ohne erkennbaren Anlass auf. Die generalisierte Angststörung (F41.1) zeichnet sich durch Ängste aus, die frei flottierend, also nicht auf eine bestimmte Situation oder ein bestimmtes Objekt bezogen sind, sondern als Dauerzustand anhalten. Im Gegensatz zur Panikstörung, bei der sich die Betroffenen meist Sorgen um die eigene Gesundheit machen, ist es bei der generalisierten Angststörung häufig so, dass die Befürchtungen und negativen Vorahnungen sich auf Verwandte oder Partner beziehen.³³⁻³⁵

Gemeinsames und wesentliches Merkmal aller im ICD-10 klassifizierten Angststörungen ist ihre Irrationalität.¹³

Wichtig ist die Abgrenzung solcher Angststörungen von realbasierten, durch Krankheit bedingte Ängste bei Tumorerkrankten und Patienten anderer chronischer Erkrankungen. Dass mit Diagnosestellung und/oder durch Fortbestehen einer chronischen Erkrankung wie z.B. eines Tumorleidens beim Patienten Ängste ausgelöst werden, ist offensichtlich und für jeden verständlich. Zwar ist auch das Auftreten von, durch die ICD-10 erfassten, pathologischen Angststörungen bei chronisch Kranken häufiger, eine wichtige Erkenntnis ist aber v.a., dass bei vielen Patienten (zudem) krankheitsbezogene Ängste auftreten. Solche krankheitsspezifischen Ängste können unterschiedliche Bereiche betreffen und sind je nach Krankheit teilweise verschieden. Die Angst vor dem Wiederauftreten oder Fortschreiten, der Progredienz, der Erkrankung ist verbreitet. Solche Ängste sind bei Patienten aller Krebserkrankungen die am häufigsten geäußerten. 1/3 aller Patienten fühlen sich durch sie stark oder sehr stark belastet.¹³ In einer großen Studie von Fisher et al. mit 10969 Darmkrebspatienten zeigten sich sogar 50 % der Patienten durch sie betroffen.³⁶ Da die Angst vor dem Fortschreiten oder Wiederauftreten einer Erkrankung sehr oft vorkommt, aber schlecht bis gar nicht durch die psychiatrischen, immer pathologischen Angststörungen abgebildet wird, ist es wichtig,

diese getrennt zu untersuchen. Eine gute Grundlage für die Untersuchung ist hierbei das von Herschbach et al. entwickelte Konzept der Progredienzangst.¹³

1.4.2 Progredienzangst

1.4.2.1 Definition, Bedeutung und Messmethoden

Unter Progredienzangst versteht man „eine reaktive, verhaltenstheoretisch unktionale [=spontane physiologische] Angst, die aus der realen Erfahrung einer schweren, potentiell lebensbedrohlichen oder zu Behinderungen führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht“.¹³ International wird anstatt des Begriffes Progredienzangst/*fear of progression* (FOP) häufiger von *fear of cancer recurrence* (FCR) gesprochen. Gemeinsam zusammenfassen kann man beide als „Angst, Sorge oder Bedenken aufgrund der Möglichkeit, dass der Krebs zurückkommen oder fortschreiten könnte“.³⁷ Progredienzangst ist also eine durch Krankheit bedingte Angst und stellt zunächst eine angebrachte und begründete Reaktion auf eine schwere Erkrankung dar. Durch diese Angemessenheit unterscheidet sich die Progredienzangst grundlegend von den im ICD-10 abgebildeten, irrationalen Angststörungen. Deswegen liefern die üblicherweise verwendeten Angsterfassungsmethoden wie z.B. der Fragebogen HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) zur Erkennung von im ICD-Verzeichnis aufgeführten Angststörungen auch nur mittelgradig korrelative Ergebnisse zu Skalen/Fragebögen zur Erfassung der Progredienzangst. Da Progredienzangst jedoch eine der vorherrschenden Sorgen bei Krebspatienten darstellt und zu den häufigsten Anliegen gehört, die Patienten mit ihrem behandelnden Onkologen besprechen möchten, ist es wichtig, die Progredienzangst mit eigens ausgearbeiteten Fragebögen zu erfassen und auf Basis der Ergebnisse Therapiekonzepte zu entwickeln.^{13,38-41}

Deshalb wurden spezielle Fragebögen zur Erfassung der Progredienzangst erstellt, weiterentwickelt sowie Validität und Reliabilität bestätigt.

Thewes et al. untersuchten 19 entsprechende Messmethoden zur Untersuchung der FOP/FCR. Es wurde gezeigt, dass die multidimensionale FCR am besten durch ausführlichere Fragebögen beurteilt wird. Von den insgesamt 4 untersuchten, längeren Fragebögen hatten der von Simard & Savard in Frankreich entwickelte FCRI (*Fear of Cancer Recurrence Inventory*) und der von Herschbach et al. erarbeitete

PA-F (Langform) bzw. PA-F-KF (Kurzform) die höchste psychometrische Aussagekraft. Unter Psychometrie versteht man in der Psychologie die Bereiche, welche sich mit psychologischem Messen befassen. Insgesamt ist der FCRI zwar sehr gut zur Beurteilung der FOP/FCR geeignet. Der 42 Item lange Fragebogen ist aber nur bei Krebspatienten einsetzbar und fragt lediglich nach Wiederauftretensängsten. PA-F(-KF) kann dagegen nicht nur übergreifend bei chronischen Erkrankungen eingesetzt werden, sondern ist laut Thewes et al. durch die Frage nach der Progredienz, möglicherweise besser geeignet, um Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zu befragen.⁴²

Die Langform PA-F besteht aus 43 Fragen, die sich fünf unterschiedlichen Kategorien zuordnen lassen. Sie erfasst Ängste vier verschiedener Bereiche (affektive Reaktionen, Partnerschaft/Familie, Beruf, Autonomieverlust) und als fünfte Skala die Angstbewältigung.^{13,42} Je nach Erkrankung sind unterschiedliche Ängste besonders stark ausgeprägt. So zeigten Untersuchungen von Herschbach et al., dass bei Rheumapatienten am häufigsten eine Extremlastung durch die Angst vor schädlichen Medikamentennebenwirkungen bestand. Krebspatienten fühlten sich dagegen am häufigsten durch die Nervosität vor Arztterminen und Kontrolluntersuchungen belastet. Die zwölf Fragen umfassende Kurzform bildet alle vier Angstbereiche sehr gut ab ($r=.92$).¹³ Die Untersuchung von möglichen Copingmechanismen entfällt hier. Die entsprechenden Fragen des PA-F-KF sind in Abschnitt 2.3.2.1 dargestellt.

1.4.2.2 Formen der Progredienzangst

Nicht jede Progredienzangst ist behandlungsbedürftig. Im Gegenteil, es ist sogar so, dass ein gewisses Maß an Progredienzangst funktional ist und sich positiv auswirken kann.³⁹ Angst bei einer chronischen Erkrankung basiert auf einer tatsächlichen, existenziellen Bedrohung und die Sorge vor einer Verschlechterung oder den Folgen der Erkrankung ist zunächst berechtigt. Kann diese Angst für Maßnahmen zur Vorsorge und Selbstfürsorge genutzt werden, ist dies gut und funktional. So kann Progredienzangst z.B. dazu führen, dass Patienten einen gesünderen Lebensstil führen, ihre Arzttermine besser einhalten oder die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme steigt. Ein weiteres, wichtiges Kriterium für eine gesunde Form der Progredienzangst ist, dass das Angstgefühl kurzzeitig und aktuell ist. Je länger anhaltend und unspezifischer die Angst ist, je mehr also aus dem Angstgefühl eine Angststimmung und aus dem konkreten, funktionserfüllenden Auslöser

Einleitung

ein Dauerzustand wird, desto belastender und dysfunktionaler ist die Angst. Die Progredienzangst wird zur Beeinträchtigung, wenn die Angst nicht mehr dafür genutzt werden kann, die persönliche Gesundheit zu fördern, sondern dauerhaft, belastend und/oder ohne konkrete Funktion ist. Progredienzangst ist somit als dysfunktional einzustufen, wenn sie zu einer Beeinträchtigung in persönlichen Lebensbereichen wie sozialen Kontakten führt, die Behandlung negativ beeinflusst und/oder die Lebensqualität verringert.^{13,38}

Cut-off Werte für die dysfunktionale Progredienzangst wurden in Studien verschieden festgelegt. Verbreitet ist ein *Cut-off* Summenwert von 34 (bei maximal 60 erreichbaren Punkten, s. Kapitel 2.3.2.2).⁴³⁻⁴⁵ Auch in dieser Arbeit wurde daher ein Summenwert von 34 für die Definition einer dysfunktionalen Form der Progredienzangst festgelegt.

(Dysfunktionale) Progredienzangst ist mit unterschiedlichsten Faktoren vergesellschaftet. Von Fisher et al. wurden in einer großen Studie mit Darmkrebspatienten Assoziationen zwischen Progredienzangst und jüngerem Lebensalter, weiblichem Geschlecht, Anwendung von Chemotherapie, kürzerer Zeit seit Therapiebeginn (< 1 Jahr) und schlechtem Gesundheitsverhalten (z.B. Rauchen, wenig körperliche Bewegung) gefunden.³⁶ Auch das persönliche Umfeld scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung/Aufrechterhaltung von Progredienzangst zu spielen. So war „sich alleine fühlen“ ein wichtiges Merkmal des Patientenkollektivs mit FOP in einer Studie von Mustaers et al.⁴⁶ Das Gefühl von persönlich wichtigen Personen verstanden zu werden, kann dagegen dabei helfen, mit Progredienzangst umzugehen.⁴¹

Dysfunktionale Progredienzangst ist außerdem assoziiert mit niedriger Lebensqualität, funktionalen Einschränkungen und einer höheren Wahrscheinlichkeit an Angststörungen und Depressionen zu erkranken.^{40,47,48} Deshalb überrascht es nicht, dass Krebspatienten die FOP häufig als Grund für subjektive Belastung nennen. Außerdem besteht die Gefahr, dass der Behandlungsverlauf durch die Angst negativ beeinflusst wird. Es wurde daher eine spezielle Progredienzangst-Therapie (PaThe) entwickelt. Die Therapie basiert auf dem Wissen aus der Behandlung pathologischer Angsterkrankungen: Angst verliert an Bedrohlichkeit, wenn man sich ihr stellt, sich mit ihr auseinandersetzt und sie aushält. Deswegen ist das Ziel der PaThe auch nicht Angstfreiheit, sondern Angst als Signal zu nutzen und als Handlungsmotivation zur Selbstfürsorge einzusetzen. Aus der

dysfunktionalen Progredienzangst soll also wieder eine funktionale entstehen. Es zeigte sich, dass in nur vier Sitzungen mit jeweils 90 Minuten effektivere und v.a. dauerhaftere Ergebnisse als durch einen Rehabilitationsaufenthalt erzielt werden konnten. Dies konnte sowohl durch die eigens entwickelte kognitiv-verhaltenstherapeutische PaThe, als auch durch supportiv-erfahrungsorientierte Gruppentherapie erzielt werden. Ebenso konnten signifikante Verbesserungen in den Bereichen Depression, Angst und gesundheitsbezogener Lebensqualität erzielt werden.^{38,49}

All dies zeigt, dass nicht nur die somatische, onkologische Behandlung wichtig ist, sondern gerade auch das Erkennen und die Therapie von Progredienzangst essentiell sind.

