

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

(Direktor: Prof. Dr. Stephan Weidinger)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Effekte einer Therapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab
auf die Lebensqualität von Melanom-Patienten - *real-world* Daten aus dem
Hautkrebszentrum Kiel**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Carolin Grote

aus Göttingen

Kiel 2024

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. Katharina C. Kähler

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Anne Letsch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.07.2025

Gez.: Prof. Dr. Arndt Guido Heine

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	III
II. Abbildungsverzeichnis	VI
III. Tabellenverzeichnis.....	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Immunkombinationstherapie beim malignen Melanom.....	1
1.2. Autoimmunkolitis	2
1.3. Lebensqualität (unter Immuntherapie)	3
1.4. Studienziel	6
2. Material und Methoden.....	7
2.1. Studiendesign	7
2.2. Patientenkollektiv.....	8
2.2.1. Demographische und Melanom-spezifische Daten der Kohorte	9
2.3. Fragebögen zur Lebensqualität	11
2.3.1. SF - 36, Version 2.0	11
2.3.2. IBDQ - D	12
2.3.3. Belastungsthermometer	13
2.4. Statistische Analyse	14
3. Ergebnisse	15
3.1. Deskriptive Statistik.....	15
3.2. Ergebnisse SF-36.....	19
3.3. Ergebnisse IBDQ-D	24
3.4. Ergebnisse Belastungsthermometer	27
4. Diskussion	31
4.1. Limitationen	42
5. Zusammenfassung	42
6. Literaturverzeichnis	44

7.	Anhang	54
7.1.	<i>Ergebnisse: Tabellen und Grafiken</i>	<i>54</i>
7.1.1.	Ergebnisse SF-36	54
7.1.2.	Ergebnisse IBDQ-D	67
7.1.3.	Ergebnisse Belastungsthermometer	74
7.2.	<i>Fragebögen</i>	<i>77</i>
8.	Publikation/Poster.....	93
9.	Danksagung.....	95

I. Abkürzungsverzeichnis

AE	<i>adverse event</i>
AGES	<i>allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>
AI	<i>autoimmun</i>
AJCC	<i>American joint commission on cancer</i>
ANOVA	<i>analysis of variance / Varianzanalyse</i>
BOR	<i>best overall response</i>
BRAF	<i>Serin / Threonin-Kinase B-Raf</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CR	<i>complete remission</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTCAE	<i>common terminology criteria for adverse events</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
ECOG	<i>eastern cooperative oncology group</i>
EMRO	<i>emotionale Rollenfunktion</i>
EORTC-QLQ-C30	<i>European organization for research and treatment of cancer-quality of life questionnaire</i>
FACT-G	<i>functional assessment of cancer therapy-general</i>
FACT-ICM	<i>functional assessment of cancer therapy-immune checkpoint modulator</i>
FACT-M	<i>functional assessment of cancer therapy-melanoma</i>
IBDQ-D	<i>inflammatory bowel disease questionnaire-Deutsch</i>
ICI	<i>Immun-Checkpoint-Inhibitoren</i>
KG	<i>Körpergewicht</i>

KÖFU	<i>körperliche Funktionsfähigkeit</i>
KÖRO	<i>körperliches Rollenfunktion</i>
KSK	<i>körperliche Summenskala</i>
LQ	<i>Lebensqualität</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NCCN	<i>national comprehensive cancer network</i>
NRAS	<i>neuroblastoma rat sarcoma</i>
NW	<i>Nebenwirkungen</i>
ORR	<i>objective response rate</i>
PD-1	<i>programmed death-1</i>
PD	<i>progressive disease</i>
PR	<i>partial remission</i>
PRO	<i>patient reported outcome</i>
PRO-CTCAE	<i>patient reported outcomes version of the CTCAE</i>
PSK	<i>psychische Summenskala</i>
PSYC	<i>psychisches Wohlbefinden</i>
QUALITOP	<i>quality of life after cancer immunotherapy open platform</i>
RECIST	<i>response evaluation criteria in solid tumors</i>
SCHM	<i>körperliche Schmerzen</i>
SCI	<i>skin cancer index</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
StD	<i>stable disease</i>
SF-36	<i>short form Gesundheitsfragebogen</i>

SOFU	<i>soziale Funktionsfähigkeit</i>
VAS	<i>visuelle Analogskala</i>
VITA	<i>Vitalität</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Ebenen der Lebensqualität (umgestaltet nach Tecic et al. (2009)).....	4
Abbildung 2 – Studiendesign.....	7
Abbildung 3 – Autoimmune Nebenwirkungen.....	18
Abbildung 4 – best overall response	18
Abbildung 5 – SF-36: Summenskalen	20
Abbildung 6 – SF-36: Subskalen	22
Abbildung 7 – SF-36: Vergleich der Summen – und Subskalenwerte mit deutscher Norm	23
Abbildung 8 – IBDQ-D: Gesamtscore	25
Abbildung 9 – IBDQ-D: Subscores	25
Abbildung 10 – Belastungsthermometer	27
Abbildung 11 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Geschlecht.....	29
Abbildung 12 – SF-36: Summenskalen inklusive AE	54
Abbildung 13 – SF-36: Subskalen inklusive AE	54
Abbildung 14 – SF-36: Körperliche Summenskalen.....	55
Abbildung 15 – SF-36: Psychische Summenskalen.....	55
Abbildung 16 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Subskalen Frauen.....	58
Abbildung 17 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Subskalen Männer	58
Abbildung 18 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Summenskalen	59
Abbildung 19 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subskalen AI-Nebenwirkungen.....	62
Abbildung 20 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subskalen keine AI-Nebenwirkungen	62
Abbildung 21 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Summenskalen	63
Abbildung 22 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Subskalen Kohorte Progress.....	66
Abbildung 23 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Subskalen Kohorte ohne Progress.....	66
Abbildung 24 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Summenskalen	67
Abbildung 25 – IBDQ-D: Gesamtscore inklusive AE	67
Abbildung 26 – IBDQ-D: Subscores inklusive AE	68
Abbildung 27 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Subscores Frauen.....	69

Abbildung 28 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Subscores Männer	69
Abbildung 29 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Gesamtscores	70
Abbildung 30 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subscores AI-Nebenwirkungen.....	71
Abbildung 31 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subscores keine AI-Nebenwirkungen	71
Abbildung 32 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Gesamtscores	72
Abbildung 33 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Subscores Progress.....	73
Abbildung 34 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Subscores Kohorte ohne Progress.....	73
Abbildung 35 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Gesamtscores	74
Abbildung 36 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Nebenwirkungen.....	75
Abbildung 37 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Therapieansprechen	76

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Patientencharakteristika	16
Tabelle 2 – Autoimmune Nebenwirkungen.....	17
Tabelle 3 – SF-36: Ergebnisse Gesamtauswertung.....	21
Tabelle 4 – IBDQ-D: Ergebnisse Gesamtauswertung.....	26
Tabelle 5 – Belastungsthermometer: Ergebnisse Gesamtauswertung	28
Tabelle 6 – Ergebnisse: Auswertung aller Fragebögen mittels t-Test und ANOVA	30
Tabelle 7 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Frauen	56
Tabelle 8 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Männer.....	57
Tabelle 9 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: AI-Nebenwirkungen.....	60
Tabelle 10 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Keine AI-Nebenwirkungen.....	61
Tabelle 11 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte Progress	64
Tabelle 12 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte ohne Progress	65
Tabelle 13 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Frauen	68
Tabelle 14 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Männer.....	68
Tabelle 15 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse AI-Nebenwirkungen	70
Tabelle 16 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse keine AI-Nebenwirkungen.....	70
Tabelle 17 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte Progress	72
Tabelle 18 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte ohne Progress	72
Tabelle 19 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Geschlecht	74
Tabelle 20 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Nebenwirkungen	74
Tabelle 21 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Therapieansprechen	75

1. Einleitung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der von den Melanozyten der Haut ausgeht und ohne Behandlung frühzeitig zu einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung führt. Somit ist das maligne Melanom für über 90 % der Todesfälle von Hautkrebspatienten verantwortlich (Garbe et al. 2020). Es gibt auch Melanome, die ihren Ursprung in Schleimhäuten, inneren Organen oder dem Auge haben, diese sind jedoch wesentlich seltener. Die Inzidenz des Melanoms stieg in den letzten Jahrzehnten, was höchstwahrscheinlich auf standardisierte Hautkrebscreenings zurückzuführen ist (Friedrich und Kraywinkel 2018). Das maligne Melanom lässt sich nach der *American joint commission on cancer* (AJCC) in vier Stadien einteilen, wobei sich Stadium I und II auf die Haut beschränken. Im Stadium III treten regionäre Lymphknoten- oder In Transit Metastasen auf, im Stadium IV kommt es zu einer Fernmetastasierung von Lymphknoten oder Organen. Die meisten Melanome werden im AJCC-Stadium I und II diagnostiziert und haben hier eine vergleichsweise gute Prognose, wohingegen das Melanom im Stadium IV nach wie vor eine sehr schlechte Prognose aufweist (Keung und Gershenwald 2018). In den letzten Jahrzehnten konnten jedoch große Erfolge in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erzielt werden. Durch die Etablierung der zielgerichteten Therapie mit Inhibitoren der Serin / Threonin-Kinase B-Raf (BRAF) und MAP-Kinasen MEK1 (MAP2K1) und MEK2 (MAP2K2), kurz BRAF / MEK-Inhibitoren sowie der Therapie mit Immun-Checkpoint-Blockern konnte sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom signifikant verlängert werden (Long et al. 2023).

1.1. Immunkombinationstherapie beim malignen Melanom

Für Patienten mit einem metastasierten Melanom besteht die Möglichkeit, eine palliative Therapie mit einer Kombination aus den beiden Immun-Checkpoint-Blockern Nivolumab und Ipilimumab zu erhalten.

Bei sogenannten Immuncheckpoints handelt es sich um Oberflächenmoleküle auf Immunzellen. Gemeinsam mit ihren Liganden verhindern sie einen Angriff auf gesunde Zellen durch das Immunsystem und somit eine überschießende Immunreaktion. Bei vielen malignen Tumoren kommt es zu einer Hochregulation der inhibitorischen Checkpoints. Somit wird die Antwort des Immunsystems auf Tumorzellen gesenkt (Abril-Rodriguez und Ribas 2017).

Bei Immuncheckpoint-Blockern handelt es sich in der Regel um monoklonale Antikörper, die sich gegen diese Oberflächenmoleküle richten und somit die Immunantwort gegen Tumorzellen steigern. Beim malignen Melanom spielen insbesondere das *programmed death 1* (PD-1) und das *cytotoxic T-lymphocyte-associated 4* (CTLA-4) Protein eine Rolle. CTLA-4, auch bekannt als *cluster of differentiation* (CD) 152 wird auf der Oberfläche von T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen sowie inhibitorischen T-Zellen exprimiert und findet sich insbesondere in den lymphatischen Organen. Der PD-1 Rezeptor ist ein Transmembranprotein, welches auf T-Zellen und Pro-B-Zellen exprimiert wird und in peripheren Organen eine Rolle spielt (Chen und Mellman 2013).

Bei der Immunkombinationstherapie werden der PD-1 Antikörper Nivolumab und der CTLA-4 Antikörper Ipilimumab gemeinsam eingesetzt. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt unter der Therapie bei 52 % und ist in diesem Aspekt anderen Behandlungskonzepten überlegen (Larkin et al. 2019). Die Therapie mit kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) wird insgesamt viermal im Abstand von 3 Wochen intravenös appliziert. Während der Therapie kann es zu teils schweren Nebenwirkungen kommen. Hierbei handelt es sich mehrheitlich um autoimmune Toxizitäten, die auf der gesteigerten Aktivität des Immunsystems beruhen. Häufig kommt es zu Nebenwirkungen wie einer Dermatitis, Thyreoiditis, Hypophysitis, Hepatitis sowie weiteren, selteneren Autoimmunitäten (Kähler et al. 2016). Eine wichtige und teils schwerwiegende Nebenwirkung ist die Autoimmunkolitis.

1.2. Autoimmunkolitis

Diarrhoen und abdominelle Schmerzen sind häufige klinische Zeichen der Autoimmunkolitis. Für Patienten ist die Kolitis relevant, da diese zu Schwäche, Gewichtsverlust und Elektrolytverschiebungen führen kann. Bei anhaltenden Diarrhoen besteht zudem das Risiko einer Darmperforation mit einer daraus resultierenden erhöhten Mortalität (Wang et al.

2018). Insbesondere unter der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab kommt es öfter zu einer schweren Ausprägung der Kolitis (Larkin et al. 2015). Eine ICI-induzierte Kolitis kann das gesamte Kolon oder auch nur einzelne Abschnitte betreffen, histologisch können unterschiedliche Subtypen wie zum Beispiel eine akute aktive Kolitis, eine chronisch aktive Kolitis oder eine mikroskopische Kolitis beschrieben werden (Nielsen et al. 2022).

Milde Diarrhoen werden zunächst rein symptomatisch behandelt, bei persistierenden oder starken Diarrhoen mit einem *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) Grad 2 kann eine Koloskopie indiziert sein. Diese dient der Diagnosesicherung sowie der Entnahme von Biopsien zum Ausschluss einer Zytomegalie Virus-Infektion. Die weitere Therapie erfolgt stufenweisen mittels systemischen Glukokortikosteroiden sowie bei steroidrefraktären Fällen ergänzend mit Infliximab (Darnell et al. 2020).

Patienten, die eine Kolitis entwickeln, erleben häufig eine deutliche Verschlechterung ihrer Lebensqualität, da die Symptome nicht nur mit Schmerzen, Schwäche und Unwohlsein sondern auch mit psychischen Beeinträchtigungen einher gehen können (Kim et al. 2021).