1.5 Zielsetzung

Aufgrund der beschriebenen Vorteile werden orale Chemotherapeutika wie Capecitabin immer häufiger eingesetzt und von vielen Patienten bevorzugt.^{5,7} Bei der Anwendung müssen sich Patient und Arzt allerdings sicher sein können, dass die orale Verabreichungsform die richtige für den Patienten ist. Grundlegende Voraussetzung dafür ist eine gute Adhärenz. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass die Einnahmetreue bei Krebspatienten deutlich variiert und häufig geringer ist als erforderlich.^{4,11} Daher war ein wichtiges Ziel dieser Arbeit, bei einem Kollektiv von onkologischen, Capecitabin einnehmenden Patienten des *Comprehensive Cancer Center Mainfranken* (CCC MF) die Adhärenz zu erfassen. Um in Zukunft außerdem die Bedeutung verschiedener Einflussfaktoren besser einschätzen und bestenfalls vermeiden zu können, wurden außerdem Korrelationen zwischen Adhärenz und möglichen, in der Literatur als häufig beschriebenen Einflussfaktoren wie Tumorstadium, dem Führen von Medikamentenplänen und dem Auftreten von Nebenwirkungen untersucht.

Das Vorhandensein psychischer Störungen erhöht die Wahrscheinlichkeit von schlechter Adhärenz mit möglicherweise gravierenden Auswirkungen auf die Therapie und den Erkrankungsverlauf. Psychiatrische/psychosomatische Erkrankungen sind sehr häufig bei Krebspatienten. So tritt im Schnitt bei 30 – 40 % aller Tumorpatienten innerhalb von zwölf Erkrankungsmonaten eine komorbide, psychische Störung auf.¹² Obwohl FOP bei Krebspatienten sogar die am häufigsten geäußerte Angst darstellt, sind Häufigkeit,

Einleitung

Bedeutung und mögliche Auswirkungen von FOP bei behandelnden Personen häufig noch nicht ausreichend bekannt.¹³ Deshalb war ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit nicht nur das Vorhandensein von FOP zu erfassen und zu quantifizieren, sondern diese mit Hilfe einer Single-Item Analyse auch näher zu differenzieren und mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren. Mit der Erfassung wird versucht, eine möglichst detailreiche und somit optimale Grundlage für den Umgang mit FOP zu legen. Zudem wurden die Ergebnisse auf Zusammenhänge zwischen FOP und Adhärenz untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendurchführung

2.1.1 Studiendesign

Die vorliegenden Daten und Ergebnisse wurden als Teil einer größeren, prospektiven und explorativen Pilotstudie gewonnen. In der Gesamtstudie wurden Adhärenz, verschiedene psychische Belastungen und die Arzt-Patientenbeziehung bei einem Kollektiv von Tumorpatienten, welche als orales Chemotherapeutikum Capecitabin einnahmen, untersucht. In dieser Arbeit werden Progredienzanst, Adhärenz und Korrelationen zwischen verschiedenen, untersuchten Faktoren dargestellt, analysiert und bewertet.

2.1.2 Setting

Alle Patienten wurden am CCC MF rekrutiert. Das CCC MF ist ein regionales Versorgungsnetzwerk aller Fachdisziplinen und Einrichtungen, die zur Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen beitragen. Genauer gesagt erfolgte die Rekrutierung der Studienpatienten am Universitätsklinikum Würzburg und in mehreren Fachpraxen des CCC MF.

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste ein Patient an einem dieser Behandlungsorte ambulant Capecitabin erhalten und nach Aufklärung über die Studiendurchführung und –ziele sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme geben. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache, deutliche geistige Einschränkungen und/oder Notwendigkeit eines stationären Aufenthalts.

Alle Teilnehmer wurden über die möglichen, psychoonkologischen Unterstützungsmöglichkeiten informiert. Nach Erklären des Einverständnisses wurden die Patienten gebeten, für die Studie mehrere Fragebögen auszufüllen. Dies war entweder am Therapieort oder zuhause zwischen zwei ambulanten Terminen möglich und dauerte durchschnittlich 15 Minuten.

2.1.3 Ethische Grundlagen

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durch die Ethikkommission für medizinische Forschung in Würzburg unter der Studiennummer 247-14 genehmigt.

2.2 Daten des Kollektivs

Die soziodemographischen Daten wurden mit Hilfe eines etablierten Fragebogens erhoben. Damit wurden unter anderem Alter, Geschlecht, Familienstand und höchster Schulabschluss der untersuchten Patienten erfasst.

Die tumorspezifischen Daten Tumorentität, TNM Stadium und Zeit seit Erstdiagnose und der Großteil der Angaben zur Therapie (Indikation adjuvant/palliativ, Therapieregime Mono-/Kombinationstherapie, Zeit seit Beginn der Capecitabin Einnahme) wurden aus den vorliegenden Patientendatenbanken ermittelt. Dosierung und Einnahmezeitpunkt (morgens/abends) von Capecitabin, Führen eines Medikamentenplans oder Therapietagebuchs (ja/nein) und Einhalten eines festen Medikamenten-Einnahmezeitpunktes (ja/nein) wurden empirisch erfasst.

Vorhandensein und Ausprägung der wichtigsten Capecitabin Nebenwirkungen wurden anhand einer visuellen Analogskala (VAS) ermittelt. Dafür sollten die Patienten jeweils auf einer Skala von 0 – 100 angeben, wie stark sie in den letzten vier Wochen von Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut, Fieber/Infekt und *Fatigue* (Erschöpfung) betroffen waren.

Die psychosomatische Anamnese wurde mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Damit wurden Bestehen einer aktuellen, ambulanten Behandlung aufgrund psychischer Belastung, frühere Behandlung aufgrund psychischer Belastung und momentane psychotherapeutische und/oder psychopharmakologische Therapie erfragt.

2.3 Psychodiagnostik

2.3.1 Adhärenz

2.3.1.1 *Konzept des MARS-D Fragebogens*

Mit dem Selbsterhebungsinstrument MARS-D wird anhand von fünf Fragen die Häufigkeit von (nicht) adhärentem Verhalten erfasst. Die Beantwortung erfolgt anhand einer fünf-stufigen sog. Likertskala, also einer Rangskala zur Abstufung der Intensität der Zustimmung: es kann jeweils zwischen den Antwortmöglichkeiten „immer“ (=1), „oft“ (=2), „manchmal“ (=3), „selten“ (=4) und „nie“ (=5) gewählt werden. Die einzelnen Fragen erfassen die unterschiedlichen Gründe für Nicht-Adhärenz: Vergessen, Dosisveränderungen, Aussetzen sowohl einzelner Medikamenteneinnahmen, als auch Weglassen über einen längeren Zeitraum und Reduzierung der Tabletten. Die Items sind in nicht-beurteilender Weise formuliert, um das Problem der Beantwortung nach sozialer Erwünschtheit zu vermeiden. Der Hawthorne Effekt wird also möglichst gering gehalten.^{30,32,50}

2.3.1.2 *Auswertung des Fragebogens*

Zur Auswertung des MARS-D wurden die Antwortwerte der einzelnen Items zu einem Summenwert addiert. Maximal erreichbar war dabei ein Wert von 25. In dieser Studie wurde wie auch in anderen Studien (z.B. Bhattacharya et al.³⁰) ein Patient als adhärent bewertet, wenn er die Anweisungen zur Capecitabineinnahme inkl. Einnahmezeitpunkt, Dosierung und Abstand zwischen den Einnahmen genau einhielt. Ein **Summenwert von 25** zeigte somit das Vorliegen von **Adhärenz**, ein Summenwert **kleiner als 25** von **Nicht-Adhärenz** an.

2.3.1.3 *Visuelle Analogskala (VAS) zur Adhärenz*

Die Darstellung der subjektiv vom Patienten wahrgenommenen Adhärenz erfolgte mit Hilfe einer VAS. Hierfür wurden alle Studienteilnehmer gebeten, auf einer Skala von 0 („nie nach Verordnung eingenommen“) bis 100 („immer nach Verordnung eingenommen“) anzugeben, wie sie Capecitabin innerhalb der letzten vier Wochen eingenommen hatten.

2.3.2 Progredienzangst

2.3.2.1 Vorteile und Konzept des PA-F-KF

Zur Untersuchung der FOP wurde in dieser Pilotstudie der PA-F-KF Fragebogen verwendet. Dies brachte mehrere Vorteile mit sich: Ein Vorzug war, dass der Fragebogen schon ursprünglich auf Deutsch entwickelt wurde und von den alternativ möglichen, ursprünglich fremdsprachigen Fragebögen zur FCR zwar übersetzte Formen existieren, von diesen bisher aber nur limitierte Daten über ihre psychometrische Aussagekraft veröffentlicht wurden. Zudem handelt es sich bei Patienten, die Xeloda® einnehmen, oft um Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, welche - wie im Abschnitt 1.4.2 schon erläutert - besonders gut durch den PA-F(-KF) erfasst werden. Außerdem stellt die Kurzform ein alltagstaugliches Screeninginstrument dar und bildet dabei trotzdem vier von fünf Skalen der Langform gut ab.^{3,13,42}

Der Progredienzangst-Fragebogen PA-F-KF ist somit ein geeignetes Selbstbeschreibungsinstrument zur Erfassung und Quantifizierung der multidimensionalen FOP bei chronisch kranken Patienten. Mit nur 12 Fragen werden durch die Kurzform die gleichen Ängste wie durch die 43 Fragen umfassende Langform erfasst.¹³

Mit Hilfe der folgenden 12 Aussagen werden ausgelöste affektive Reaktionen und Ängste, welche Beruf, Partnerschaft/Familie oder Autonomieverlust betreffen, entsprechend abgebildet.

- 1.) Wenn ich an den Verlauf meiner Erkrankung denke, bekomme ich Angst.
- 2.) Vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen bin ich ganz nervös.
- 3.) Ich habe Angst vor Schmerzen.
- 4.) Der Gedanke, ich könnte im Beruf nicht mehr so leistungsfähig sein, macht mir Angst.
- 5.) Wenn ich Angst habe, spüre ich dies auch körperlich (z.B. Herzklopfen, Magenschmerzen, Verspannung).
- 6.) Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnten, beunruhigt mich.
- 7.) Es beunruhigt mich, dass ich im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen sein könnte.
- 8.) Ich habe Sorge, dass ich meinen Hobbies aufgrund meiner Krankheit irgendwann nicht mehr nachgehen kann.

- 9.) Ich habe Angst vor drastischen, medizinischen Maßnahmen im Verlauf meiner Erkrankung.
- 10.) Ich mache mir Sorgen, dass meine Medikamente meinem Körper schaden könnten.
- 11.) Mich beunruhigt, was aus meiner Familie wird, wenn mir etwas passieren sollte.
- 12.) Der Gedanke, ich könnte wegen meiner Krankheit in meiner Arbeit ausfallen, beunruhigt mich.

Anhand einer fünf-stufigen Likertskala kann bei jeder der 12 Aussagen zwischen den Antwortmöglichkeiten „nie“ (=1), „selten“ (=2), „manchmal“ (=3), „oft“ (=4) und „sehr oft“ (=5) gewählt werden. Jede Frage sollte beantwortet werden, auch für den einzelnen Patienten nicht relevante Fragen, wie z.B. Fragen zur Familie bei einem alleinstehenden Studienteilnehmer. In diesen Fällen sollte die Antwortmöglichkeit „nie“ gewählt werden.^{13,51}

2.3.2.2 Auswertung des Fragebogens

Zur Auswertung des Fragebogens und Quantifizierung der Prognedienzangst, wurden pro Frage, entsprechend der gegebenen Antwort, Punktwerte von 1 bis maximal 5 vergeben. Die Ergebnisse der einzelnen Fragen wurden zu einem Summenwert addiert, wobei maximal 60 Punkte erreichbar waren. Wie auch viele andere Studien wurde einen *Cut-off* Wert von 34 festgelegt: **Summenwerte von 34** und höher zeigten das Vorhandensein von FOP an, wobei größere Werte höhere Angst widerspiegelten.⁴³⁻⁴⁵

2.4 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und zur Auswertung in SPSS (*Statistical Package of the Social Sciences*, Deutsche Version 22) eingepflegt.