1.3. Lebensqualität (unter Immuntherapie)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) ist mittlerweile fester Bestandteil in der Betreuung onkologischer Patienten. Gesundheit wird von der *World Health Organization* (WHO) als „Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit und Schwäche“ definiert (Constitution of the World Health Organization 1946). Der Begriff „Lebensqualität“ ist in der Literatur unterschiedlich definiert worden (Kassianos und Tsounta 2022), kann aber beispielsweise als „persönliche Wahrnehmung des eigenen körperlichen und psychischen Befindens und der sozialen Integration einer Person nach Einbeziehung von Krankheit und Gesundheit“ definiert werden (Karimi und Brazier 2016). Bei der Literaturrecherche zu diesem Thema finden sich Begriffe wie „Lebensqualität“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und das von „Patienten berichteten Therapieergebnis“ (engl.: *patient-reported outcome* (PRO)), welche teilweise synonym verwendet werden, teilweise eine unterschiedliche Definition aufweisen (Costa et al. 2021). Es lässt sich jedoch sagen, dass sich die Lebensqualität von Patienten aus Aspekten wie zum Beispiel seelischem Wohlbefinden, Zufriedenheit, körperlichen Beschwerden,

Aktivität, Behandlungsnebenwirkungen, familiärem Umfeld und sozialen Rollenfunktionen zusammensetzt. Um die Multidimensionalität der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gut erfassen zu können, ist daher die Berücksichtigung dreier Ebenen erforderlich: Der somatischen, der psychischen und der sozialen Ebene (Koller und Lorenz 2002) (s. Abbildung 1).

Hierfür kommen speziell entwickelte Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität zum Einsatz. Es gibt generische Fragebögen, also diagnoseübergreifende Fragebögen, sowie krankheitsspezifische. Somit existieren zahlreiche Fragebögen mit unterschiedlichsten Schwerpunkten. Für eine korrekte Erhebung der Lebensqualität ist es wichtig, eine gezielte Auswahl eines oder mehrerer Fragebögen angepasst an das zu untersuchende Patientenkollektiv zu treffen (Haraldstad et al. 2019).

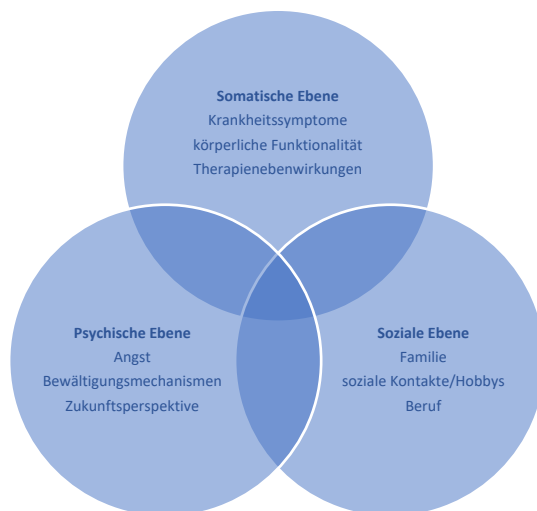


Abbildung 1 – Ebenen der Lebensqualität (umgestaltet nach Tecic et al. (2009))

Für onkologische Patienten spielt die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine entscheidende Rolle, da diese auch noch Jahre nach der Krebsdiagnose beeinträchtigt sein kann (Firkins et al. 2020). In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich daher das Arbeitsfeld der Psychoonkologie, welche „ein eigenes Tätigkeitsfeld im onkologischen Kontext [darstellt], das sich mit dem Erleben und Verhalten, den spezifischen Belastungen und Bewältigungsfähigkeiten sowie den sozialen Ressourcen von Krebspatienten im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung, deren Behandlung sowie damit verbundenen Problemlagen befasst.“(Weis et al. 2023). Die Beobachtung der Lebensqualität unter einer Krebstherapie fällt auch in dieses Tätigkeitsfeld. Ziel ist es, aus der Erhebung solcher

Lebensqualitätsdaten auf die Bedürfnisse von Krebspatienten zugeschnittene Unterstützungsmaßnahmen und Therapieangebote zu entwickeln, um die Lebensqualität in dieser herausfordernden Situation zu erhalten oder zu verbessern.

Dank moderner ICI ist die Wahrscheinlichkeit, die Lebensqualität von Melanom-Patienten zu erhalten, erfreulicherweise deutlich höher, verglichen mit einer Chemotherapie (Long et al. 2016). Die Studienlage ist jedoch nicht einheitlich: In der CheckMate-067 Studie zeigte sich keine signifikante Veränderung der Lebensqualität, sowohl während der Therapie mit kombinierter ICI als auch danach. Jedoch gab es keine gezielte Beobachtung bei Auftreten von Nebenwirkungen (NW) (Schadendorf et al. 2017). Andere Studien zeigen, dass Patienten, die eine ICI-Therapie erhielten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikante Beeinträchtigungen im Bereich der physischen und mentalen Lebensqualität aufweisen können. Insbesondere dann, wenn es unter der Therapie zu schweren Toxizitäten kommt (O'Reilly et al. 2020). Es besteht außerdem ein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Zum Beispiel zeigten Patienten, die eine Therapie mit Pembrolizumab, einem PD-1-Antikörper, bekamen, weniger Einbußen im Bereich ihrer Lebensqualität als Patienten, die eine alleinige Therapie mit dem CTLA-4 Inhibitor Ipilimumab erhielten (Behrend 2018).

Es muss jedoch gesagt werden, dass obwohl die ICI-Therapie mittlerweile den therapeutischen Standard für Melanom-Patienten darstellt (Carlino et al. 2021), die therapiebezogene Lebensqualität unter ICI weiterhin keinen großen Stellenwert einnimmt. In vielen Studien wurde bisher die Lebensqualität nur als sekundärer oder explorativer Endpunkt erfasst (Faury und Foucaud 2020). Außerdem existieren aktuell insbesondere Daten aus Studien, die aufgrund ihrer strengen Ein- und Ausschlusskriterien nicht unbedingt den klinischen Alltag widerspiegeln.

Für die Messung der Lebensqualität von Melanom Patienten kommen sehr häufig Fragebögen wie der *European organization for research and treatment of cancer-quality of life questionnaire* (EORTC-QLQ C30) oder der *functional assessment of cancer therapy - melanoma* (FACT-M) Fragebogen zum Einsatz. Auch der *short form Gesundheitsfragebogen* (SF-36) und der *skin cancer index* (SCI) finden oft Einsatz in klinischen Studien (Chernyshov et al. 2019). Hierbei handelt es sich um validierte und gut bekannte Fragebögen. Ihnen allen ist jedoch

gemein, dass sie nicht die spezifische Situation einer ICI-Therapie abbilden. Der *patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events* (PRO-CTCAE™) Fragebogen erfasst das Empfinden von Patienten bei der Entwicklung von unerwünschten Ereignissen unter einer Krebstherapie (Hagelstein et al. 2016). Er findet bisher vornehmlich Einsatz in klinischen Studien und setzt voraus, dass unerwünschte Ereignisse mittels CTCAE Graduierung erfasst werden. Ein Einsatz in der klinischen Routine wird somit erschwert.

Kürzlich jedoch wurde im Rahmen des *monitoring multidimensional aspects of quality of life after cancer immunotherapy, an open smart digital platform for personalized prevention and patient management* (QUALITOP) Projekts ein psychosozialer Fragebogen für Patienten unter ICI-Therapie entwickelt, welcher aber noch nicht validiert wurde (Vinke et al. 2023). Ebenfalls in Entwicklung befindet sich der *functional assessment of cancer therapy - immune checkpoint modulator* (FACT-ICM) (Hansen et al. 2020), welcher sich vom *functional assessment of cancer therapy-general* (FACT-G) ableitet und gezielt die Beobachtung der Lebensqualität unter ICI erfassen soll. Projekte wie QUALITOP und FACT-ICM zeigen den großen Bedarf an klinischen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter ICI.

1.4. Studienziel

Ziel dieser Arbeit war es, anhand des *short form-36* Gesundheitsfragebogens (SF-36), des *Belastungsthermometers* und des *inflammatory bowel disease questionnaire-Deutsch* (IBDQ-D) die Lebensqualität der Studienteilnehmer unter einer Immunkombinationstherapie zu evaluieren. Es stellte sich die Frage, welche Faktoren bei der untersuchten Studienpopulation zu einer Veränderung der Lebensqualität führten und ob sich für die Zukunft spezifische Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Lebensqualität benennen lassen. Hierfür erfolgte eine Auswertung darüber, wie sich die Lebensqualität der Kohorte im Verlauf der Immunkombinationstherapie veränderte. Außerdem wurden drei Fragestellungen genauer betrachtet: Ob sich a) Unterschiede bei der Lebensqualität zwischen den Geschlechtern zeigten, b) das Therapieansprechen Auswirkungen auf die Lebensqualität hatte und c) die Entwicklung von autoimmunen (AI) Nebenwirkungen die Lebensqualität der Kohorte

beeinflusste. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Analyse des Zusammenhangs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Entwicklung einer Autoimmunkolitis gelegt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die Grundlage dieser Dissertation stellt eine prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie dar. Für die Zusammenstellung des Patientenkollektivs wurden Melanom-Patienten des Hautkrebszentrums Kiel über einen Zeitraum von 14 Monaten rekrutiert, die in palliativer Intention eine kombinierte Immuncheckpointinhibition mit CTLA4- und PD-1-Antikörpern erhielten.

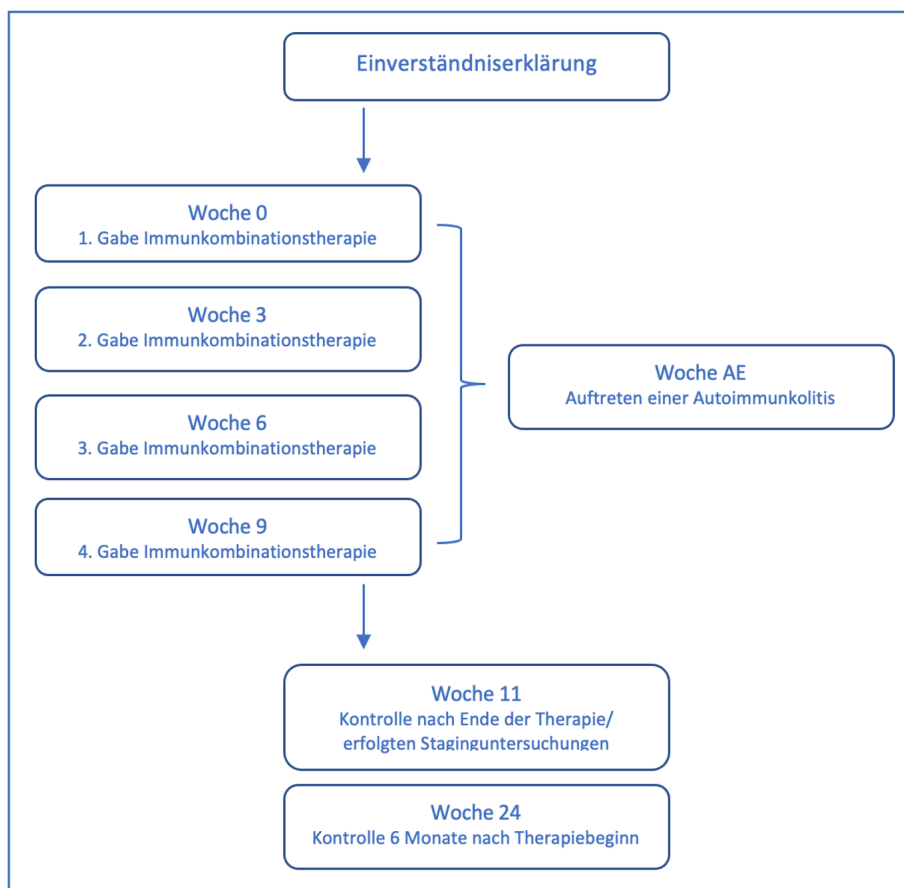


Abbildung 2 – Studiendesign

Ablauf der Ausgabe der Lebensqualitätsfragebögen. In jeder der o.g. Wochen wurde den Patienten der SF-36 Fragebogen, der IBDQ-D Fragebogen und das Belastungsthermometer ausgehändigt.

Den Probanden wurden die oben genannten drei Lebensqualitätsfragebögen jeweils zu Beginn der Therapie (Woche 0), bei jedem weiteren Infusionstermin (Woche 3, Woche 6, Woche 9), nach erfolgter Therapie und sich daran anschließenden Staginguntersuchungen (Magnetresonanztomographie (MRT) vom Hirn und Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen) (Woche 11), 6 Monate nach Therapiebeginn (Woche 24) sowie im Falle des Auftretens einer Autoimmunkolitis (Woche *adverse event* (AE)) ausgehändigt (s. Abbildung 2).

Das Studienprotokoll wurde von der hiesigen Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum Nr. D 550 / 20) und stimmt mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki über die medizinische Forschung am Menschen überein (General Assembly of the World Medical Association 2014).

2.2. Patientenkollektiv

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

Einschlusskriterien

- Patienten mit einem metastasierten Melanom (kutan, uveal, mukosal)
- Palliative Therapie mit kombinierter Immuncheckpointinhibition
- Alter ≥ 18 Jahre
- Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Unfähigkeit, die Einverständniserklärung zu verstehen
- Fehlende Sprachkenntnis für das Verständnis der Einverständniserklärung und der Fragebögen
- Besonders schutzbedürftige Personen (z.B. gesunde bzw. kranke Minderjährige, nichteinwilligungsfähige Erwachsene, Personen in einem speziellen Abhängigkeitsverhältnis)

Die Studienteilnahme wurde beendet, wenn ein Patient auf Grund des Fortschreitens der Melanomerkrankung eines Wechsels des Therapieregimes bedurfte, verstarb oder nicht tolerable Nebenwirkungen unter der Therapie auftraten, die eine Therapieumstellung

erforderten. Eine weitere Nachbeobachtung erfolgte, soweit möglich, auch nach Abbruch der Therapie bei allen Patienten.

2.2.1. Demographische und Melanom-spezifische Daten der Kohorte

Es wurden Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht erfasst, wobei darauf hinzuweisen ist, dass das Geschlecht in einer binären Form erhoben wurde. Außerdem wurden der *eastern cooperative oncology group* (ECOG) Status und der Schulabschluss erhoben.

Des Weiteren wurde das Melanom-Stadium, der histologische Subtyp des Melanoms sowie der genetische Mutationsstatus (z.B. BRAF-Mutation) erfasst.

Retrospektiv wurde ermittelt, wie viele Gaben der Immuntherapie tatsächlich verabreicht wurden, welches die Gründe für einen Therapieabbruch waren und wie viele Todesfälle im Beobachtungszeitraum zu verzeichnen waren. Hier wurde außerdem die Todesursache dokumentiert.

Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte retrospektiv anhand von klinischen Daten. Es wurde das Auftreten von autoimmunen Nebenwirkungen, wie viele Nebenwirkungen die einzelnen Probanden entwickelten und die Art der Nebenwirkung erhoben. Im Rahmen der klinischen Routine erfolgte im Vorfeld die Datenerhebung auch durch nicht für klinische Studien zertifizierte Ärzte der Klinik für Dermatologie. Daher wurden nur Nebenwirkungen dokumentiert, die einer weiteren Behandlung bedurften oder sogar zum Therapieabbruch führten. Der CTCAE-Grad der Nebenwirkung wurde nicht erfasst. Nebenwirkungen wie Hautausschläge, Juckreiz oder Fatigue, die in anderen Studien als sehr häufige Nebenwirkungen angeführt werden (Xing et al. 2019) fanden aufgrund der Methode der Datenerhebung keine Beachtung und wurden daher nicht in die Auswertung aufgenommen.

Außerdem wurde die Ansprechraten im Anschluss an die Therapie ermittelt. Es wurde die *objective response rate* (ORR) (Aykan und Özatlı 2020), also die Zahl an Patienten mit objektiver Tumorreduktion in Woche 11 und Woche 24, ermittelt. Hierfür wurden die Patienten mit einer *complete remission* (CR) und einer *partial remission* (PR) addiert. Die Zeitpunkte wurden gewählt, da in Woche 11 die an die 4 Therapiezyklen anschließenden Durchuntersuchungen mittels CT und MRT erfolgten und in Woche 24 ebenfalls eine erneute Bildgebung 6 Monate nach Therapiebeginn vorlag. Anschließend wurde die *best overall*

response (BOR) erfasst. Die BOR wurde für diese Studie definiert als bestes Ansprechen unter den erhobenen Ansprechraten. Hierbei ist festzuhalten, dass sowohl ORR als auch BOR nicht mittels *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) Kriterien ermittelt wurden. Die RECIST Kriterien (Version 1.1.) werden in klinischen Studien herangezogen, um durch die Differenzierung von Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen den Behandlungserfolg der Therapie zu objektivieren. Beispielsweise besteht eine Zielläsion bei soliden Läsionen bei ≥ 10 mm, bei Lymphknoten bei ≥ 15 mm. Das Therapieansprechen wird als % - Änderung der Summe aller Zielläsionen angegeben. Kommt es beispielsweise zu einem Abfall von ≥ 30 % liegt eine partielle Remission vor, bei einer Zunahme um ≥ 20 % liegt ein Progress vor (Schwartz et al. 2016). In dieser Studie erfolgte die Erfassung der Parameter ORR und BOR retrospektiv anhand klinischer Daten und radiologischer Befundberichte, ohne vorheriges Festlegen einer Zielläsion und ohne genaue Prozentangaben. Es wurden, angelehnt an die RECIST-Kriterien, folgende Möglichkeiten des Ansprechens auf die Therapie definiert:

- *complete remission* (CR): Komplette Remission aller vorhandenen Läsionen ohne radiologischen Nachweis von Tumorrest. Keine neu aufgetretenen Läsionen.
- *partial remission* (PR): Partielle Remission einiger oder aller Läsionen. Keine Größenzunahme von Läsionen und keine neuen Läsionen.
- *progressive disease* (PD): Progress der Erkrankung. Größenzunahme bekannter Läsionen oder Auftreten neuer Läsionen.
- *stable disease* (StD): Stabile Erkrankungssituation. Keine eindeutige Remission. Kein eindeutiger Progress. Auch Patienten mit einem gemischten Ansprechen (teilweise Progress, teilweise Remission) wurden in dieser Gruppe erfasst.

Alle drei LQ-Fragebögen wurden nach der Auswertung für das gesamte Kollektiv außerdem nach den folgenden drei Gesichtspunkten ausgewertet: Geschlecht (männlich und weiblich), Auftreten von autoimmunen Nebenwirkungen und Therapieansprechen. Für letztes wurde anhand der BOR die Kohorte in „Progress“ (PD) und „kein Progress“ (CR, StD, PR) aufgeteilt.

2.3. Fragebögen zur Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für dieses Projekt mittels dreier Fragebögen erhoben:

2.3.1. SF - 36, Version 2.0

Der *short form-36* Gesundheitsfragebogen ist weltweit das meistgenutzte Messinstrument in klinischen Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Radoschewski 2000) und hat sich in zahlreichen Studien als valide erwiesen (Tran et al. 2018). Außerdem existieren Daten aus unterschiedlichen Normstichproben, die einen zuverlässigen Vergleich der Studienpopulation mit einer gesunden Population zulassen (Morfeld et al. 2011). Der SF-36 besteht aus 36 Fragen und erfasst acht verschiedenen Aspekte von Gesundheit: Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), körperliche Rollenfunktion (KÖRO), körperliche Schmerzen (SCHM), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), Vitalität (VITA), soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), emotionale Rollenfunktion (EMRO), psychisches Wohlbefinden (PSYC). Außerdem wird eine körperliche Summenskala (KSK) und psychische Summenskala (PSK) ermittelt.

Die Auswertung des SF-36 erfolgt mittels des dazugehörigen lizenzierten Scoring-Schlüssels, wobei die Rohdaten mittels einer Syntax für das Statistikprogramm SPSS® transformiert werden. Die Syntax erzeugt Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen (s.o.) sowie für die psychische und die körperliche Summenskala. Bei den Subgruppen beträgt der höchste erreichbare Wert 100 Punkte und der niedrigste Wert 0 Punkte. Diese Punkte stellen den prozentuellen Anteil der mit dem SF-36 messbaren Lebensqualität dar. Werden in einer Subskala 60 Punkte errechnet, bedeutet dies, dass der Proband 60 % der im Test maximal erreichbaren Lebensqualität erreicht hat. Für die einzelnen Subskalen bedeutet dies Folgendes (Morfeld et al. 2011):

Körperliche Funktionsfähigkeit: Ein hoher Wert zeigt eine gute körperliche Funktionsfähigkeit an.

Körperliche Rollenfunktion: Ein hoher Wert zeigt eine gute körperliche Rollenfunktion an.

Körperliche Schmerzen: Ein hoher Wert zeigt ein geringes Ausmaß an körperlichen Schmerzen an.

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Ein hoher Wert zeigt eine besonders gute allgemeine Gesundheitswahrnehmung an (bipolare Skala).

Vitalität: Ein hoher Wert zeigt ein besonders hohes Ausmaß an Vitalität an (bipolare Skala).

Soziale Funktionsfähigkeit: Ein hoher Wert zeigt eine bessere soziale Funktionsfähigkeit an.

Emotionale Rollenfunktion: Ein hoher Wert zeigt eine bessere emotionale Rollenfunktion an.

Psychisches Wohlbefinden: Ein hoher Wert zeigt ein besonders gutes psychisches Wohlbefinden an (bipolare Skala).

Die Subskalen Psychisches Wohlbefinden, Vitalität und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung sind bipolar konstruiert. Das bedeutet, dass eine größere Spannweite von positiven und negativen Gesundheitszuständen möglich ist. Mittlere Skalenwerte werden in diesen Subskalen erreicht, wenn die Befragten keine Einschränkungen in diesem Bereich angeben. Ein Wert von 100 kann nur erreicht werden, wenn die Befragten ihren Gesundheitszustand als besonders positiv bewerten (Morfeld et al. 2011). Bei den körperlichen Summenskalen bedeuten hohe Werte einen guten körperlichen beziehungsweise psychischen Gesundheitszustand. Bei den Scores der Summenskalen (körperlich und psychisch) werden t-Werte mit Mittelwerten von 50 und einer Standardabweichung von 10 ermittelt, wobei diese beispielsweise auf Auswertungen der US-Normstichprobe von 1990 basieren. Dies bedeutet, dass Werte unter 40 unter der Standardabweichung liegen und somit als unterdurchschnittlich und Werte über 60 über der Standardabweichung liegen und somit als überdurchschnittlich gelten. Die Berechnung kann jedoch auch anhand einer anderen, zum Beispiel der deutschen Normstichprobe von 1994 erfolgen (Morfeld et al. 2011). Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Summenskalen sowohl anhand der US-Normstichprobe von 1990 als auch der deutschen Normstichprobe von 1994 berechnet.

2.3.2. IBDQ - D

Der *inflammatory bowel disease questionnaire-Deutsch* wurde als Fragebogen ausgewählt, da aus anderen Studien bekannt ist, dass es unter der kombinierten Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und insbesondere einer autoimmunbedingten Kolitis kommt (Som et al. 2019). Der IBDQ-D wurde für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entwickelt und beinhaltet neben

allgemeinen Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch 10 Fragen, die Darm-spezifische Symptome behandeln. Es handelt sich hierbei um einen validierten Fragebogen zu Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gastrointestinalen Beschwerden (Janke et al. 2006).

Der Fragebogen besteht aus 32 Fragen. Bei jeder Frage gibt es sieben Antwortmöglichkeiten, wobei 1 = *schlechteste Wertung* und 7 = *beste Wertung* gilt. Es wird ein Gesamtscore berechnet sowie Scores aus vier Untereinheiten, bestehend aus Darm (10 Items: Frage Nummer 1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29), Systemisch (5 Items: Nummer 2, 6, 10, 14, 18), Emotion (12 Items: Nummer 3, 7, 11, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 31, 32) und Sozial (5 Items: Nummer 4, 8, 12, 16, 28). Die Berechnung der Subskalen (Untereinheiten)-Scores erfolgt mittels 7-Punkte Likert-Skala durch Ermittlung des Mittelwerts innerhalb der Subskala. Für die Berechnung ist eine Mindestantwortzahl (Darm: 8, Systemisch: 4, Emotion: 10, Sozial: 4) der vier Einheiten nötig. Die vier Mittelwerte der Untereinheiten werden mit der jeweiligen Itemzahl multipliziert und das Ergebnis durch die Gesamtzahl der Items dividiert. Die Summe dieser vier Werte ergibt den Gesamtscore.

Berechnung der Summe des Gesamtscores:

$$\Sigma = [(\bar{x} \text{ Darm} \times 10) / 32] + [(\bar{x} \text{ Systemisch} \times 5) / 32] + [(\bar{x} \text{ Emotion} \times 12) / 32] + [(\bar{x} \text{ Sozial} \times 10) / 32]$$

Das Ergebnis der einzelnen Untereinheiten sowie des Gesamtscores kann zwischen 1 und 7 liegen, wobei 1 die schlechteste und 7 die bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegelt (Janke et al. 2005). Normskalen einer repräsentativen Bevölkerungspopulation liegen für den IBDQ-D nicht vor. Aufgrund von eingeschränkter Validität sollten die Subskalen-Scores nicht verwendet werden (Janke et al. 2006), werden der Anschaulichkeit halber aber dennoch in dieser Arbeit dargestellt.

2.3.3. Belastungsthermometer

Das Belastungsthermometer wurde ausgewählt, da es sich um ein validiertes und viel erprobtes Messinstrument bei onkologischen Patienten handelt (Mehnert et al. 2006) und zum klinischen Standard bei der Behandlung von onkologischen Patienten (Donovan et al. 2019) gehört. Eine visuelle Analogskala (VAS) erlaubt einen schnellen und zuverlässigen

Überblick über die aktuelle psychische Verfassung der Patienten (Klingenstein et al. 2020). Am Hautkrebszentrum Kiel wird ein Fragebogen verwendet, der sich am Fragebogen des US-amerikanischen *national comprehensive cancer network* (NCCN) orientiert: Der Bogen besteht aus 4 Untereinheiten: Dem eigentlichen Belastungsthermometer sowie einer „Problem“-Liste, in der die Ursache der aktuellen Belastung genauer angegeben werden kann. Es wird zunächst auf der VAS von 0-10 die aktuelle Belastung angegeben, wobei 0 = *keine Belastung* und 10 = *stärkste Belastung* gilt. In der zweiten Untereinheit wird die Ursache der Beschwerden mittels neun Fragen spezifiziert. Es gibt sechs Antwortmöglichkeiten, hier gilt 0 = *trifft nicht zu*, und 5 = *trifft zu und belastet mich sehr stark*. Es folgen zwei Fragen zum allgemeinen körperlichen und seelischen Befinden, welche mit fünf Möglichkeiten beantwortet werden können, wobei 1 = *sehr gut* und 5 = *sehr schlecht* gilt. Abschließend werden drei allgemeine Fragen gestellt, die vom Patienten mit 1 = *ja* und 2 = *nein* beantwortet werden können. Hierbei geht es um aktuelle psychotherapeutische Betreuung, Einnahme von Psychopharmaka und ob akut eine psychoonkologische Betreuung gewünscht wird.