Alle Daten der Studie waren nicht normalverteilt. Daher wurden für die Auswertung der Ergebnisse ausschließlich nicht-parametrische Tests verwendet. Zur besseren Anschaulichkeit wird trotz fehlender Normalverteilung in dieser Arbeit jeweils der Mittelwert (M) der untersuchten Variablen dargestellt. Weiterhin werden zur deskriptiven Analyse die Standardabweichungen (SD), die Anzahl der zutreffenden Antworten (n) und der prozentuale Anteil der untersuchten Variable am Gesamtkollektiv (%) abgebildet.

Statistische Signifikanz (* und **)

Da eine Forschungshypothese nie mit absoluter Sicherheit bestätigt bzw. widerlegt werden kann, ist die Festlegung eines Signifikanzniveaus notwendig. Ein Ergebnis wird als statistisch signifikant bezeichnet, wenn dieses mit einer hohen, vorher genau festgelegten Wahrscheinlichkeit nicht durch Zufall erklärt werden kann. Die Irrtumswahrscheinlichkeit, also dass fälschlicherweise ein real nicht vorhandener Zusammenhang angenommen wird, darf üblicherweise maximal 5 % betragen.⁵² Daher wurde auch in dieser Arbeit * $p \leq 0.05$ und ** $p \leq 0.001$ festgelegt.

Rangkorrelation nach Spearman (†)

Als statistischer Test auf den Zusammenhang zwischen zwei nicht-parametrisch verteilten Variablen wurde die Rangkorrelation nach Spearman verwendet. Basis dafür ist eine Ordnung der Daten, also die Bildung einer Rangfolge. Zur weiteren Berechnung werden nicht die ermittelten Rohdaten, sondern die zugeordneten Ränge und die Zusammenhänge zwischen diesen verwendet. Dabei wird ein Korrelationskoeffizient/eine Effektstärke (r) bestimmt, wobei r Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen kann. Je näher r an 0 ist, desto geringer ist der Zusammenhang. Je größer der Betrag von r ist, desto stärker ist die Korrelation: $|0.1|$ bedeutet einen schwachen, $|0.3|$ einen moderaten, $|0.5|$ einen starken Zusammenhang.⁵²⁻⁵⁴

Mann-Whitney-U-Test (††)

Als statistischer Test zur Untersuchung von Mittelwertsunterschieden zweier unabhängiger, nicht-parametrischer Stichproben diente der Mann-Whitney-U-Test. Analog zur Rangkorrelation nach Spearman wird auch bei dieser Methode mit Rängen gerechnet und eine Effektstärke r bestimmt. Die Größe von r beschreibt wiederum die Größe des Effektes. Das Signifikanzniveau wurde in allen statistischen Tests als $p \leq 0.05$ festgelegt.^{52,53,55}

Ergebnisse

Pankreaskarzinome. Ein Primarius war unbekannt. Dass Studienteilnehmer überwiegend an lokal fortgeschrittenen Tumoren litten, überraschte aufgrund der Anwendungsindikationen nicht. 41 % bzw. 27 % hatten ein T3 bzw. T4 Stadium, nur bei unter 1/3 der Patienten lag ein T1 oder T2 Stadium vor. Nur bei 29 % lag kein Lymphknotenbefall vor. Dagegen wurden bei 71 % der Teilnehmer keine Fernmetastasen nachgewiesen. Seit Erstdiagnose des Tumors waren im Durchschnitt 21 Monate vergangen. Seit Therapiebeginn mit Capecitabin waren durchschnittlich 7 Monate verstrichen. Etwas über die Hälfte der Patienten nahm das Medikament in adjuvanter Indikation ein, während es sich in 43 % der Fälle um eine palliative Indikation handelte. Knapp 2/3 der Patienten nahmen Xeloda® als Monotherapie ein. Alle Patienten nahmen Capecitabin morgens und abends, im Schnitt eine etwas höhere Dosis am Morgen (1800mg vs. 1750mg). 62 % der Patienten nutzten einen Medikamentenplan oder ein Medikamententagebuch. Fast alle Teilnehmer hielten sich an feste Einnahmezeitpunkte, nur 9 % variierten diesen. Die genauen tumorspezifischen und Therapiedaten können Tabelle 4 entnommen werden. In der Tabelle werden darüber hinaus schon die Zusammenhänge mit Adhärenz und FOP dargestellt, auf die in den Abschnitten 3.2 und 3.3 genauer eingegangen wird.

	n	%	PA-F-KF			MARS-D		
			M	SD	r	M	SD	r
Tumorentität	68	100						
Kolorektales Karzinom	57	84						
Magenkarzinom	6	9						
Mammakarzinom	3	4						
Pankreaskarzinom	1	2						
Unbekannter Primarius	1	2						
Tumorausbreitung								
T1	4	6						
T2	15	22						
T3	28	41						
T4	18	27						
TX	3	4						
LK-Status								
N0	20	29	33.38	8.40		24.90	0.44	
Alle anderen N	48	71	29.57	10.00		23.96	1.99	

3.1.3 Nebenwirkungen

Innerhalb der letzten 4 Wochen vor Ausfüllen der Fragebögen waren die Teilnehmer am meisten durch das für Xeloda® sehr typische Hand-Fuß-Syndrom und Erschöpfung betroffen gewesen: Sie erreichten VAS-Werte von 41.84 (Hand-Fuß-Syndrom) und 36.79 (Erschöpfung). Daneben spielten gastrointestinale Nebenwirkungen für die Patienten eine große Rolle: Diarrhoe (20.43), Übelkeit (13.94), Erbrechen (4.28). Ca. 1/6 der Teilnehmer war von einer Mucositis (Entzündung der Mundschleimhaut) betroffen. Fieber oder Infekte kamen so gut wie nicht vor. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Nebenwirkungen. Weiterhin sind dort schon die Zusammenhänge mit PA-F-KF und MARS-D dargestellt, auf die in den Abschnitten 3.2 und 3.3 näher eingegangen wird.

	VAS			PA-F-KF	MARS-D
	Spannbreite	M	SD	r	r
Hand-Fuß-Syndrom	0 - 100	41.84	37	.19 [†]	.02 [†]
Erschöpfung	0 - 100	36.79	28	.44^{†**}	-.15 [†]
Diarrhoe	0 - 100	20.43	27	.38^{†**}	-.08 [†]
Mucositis	0 - 100	15.88	25	.07 [†]	-.07 [†]
Übelkeit	0 - 95	13.94	20	.53^{†**}	.02 [†]
Erbrechen	0 - 55	4.28	11	.26^{†*}	.02 [†]
Fieber oder Infektion	0 - 20	0.29	2	.086 [†]	.07 [†]

Tabelle 5: Nebenwirkungen

3.2 Adhärenz

3.2.1 Subjektive und Objektive Adhärenz

Mittelwert bei der Auswertung der 68 MARS-D Fragebögen war 24.25 (SD 1.72). 25 % aller Befragten erreichten im MARS-D einen Summenwert kleiner als 25. Dies bedeutet, dass 1/4 der Patienten laut Auswertung des objektiven Fragebogens als nicht

Ergebnisse

adhärent eingestuft werden mussten. Dagegen ergab die Auswertung der VAS zum Einnahmeverhalten der letzten vier Wochen einen durchschnittlichen Wert von 97.72 mit einer SD von 6.87. In Abbildung 1 sind die jeweiligen Adhärenzwerte gegenübergestellt.

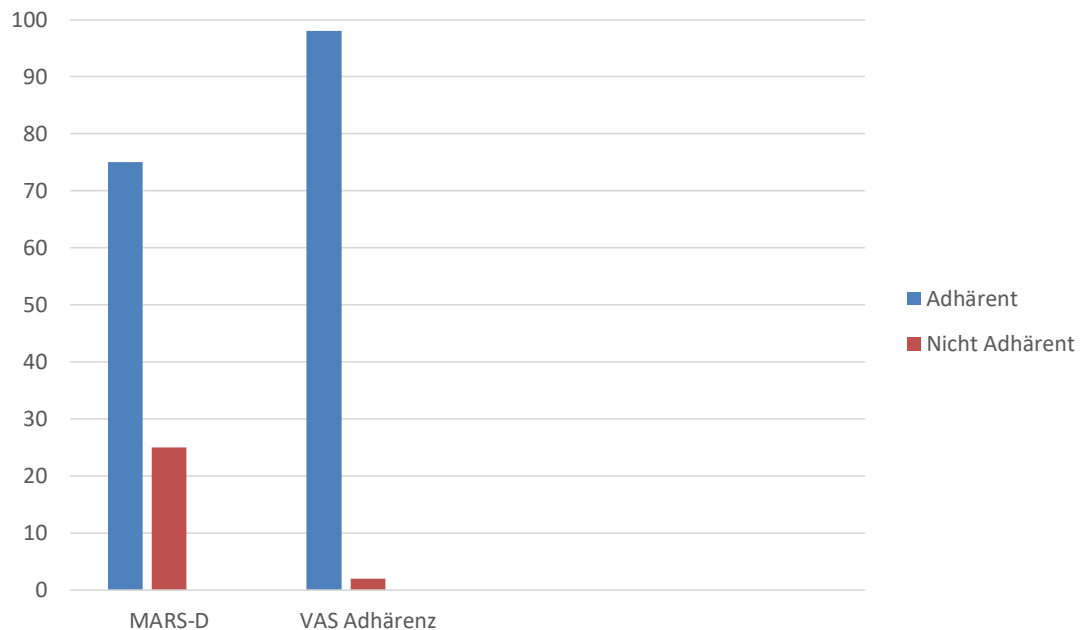


Abbildung 1: Objektive und subjektive Adhärenz

Man kann deutlich erkennen, dass sich die Patienten subjektiv deutlich besser adhären einschätzten, als es objektiv bestimmt wurde.

3.2.2 Zusammenhänge mit Kollektivcharakteristika

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Adhärenz und den soziodemographischen Charakteristika ermittelt werden (s. Tabelle 3).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Fehlen von Lymphknotenmetastasen (N0) und höherer Adhärenz konnte gezeigt werden. Die Effektstärke r betrug $-.37$ und war somit moderat. Zwischen den anderen Charakteristika des Tumors und der Therapie und der Adhärenz bestand keine signifikante Korrelation. Die genauen Ergebnisse können in Tabelle 4 nachvollzogen werden.

Auch die Stärke der einzelnen Nebenwirkungen hatte keinen signifikanten Zusammenhang mit höherer oder niedriger Adhärenz. Die exakten Daten sind Tabelle 5 zu entnehmen.

3.2.3 MARS-D *Single-Item* Analyse

In der nachfolgenden Abbildung 2 ist die Verteilung der Antwortitems der 68 MARS-D Fragebögen dargestellt. Kleinere Werte und Balken entsprechen schlechterer Adhärenz. Am häufigsten waren Patienten nicht adhären, weil sie vergaßen, eine Dosis zu nehmen (Frage 1).

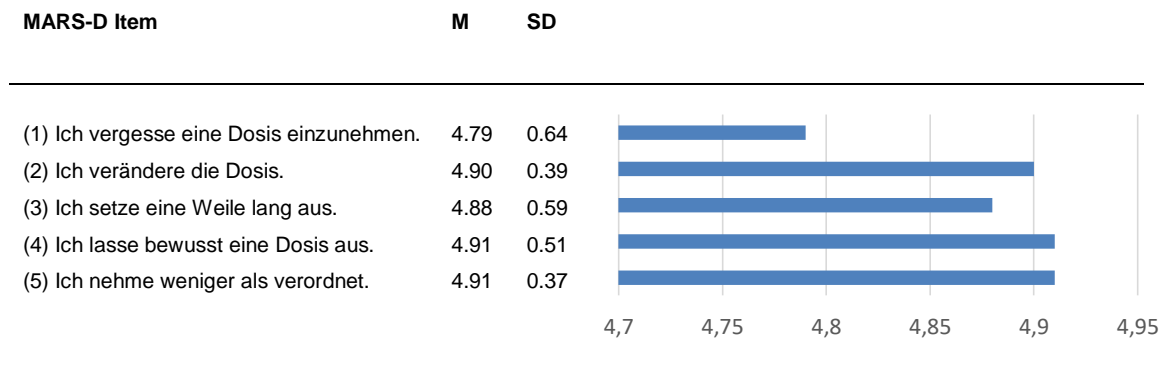


Abbildung 2: *Single-Item* Analyse MARS-D

3.3 Progredienzangst

3.3.1 Prävalenz und Einteilung der FOP

Durchschnittlicher PA-F-KF Summenwert aller 68 Patienten lag bei 30.75 (SD 9.63). 38 % aller Teilnehmer erreichten im PA-F-KF mindestens einen Summenwert von 34. Somit konnte bei diesen 26 Patienten das Bestehen von dysfunktionaler FOP nachgewiesen werden. Überraschenderweise waren mehr als 2/3 der Betroffenen männlich (18 männlich vs. 8 weiblich).