Laut NCCN besteht bei Ergebnissen des Belastungsthermometers < 4 kein Interventionsbedarf. Bei Werten ≥ 4 wird die Problemliste analysiert und eine entsprechende Versorgung, z.B. durch die Psychoonkologie in die Wege geleitet (Riba et al. 2019). In der klinischen Routine und im deutschen Sprachraum wird in der Regel ein Grenzwert von ≥ 5 gewählt (Mehnert et al. 2006), so auch in dieser Studie.

2.4. Statistische Analyse

Sämtliche Daten wurden pseudonymisiert mit Microsoft Excel®, Version 16.71 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erfasst. Die anschließenden statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS®, Version 29 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt. In der deskriptiven Statistik wurden für qualitative Variablen die absoluten Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben, für quantitative Variablen wurden der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet. Für die anschließenden statistischen Auswertung wurde eine statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik und Statistik (Frau Priv.-Doz. Dr. Amke Caliebe) in Anspruch genommen.

Für die drei Fragebögen erfolgten weitere Analysen der Summen- und Gesamtscores sowie beim Belastungsthermometer der VAS: Die Testung der Lebensqualität der gesamten Kohorte im zeitlichen Verlauf erfolgte, bei annähernd normalverteilten Variablen, mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung für die Wochen 0 bis 24 (ohne Woche AE). Hier wurde ein Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. Lag der Signifikanzwert über 0,05 wurde die Sphärizität angenommen. War der Mauchly-Test signifikant und die Sphärizität verletzt, wurde anhand der Greenhouse-Geisser-Korrektur die Signifikanz ermittelt.

Um die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen nach Geschlecht, Auftreten von AI-Nebenwirkungen und Therapieansprechen zu vergleichen, wurden in Woche 0, 11 und 24 ein t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Die Prüfung der Varianzgleichheit erfolgte mit dem Levene-Test, anschließend wurde der p-Wert (2-seitig) bestimmt. Für die Subgruppen Geschlecht, AI-Nebenwirkungen und Therapieansprechen wurden anschließend ebenfalls jeweils eine ANOVA mit Messwiederholung für die Wochen 0 bis 24 (ohne Woche AE) durchgeführt (siehe oben) mit anschließendem Test der Zwischensubjekteffekte.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

Es wurden 35 Patienten eingeschlossen, hiervon waren 62,9 % (n = 22) männlich und 37,1 % (n = 13) weiblich. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre.

Es erhielten 48,6 % der Patienten vier Infusionen (n = 17), 14,3 % drei Infusionen (n = 5), 28,6 % zwei Infusionen (n = 10), 8,6 % der Patienten erhielten eine Infusion (n = 3), somit wurde bei 51,5 % (n = 18) die Therapie frühzeitig abgebrochen. Grund hierfür waren bei 28,6 % Nebenwirkungen (n = 10), verstorben sind 14,3 % (n = 5), 8,6 % hatten einen Progress (n = 3). Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten sind 20 % (n = 7) der Patienten verstorben. Ursächlich war bei 6 Patienten ein Voranschreiten der Melanom-Erkrankung, eine Patientin ist aufgrund von anderen Komorbiditäten verstorben. Weitere demographische Daten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Bei 48,6 % (n = 17) der Patienten traten autoimmune Nebenwirkungen auf. Insgesamt wurden 23 AI-Nebenwirkungen bei 17 Patienten erfasst. Es traten bei 34,2 % (n = 12) der Probanden

eine AI-Nebenwirkung auf, 11,4 % (n = 4) hatten zwei AI-Nebenwirkungen und 2,9 % (n = 1) drei AI-Nebenwirkungen.

Tabelle 1 – Patientencharakteristika

	n	Mittelwert	SD
Alter	35	63,42	13,94
Größe	35	172,4	8,56
Gewicht	35	81,11	20,7
		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	weiblich	13	37,1
	männlich	22	62,9
Schulabschluss	Hauptschule	8	22,9
	Realschule	21	60
	Gymnasium	6	17,1
ECOG - Status	0	30	85,7
	1	5	14,3
Melanom - Stadium	IV	33	94,3
	IIIC	2	5,7
Histologischer Subtyp	kutan	26	74,3
	mukosal	4	11,4
	uveal	5	14,3
Genetische Mutation	keine	19	54,3
	BRAF	12	34,3
	NRAS	4	11,4
Anzahl Gaben Immunkombi	1	3	8,6
	2	10	28,6
	3	5	14,3
	4	17	48,6
Grund für frühzeitigen Therapieabbruch	nichtzutreffend	17	48,6
	verstorben	5	14,3
	NW	10	28,6
	Progress	3	8,6
verstorben	nein	28	80
	ja	7	20
Todesursache	nicht verstorben	28	80
	Progress	6	17,1
	andere Ursache (z.B. Komorbiditäten)	1	2,9
Gesamt		35	100

Übersicht über demographische und Melanom-spezifische Daten der untersuchten Kohorte. Abkürzungen: n - Anzahl, SD - Standardabweichung, ECOG - *eastern cooperative oncology*, BRAF - Serin / Threonin - Kinase B - Raf, NRAS - neuroblastoma rat sarcoma, Immunkombi - Immunkombinationstherapie, NW - Nebenwirkungen

Am häufigsten wurde mit 26,1 % (n = 6) das Auftreten einer Autoimmun-Kolitis verzeichnet, gefolgt von einer Autoimmun-Hepatitis, einer Autoimmun-Pankreatitis und einer Autoimmun-Hypophysitis mit je 13 % (n = 3) (s. Abbildung 3).

Weitere Nebenwirkungen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Nicht bei allen Patienten führte das Auftreten von Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch, jedoch mussten 11,4 % (n = 4) der Patienten die Therapie aufgrund einer Kolitis abbrechen, bei 8,6 % (n = 3) führte eine Pankreatitis zum Therapieabbruch, bei 5,7 % (n = 2) war eine Hepatitis ursächlich (s. Tabelle 2).

Tabelle 2 – Autoimmune Nebenwirkungen

		Häufigkeit	Prozent
AI-NW	nein	18	51,4
	ja	17	48,6
	n	35	100
Anzahl der AI-NW	0	18	51,4
	1	12	34,3
	2	4	11,4
	3	1	2,9
	n	35	100
Art der NW	Kolitis	6	26,1
	Hepatitis	3	13
	Pankreatitis	3	13
	Arthritis	1	4,3
	Hypophysitis	3	13
	Gastritis	2	8,7
	Myositis	1	4,3
	Panzytopenie	2	8,7
	Hämolyse	1	4,3
	Thyreoiditis	1	4,3
	n	23	100
NW die zu Therapieabbruch führten	nichtzutreffend	25	71,4
	Kolitis	4	11,4
	Hepatitis	2	5,7
	Pankreatitis	3	8,6
	Myositis	1	2,9
	n	35	100

Übersicht über Anzahl und Art der aufgetretenen autoimmunen Nebenwirkungen. Abkürzungen: AI - autoimmun, NW - Nebenwirkung, n - Anzahl

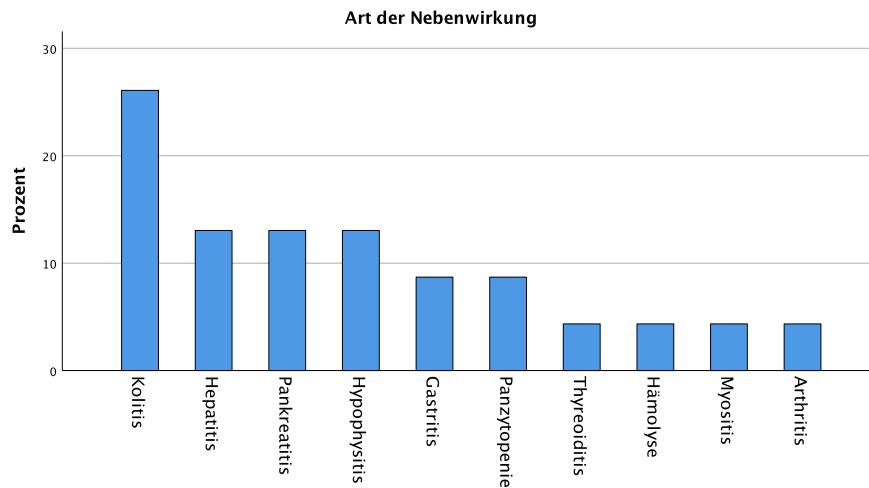


Abbildung 3 – Autoimmune Nebenwirkungen

Darstellung der aufgetretenen autoimmunen Nebenwirkungen, Einteilung nach absteigender Häufigkeit. Angabe der Häufigkeit in Prozent.

Das Therapieansprechen wurde anhand der *objective response rate* (ORR) in Woche 11 und 24 und der *best overall response* (BOR) erfasst. In Woche 11 hatten 57,1 % (n = 20) der Patienten einen Progress der Erkrankung (PD), 11,4 % (n = 4) hatten eine stabile Erkrankungssituation (StD), 22,9 % (n = 8) zeigten eine partielle Remission (PR) und 8,6 % (n = 3) der Patienten hatten eine komplette Remission (CR). Die ORR (CR + PR) in Woche 11 lag bei 31,5 %.

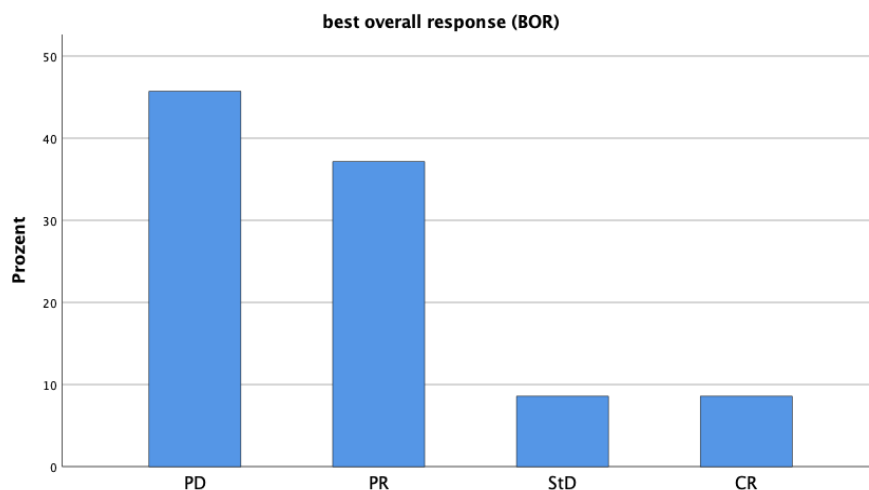


Abbildung 4 – best overall response

Darstellung des Therapieansprechens anhand der best overall response in absteigender Häufigkeit. Häufigkeit dargestellt in Prozent. Abkürzungen: PD – progressive disease, PR – partial remission, StD – stable disease, CR – complete remission

In Woche 24 waren 60 % (n = 21) der Patienten progredient, 8,6 % (n = 3) hatten eine stabile Erkrankungssituation, 22,9 % (n = 8) zeigten eine partielle Remission und 8,6 % (n = 3) der Patienten hatten eine komplette Remission. Die ORR in Woche 24 lag ebenfalls bei 35,1 %.

Als BOR hatten 45,7 % (n = 16) der Patienten eine progrediente Erkrankung. 37,1 % (n = 13) zeigten eine partielle Remission, 8,6 % (n = 3) eine stabile Situation und 8,6 % (n = 3) hatten eine komplette Remission (s. Abbildung 4). Für die weiteren Auswertungen wurde die BOR in „Progress“ (PD) und „kein Progress“ (StD, PR, CR) aufgeteilt. Somit lag die BOR bei „kein Progress“ bei 54,3 % (n = 17).

In Woche 0 füllten den SF-36 und den IBDQ-D Fragebogen 33 Patienten aus, in Woche 3 waren es 28 Patienten, in Woche 6 füllten ihn 22 Patienten aus, in Woche 9 noch 17 Patienten, in Woche 11 waren es 20 und in Woche 24 19 Patienten. In der Woche AE konnten nur von zwei der sechs Patienten mit einer Autoimmunkolitis Daten erhoben werden. Beim Belastungsthermometer war der Rücklauf der Fragebögen deutlich geringer. Hier erhielten wir in Woche 0 von 19 Patienten, in Woche 3 von 24, in Woche 6 von 14, in Woche 9 von 11, in Woche 11 von 16 und in Woche 24 von 18 Patienten ausgefüllte Fragebögen. Auch waren beim Belastungsthermometer, im Gegensatz zu den anderen beiden Fragebögen, einzelne Fragen nicht beantwortet worden.

3.2. Ergebnisse SF-36

Bei der Auswertung des SF-36 Fragebogens wurden die Ergebnisse der Summenskalen zunächst anhand von Vergleichswerten einer deutschen Normstichprobe von 1994 ermittelt. Die Kohorte zeigte im zeitlichen Verlauf eine stabile Lebensqualität im unteren Durchschnitt, jedoch etwas schlechter als in der deutschen Normstichprobe. Die körperliche Funktion war insgesamt eingeschränkter als die psychische Funktion. Bei der Auswertung des SF-36 wurden zunächst die körperliche und psychische Summenskala sowie die einzelnen Subskalen im zeitlichen Verlauf der Studie erhoben. Somit konnte übersichtlich erfasst werden, ob es zu einem gewissen Zeitpunkt zu Abweichungen der gemessenen Lebensqualität kam.

Hierbei zeigte sich, dass die gemessene Lebensqualität der Summenskalen bereits zu Beginn der Therapie bei 42,14 (KSK) beziehungsweise 44,13 (PSK) lag. In Anbetracht dessen, dass die Summenskalen als t-Werte mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung

von 10, gemessen an einer Normstichprobe (in diesem Fall der deutschen Normstichprobe von 1994), dargestellt werden, bedeutet dies, dass die Studienpopulation sich noch im unteren Rahmen der Standardabweichung befand.

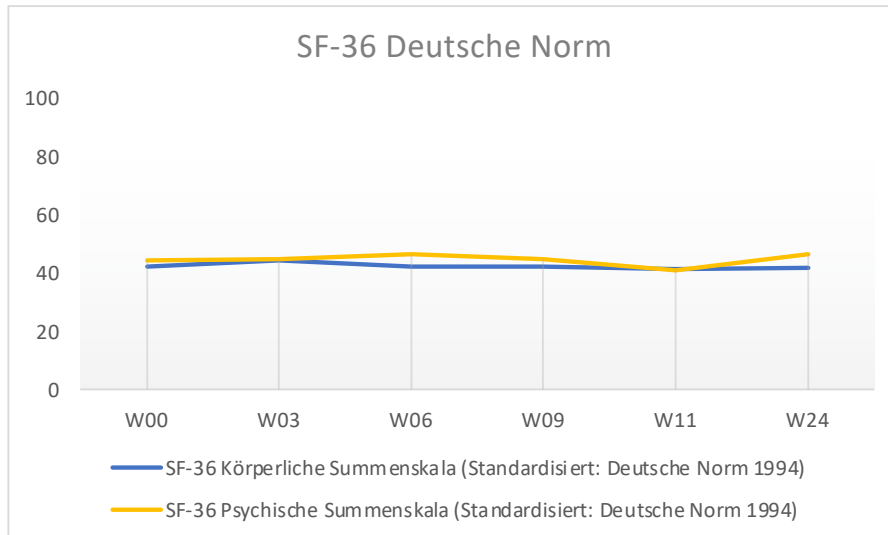


Abbildung 5 – SF-36: Summenskalen

Darstellung der Ergebnisse der körperlichen (blau) und der psychischen (gelb) Summenskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y-Achse: t-Werte mit einem Mittelwert von 50, Standardabweichung 10. Auswertung anhand der deutschen Normstichprobe von 1994. Abkürzungen: W – Woche

Auch im weiteren zeitlichen Verlauf kam es zu keinen Abweichungen unterhalb der Standardabweichung und somit zu keiner unterdurchschnittlichen Lebensqualität (s. Abbildung 5). Es zeigten sich bei der KSK von Woche 0 bis Woche 24 weitestgehend konstante Mittelwerte, die zwischen 41,42 und 44,44 lagen, der p-Wert bei der ANOVA mit Messwiederholung lag bei 0,166 ($n = 8$).

Die Werte der PSK waren ebenfalls konstant mit niedrigstem Wert bei 40,8 und Höchstwerten bei 46,58. Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf, der p-Wert lag bei 0,201 ($n = 8$). Die niedrigsten Werte wurden bei beiden Summenskalen in Woche 11 erreicht, nach Beendigung der Therapie und anschließendem Staging. Dieser Einschnitt war jedoch nicht signifikant.

Bei der Woche AE zeigten sich deutlich niedrigere Werte. Hier lagen die Mittelwerte der körperlichen Summenskala bei 29,18 sowie der psychischen Summenskala bei 39,45.

Außerdem wurde die Auswertung der Summenskalen anhand der US-Norm von 1990 durchgeführt, es zeigten sich ähnliche Werte bei beiden Skalen verglichen mit der deutschen Norm (s. Tabelle 3).

Tabelle 3 – SF-36: Ergebnisse Gesamtauswertung

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24	WAE
SF-36 KÖFU (körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	68,18 (22,28)	70,54 (20,51)	74,09 (12,50)	69,71 (26,18)	65,5 (27,04)	65,26 (23,59)	30,0 (7,07)
SF-36 KÖRO (körperliche Rollenfunktion, 0-100)	49,24 (40,25)	61,01 (36,64)	46,59 (41,04)	48,53 (44,60)	41,25 (39,96)	51,32 (42,06)	25,0 (35,35)
SF-36 SCHM (körperliche Schmerzen, 0-100)	69,12 (26,39)	77,07 (25,49)	72,73 (24,38)	67,18 (27,71)	69,2 (28,86)	72,63 (25,42)	41 (0)
SF-36 AGES (allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	47,86 (17,73)	48,79 (14,95)	47,86 (15,52)	46,41 (14,92)	41,25 (18,74)	47,79 (14,95)	30 (0)
SF-36 VITA (Vitalität, 0-100)	52,42 (24,49)	52,56 (18,62)	52,73 (19,80)	57,35 (17,51)	49,25 (18,58)	56,05 (16,63)	27,5 (38,89)
SF-36 SOFU (soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	75 (24,20)	76,79 (26,06)	79,55 (23,63)	80,88 (23,84)	75,0 (25,96)	80,92 (19,70)	50,0 (70,71)
SF-36 EMRO (emotionale Rollenfunktion, 0-100)	63,64 (41,96)	72,62 (37,46)	66,67 (44,84)	50,98 (48,75)	50,0 (46,51)	73,68 (37,80)	33,33 (47,14)
SF-36 PSYC (psychisches Wohlbefinden, 0-100)	68,24 (16,70)	68,14 (17,90)	73,82 (16,77)	69,41 (18,97)	62,8 (20,10)	65,84 (15,93)	54,0 (36,77)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	41,53 (10,80)	43,86 (9,56)	41,96 (7,21)	41,93 (7,92)	40,81 (10,00)	41,41 (9,13)	29,18 (1,96)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	47,15 (10,24)	47,54 (9,19)	48,99 (10,36)	47,03 (10,53)	44,14 (11,76)	49,02 (7,93)	39,54 (26,99)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	42,14 (10,14)	44,44 (8,99)	42,23 (7,12)	42,12 (7,53)	41,42 (9,43)	41,86 (8,41)	31,25 (5,92)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	44,13 (12,16)	44,64 (10,99)	46,53 (12,60)	44,56 (12,87)	40,8 (13,97)	46,41 (9,65)	33,44 (34,38)
n	33	28	22	17	20	19	2
Ergebnisse der acht Subskalen sowie der zwei Summenskalen (standardisiert anhand der US-Norm und der deutschen Norm) des SF – 36 von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, Abkürzungen der Subskalen direkt angefügt, 0-100 – mögliche Punktzahl, n – Anzahl							

Die Ergebnisse der Subskalen decken sich mit denen der Summenskalen. Im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen. Die niedrigsten Werte wurden bei der körperlichen Rollenfunktion mit 41,25 – 61,01 % und bei der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung mit 41,25 – 48,79 % gemessen. Für die KÖRO bedeutet dies, dass die Patienten eine niedrige körperliche Rollenfunktion erleben. Bei der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (AGES) handelt es sich um eine bipolare Skala, wo Werte um 50 % keine Einschränkungen bedeuten und Abweichungen hiervon als besonderes gut oder besonders schlecht anzusehen sind. Daher bedeuten die hier gemessenen Werte im Bereich von 40 % zwar eine etwas herabgesetzte Funktion, jedoch keine besonders schlechte. Bei der

Subskala der emotionalen Rollenfunktion (EMRO) zeigte sich ein Abfall der Werte von 63,64 % in Woche 0 auf Werte von 50,98 % und 50,0 % in Woche 9 und 11 sowie einen anschließenden Anstieg in Woche 24 auf 73,63 %.

Die besten Werte wurden im Bereich der sozialen Funktionsfähigkeit mit 75 – 80 % und des psychischen Wohlbefindens 62,8 – 73,82 % gemessen. Außerdem gaben die Patienten ein geringes Maß an Schmerzen an (s. Abbildung 6).

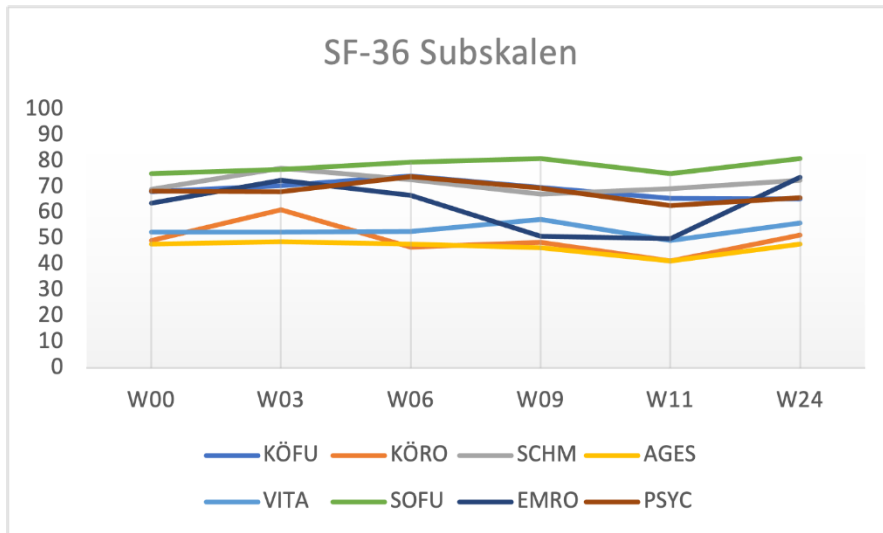


Abbildung 6 – SF-36: Subskalen

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

Ähnlich wie bei den Summenskalen zeigte sich ein Einschnitt in Woche 11, was beispielsweise an der Sorge vor den Staging Ergebnissen liegen könnte. Und auch bei den Subskalen kam es in Woche AE zu einem deutlichen Abfall sämtlicher Werte. Bei den beiden Patienten lagen die Werte der Subskalen zwischen dem niedrigsten Wert von 25,0 % bei der körperlichen Rollenfunktion bis zu 54,0 % beim psychischen Wohlbefinden (s. Tabelle 3).

Des Weiteren wurden sowohl die Subskalenwerte als auch die körperliche und psychische Summenskala in Woche 0, in Woche 11 und in Woche 24 mit den Werten der deutschen Normstichprobe verglichen (s. Abbildung 7). Hier zeigt sich insgesamt schlechtere Werte unseres Patientenkollektivs im Vergleich mit einer gesunden Bevölkerungspopulation. Wichtig zu beachten ist hierbei, dass die Subskalen AGES, VITA, und PSYC als bipolare Skalen konstruiert sind und somit auch bei der gesunden Bevölkerung niedrigere Werte als die

anderen Subskalen erzielen. Die Summenskalen wurden als t-Werte mit Mittelwerten von 50 angegeben und sind dementsprechend zu interpretieren. Es fiel jedoch auf, dass sich die Werte von Woche 11 zu Woche 24 bei den meisten Subskalen und bei der PSK verbessern und sich den Werten der Normpopulation annähern.

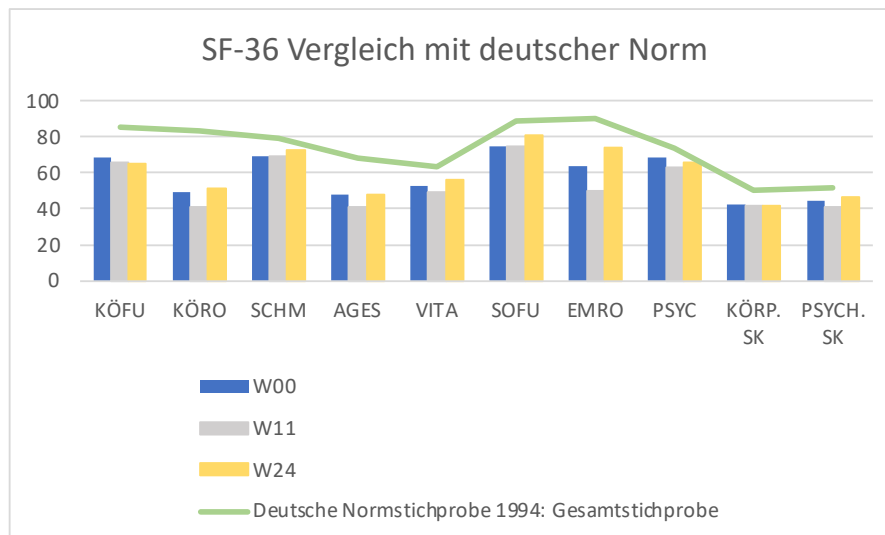


Abbildung 7 – SF-36: Vergleich der Summen – und Subskalenwerte mit deutscher Norm

Vergleich der Ergebnisse der Sub- und der Summenskalen des SF-36 in Woche 0 (blau), Woche 11 (grau) und Woche 24 (gelb) mit der deutschen Normstichprobe von 1994 (grün). y – Achse: Subskalen 0 – 100 Punkte, Summenskalen t - Werte mit Mittelwert 50 + Standardabweichung 10. Abkürzungen: W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden, KÖRP. SK – körperliche Summenskala, PSYCH. SK – psychische Summenskala

Der SF-36 wurde geschlechterspezifisch analysiert. Die p-Werte der t-Test in Woche 0, 11 und 24 lagen sowohl bei der KSK als auch bei der PSK $> 0,05$ (s. Tabelle 6). Die ANOVA mit Messwiederholung der KSK zeigte, dass der zeitliche Verlauf der Lebensqualität beider Geschlechter statistisch signifikant unterschied (p = 0,019), hierbei erzielte die weibliche Kohorte schlechtere Ergebnisse. Bei der PSK zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,947). Auch die Auswertung der Subskalen zeigte in der Verteilung keine wesentlichen Unterschiede. Höchste Werte wurden bei beiden Geschlechtern bei der Sukskala SOFU, niedrigste bei KÖRO und AGES gemessen.