3.3.2 Zusammenhänge mit Kollektivcharakteristika

Zwischen Progredienzangst und den meisten soziodemographischen Parametern (Alter, Geschlecht, Familienstand) konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Einzig zwischen einer höheren Schulbildung und erhöhten FOP bestand eine signifikante Korrelation, allerdings nur mit geringer Effektstärke ($r^{\dagger\dagger} = -.07$, s. Tabelle 3).

Tumorausbreitung (Lokal- und Fernmetastasierung), der Zeitraum seit Erstdiagnose und FOP zeigten in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang. Auch Unterschiede in der Therapie (Zeit seit Beginn der Capecitabintherapie, Indikation adjuvant/palliativ, Mono-/Kombinationstherapie, Dosis, Führen eines Tagebuchs, Einhalten eines festen

Ergebnisse

Einnahmezeitpunktes) unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Vorhandensein von FOP. Die genauen Werte können Tabelle 4 entnommen werden.

Zwischen dem Auftreten von häufigen Capecitabin Nebenwirkungen und dem Vorhandensein von FOP konnte ein starker Zusammenhang festgestellt werden. Alle gastrointestinalen Auswirkungen und FOP zeigten signifikante Korrelationen: Auftreten von Diarrhoe oder Übelkeit zeigten starke signifikante Zusammenhänge ($p \leq 0.001$). Das Vorhandensein von Durchfällen hatte eine moderate ($r^{\dagger} = .38$), Übelkeit sogar eine starke Effektstärke ($r^{\dagger} = .53$). Außerdem ergab sich bei Erbrechen ein signifikanter Zusammenhang mit Progredienzangst ($r^{\dagger} = .26$). Weiterhin konnte zwischen der häufig auftretenden Erschöpfung (VAS 37) und FOP ein starker signifikanter Zusammenhang mit einer guten Effektstärke gezeigt werden ($p \leq 0.001$, $r^{\dagger} = .44$). Zwischen der beim untersuchten Kollektiv am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom (VAS 41) sowie Mukositis und Fieber/Infektion und FOP bestand andererseits kein signifikanter Zusammenhang. Alle Werte sind im Detail in Tabelle 5 dargestellt.

3.3.3 Psychosomatische Ergebnisse

Nur ein Bruchteil der von FOP betroffenen Patienten gab an in psychosomatischer Therapie zu sein. Nur drei Patienten der 26 FOP Patienten nahmen die Hilfe ambulanter Psychotherapie in Anspruch. Einer dieser Patienten erhielt auch zusätzlich Psychopharmaka. Noch zwei weitere Patienten mit FOP nahmen Psychopharmaka ein. Auch ein nicht durch FOP betroffener Studienteilnehmer gab an, Psychopharmaka einzunehmen. Insgesamt nahmen also vier Studienteilnehmer Psychopharmaka, wovon einer allerdings keinen erhöhten PA-F-KF *Score* erreichte. Alle Teilnehmer mit psychosomatischer Unterstützung waren männlich.

3.3.4 PA-F-KF *Single-Item* Analyse

Der folgenden Abbildung 3 sind die Wertigkeiten der einzelnen Items des PA-F-KF zu entnehmen. Die Ängste der unterschiedlichen Bereiche sind zur Verdeutlichung im Balkendiagramm in verschiedenen Farben hinterlegt.

Ergebnisse



Abbildung 3: Single-Item Analyse PA-F-KF

Es fällt auf, dass der Bereich Familie/Partnerschaft (rot) durchschnittlich am stärksten von Ängsten betroffen ist. Die Sorge, was aus der eigenen Familie werden könnte, wenn dem Patienten etwas passieren sollte, war die am höchsten bewertete Angst (M 3.06). Auch die zweite, die Familie betreffende Frage, war unter den fünf häufigsten,

Ergebnisse

angegebenen Ängsten (Frage 6). Des Weiteren waren Sorgen vor einem Autonomieverlust (blau) stark ausgeprägt. Die Angst davor, möglicherweise auf fremde Hilfe angewiesen zu sein, belegte sogar den zweiten Rang. Eine weitere, wichtige Angst war wie erwartet die Sorge vor Medikamentennebenwirkungen (Rang drei, M 2.90). Überraschenderweise war die in anderen Studien als am stärksten beschriebene Angst vor Arztterminen oder Kontrolluntersuchungen nur die siebt häufigste (Frage 2, M 2.63).¹³ Passend zum Durchschnittsalter des Studienkollektivs waren Ängste, welche den Beruf (grün) betreffen, am wenigsten relevant.

3.4 Korrelation zwischen PA-F-KF und MARS-D

Obwohl bei knapp 40 % der Patienten Progredienzangst und bei 25 % Nicht-Adhärenz auftrat, konnte entgegen unseren Erwartungen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Progredienzangst und Nicht-Adhärenz nachgewiesen werden ($p = .98$, $r^{\dagger} = 0.03$).

Auch zwischen einzelnen Items des PA-F-KF und Vorhandensein/Nicht-Vorhandensein von Adhärenz konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der soziodemographischen Daten

Bei unserer Studie handelte es sich um eine Hypothesen-generierende Pilotstudie. Andere Studien mit diesem Design haben häufig ebenso eine verhältnismäßig kleine Studienpopulation.^{30,56}

Der Altersdurchschnitt der 68 Studienteilnehmer lag bei 66 Jahren. Für ein onkologisches Kollektiv mit hauptsächlich KRK-Patienten entsprach dies in etwa dem zu erwartenden Durchschnitt. Sowohl am KRK, als auch am Magenkarzinom erkrankten Männer durchschnittlich mit 71, Frauen mit 75 Jahren.¹ Das mittlere Alter bei Diagnosestellung eines Mammakarzinoms liegt bei Frauen bei 64 Jahren.²⁵ Auch in Studien zur Adhärenz bei Einnahme von Capecitabin zeigten sich vergleichbare Altersdurchschnitte: so fanden Seal et al. ein durchschnittliches Alter von 54¹⁸, Bhattacharya et al. von 64,5³⁰ und Winterhalder et al. von 66 Jahren⁶. In der Studie von Sarkar et al. zu Angststörungen und FOP bei Krebspatienten zeigte sich ein Altersdurchschnitt von 59 Jahren.⁴⁵

Dass knapp 3/4 der Probanden männlich war, überraschte, da das KRK und Magenkarzinom bei Männern zwar etwas häufiger vorkommen, den deutlichen Unterschied aber nicht erklären kann. Außerdem kommt das Mammakarzinom überwiegend bei Frauen vor.¹ Auch in anderen Studien war kein so deutlicher Männerüberschuss zu erkennen.^{6,18,30} Am wahrscheinlichsten erklärt sich dieser Unterschied durch die recht kleine Fallzahl der Pilotstudie und ist durch Zufall begründet.

74 % der Studienteilnehmer waren zum Befragungszeitpunkt verheiratet. Dies entspricht etwa dem erwarteten Prozentsatz. So waren laut statistischem Bundesamt im Jahr 2008 bei den über 60-Jährigen 79 % der Männer und 52 % der Frauen verheiratet.⁵⁷ Bei 72 % männlichen Studienteilnehmern ergäbe dies einen verheirateten Anteil von 71,5 %. Dass in dieser Arbeit der Anteil an verheirateten Probanden mit 74 % leicht höher lag als z.B. in der Studie von Sarkar et al. mit 67 %, erklärt sich daher vermutlich durch den höheren Anteil an Männern in dieser Pilotstudie (72 % vs. 63 %).⁴⁵

34 % aller Probanden gaben als höchsten Schulabschluss einen Hauptschulabschluss an. Dies entspricht den Erhebungen des statistischen Bundesamtes: im Jahr 2010 hatten 37 %

der Deutschen einen Haupt-(Volks-)schulabschluss.⁵⁸ Die restlichen 66 % der Studienteilnehmer gaben an, einen höheren Schulabschluss zu besitzen. Laut statistischem Bundesamt besaßen im Jahr 2010 jedoch nur 55 % einen höheren Schulabschluss, 3,5 % waren noch in schulischer Ausbildung, 4 % ohne Schulabschluss.⁵⁸ Da Volljährigkeit ein notwendiges Kriterium für einen Einschluss in die Studie war, war der Anteil an Probanden in schulischer Ausbildung als sehr gering zu erwarten. Dass keiner der Probanden angab, ohne Schulabschluss zu sein, und dass mehr Probanden mit höherer Schulbildung teilnahmen, als der Normalverteilung entspricht, begründet sich am ehesten durch Zufall aufgrund der kleinen Fallzahl.

4.2 Diskussion der Tumorspezifischen Daten

Das Patientenkollektiv bestand zum Großteil (84 %) aus KRK-Patienten. Da das KRK eine sehr häufige Krebserkrankung ist, war ein hoher Anteil am Kollektiv zu erwarten. Andererseits ist das Mammakarzinom bei Frauen die häufigste Krebserkrankung.¹ Für die Möglichkeit eines Einsatzes von Capecitabin beim Mammakarzinom sind allerdings einige Bedingungen zu erfüllen (s. Abschnitte 1.1.2.2 und 1.2.3). Die Anwendungsmöglichkeiten für Capecitabin beim KRK sind dagegen deutlich breiter.³ Dies könnte begründen, dass auch Winterhalder et al. in einer Studie über die *Compliance* bei Einnahme von Capecitabin ein Patientenkollektiv mit nur 19 % Brustkrebspatienten, aber 67 % KRK-Patienten untersuchten.⁶ Auch in der Studie von Zahrina et al. nahm der Anteil der Brustkrebspatienten nur 35 % ein.⁵⁶ Der noch höhere Anteil an KRK-Patienten in dieser Arbeit könnte zufällig bedingt sein oder u.a. auch dadurch erklärt werden, dass an der Universität Würzburg ein Zentrum für Darmkrebs etabliert ist.⁵⁹ Dass ein Proband Xeloda® aufgrund eines Pankreaskarzinoms erhielt, liegt außerhalb der beschriebenen Anwendungsindikationen. Dass das Medikament trotzdem zum Einsatz kam, könnte aber dadurch begründet sein, dass einerseits 5-FU eine wichtige Säule in der Therapie dieser Krebserkrankung darstellt, das Pankreaskarzinom eine sehr schlechte Prognose hat und Capecitabin *off-label* eingesetzt wurde. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass eine aktuelle, randomisierte Phase-3 Studie von Neoptolemos et al. mit 730 Patienten zeigte, dass die Kombinationstherapie von Capecitabin und Gemcitabin das Gesamtüberleben im Vergleich zur sonst häufig angewandten Gemcitabin Monotherapie verlängert (28 vs.

25.5 Monate).⁶⁰ Die Studie empfiehlt die Kombinationstherapie deshalb als neue Standardtherapie für Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom.

Capecitabin wird bei fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt.³ Dazu passt, dass 2/3 der Patienten an einem T3- oder T4-Stadium Tumor litten und nur bei 29 % der Patienten ein N0 Stadium nachgewiesen werden konnte. Eine wichtige Anwendungsindikation von Capecitabin ist das KRK im UICC Stadium III, also das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Da Lymphknotenmetastasen auch schon bei geringer Tumorgöße vorkommen können, verwundert es nicht, dass 28 % der Probanden nur ein T1- oder T2-Tumorstadium hatten. Capecitabin wird zwar auch viel bei metastasierten Karzinomen eingesetzt, man erwartet allerdings, dass diese häufiger z.B. aufgrund von Komplikationen stationär behandelt werden müssen. Ein Ausschlusskriterium für diese Pilotstudie war aber die Notwendigkeit einer Behandlung im Krankenhaus. Dies könnte erklären, warum bei 71 % der untersuchten Patienten keine Fernmetastasen vorlagen. Andererseits untersuchten auch Zahrina et al. ambulante Patienten, die Capecitabin einnahmen, und hatten ein Patientenkollektiv mit 74,3 % im Stadium IV.⁵⁶

4.3 Diskussion Adhärenz

Für den möglichen Einsatz oraler Darreichungsformen von Chemotherapeutika wie Capecitabin ist eine hohe Adhärenz notwendig. Unzureichende Adhärenz kann gravierende Auswirkungen wie Wirkungsverringerung oder Toxizitätserhöhung haben.^{4,5} Die ermittelte Einnahmetreue für orale Chemotherapeutika lag in Studien zwischen unter 20 % und 100 %.^{4,11} Diese deutlichen Unterschiede kommen u.a. durch verschiedene Definitionen für (Nicht-)Adhärenz zustande. Durch den in dieser Arbeit verwendeten Fragebogen MARS-D wird verändertes Einnahmeverhalten sehr genau erfasst. Schon kleine Abweichungen werden detektiert und ein unter dem maximal erreichbaren Summenwert (25) liegender Gesamtwert (< 25) bereits als nicht adhärent eingestuft. Dies ermöglicht für den Patienten möglicherweise schädliches - da von Empfehlungen abweichendes - Verhalten präzise zu erkennen.

In dieser Pilotstudie erreichten 25 % der Befragten im MARS-D einen Summenwert von kleiner als 25, waren also als nicht adhärent einzustufen. Auffällig war, dass sich die Probanden subjektiv deutlich adhärenter einschätzten: in der VAS erreichten die Studienteilnehmer durchschnittlich einen Wert von 97,72, schätzten ihre Einnahmetreue

also insgesamt sehr hoch ein. Auch z.B. Noens et al. zeigten einen deutlichen Unterschied zwischen subjektiv wahrgenommener und objektiv bestimmter Adhärenz.⁶¹ In unserer Studie zeigte sich die Differenz ebenfalls deutlich. Allerdings untersuchte die VAS das Einnahmeverhalten der letzten vier Wochen, der MARS-D Fragebogen die Adhärenz des gesamten Einnahmezeitraums. Kleinere Abweichungen sind dadurch möglicherweise erklärbar, es erscheint allerdings unwahrscheinlich, dass sich solche gravierenden Unterschiede lediglich durch einen unterschiedlich großen Untersuchungszeitraum ergeben. Auch ist es abhängig von vielen Faktoren wie Art und Schwere der Krebserkrankung und eingenommenem Medikament, ob kleine Abweichungen wie eine einzelne vergessene Einnahme im gesamten Untersuchungszeitraum bereits schwerwiegende Auswirkungen haben und daher als Nicht-Adhärenz eingestuft werden sollten. Wichtig ist es zudem zu beachten, dass die Erkrankten selbst meist nicht ausreichend einschätzen können, ob die durch sie vorgenommene Veränderung des Einnahmeregimes Relevanz hat. Nicht zuletzt daher erscheint es sinnvoll, auch kleine Veränderungen der Adhärenz zu erfassen und zunächst kritisch zu hinterfragen, um die Bedeutung im weiteren Verlauf nach genauerer Untersuchung einzustufen.⁵

Es gibt verschiedene Erklärungsmöglichkeiten, warum die Patienten dieser Pilotstudie ihre Adhärenz subjektiv deutlich besser einschätzten als sich objektiv bestätigen ließ. Denkbar ist, dass kleine Veränderungen wie eine Dosisveränderung oder eine einzelne vergessene Tablette dem Patienten selbst nicht wesentlich vorkam und er selbst daher das Gefühl hatte, dass er die Medikamente (fast) immer nach Verordnung eingenommen hatte. Außerdem fragt die VAS unverschlüsselt nach der Adhärenz, MARS-D ist dagegen in nicht-beurteilender Weise formuliert und versucht dadurch die Beantwortung nach sozialer Erwünschtheit zu vermeiden. Sich beobachtet fühlende Patienten zeigen nicht ihr normales Verhalten. Es ist daher gut vorstellbar, dass sich dieser sog. Hawthorne-Effekt durch das größere Bewusstsein der Beobachtung stärker bei der Beantwortung des VAS bemerkbar gemacht hat als beim Ausfüllen des MARS-D und die Ergebnisse der VAS die Adhärenz überschätzen. Der Hawthorne-Effekt macht somit die objektive Untersuchung der Adhärenz schwieriger. Man könnte allerdings auch versuchen, den Effekt positiv zu nutzen: da sich beobachtet fühlende Patienten nicht ihr normales Verhalten zeigen, könnte man durch regelmäßiges, konkretes und somit den Patienten bewusstem Erfragen der Adhärenz versuchen, diese zu steigern.^{5,30,32}

Auch Ruddy et al. beschreiben die Anwendung von Fragebögen oder Tagebüchern als Möglichkeit, die Adhärenz zu optimieren.⁴ In dieser Pilotstudie zeigte sich entgegen der Erwartungen allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen Führen eines Medikamentenplans/-tagebuchs und besserer Adhärenz. Es ist unklar, warum sich in diesem Fall der Hawthorne-Effekt nicht signifikant auswirkte. Möglicherweise fühlten sich die Patienten bereits durch die Teilnahme an der Studie und dem Ausfüllen der einzelnen Fragebögen stark beobachtet. Es ist auch vorstellbar, dass die relativ kleine Probandenzahl die Unterschiede nicht deutlich zeigt. So konnte in dieser Arbeit ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten, soziodemographischen Charakteristika und Adhärenz gefunden werden. Andere Autoren wie Verbrugge et al. oder Ruddy et al. fanden dagegen einen Zusammenhang zwischen hohem/jungen Alter, weiblichen Geschlecht, niedriger Schulbildung und schlechterer Adhärenz.^{4,5}

In dieser Pilotstudie wirkte es sich nicht signifikant auf die Adhärenz aus, ob die Patienten einen festen Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme einhielten oder nicht. Es ließ sich allerdings ein Trend zwischen festen Einnahmezeitpunkten und besserer Adhärenz verzeichnen (MARS-D 24,44 vs. 22,33, s. Tabelle 4). Außerdem gaben lediglich sechs Befragte an, keinen festen Einnahmezeitpunkt einzuhalten.

Das einzige von uns untersuchte tumor-/therapiespezifische Charakteristikum, welches signifikant mit höherer Adhärenz korrelierte, war das Fehlen von Lymphknotenmetastasen. Andere Autoren beschreiben passend dazu einen Lymphknotenbefall als negativen Einflussfaktor auf Adhärenz.^{5,11} Es ist vorstellbar, dass ein niedrigeres Krankheitsstadium durch eine bessere Prognose zu höherer Einnahmetreue führt. Allerdings wirkte sich in unserer Studie das (Nicht-)Vorhandensein von Fernmetastasen nicht signifikant auf die Adhärenz aus.

Zwischen dem Vorhandensein der untersuchten Nebenwirkungen und der Adhärenz konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Dies überraschte, da man sich gut vorstellen kann, dass unangenehme und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Erschöpfung oder das durch Capecitabin häufig hervorgerufene Hand-Fuß-Syndrom zu schlechterer Adhärenz führt. So wurde durch andere Autoren durchaus ein Zusammenhang zwischen Auftreten von Nebenwirkungen und schlechterer Adhärenz beschrieben.^{4,5,31} In dieser Arbeit ließ sich diese Korrelation nicht zeigen.

Vergessen oder versehentliches Einnehmen von zu hohen Dosen werden in der Literatur als die häufigsten Patienten-bezogenen Faktoren für unbeabsichtigte Nicht-Adhärenz beschrieben.⁵ Auch die *Single-Item* Analyse des MARS-D dieser Untersuchung zeigte, dass Vergessen der Medikamenteneinnahme der häufigste Grund für schlechtere Adhärenz war. Dies entspricht den Ergebnissen von Bhattacharya et al.³⁰ Auch Noens et al. beschrieben, dass die häufigsten Gründe für schlechtere Adhärenz nicht bewusst sind, sondern Patienten am häufigsten gelegentlich die Medikamenteneinnahme vergessen oder mit Verzögerung einnehmen.⁶¹ Obwohl die Ergebnisse der einzelnen Items des MARS-D in dieser Arbeit sich nicht sehr stark unterschieden, kann dieser Trend durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden. Einnahmen höherer Medikamentendosen erfragte der MARS-D nicht konkret. In Item 2 („Ich verändere die Dosis“) ist diese Art von Nicht-Adhärenz aber mit erfasst. Trotzdem sollten zukünftige Studien diese Form der schlechten Adhärenz konkreter detektieren, da gerade bei Krebspatienten durch die Hoffnung auf verbesserte Wirksamkeit diese Veränderung der Medikamenteneinnahme eine wesentliche Rolle zu spielen scheint.^{4,5}

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch in dieser Studie die Adhärenz objektiv erfasst deutlich geringer war als subjektiv von den Patienten wahrgenommen. Allerdings ist zu beachten, dass die Erfassung der Adhärenz mittels Fragebögen (z.B. MARS-D) nur als begrenzt objektiv anzusehen ist. Dennoch bringt die Bestimmung mittels Fragebögen viele Vorteile wie Kostengünstigkeit, einfache Durchführbarkeit und Möglichkeit der Erfragung von Details mit sich. Sogar zunächst als Nachteile eingeschätzte Auswirkungen wie der Hawthorne-Effekt könnten positiv genutzt werden. In zukünftigen Studien sollte noch ausführlicher auf detaillierte Formen von und Gründe für schlechte Adhärenz eingegangen werden. Außerdem kann die Adhärenz vermutlich bereits dadurch erheblich verbessert werden, dass Patienten dabei unterstützt werden, Medikamenteneinnahmen weniger häufig zu vergessen.

4.4 Diskussion Progredienzanst

Progredienzanst ist die von Krebspatienten am häufigsten geäußerte Angst. 1/3 aller Patienten fühlen sich durch sie stark oder sehr stark belastet.¹³ In einer großen Studie von Fisher et al. zeigten sich sogar 50 % der Patienten durch sie betroffen.³⁶ In unserer Hypothesen-generierenden Studie erreichten 38 % der Probanden im PA-F-KF

mindestens einen Summenwert von 34. Somit war nach den festgelegten Diagnosekriterien bei 26 Patienten eine dysfunktionale Ausprägung der FOP vorhanden. Da dieses Ausmaß der FOP nicht mehr dazu führt, Maßnahmen zur Vorsorge und Selbstfürsorge zu treffen wie einen gesünderen Lebensstil zu führen, Arzttermine besser einzuhalten oder bei der Medikamenteneinnahme adhärent zu sein, die Ängste also positiv nutzen zu können, lag bei diesen 26 Studienteilnehmern eine belastende Form der FOP vor. Dies bedarf weiterer Untersuchung - und falls dies durch den jeweiligen Patienten erwünscht - auch entsprechender Therapie.^{13,38}

Höhere Schulbildung war in dieser Arbeit signifikant mit einem höheren PA-F-KF *Score* assoziiert. In der Literatur lassen sich unterschiedliche Angaben finden, ob ein hoher/niedriger Schulabschluss einen Risikofaktor für ein erhöhtes Auftreten von FOP darstellt. Es ist vorstellbar, dass ein höherer Bildungsgrad durch (vermeintlich) größeres Wissen über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Therapie und Erkrankung selbst zu einem höheren Angstlevel führt, und Menschen mit einem niedrigeren Bildungsgrad mehr auf die Angaben ihres behandelnden Arztes vertrauen. Dem widerspricht allerdings, dass ein niedrigeres Bildungsniveau mit niedrigerem Einkommen assoziiert ist und finanzielle Schwierigkeiten wiederum mit höherer FOP-Wahrscheinlichkeit. Dieser Zusammenhang ist in Deutschland vermutlich durch das Krankenversicherungssystem deutlich geringer ausgeprägt als in anderen Ländern. Insgesamt lässt sich nicht abschließend erklären, warum in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang – allerdings mit niedriger Effektstärke - zwischen höherer Schulbildung und höheren PA-F-KF *Scores* bestand.⁴¹