Die Kohorte wurde außerdem dahingehend untersucht, ob im Beobachtungszeitraum autoimmune Nebenwirkungen aufgetreten waren oder nicht. Beim t-Test für unabhängige Stichproben zeigten sich in Woche 0 und 11 bei beiden Summenskalen keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 6). In Woche 24 zeigte sich bei der KSK ein signifikanter Unterschied

bei den Mittelwerten ($p = 0,028$), hier gab die Kohorte ohne Nebenwirkungen schlechtere Werte an. Bei der ANOVA mit Messwiederholung zeigten sich für beide Summenskalen keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Auswertung des SF-36 nach Therapieansprechen zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben bei der KSK ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Woche 0 ($p < 0,001$), wobei die Patienten mit Progress schlechtere Ergebnisse erzielten. Ansonsten zeigten sich bei beiden Summenskalen keine weiteren Signifikanzen (s. Tabelle 6). Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte hingegen sowohl für die KSK ($p = 0,015$) als auch für die PSK ($p = 0,04$) einen statistisch signifikant unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der beiden Kohorten.

Die ausführlichen Tabellen und Grafiken dieser Ergebnisse finden sich im Anhang.

3.3. Ergebnisse IBDQ-D

Bei der Auswertung des IBDQ-D wurden zunächst die Subscores erhoben und anschließend der Gesamtscore errechnet. Beim IBDQ-D können Werte von 1 bis 7 erzielt werden, wobei sieben die bestmögliche Lebensqualität widerspiegelt. Auch beim IBDQ-D war die Lebensqualität unter der Therapie stabil und blieb auch im Laufe der Nachbeobachtung konstant. Ähnlich wie beim SF-36 waren die Ergebnisse der körperlichen Verfassung schlechter als die der psychischen.

Der Gesamtscore war im Verlauf der Therapiewochen mit Werten von 5,66 bis 6,11 recht konstant. Die ANOVA mit Messwiederholung zeigte keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf ($p = 0,074$), der niedrigste Wert wurde auch bei diesem Fragebogen in Woche 11 mit 5,66 erzielt (s. Abbildung 8). Die genauen Scores sind Tabelle 4 zu entnehmen. In der Woche AE zeigte sich der Gesamtscore mit 4,36 niedriger als in den restlichen Wochen.

Bei den Subscores wurden die besten Ergebnisse im Bereich „Sozial“ erzielt, die Werte lagen hier zwischen 6,22 und 6,60. Der Subscore „Darm“ erzielte ähnliche Werte. Die niedrigsten Werte wurden beim Subscore „Systemisch“ erreicht, hier lag der niedrigste Wert bei 4,65. Jedoch fällt auf, dass der Score in Woche 24 auf einen Wert von 6,85 steigt (s. Abbildung 9).

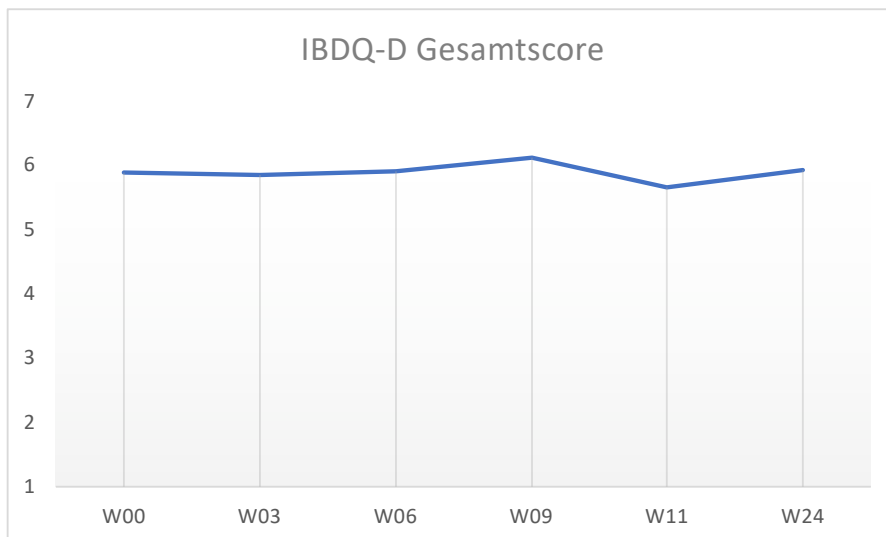


Abbildung 8 – IBDQ-D: Gesamtscore

Darstellung der Ergebnisse des Gesamtscores im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

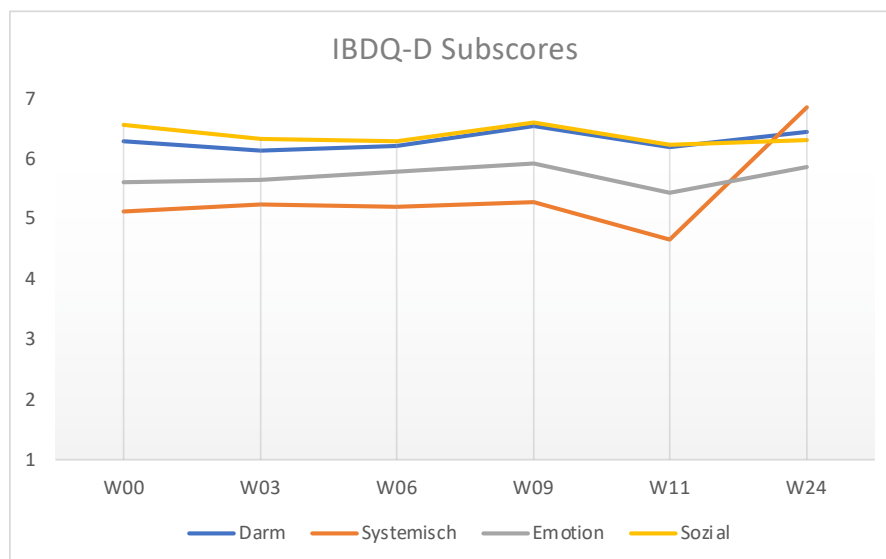


Abbildung 9 – IBDQ-D: Subscores

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

In der Woche AE waren die Subscores deutlich erniedrigt, insbesondere im Bereich „Systemisch“ und auch der Gesamtscore lag mit 4,36 unter den Werten der restlichen Wochen, wobei auch bei hier nur 2 Fragebögen in Woche AE erfasst wurden.

Sowohl bei den t-Tests für unabhängige Stichproben in Woche 0, 11 und 24 als auch bei der ANOVA mit Messwiederholung konnten keine signifikanten Unterschiede der Gesamtscores

für Männer und Frauen dargestellt werden (s. Tabelle 6). Die Verteilung der Subscores stellte sich ebenfalls bei beiden Geschlechtern ähnlich dar.

Tabelle 4 – IBDQ-D: Ergebnisse Gesamtauswertung

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24	WAE
Darm	6,29 (0,70)	6,13 (0,94)	6,21 (0,75)	6,54 (0,45)	6,19 (0,84)	6,44 (0,74)	4,45 (1,34)
F 01 Stuhlgangfrequenz	6,30 (1,26)	6,00 (1,68)	6,00 (1,54)	6,47 (1,01)	5,79 (2,04)	6,65 (1,09)	1,50 (0,71)
F 05 Stuhlkonsistenz	5,39 (1,46)	5,07 (1,49)	5,55 (1,44)	6,29 (0,85)	5,47 (1,68)	5,90 (1,45)	1,50 (0,71)
F 09 Bauchkrämpfe	6,39 (1,09)	6,43 (1,10)	6,23 (1,15)	6,47 (0,94)	5,95 (1,43)	6,50 (0,76)	5,50 (2,12)
F 13 Bauchschmerzen	6,15 (1,18)	6,36 (1,13)	6,14 (1,39)	6,47 (0,94)	6,05 (1,27)	6,45 (0,83)	6,00 (1,41)
F 17 Blähungen "1"	6,12 (1,27)	5,86 (1,69)	6,09 (1,19)	6,53 (0,62)	5,95 (1,35)	6,15 (1,09)	7,00 (0)
F 20 Blähungen "2"	6,21 (1,36)	6,14 (1,53)	6,27 (0,99)	6,06 (1,56)	6,32 (1,15)	5,25 (1,37)	5,5 (2,12)
F 22 Blutungen	6,94 (0,35)	6,46 (1,26)	6,73 (0,94)	6,88 (0,49)	6,89 (0,31)	6,30 (1,46)	5,5 (2,12)
F 24 Stuhldrang	6,52 (0,94)	6,36 (1,19)	6,41 (1,10)	6,88 (0,33)	6,37 (1,12)	6,75 (0,91)	4,00 (4,24)
F 26 Inkontinenz	6,52 (0,87)	6,14 (1,35)	6,50 (1,06)	6,65 (0,61)	6,58 (0,69)	6,35 (1,39)	4,50 (2,12)
F 29 Nausea	6,36 (1,32)	6,43 (1,00)	6,23 (1,23)	6,65 (0,70)	6,53 (0,70)	6,50 (0,76)	3,50 (2,12)
Systemisch	5,12 (1,09)	5,24 (1,19)	5,19 (0,98)	5,28 (0,97)	4,65 (1,14)	6,85 (0,37)	2,6 (2,26)
F 02 Erschöpfung	4,55 (1,70)	4,71 (1,61)	4,68 (1,43)	5,06 (1,25)	4,32 (1,46)	5,11 (1,03)	2,00 (1,41)
F 06 Antrieb	4,82 (1,33)	4,93 (1,41)	4,64 (1,09)	5,18 (1,70)	4,26 (1,33)	4,85 (1,46)	2,00 (1,41)
F 10 Unwohlsein	4,91 (1,63)	5,43 (1,40)	5,18 (1,50)	5,47 (1,18)	4,79 (1,62)	4,95 (1,23)	3,00 (2,82)
F 14 Schlafstörungen	5,09 (1,76)	4,93 (1,76)	5,27 (1,49)	4,88 (1,80)	4,53 (1,54)	5,60 (1,10)	4,00 (4,24)
F 18 Körpergewicht	6,24 (0,97)	6,21 (1,03)	6,18 (1,26)	5,82 (1,07)	5,37 (1,71)	4,30 (1,98)	2,00 (1,41)
Emotion	5,61 (0,86)	5,65 (1,02)	5,77 (0,85)	5,91 (0,79)	5,42 (0,92)	5,85 (1,27)	5,25 (2,12)
F 03 Ruhelosigkeit	5,00 (1,37)	5,21 (1,52)	5,50 (1,47)	5,12 (1,61)	4,53 (1,50)	5,69 (0,75)	5,00 (2,82)
F 07 Sorgen	6,33 (1,14)	6,29 (1,05)	6,50 (0,86)	6,71 (0,59)	6,53 (0,77)	5,20 (1,28)	7,00 (0)
F 11 Angst "Toilette"	6,36 (1,11)	6,25 (1,32)	6,32 (1,00)	6,65 (0,61)	6,42 (0,84)	6,55 (0,89)	7,00 (0)
F 15 Niedergeschlagenheit	4,97 (1,38)	5,18 (1,56)	5,09 (1,54)	5,59 (1,42)	4,63 (1,50)	6,25 (1,16)	4,00 (4,24)
F 19 Angst	5,27 (1,68)	5,57 (1,37)	5,50 (1,41)	5,53 (1,42)	4,68 (1,64)	5,10 (1,29)	4,00 (4,24)
F 21 Entspannung	4,39 (1,44)	4,39 (1,71)	4,77 (1,41)	4,76 (1,71)	4,26 (1,49)	4,70 (1,38)	3,5 (2,12)
F 23 Verlegenheit	6,48 (1,12)	6,29 (1,21)	6,64 (0,79)	6,71 (0,69)	6,47 (0,96)	6,65 (0,81)	7,00 (0)
F 25 seelisches Gleichgewicht	5,64 (1,43)	5,79 (1,50)	5,91 (1,34)	6,00 (1,41)	5,53 (1,58)	5,80 (1,15)	5,00 (2,82)
F 27 Ärger	6,42 (1,25)	6,18 (1,42)	6,23 (1,23)	6,71 (0,85)	6,26 (1,24)	6,15 (1,26)	5,00 (2,82)
F 30 Reizbarkeit	5,39 (1,27)	5,68 (1,47)	5,50 (1,14)	5,53 (1,28)	5,16 (1,50)	5,45 (1,00)	5,00 (2,82)
F 31 Akzeptanz	6,24 (0,97)	6,43 (0,92)	6,45 (0,96)	6,41 (0,87)	6,05 (1,18)	6,30 (0,80)	6,50 (0,70)
F 32 Lebenszufriedenheit	4,76 (1,34)	4,61 (1,34)	4,77 (1,11)	5,25 (0,93)	4,47 (1,58)	4,90 (1,21)	4,00 (2,82)
Sozial	6,56 (0,94)	6,32 (1,06)	6,29 (0,94)	6,60 (0,69)	6,22 (1,13)	6,31 (1,01)	3,80 (3,96)
F 04 Arbeitsfähigkeit	6,67 (0,89)	6,57 (0,74)	6,23 (1,51)	6,65 (0,79)	6,05 (1,58)	6,45 (1,00)	3,50 (3,53)
F 08 soziale Kontakte	6,73 (0,84)	6,64 (1,19)	6,64 (0,79)	6,88 (0,33)	6,47 (0,96)	6,70 (0,73)	4,00 (4,24)
F 12 Freizeitaktivitäten	6,52 (1,03)	6,14 (1,58)	6,00 (1,48)	6,53 (1,01)	6,05 (1,65)	6,15 (1,18)	4,00 (4,24)
F 16 Veranstaltungsbesuch	6,67 (0,92)	6,32 (1,44)	6,59 (0,85)	6,65 (0,78)	6,47 (1,35)	6,45 (1,32)	4,00 (4,24)
F 28 sexuelle Aktivität	6,24 (1,75)	5,93 (2,08)	6,00 (2,02)	6,29 (1,99)	6,05 (2,25)	5,80 (2,35)	3,50 (3,53)
Gesamt (Summe Subscores)	5,89 (0,72)	5,84 (0,92)	5,90 (0,79)	6,12 (0,61)	5,66 (0,86)	5,93 (0,72)	4,36 (2,19)
n	33	28	22	17	19	20	2

Ergebnisse der Subscores (inklusive der einzelnen Fragen) sowie des Gesamtscores des IBDQ-D von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, F – Frage, n – Anzahl

Auch bei der Auswertung des Gesamtscores mit der Frage nach dem Auftreten von autoimmunen Nebenwirkungen zeigte sich bei allen Tests kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen derer Patienten mit autoimmunen Nebenwirkungen verglichen mit denen ohne.

Die Auswertung nach Therapieansprechen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Patienten mit einem Progress verglichen mit den Patienten ohne Progress zeigen. Die ANOVA mit Messvarianz konnte keinen signifikanten Unterschied im zeitlichen Verlauf der beiden Kohorten zeigen ($p = 0,163$). Deskriptiv fiel auf, dass der Gesamtscore der Patienten mit einem Progress in Woche 11 mit einem Wert von 5,13 niedriger war als in Woche 9 mit einem Ergebnis von 6,46.

Weitere Tabellen und Grafiken dieser Ergebnisse befinden sich im Anhang.

3.4. Ergebnisse Belastungsthermometer

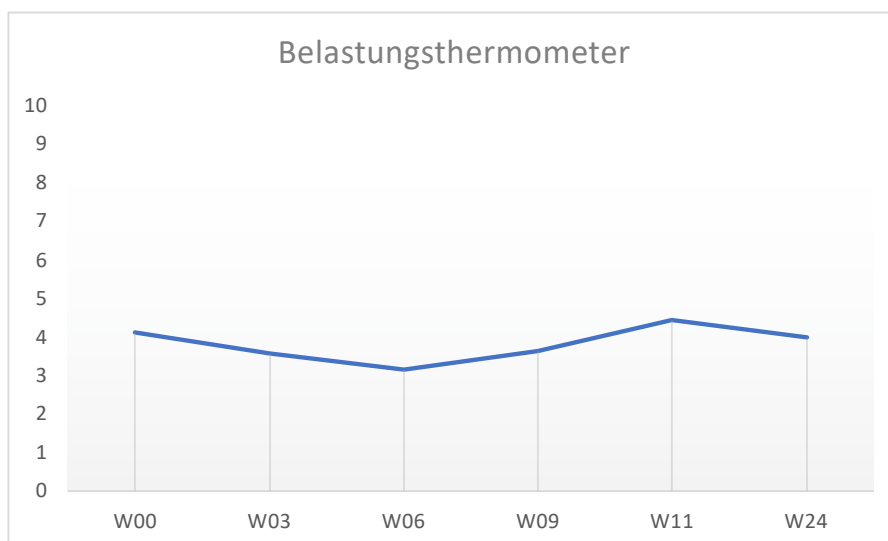


Abbildung 10 – Belastungsthermometer

Darstellung der Ergebnisse des Belastungsthermometers anhand der visuellen Analogskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 10 Punkte auf der VAS. Abkürzungen: W – Woche, VAS – visuelle Analogskala

Das Belastungsthermometer bestand aus dem eigentlichen Belastungsthermometer, entsprechend einer visuellen Analogskala sowie neun weiteren Fragen dazu, inwiefern sich die akute Belastung bemerkbar machte. Bei der ersten Variable, dem Belastungsthermometer, lagen die Werte beim gesamten Kollektiv im Verlauf der Wochen zwischen 3,14 und 4,44, wobei der höchste Wert in Woche 11 gemessen wurde (s. Abbildung

10). Somit bestand zu keinem Zeitpunkt akuter Interventionsbedarf. Die ANOVA mit Messwiederholung war aufgrund von fehlenden Daten nicht sinnvoll auswertbar.

Tabelle 5 – Belastungsthermometer: Ergebnisse Gesamtauswertung

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24	WAE
V1 Belastungsthermometer (0-10)	4,11 (2,62)	3,58 (2,53)	3,14 (2,21)	3,64 (2,69)	4,44 (2,80)	4,00 (2,16)	keine Daten
n	19	24	14	11	16	18	
V2.1 Sorgen (0-5)	1,79 (1,51)	1,91 (1,53)	1,07 (0,99)	1,45 (1,80)	2,19 (1,32)	1,89 (1,27)	
V2.2 Entspannung (0-5)	1,32 (1,29)	1,78 (1,38)	1,07 (0,82)	1,55 (1,80)	1,94 (1,23)	2,00 (1,49)	
V2.3 Angst vor Leben mit Krankheit (0-5)	1,58 (1,57)	1,61 (1,43)	1,21 (1,05)	1,36 (1,69)	1,75 (1,48)	1,94 (1,51)	
V2.4 Sorge Arbeit (0-5)	1,05 (1,54)	1,30 (1,42)	1,29 (1,72)	2,09 (2,16)	1,50 (1,59)	1,44 (1,68)	
V2.5 Leistungsfähigkeit (0-5)	1,79 (1,81)	2,17 (1,87)	1,93 (1,43)	1,45 (1,69)	2,44 (1,82)	2,28 (1,70)	
V2.6 Angst Fortschreiten der Krankheit (0-5)	1,95 (1,84)	2,04 (1,63)	2,07 (1,63)	1,36 (1,85)	2,50 (1,78)	2,50 (1,29)	
V2.7 Ablehnung von Anderen (0-5)	0,32 (0,58)	0,39 (0,65)	0,29 (0,46)	0,45 (1,50)	0,81 (1,64)	1,00 (1,53)	
V2.8 Erschwerte Kommunikation Ängste (0-5)	0,53 (0,90)	0,61 (0,89)	0,64 (0,74)	0,27 (0,64)	0,25 (0,44)	1,06 (1,51)	
V2.9 Ausreichende Info über Krankheit (0-5)	0,21 (0,41)	0,48 (0,84)	0,64 (1,15)	0,36 (0,67)	0,56 (1,03)	0,94 (1,34)	
n	19	23	14	11	16	18	
V3.1 Gefühl körp. letzte 3 Tage (1-5)	2,47 (1,02)	2,52 (0,99)	2,29 (0,82)	2,27 (1,00)	2,37 (0,80)	2,22 (0,80)	
V3.2 Gefühl psych. letzte 3 Tage (1-5)	2,39 (0,91)	2,30 (0,87)	2,00 (0,78)	2,18 (1,40)	2,69 (1,19)	2,33 (0,90)	
n	18	23	14	11	16	18	
V4.1 psychologische od. psychiatrische Betreuung							
ja	2	2	2	1	4	3	
nein	17	21	12	10	12	15	
V4.2 Einnahme Psychopharmaka							
ja	1	2	1	0	1	0	
nein	18	21	13	11	15	18	
V4.3 Gesprächswunsch Psychoonkologie							
ja	2	3	3	1	1	1	
nein	17	20	11	10	15	17	
n	19	23	14	11	16	18	

Ergebnisse des BT-Fragebogens von Woche 0 bis Woche 24. V1 = VAS des BT. V2.1 – V4.1 = Fragen zur Spezifizierung der Belastung. In Klammern angegeben die Spannbreite der Antwortmöglichkeiten. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, V – Variable/Frage, körp. – körperlich, psych. – psychisch, n – Anzahl, VAS – visuelle Analogskala, BT – Belastungsthermometer

Bei der Auswertung der Fragen zur Ursache der akuten Belastung wurden alle Antwortmöglichkeiten als gering belastend angegeben. Es zeigten sich bei den Variablen V2.1 bis V2.9 insgesamt niedrige Werte zwischen 0,21 und 2,5. Die niedrigsten Werte wurden bei V2.7 bis V2.9 gemessen. Hierbei handelte es sich um die Fragen, ob Patienten Schwierigkeiten

hätten, ihre Sorge und Ängste mit nahen Angehörigen zu besprechen sowie die Frage, ob sich Patienten ausreichend über die Krankheit und Behandlung informiert fühlten.

Die höchste Belastung zeigte sich bei V2.6 (s. Tabelle 5). Hier wurde nach der Sorge um ein Voranschreiten der Krankheit gefragt. Die Variablen 3.1 und 3.2 ergaben konstante Werte über den Untersuchungszeitraum mit Werten zwischen 2 und 2,69.

Bei den Variablen 4.1 bis 4.3 zeigte sich, dass sich nur wenige Patienten in psychologischer oder psychiatrischer Betreuung befanden und dass der psychoonkologische Interventionsbedarf gering war (s. Tabelle 5). Aus Woche AE lagen keine Daten zur Auswertung vor.

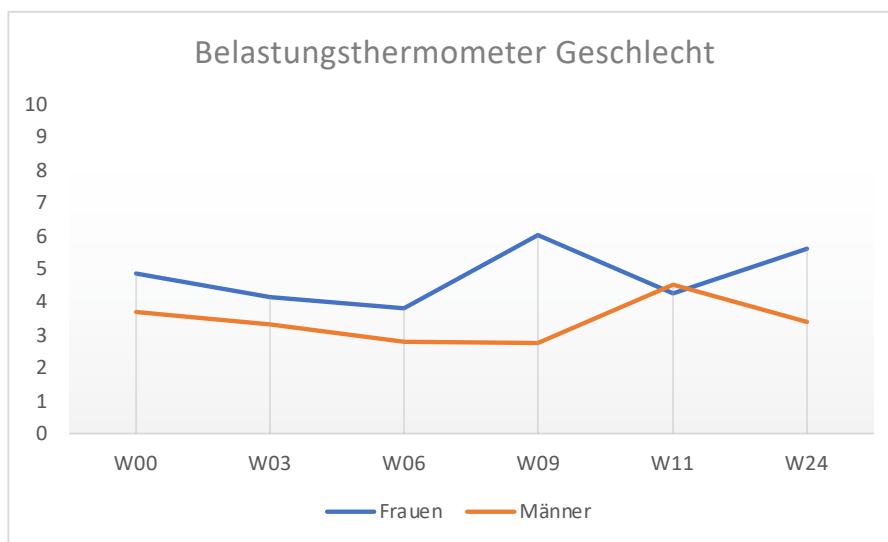


Abbildung 11 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Geschlecht

Ergebnisse der VAS der weiblichen Kohorte (blau) verglichen mit der männlichen (orange). Dargestellt ist die visuelle Analogskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 10 Punkte auf der VAS. Abkürzungen: W – Woche, VAS – visuelle Analogskala

Bei der Auswertung des Belastungsthermometers nach Geschlecht zeigte sich deskriptiv, dass die weibliche Kohorte über die Wochen hinweg eine höhere Belastung angab. Die Ergebnisse lagen hier zwischen 3,8 und 6. Bei den Männern wurden Werte zwischen 2,75 und 4,5 gemessen (s. Abbildung 11). Beim t-Test für unabhängige Stichproben konnte jedoch nur in Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern dargestellt werden ($p = 0,049$).

Die Auswertung nach Auftreten von Nebenwirkungen zeigte keine signifikanten Unterschiede, klinisch gab die Kohorte ohne Nebenwirkungen eine etwas höhere Belastung an, dies konnte jedoch mittels t-Test nicht bestätigt werden (s. Tabelle 6).

Tabelle 6 – Ergebnisse: Auswertung aller Fragebögen mittels t-Test und ANOVA

Fragebögen	t-Test für unabhängige Stichproben						ANOVA mit Messwiederholung	
	Woche 0		Woche 11		Woche 24		(n)	p-Wert
	(n)	p-Wert	(n)	p-Wert	(n)	p-Wert		
SF-36								
Körperliche Summenskala (Gesamtkollektiv)							8	0,166
Psychische Summenskala (Gesamtkollektiv)							8	0,201
Körperliche Summenskala (Geschlecht)	13(w)/ 20(m)	0,908	5(w)/ 15(m)	0,773	6(w)/ 13(m)	0,689	3(w)/ 5(m)	0,019
Psychische Summenskala (Geschlecht)	13(w)/ 20(m)	0,432	5(w)/ 15(m)	0,678	6(w)/ 13(m)	0,948	3(w)/ 5(m)	0,973
Körperliche Summenskala (AI-Nebenwirkungen)	16(N)/ 17(kN)	0,847	8(N)/ 12(kN)	0,404	9(N)/ 10(kN)	0,028	2(N)/ 6(kN)	0,248
Psychische Summenskala (AI-Nebenwirkungen)	16(N)/ 17(kN)	0,93	8(N)/ 12(kN)	0,223	9(N)/ 10(kN)	0,47	2(N)/ 6(kN)	0,552
Körperliche Summenskala (Therapieansprechen)	15(P)/ 18(kP)	<,001	6(P)/ 14(kP)	0,231	5(P)/ 14(kP)	0,385	2(P)/ 6(kP)	0,015
Psychische Summenskala (Therapieansprechen)	15(P)/ 18(kP)	0,679	6(P)/ 14(kP)	0,484	5(P)/ 14(kP)	0,414	2(P)/ 6(kP)	0,04
IBDQ-D								
Gesamtscore (Gesamtkollektiv)							8	0,074
Gesamtscore (Geschlecht)	13(w)/ 20(m)	0,566	5(w)/ 14(m)	0,314	6(w)/ 14(m)	0,404	3(w)/ 5(m)	0,649
Gesamtscore (AI-Nebenwirkungen)	16(N)/ 17(kN)	0,921	7(N)/ 12(kN)	0,958	10(N)/ 10(kN)	0,696	2(N)/ 6(kN)	0,668
Gesamtscore (Therapieansprechen)	15(P)/ 18(kP)	0,185	6(P)/ 13(kP)	0,063	5(P)/ 15(kP)	0,713	2(P)/ 6(kP)	0,163
Belastungsthermometer								
VAS (Gesamtkollektiv)							4	0,646*
VAS (Geschlecht)	7(w)/ 12(m)	0,354	4(w)/ 12(m)	0,883	5(w)/ 13(m)	0,049	2(w)/ 2(m)	0,769*
VAS (AI-Nebenwirkungen)	8(N)/ 11(kN)	0,844	10(N)/ 6(kN)	0,523	9(N)/ 9(kN)	0,677	2(N)/ 2(kN)	0,06*
VAS (Therapieansprechen)	8(P)/ 11(kP)	0,754	5(P)/ 11(kP)	0,373	4(P)/ 14(kP)	0,616	1(P)/ 3(kP)	0,863*

Ergebnisse des t-Test und der ANOVA mit Messwiederholung für den SF-36, den IBDQ-D und das Belastungsthermometer: Durchführung t-Test für Woche 0, Woche 11 und Woche 24 für die Subgruppen Geschlecht, Auftreten von Nebenwirkungen und Therapieansprechen. Die ANOVA mit Messwiederholung wurde für das gesamte Kollektiv sowie die drei Subgruppen durchgeführt. Signifikanzen fett markiert. Abkürzungen: ANOVA – Varianzanalyse, n – Anzahl Patienten, AI – autoimmun, VAS – visuelle Analogskala; w – weiblich, m – männlich, N – AI-Nebenwirkungen, kN – keine AI-Nebenwirkungen; P – Progress, kP – kein Progress. *ANOVA aufgrund von zu wenigen Probanden nicht anwendbar.