Zwischen den übrigen untersuchten, soziodemographischen Charakteristika und den erreichten PA-F-KF *Scores* konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Dies überrascht, da in anderen Studien z.B. jüngeres Alter oder weibliches Geschlecht deutliche Risikofaktoren für das Auftreten von FOP darstellten. Allerdings wurde in diesen Studien auch die Vermutung aufgestellt, dass das jüngere Alter mit der Notwendigkeit der Fürsorge für kleine Kinder und Sorgen um die finanzielle Zukunft assoziiert war. Diese Ängste hatten in der untersuchten Studienpopulation vermutlich insgesamt aufgrund des hohen Durchschnittsalters von 66 Jahren keine großen Auswirkungen.^{40,41,47} Es fiel weiterhin auf, dass 18 der 26 Patienten mit dysfunktionaler

FOP männlich waren, das weibliche Geschlecht also in dieser Studie kein Risikofaktor zu sein schien. Allerdings enthielt die untersuchte Studienpopulation auch mit 72 % Männern einen deutlich höheren Männeranteil als andere Studien.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Therapiecharakteristika, Tumorcharakteristika und FOP-Level festgestellt werden. So machten z.B. weder die Tumorausbreitung noch die Therapieindikation (adjuvant/palliativ) einen signifikanten Unterschied aus. Dies überrascht, da der Verdacht nahe liegt, dass weiter fortgeschrittene Stadien mit größeren Ängsten vergesellschaftet sein könnten. Allerdings haben auch bereits (große) vorangegangene Studien nur z. T. diese Vermutung bestätigt. In anderen Studien wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Wahrscheinlichkeit des FOP-Auftretens beschrieben. Des Weiteren hatte die Zeit seit Therapiebeginn in dieser Studie im Gegensatz zu vorherigen Studien keinen signifikanten Einfluss auf die Belastung mit FOP. Der Grund dafür ist unklar, möglicherweise war die Studienpopulation zu klein, um einen signifikanten Zusammenhang darzustellen.^{41,47}

Überraschend und interessant war das Ergebnis der *Single-Item* Analyse des PA-F-KF Fragebogens. Die Entwickler des Fragebogens Herschbach et al. beschreiben, dass Krebspatienten sich am häufigsten durch Nervosität vor Arztterminen und Kontrolluntersuchungen belastet fühlen. In dieser Untersuchung waren diese Form der Ängste dagegen nur die am siebt-häufigsten genannten (Item 2, M 2,63, s. Abbildung 3). Der Unterschied könnte sich dadurch erklären, dass von allen Probanden dieser Studie Capecitabin eingenommen wurde. Durch die Einnahme von oralen Chemotherapeutika ist weniger häufig eine Therapie im Krankenhaus oder anderen medizinischen Einrichtungen notwendig. Auch wird die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen wie Dislokationen, Thrombosen oder Infektionen von Portsystemen oder Pumpen verringert, da weniger i.v. verabreichte Chemotherapeutika notwendig sind. Es ist daher gut vorstellbar, dass Arztbesuche den Patienten aufgrund der mit der Einnahme von oralen Chemotherapeutika verbundenen Vorteile bzw. insbesondere durch die Verringerung der mit i.v. verabreichten Medikamenten verknüpften Nachteile weniger Angst einflößend erscheinen. Die Einnahme von oralen Medikamenten wie Capecitabin könnte also ein positiver Einflussfaktor auf die dysfunktionale FOP sein.^{7,13}

Dass der Bereich Beruf in der *Single-Item* Analyse am wenigsten von Ängsten betroffen war, erstaunt nicht, da bei einem Altersdurchschnitt von 66 Jahren der Großteil der Probanden vermutlich zum Zeitpunkt der Befragung nicht mehr berufstätig war.

Die größte Sorge der Studienteilnehmer waren mögliche Auswirkungen auf die Familie, wenn der Befragten/dem Befragten etwas passieren sollte (Item 11, s. Abbildung 3). In vorangegangenen Studien wurde vermutet, dass jüngeres Alter mit höheren FOP-Werten assoziiert ist, da dieses mit der Notwendigkeit der Fürsorge für kleine Kinder und Sorgen um die finanzielle Zukunft verbunden ist.^{40,41,47} Aufgrund des Altersdurchschnitts der Studienpopulation erscheint dies nicht als Grund für die Sorgen über die Familie plausibel. Andererseits sind im Alter z.B. durch die nicht mehr vorhandene Berufstätigkeit andere Lebensbereiche weniger wichtig, die Familie macht einen größeren Anteil aus. 3/4 der Probanden gaben zudem an verheiratet zu sein. Die Bedeutung der Familie spiegelt sich weiterhin darin wider, dass Item 6 („Die Frage, ob meine Kinder meine Krankheit auch bekommen könnte, beunruhigt mich.“) ebenfalls zu den häufigsten Sorgen der Probanden gehörte. Eine somatische Ursache hierfür erscheint unwahrscheinlich, da uns keine vererblichen Tumorformen wie das hereditäre nichtpolypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) unter den Studienteilnehmern bekannt waren. Insgesamt zeigte sich in der *Single-Item* Analyse des PA-F-KF deutlich, dass der Bereich Familie am stärksten von den Ängsten/Sorgen der Probanden betroffen war. Studien wie z.B. von Simonelli et al. haben gezeigt, dass das Gefühl sich von wichtigen Personen verstanden zu fühlen, dabei helfen kann, mit der FOP umzugehen.⁴¹ „Sich alleine fühlen“ scheint dagegen die Auftretenswahrscheinlichkeit/Schwere von FOP zu erhöhen.⁴⁶ Insgesamt scheint das alleinige Vorhandensein einer Familie aber nicht auszureichen, um eine dysfunktionale FOP zu verhindern oder zumindest zu verbessern. Sie kann sogar als Belastung empfunden werden, falls sie nicht als verständnisvoll und unterstützend wahrgenommen wird. Außerdem ist es möglich, dass Angehörige und Freunde sogar noch stärker an FOP leiden, als die Erkrankten selbst. Dies sollte in zukünftige Untersuchungen mit einbezogen werden, da Ängste in der Umgebung sich vermutlich negativ auf die Erkrankten und die Auftretenswahrscheinlichkeit/Schwere von FOP auswirken können.^{46,62,63}

Item 7 (im Alltag auf fremde Hilfe angewiesen zu sein) belegte bei Herschbach et al. nur einen mittleren Rang.¹³ Bei dem hier untersuchten Studienkollektiv war es die zweitwichtigste Sorge. Erklären lässt sich dies vermutlich durch den recht hohen Altersdurchschnitt der Studienpopulation. Auch ist dies gut vereinbar damit, dass sich die Studienteilnehmer viele Sorgen um nahe stehende Personen wie z.B. Familie machten. Insgesamt spielten die Auswirkungen auf das Umfeld eine große Rolle für die untersuchten Probanden.

Das am dritthäufigsten genannte Item der *Single-Item* Analyse des PA-F-KF Fragebogens war die Sorge, dass die eingenommenen Medikamente dem Körper schaden könnten (Item 10). Dies spiegelt sich auch deutlich in den z.T. sehr starken Zusammenhängen zwischen Auftreten von Nebenwirkungen und dem Vorhandensein von FOP wider (s. Tabelle 5). Starke signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen dem Auftreten von Diarrhoen, Übelkeit und Erschöpfung und der Belastung durch FOP. Zwischen einer der häufigsten Nebenwirkungen von Capecitabin, dem Hand-Fuß-Syndrom, und FOP bestand allerdings kein signifikanter Zusammenhang. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass das Hand-Fuß-Syndrom eine sehr häufige und typische Nebenwirkung dieses oralen Chemotherapeutikums ist und die einnehmenden Patienten daher gut über das mögliche Auftreten und Behandlungsoptionen wie lokales Kühlen oder Auftragen von Fettcremes aufgeklärt werden. Weiterhin könnte man sogar vermuten, dass das Hand-Fuß-Syndrom von den Patienten als Zeichen für die Wirksamkeit von Capecitabin wahrgenommen wird, vergleichbar mit Patienten, welche nach Stammzelltransplantationen eine *Graft-versus-Host* Reaktion als Anzeichen für die Wirkung empfinden können. Gastrointestinale Nebenwirkungen und Fatigue sind dagegen deutlich unspezifischer, z. T. schlecht behandelbar und nicht eindeutig auf die Gabe/Wirkung des Chemotherapeutikums zurückzuführen. Der stärkere Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Nebenwirkungen und der Belastung durch FOP ist daher gut verständlich. Behandelnde Personen könnten somit durch die bessere Aufklärung über zu erwartende Nebenwirkungen und ausführliche Besprechung möglicher Behandlungsmaßnahmen vermutlich die Ausprägung von dysfunktionaler FOP verringern.^{64,65}

Auffällig bei der Auswertung dieser Untersuchung war, dass obwohl 38 % der Patienten durch dysfunktionale FOP belastet waren, also von einer Behandlung der FOP profitieren

könnten, nur ein geringer Teil angab, in psychosomatischer Therapie zu sein. Drei Patienten erhielten Psychotherapie, vier Psychopharmaka. Lediglich ein Patient gab an, sowohl psychotherapeutische Unterstützung, als auch Psychopharmaka zu erhalten. Eine Kombinationsbehandlung wäre bei im ICD-10 enthaltenen psychischen Erkrankungen wie Depressionen die Therapie der Wahl. Ob Patienten mit FOP auch von einer Kombination von Psychopharmaka und Psychotherapie profitieren können, ist in zukünftigen Studien noch zu klären. Vielversprechend scheint auch eine von Herschbach et al. entwickelte, spezielle Progredienzangst-Therapie (PaThe, s. Kapitel 1.4.2) zu sein. Diese versucht aus dysfunktionaler Progredienzangst wieder eine funktionale Progredienzangst herzustellen, indem sie die Angst als Signal und Handlungsmotivation zur Selbstfürsorge nutzt.^{38,49,66}

Insgesamt zeigt sich deutlich die Diskrepanz zwischen der Anzahl psychisch belasteter Patienten und Patienten in psychosomatischer/psychiatrischer Behandlung. Dies könnte daran liegen, dass ein Großteil der durch FOP beeinträchtigten Patienten männlich war. Es ist bekannt, dass Männer seltener die angebotenen Unterstützungsmöglichkeiten bei Krebserkrankungen in Anspruch nehmen.^{67,68} Andererseits waren alle Probanden, welche angaben, Psychotherapie oder Psychopharmaka zu erhalten, männlich. Es ist daher zwar möglich, dass Patienten angebotene Unterstützung abgelehnt haben, es erscheint allerdings deutlich wahrscheinlicher, dass das Ausmaß und die Bedeutung von FOP bei betreuenden Personen noch nicht ausreichend erkannt ist und betroffene Patienten daher nicht genügend identifiziert und betreut wurden. Eine weitere mögliche Ursache ist, dass das Konzept FOP und die Wichtigkeit noch recht unbekannt ist. Dies spiegelt sich u.a. darin wider, dass FOP noch nicht in Klassifikationen wie dem ICD-10 enthalten ist. Weiterhin gibt es zum aktuellen Zeitpunkt international weder eine einheitliche Definition, noch einen klar festgelegten *Cut-Off* Wert zwischen funktionaler und dysfunktionaler Progredienzangst. Bei der Wahl des *Cut-Off* Werts orientierte sich diese Arbeit an großen vorangegangenen Studien.⁴³⁻⁴⁵ Dennoch sind auch die Ergebnisse dieser Studie nur eingeschränkt oder nur mit genauer Beachtung der Definition und des *Cut-Off* Werts auf andere Studiensettings übertragbar. Die Häufigkeit und Bedeutung der FOP für die Betroffenen und die Wichtigkeit der Identifikation und Behandlung zeigte sich allerdings wie auch in vorangegangenen Studien erneut in dieser Pilotstudie. Möglicherweise wurden in dieser Untersuchung die Defizite der psychosomatischen

Diskussion

Screenings- und Behandlungsverfahren der FOP sogar unterschätzt, da lediglich untersucht wurde, ob Patienten sich in psychotherapeutischer und/oder psychopharmakologischer Behandlung befanden und nicht ob FOP ursächlich dafür war. Nicht zuletzt daher sollte zeitnah eine international gültige Definition mit klarem *Cut-Off* Wert für die dysfunktionale FOP festgelegt werden, um diese von den (an Krebs) Erkrankten so häufig geäußerte und beeinträchtigende Angst noch besser erkennen und - wenn nötig und durch den Patienten gewünscht - behandeln zu können.

Entgegen den Erwartungen konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von FOP und schlechter Adhärenz ermittelt werden. Dies überrascht, da die jeweilige Häufigkeit und Bedeutung von Nicht-Adhärenz und dysfunktionaler FOP durch diese Arbeit deutlich gezeigt werden konnte. Weiterhin wurde von anderen Autoren beschrieben, dass funktionale Progredienzangst u.a. dazu führen kann, dass die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme steigt. Außerdem ist bekannt, dass psychische Probleme Auswirkungen auf die Adhärenz haben können. Der Grund dafür, dass in dieser Untersuchung trotzdem keine Korrelation gefunden werden konnte, ist unklar. Möglicherweise war die untersuchte Probandenzahl nicht groß genug. Eventuell ist für einen möglichen Zusammenhang mit FOP auch der Grund für die Nicht-Adhärenz entscheidend. Es ist vorstellbar, dass FOP eher beabsichtigte Formen der Nicht-Adhärenz beeinflusst und wenige Auswirkungen auf unbewusste Ausprägungen wie Vergessen von Medikamenteneinnahmen hat. Es erscheint daher wichtig, in Zukunft nicht nur weitere Untersuchungen zu Adhärenz und FOP durchzuführen, sondern auch (in größer angelegten Studien) mögliche Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Erscheinungsformen zu untersuchen.^{4,5,13}

5 Fazit

Krebserkrankungen stellen nach wie vor eine lebensverändernde und potentiell letale Diagnose dar. Erfreulicherweise ergeben sich immer mehr vielversprechende Therapiemöglichkeiten. Auch orale Zytostatika nehmen einen immer größeren Stellenwert ein. Heutzutage werden bereits ein Viertel aller zytostatischen Therapien oral verabreicht.⁴⁻⁶ Ein vielversprechendes, orales Zytostatikum ist Capecitabin. Es hat einen wichtigen Stellenwert bei der Therapie verschiedener Tumorerkrankungen wie z.B. beim KRK. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft noch mehr Anwendungsindikationen von Capecitabin hinzukommen werden, da es ein orales Prodrug vom vielfältig eingesetzten 5-FU darstellt.³

Durch den Einsatz von oralen Chemotherapeutika ergeben sich viele Vorteile. Daher werden orale Darreichungsformen von 54-89 % aller Tumorpatienten bevorzugt.^{5,7} Grundlegende Voraussetzung für den Einsatz der Tablettenform ist allerdings eine äquivalente Wirksamkeit. Diese hängt entscheidend von ausreichender Adhärenz der Patienten ab. Bei der Einnahme von Capecitabin bei Krebserkrankungen haben sich in vorherigen Studien zwar im Gegensatz zu vielen anderen chronischen Erkrankungen z.T. gute Adhärenzraten gezeigt⁶, z.T. wird dennoch eine schlechtere Adhärenz bei der Einnahme von Capecitabin als bei vergleichbaren i.v. Regimen beschrieben.¹⁸

In dieser Arbeit konnte bei der Auswertung des MARS-D gezeigt werden, dass 25 % der Studienteilnehmer nicht ausreichend adhären waren. Häufigster Grund für Nicht-Adhärenz war das Vergessen der Medikamenteneinnahme (Item 1). Bereits durch andere Studien wurde Vergessen als häufiger Grund für Nicht-Adhärenz beschrieben.⁵ Ein weiteres, wichtiges Ergebnis dieser Arbeit war, dass die Probanden ihre Adhärenz subjektiv deutlich höher einschätzten (M im VAS 97,72) als sich bei der Auswertung des MARS-D bestätigen ließ. Zukünftige Studien sollten daher neben der Adhärenz im Allgemeinen auch Unterschiede zwischen subjektiver und objektiver Adhärenz betrachten. Besondere Beachtung sollten mögliche Erklärungsmöglichkeiten für die Diskrepanz zwischen subjektiver Wahrnehmung und objektiver Einnahmetreue finden. Außerdem sollten zur Steigerung der Adhärenz Hilfestellungen zur Verminderung von

Fazit

vergessenen Medikamenteneinnahmen erarbeitet werden. Weiterhin könnte der Hawthorne-Effekt durch geschickten Einsatz positiv genutzt werden.

Auch die Erkennung und Behandlung psychischer Beeinträchtigungen und Erkrankungen ist bei der Betreuung von Krebspatienten entscheidend. So weisen 30-40 % aller Tumorpatienten innerhalb von zwölf Erkrankungsmonaten eine behandlungsbedürftige, komorbide psychische Störung auf.¹² FOP ist die am häufigsten geäußerte Angst von Krebspatienten.¹³ Auch in dieser Arbeit konnte die Bedeutung von FOP deutlich gezeigt werden: bei 38 % der Probanden konnte eine dysfunktionale Form der FOP nachgewiesen werden, wobei der Großteil der Betroffenen überraschenderweise männlich war. Insgesamt waren auch alle Probanden, welche angaben, Psychotherapie oder Psychopharmaka zu erhalten, männlich. Psychosomatische/psychiatrische Hilfe erhielten allerdings nur vier Studienteilnehmer. Dies zeigt deutlich, dass das Ausmaß und die Bedeutung von FOP bei betreuenden Personen noch nicht ausreichend erkannt und betroffene Patienten nicht genügend identifiziert und - falls durch den Patienten gewünscht - angemessen behandelt werden.

Entgegen den Erwartungen konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von FOP und schlechter Adhärenz ermittelt werden. Möglicherweise ist dies dadurch bedingt, dass FOP eher beabsichtigte Formen der Nicht-Adhärenz beeinflusst und wenige Auswirkungen auf unbewusste Ausprägungen wie Vergessen von Medikamenteneinnahmen hat. Zukünftige Studien sollten mögliche Zusammenhänge genauer untersuchen.

Weitere, wichtige Ergebnisse dieser Arbeit ergab die *Single-Item* Analyse des PA-F-KF. Im Gegensatz zu vorherigen Studien zeigten sich in dieser Pilotstudie deutlich Ängste im Vordergrund stehend, welche den Bereich Familie betrafen. Das Gefühl, sich von wichtigen Personen verstanden zu fühlen, kann zwar dabei helfen mit FOP umzugehen, Familie kann allerdings auch als Belastung empfunden werden, falls sie nicht als verständnisvoll und unterstützend wahrgenommen wird. In zukünftigen Studien sollte daher auch einbezogen werden, ob die von Angehörigen erfahrene Unterstützung als Rückhalt oder Belastung empfunden wird.^{13,46,63}

Fazit

Wichtig ist außerdem der Zusammenhang zwischen dysfunktionaler FOP und Medikamentennebenwirkungen. Es konnten zwar starke signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Diarrhoen, Übelkeit und Erschöpfung und der Belastung durch FOP gezeigt werden. Zwischen der häufigsten Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom und FOP bestand allerdings kein signifikanter Zusammenhang. Dies könnte u.a. dadurch bedingt sein, dass Patienten sehr gut über das mögliche Auftreten und Behandlungsoptionen aufgeklärt werden. In Zukunft sollte daher viel Wert auf ausreichende Aufklärung der Patienten über Erkennung und Behandlung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen gelegt werden. Möglicherweise könnten so auch andere Nebenwirkungen positiv genutzt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Identifikation und Verringerung von Nicht-Adhärenz und dysfunktionaler FOP auch für zukünftige Studien und Behandler von Krebspatienten entscheidend sein sollte. Durch die kontinuierliche Verbesserung von Screening und Unterstützungsangeboten kann erheblich dazu beigetragen werden, dass moderne Therapiemöglichkeiten besser ausgeschöpft werden können und Krebspatienten sich trotz der einschneidenden Diagnose so wenig wie möglich belastet fühlen.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, et al. Krebs in Deutschland 2009/2010 [Database online]. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. 10.08.2016.
2. Barth J. Orale Tumorthapeutika: Nebenwirkungen nicht unterschätzen. *Pharmazeutische Zeitung online*. 2011;2011(45). <http://www.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=39939>. 07.08.2016.
3. Agency EM. Xeloda: EPAR - Product Information [Database online]. European Medicines Agency; 2008. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000316/human_med_001157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 11.11.2014.
4. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2009;59(1):56-66. doi: 10.3322/caac.20004.
5. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):610-621. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.12.014.
6. Winterhalder R, Hoesli P, Delmore G, et al. Self-Reported Compliance with Capecitabine: Findings from a Prospective Cohort Analysis. *Oncology*. 2011;80(1-2):29-33. <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000328317>. 14.08.2016.
7. Stoffwechselkrankheiten DGfV-u. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 2.0 [Database online]. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Deutsche Krebshilfe e.V.; 2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2017-12_1.pdf. 22.05.2018.
8. Zurborn KH. Antineoplastische Therapie. In: Frölich JC, Kirch W, eds. *Praktische Arzneitherapie*. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2003: 567-568.
9. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin JP, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *European Journal of Cancer Care*. 2011;20(4):520-527. doi: 10.1111/j.1365-2354.2010.01212.x.
10. Markman M. Optimizing the Use of Oral Anti-Neoplastic Drug Therapy. *Oncology*. 2013;84(2):65-66. <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000342089>. 09.08.2017.
11. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9):652-661. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983753>. 01.08.2017.
12. Reuter K, Joachim W. Behandlung psychischer Belastungen und Störungen bei Tumorerkrankungen. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, eds. *Psychische*

- Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2007: 125-138.
13. Waadt S, Duran G, Berg P, Herschbach P. *Progredienzangst: Manual zur Behandlung von Zukunftsängsten bei chronisch Kranken*. 1st ed. Stuttgart: Schattauer; 2011.
 14. Aktories K, Unger C, Freiburg I-B. Mittel zur Behandlung von Tumoren - Tumorchemotherapie. In: Forth W HD, Rummel W, ed. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9th ed. München: Urban & Fischer; 2005: 921-960.
 15. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Wirkstoffgruppen ohne Organbezug: 24 Maligne Neoplasien, Zytostatika. *Pharmakologie und Toxikologie*. 17th ed. Stuttgart: Thieme; 2010: 455-474.
 16. Herdegen T. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
 17. Dimpfl T. Die orale Chemotherapie als Behandlungsalternative: Information für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [Database online]. Kassel: Interdisziplinäres Brustzentrum im Klinikum Kassel; <http://www.oncosite.de/download/broschueren>. 20.11.15.
 18. Seal BS, Anderson S, Shermock KM. Factors Associated with Adherence Rates for Oral and Intravenous Anticancer Therapy in Commercially Insured Patients with Metastatic Colon Cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(3):227-235. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.3.227.
 19. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G. Kolonkarzinom. www.onkopedia.com. 2017; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html>. 01.09.2017.
 20. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(6):428-455. doi: 10.3322/caac.21286.
 21. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Gerd Herold; 2012.
 22. Hiddemann W, Bartram C. *Die Onkologie*. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2010.
 23. Hofheinz R-D, Wörmann B-J, Arnold D, Borner M. Rektumkarzinom. www.onkopedia.com. 2017; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@view/html/index.html>. 03.09.2017.
 24. Möhler M, Al-Batran S-E, Andus T, et al. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs: Langversion [Database online]. Leitlinienprogramm der Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-009OL.html>. 11.08.2016.
 25. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T. Mammakarzinom der Frau. www.onkopedia.com. 2017; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. 28.08.2017.
 26. Geburtshilfe DKeVDGfGu. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [Database online]. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF Deutsche Krebsgesellschaft

- e.V. Deutsche Krebshilfe e.V.; 2012.
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>. 09.07.2017.
27. Organization WH. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Database online]. Genf: World Health Organization; 2003.
http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
 09.05.2015.
 28. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
 29. Sadahiro S, Ohki S, Yamaguchi S, et al. Feasibility of a novel weekday-on/weekend-off oral UFT schedule as postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. UFT Compliance Study Group, Kanagawa, Japan. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46(3):180-184.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11021734>. 04.09.2016.
 30. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(3):333-342. doi: 10.1177/1078155211436022.
 31. Cheung WY. Difficult to swallow: issues affecting optimal adherence to oral anticancer agents. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:265-270. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.265.
 32. Mahler C, Hermann K, Horne R, et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(3):574-579. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01169.x.
 33. Deister A. Angst- und Panikstörungen. In: Möller H-J, Laux G, Deister A, eds. *Duale Reihe: Psychiatrie und Psychotherapie*. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2009: 128-145.
 34. Bandelow B, Gruber O, Falkai P. Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen. *Kurzlehrbuch Psychiatrie* Göttingen: Steinkopf; 2008: 109-137.
 35. Krollner B, Krollner D. ICD-Code. www.icd-code.de. 2015; <http://www.icd-code.de/icd/code/F40-F48.html>. 18.11.2015.
 36. Fisher A, Beeken RJ, Heinrich M, Williams K, Wardle J. Health behaviours and fear of cancer recurrence in 10 969 colorectal cancer (CRC) patients. *Psychooncology*. 2016;25(12):1434-1440. doi: 10.1002/pon.4076.
 37. Lebel S, Ozakinci G, Humphris G, et al. From normal response to clinical problem: definition and clinical features of fear of cancer recurrence. *Support Care Cancer*. 2016;24(8):3265-3268. doi: 10.1007/s00520-016-3272-5.
 38. Herschbach P, Dinkel A. Angst bei körperlichen Erkrankungen. *PiD - Psychotherapie im Dialog*. 2015;16(02):60-62. doi: 10.1055/s-0041-101056.
 39. Dinkel A. Progredienzangst und spezifische krankheitsbezogene Ängste. In: Rief W, Henningsen P, eds. *Psychosomatik und Verhaltensmedizin*. 1st ed. Stuttgart: Schattauer; 2015: 79-85.
 40. Simard S, Thewes B, Humphris G, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv*. 2013;7(3):300-322. doi: 10.1007/s11764-013-0272-z.
 41. Simonelli LE, Siegel SD, Duffy NM. Fear of cancer recurrence: a theoretical review and its relevance for clinical presentation and management. *Psychooncology*. 2016. doi: 10.1002/pon.4168.

42. Thewes B, Butow P, Zachariae R, Christensen S, Simard S, Gotay C. Fear of cancer recurrence: a systematic literature review of self-report measures. *Psycho-Oncology*. 2012;21(6):571-587. doi: 10.1002/pon.2070.
43. Hinz A, Mehnert A, Ernst J, Herschbach P, Schulte T. Fear of progression in patients 6 months after cancer rehabilitation-a validation study of the fear of progression questionnaire FoP-Q-12. *Support Care Cancer*. 2015;23(6):1579-1587. doi: 10.1007/s00520-014-2516-5.
44. Koch L, Bertram H, Eberle A, et al. Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors-still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the cancer survivorship--a multi-regional population-based study. *Psychooncology*. 2014;23(5):547-554. doi: 10.1002/pon.3452.
45. Sarkar S, Sautier L, Schilling G, Bokemeyer C, Koch U, Mehnert A. Anxiety and fear of cancer recurrence and its association with supportive care needs and health-care service utilization in cancer patients. *J Cancer Surviv*. 2015;9(4):567-575. doi: 10.1007/s11764-015-0434-2.
46. Mutsaers B, Jones G, Rutkowski N, et al. When fear of cancer recurrence becomes a clinical issue: a qualitative analysis of features associated with clinical fear of cancer recurrence. *Support Care Cancer*. 2016;24(10):4207-4218. doi: 10.1007/s00520-016-3248-5.
47. Crist JV, Grunfeld EA. Factors reported to influence fear of recurrence in cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2013;22(5):978-986. doi: 10.1002/pon.3114.
48. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (>5years) cancer survivors?a systematic review of quantitative studies *Psycho-Oncology* Volume 22, Issue 1. *Psycho-Oncology*. 2013;22(1):1-11. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.3022/abstract>. 07.08.2017.
49. Herschbach P, Book K, Dinkel A, et al. Evaluation of two group therapies to reduce fear of progression in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(4):471-479. doi: 10.1007/s00520-009-0696-1.
50. Schwarz J, Bruderer Enzler H. Skalvenniveau. www.methodenberatung.uzh.ch. 2016; <https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/skalenniveau.html>.
51. Herschbach P, Berg P, Dankert A, et al. Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *J Psychosom Res*. 2005;58(6):505-511. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.02.007.
52. Timischl W. *Angewandte Statistik Eine Einführung für Biologen und Mediziner*. 3rd ed. Wien: Springer; 2013.
53. Schäfer A, Schöttker-Königer T. *Statistik und quantitative Methoden für Gesundheitsfachberufe*. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2015.
54. Schwarz J, Bruderer Enzler H. Rangkorrelation nach Spearman. www.methodenberatung.uzh.ch. 2016; <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge/rangkorrelation.html#21>. 20.07.2017.
55. Schwarz J, Bruderer Enzler H. Mann-Whitney-U-Test. www.methodenberatung.uzh.ch. 2016; <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html>. 20.07.2017.

56. Zahrina AK, Norsa'adah B, Hassan NB, et al. Adherence to capecitabine treatment and contributing factors among cancer patients in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(21):9225-9232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422205>. 24.07.2017.
57. Weinmann J. Ältere Menschen: Frauen und Männer ab 60. In: Bundesamt S, ed. *Frauen und Männer in verschiedenen Lebensphasen*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2010: 42-49.
58. Bundesamt S. Zeitreihen zum Bildungsstand der Bevölkerung. *Bildungsstand der Bevölkerung*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2017: 9-20.
59. Medizin ZO. Darmzentrum Würzburg. www.ukw.de. <http://zom-wuerzburg.de/index.php?id=148>. 29.08.2017.
60. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10073):1011-1024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987>. 11.03.2018.
61. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113(22):5401-5411. doi: 10.1182/blood-2008-12-196543.
62. Cohee AA, Adams RN, Johns SA, et al. Long-term fear of recurrence in young breast cancer survivors and partners. *Psychooncology.* 2017;26(1):22-28. doi: 10.1002/pon.4008.
63. Mellon S, Kershaw TS, Northouse LL, Freeman-Gibb L. A family-based model to predict fear of recurrence for cancer survivors and their caregivers. *Psychooncology.* 2007;16(3):214-223. doi: 10.1002/pon.1074.
64. Murugan K, Ostwal V, Carvalho MD, et al. Self-identification and management of hand-foot syndrome (HFS): effect of a structured teaching program on patients receiving capecitabine-based chemotherapy for colon cancer. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2575-2581. doi: 10.1007/s00520-015-3061-6.
65. Zhang P, Chen BJ, Chao NJ. Prevention of GVHD without losing GVL effect: windows of opportunity. *Immunol Res.* 2011;49(1-3):49-55. doi: 10.1007/s12026-010-8193-7.
66. Gelenberg AJ, P FM, C MJ, et al. Practice Guideline for The Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 2010. <https://www.medpagetoday.com/upload/2010/9/30/depguide.pdf>. 03.04.2018.
67. Dunn J, Ng SK, Holland J, et al. Trajectories of psychological distress after colorectal cancer. *Psychooncology.* 2013;22(8):1759-1765. doi: 10.1002/pon.3210.
68. McDowell ME, Occhipinti S, Ferguson M, Chambers SK. Prospective predictors of psychosocial support service use after cancer. *Psychooncology.* 2011;20(7):788-791. doi: 10.1002/pon.1774.

6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNG 1: OBJEKTIVE UND SUBJEKTIVE ADHÄRENZ	37
ABBILDUNG 2: <i>SINGLE-ITEM</i> ANALYSE MARS-D	38
ABBILDUNG 3: <i>SINGLE-ITEM</i> ANALYSE PA-F-KF	40
TABELLE 1: MESSMETHODEN ADHÄRENZ.....	18
TABELLE 2: EINFLUSSFAKTOREN AUF ADHÄRENZ	20
TABELLE 3: SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN	33
TABELLE 4: TUMORSPEZIFISCHE CHARAKTERISTIKA UND THERAPIE.....	35
TABELLE 5: NEBENWIRKUNGEN	36

6.3 Abkürzungsverzeichnis

BET	Brusterhaltende Therapie
CCC MF	Comprehensive Cancer Center Mainfranken
EMA	European Medicines Agency
FOP	Progredienzangst
FCR	fear of cancer recurrence
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
i.v.	intravenös
KRK	Kolorektalkarzinom
MARS-D	Medication Adherence Report Scale, deutsche Version
M	Mittelwert
M-Status	Fernmetastasierung
n	Anzahl der zutreffenden Antworten
N-Status	Lymphknotenbefall
PA-F-KF	Progredienzangst-Fragebogen, Kurzfassung
PaThe	Progredienzangsttherapie
R0-Resektion	vollständige Resektion
r	Korrelationskoeffizient/Effektstärke
SD	Standardabweichung
T-Stadium	Tumorausbreitung
VAS	Visuelle Analogskala

Verzeichnisse

5-FU	5-Fluorouracil
5-ÜLR	5-Jahresüberlebensrate
*	Signifikanzniveau $p = 0,05$
**	Signifikanzniveau $p = 0,001$
†	Rangkorrelation nach Spearman
††	Mann-Whitney-U-Test

Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen hätte diese Dissertation nicht in der vorliegenden Form realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Herbert Csef für die Ermöglichung und Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Besonders danken möchte ich an dieser Stelle auch Dr. med. Jochen Hefner für die langjährige Betreuung, die inhaltliche Ausrichtung und thematische Eingrenzung dieser Arbeit. Durch seine konstruktiven Anregungen, fachlichen Hinweise und sein professionelles Lektorat hat er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Weiterhin danke ich Prof. Dr. med. Volker Kunzmann für die Ermöglichung der Kooperation mit dem CCC MF und der Begutachtung meiner Doktorarbeit als Korreferent. Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des CCC MF für die Kooperation und die unkomplizierte Zusammenarbeit.

In diesem Zusammenhang möchte ich noch einmal ganz herzlich allen Studienteilnehmern und deren Familien danken. Ohne sie wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich auch den weiteren Doktorandinnen dieser Pilotstudie Elena Lanvers, Maria Sanning und Ann-Kathrin Steimer für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt neben vielen Freunden schließlich meiner Familie mit meinem Bruder David und insbesondere meinen Eltern Friederike Berberich-Siebelt und Ingolf Berberich. Durch sie habe ich das „Urvertrauen“ erlernt und mich durch ihre Liebe, ihren Rückhalt und ihre nie endende Unterstützung immer verstanden, angenommen und geborgen gefühlt.

Meinem Verlobten Markus Zipf danke ich von Herzen für seine unermüdliche Motivation und sein stets offenes Ohr. Seine positive Art und seine unendliche Unterstützung haben jeden Zweifel davongetragen und mich bis zuletzt durchhalten lassen.