Bei der Auswertung nach Therapieansprechen zeigte sich ein divergentes Verhalten. Bei den Patienten mit einem Progress zeigte sich in Woche 9 eine moderate Belastung mit einem mittleren Wert von 2,5, in Woche 11 hingegen lag die Belastung bei 5,4. Beim Patientenkollektiv ohne Progress wurde in Woche 6 der niedrigste Wert mit 2,78 und der höchsten in Woche 9 mit 4,29 gemessen. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Kohorten konnte mittels t-Test jedoch nicht gezeigt werden (s. Tabelle 6).

Im Anhang finden sich weitere Tabellen und Grafiken zu den hier beschriebenen Ergebnissen.

4. Diskussion

Ziel der hier beschriebenen Arbeit war es, Informationen über die Entwicklung der Lebensqualität von Melanom-Patienten im Laufe einer ICI-Therapie zu sammeln. Zusätzlich wurden mögliche Risikofaktoren wie Geschlecht, Therapieansprechen oder die Entwicklung von Nebenwirkungen an Patienten der klinischen Routine beobachtet, um in Zukunft eine bessere Patientenversorgung gewährleisten zu können.

Die Messung der Lebensqualität war bereits (sekundärer oder explorativer) Gegenstand der großen (Zulassungs-) Studien der aktuell sich im Einsatz befindlichen Checkpoint-Inhibitoren beim Melanom: In der *CheckMate 066*, eine Studie in der Nivolumab mit Chemotherapie (Dacarbazin) verglichen wurde, blieben die EORTC-QLQ-C30-Scores während der gesamten Nachbeobachtung über 73 Wochen für Nivolumab stabil. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität unter Nivolumab besser erhalten werden konnte als unter Dacarbazin (Long et al. 2016). In der Studie *Keynote 006* wurden Patienten mit einer Pembrolizumab-Therapie mit denen unter einer Ipilimumab-Therapie verglichen. Die mit Pembrolizumab behandelten Patienten, gaben unabhängig von der Dosis, eine geringere Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Scores zwischen dem Ausgangswert und dem Wert in Woche 12 im Vergleich zu Ipilimumab an (Daud et al. 2016). In der Phase-II-Studie *CheckMate 069*, in der die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab mit Ipilimumab Monotherapie verglichen wurde, konnte die Lebensqualität sogar bei allen Kohorten erhalten bleiben (Abernethy et al. 2015). In der *CheckMate 069* Studie wurden drei Kohorten beobachtet. Es wurde die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab, eine Nivolumab Monotherapie und eine Ipilimumab Monotherapie miteinander verglichen. Die Therapie der Kohorten mit einer

Kombinationstherapie und einer Nivolumab Monotherapie führte, verglichen mit der Ipilimumab Kohorte, zu keinen Einbußen der Lebensqualität (Schadendorf et al. 2017).

Allen vier Studien ist gemein, dass die Lebensqualität unter Therapie mit ICI stabil bleibt und die Patienten hierunter deutlich weniger belastet sind als unter einer Chemotherapie oder einer Ipilimumab-Monotherapie. Die Beobachtung dieser Studien legt nahe, dass eine kombinierte ICI-Therapie oder eine PD-1 Monotherapie keinen signifikanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Melanom-Patienten hat. Jedoch wurden in keiner dieser Studien Patienten systematisch weiter beobachtet, die die Therapie aufgrund von Toxizitäten abbrechen. Außerdem wurden die Lebensqualitätsdaten nicht mit Normstichproben verglichen und sind aufgrund ihrer strengen Ein- und Ausschlusskriterien nur bedingt mit Daten aus dem Versorgungsalltag zu vergleichen. Eine dänische Studie analysierte retrospektiv klinische Daten von Melanom-Patienten. Die Ergebnisse legen nahe, dass Melanom-Patienten gefährdet sein können, psychische Beeinträchtigungen während einer laufenden ICI-Therapie zu erfahren (Pedersen et al. 2023). In dieser Studie wurden allerdings Patienten unter einer adjuvanten Nivolumab-Therapie beobachtet, was den Vergleich erschwert.

Zum Zeitpunkt der Planung der hier beschriebenen Arbeit gab es keinen spezifischen Fragebogen für Patienten unter einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren, ein validierter Fragebogen auf Deutsch existiert auch bis dato nicht (Vinke et al. 2023). Um dennoch möglichst genaue Daten zur Lebensqualität unserer Patienten zu erheben, wurden drei verschiedene Messinstrumente kombiniert. Auch in anderen Studien wurde die Kombination aus allgemeinen und spezifischen Fragebögen erfolgreich eingesetzt (Holterhues et al. 2011). Bisherige Melanom-spezifische Fragebögen wie der FACT-M, konzentrieren sich gezielt auf vorherige Primärtumor-Resektionen und sprechen so eher Patienten mit niedrigeren Melanom-Stadien an. Der EORTC QLQ-C30 ist zwar für Melanom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium gut geeignet, die Fragen sind jedoch nicht auf eine ICI-Therapie abgestimmt, wodurch die Aussagekraft bei Auftreten von Nebenwirkungen begrenzt ist (Machingura et al. 2022). Ein allgemeingültiger Fragebogen wie der SF-36 lieferte daher in dieser Arbeit valide Ergebnisse, die aufgrund von häufigem Einsatz in vorherigen Studien sicher zu interpretieren waren. Außerdem konnten die Ergebnisse mit einer Normstichprobe

verglichen werden, was vorteilhaft war, da es wenige Lebensqualitätsdaten von Melanom-Patienten gibt, die mit einer gesunden Bevölkerungspopulation verglichen wurden (O'Reilly et al. 2020). Bei einer intensiven Literaturrecherche konnten bisher keine Studien gefunden werden, die den IBDQ-D für Melanom Patienten oder bei einer ICI-vermittelten Kolitis verwendete. Auch erwies er sich in der Durchführung als wenig praktikabel. Da sich die Ergebnisse aber größtenteils mit denen des SF-36 deckten, kann aber davon ausgegangen werden, dass sie die Lebensqualität der Kohorte gut abbildeten. Das Belastungsthermometer lieferte ebenfalls vergleichbare Ergebnisse wie die beiden anderen Fragebögen. Somit erwies sich die Kombination aus mehreren Fragebögen auch in dieser Studie als sinnvoll. Die Ausgangsfragen ließen sich beantworten, auch wenn keine gezielten Fragen für Melanom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium unter ICI-Therapie zum Einsatz kamen. Der Einsatz von drei unterschiedlichen Fragebögen ist jedoch sowohl für Patienten als auch Untersucher kompliziert und zeitaufwändig. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass bei jährlich steigender Anzahl an Melanom-Patienten, die eine ICI-Therapie erhalten (Carlinio et al. 2021), ein spezifischer Fragebogen für dieses Patientenkollektiv benötigt wird (Reinhardt et al. 2023).

Es kamen weniger Fragebögen zurück, als ausgehändigt wurden. Dies lag in der Regel daran, dass Patienten die Fragebögen fälschlicherweise mit nach Hause nahmen und nicht zurückbrachten. Beim Belastungsthermometer lag es teilweise auch daran, dass die Fragebögen nicht eingescannt und nach abgeschlossenem Therapiezyklus vernichtet wurden. Die Fragebögen waren außerdem des Öfteren mit schriftlichen Kommentaren der Patienten versehen, was auf eine gewissenhafte Bearbeitung schließen lässt. Auffällig war, dass insbesondere beim IBDQ-D zahlreiche Kommentare hinterlassen wurden, mit dem Hinweis, der Fragebogen betreffe die ausfüllende Person nicht. Beim Belastungsthermometer fiel auf, dass gelegentlich nur das eigentliche Belastungsthermometer ausgefüllt und die zweite Seite übersehen wurde, da diese auf die Rückseite gedruckt wurde. Zukünftig könnte hier über eine, für die Patienten verständlichere Lösung nachgedacht werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten zeigen, dass die Lebensqualität der Kohorte während des gesamten Beobachtungszeitraum konstant blieb. Es kam weder zu einer Verschlechterung der Lebensqualität während der Therapie noch in den Monaten darauf. Insgesamt war jedoch die Lebensqualität bereits zu Beginn der Therapie herabgesetzt. Dies lässt sich dadurch

erklären, dass es sich um Patienten mit einer fortgeschrittenen Melanom-Erkrankung handelte. Insgesamt war die somatische Ebene bei unseren Patienten stärker betroffen als die psychische und soziale Ebene (s. Abbildung 1).

Beim SF-36 zeigte sich zwar keine signifikante Veränderung der Lebensqualität im Verlauf der Wochen, jedoch fiel auf, dass in Woche 11 die niedrigsten Werte beider Summenskalen und bei den Subskalen gemessen wurden. Eine Erklärung hierfür wäre zum einen, dass die Patienten im Wissen der anstehenden Besprechung der Ergebnisse der Staginguntersuchungen nach erfolgter Therapie Stress und Unwohlsein empfanden. Eine weitere Erklärung wäre, dass die vier Therapiezyklen eine kumulative Belastung für die Patienten darstellten. Die KSK ergab niedrigere Werte als die PSK und bei den Subskalen des SF-36 fielen die Werte der körperlichen Rollenfunktion und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung am schlechtesten aus, wohingegen gute Werte im Bereich der sozialen Funktionsfähigkeit und des psychischen Wohlbefindens gemessen wurden. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie, bei der ebenfalls der SF-36 bei Melanom-Patienten eingesetzt wurde und sich auch gute Werte beim psychischen und sozialen Befinden zeigten (Cohen et al. 2002).

Bei den beiden Patienten, die den SF-36 in Woche AE, also bei Auftreten einer Kolitis bearbeiteten, ergaben die Summen- und Subskalen Werte, die unterhalb der Standardabweichung lagen. Hier war ebenfalls das psychische Wohlbefinden weniger beeinträchtigt als das körperliche Befinden. Auch wenn die Beobachtung von zwei Patienten keine allgemeingültige Aussage zulässt, lassen diese Ergebnisse dennoch vermuten, dass die Entwicklung einer AI-Kolitis, die in beiden hier dokumentierten Fällen zur Hospitalisierung führte, insbesondere die somatische Ebene der Lebensqualität beeinträchtigte (s. Abbildung 1).

In dieser Studie gab die Studienpopulation beim gezielten Vergleich der Ergebnisse des SF-36 mit der deutschen Normstichprobe in den Wochen 0, 11 und 24 zu allen Zeitpunkten eine schlechtere Lebensqualität als die Normstichprobe an. Es zeigte sich jedoch bereits eine Besserung von Woche 11 zu Woche 24. Andere Studien weisen darauf hin, dass Melanom-Überlebende (Vogel et al. 2017) und lange überlebende Patienten nach einer Therapie mit Ipilimumab langfristig keine signifikant schlechtere Lebensqualität aufweisen als eine gesunde

Bevölkerungspopulation (Egeler et al. 2023). Die Nachbeobachtung in den beiden genannten Studien belief sich auf bis zu drei Jahre. Somit kann vermutet werden, dass sich auch bei den hier beobachteten Probanden eine weitere Besserung der Lebensqualität im Verlauf einstellen wird.

Aufgrund fehlender Studien, die zum Vergleich der Ergebnisse des IBDQ-Ds herangezogen werden konnten, war die Interpretation dieser erschwert. Jedoch deckten sich die Ergebnisse größtenteils mit denen des SF-36: Auch beim IBDQ-D blieben die Mittelwerte im zeitlichen Verlauf konstant. Jedoch waren die LQ-Werte deutlich besser. Es fiel bei der Auswertung auf, dass mehrere Patienten bei fast jeder Frage den Wert „7“ wählten, was darauf schließen lässt, dass entweder die Fragen nicht gelesen wurden oder sich die Patienten nicht von den Fragen angesprochen fühlten. Dies könnte ein Grund für die insgesamt guten Ergebnisse sein. Es wird zwar empfohlen, für klinische Studien nur den Gesamtscore zu erfassen, da für die Subskalen eine hohe Interkorrelation sowie eine eingeschränkte Validität besteht (Janke et al. 2006), deskriptiv wurden die Ergebnisse der Subscores dennoch betrachtet. Im zeitlichen Verlauf wurden bei den Subscores „Darm“ und „Sozial“ die höchsten Werte und bei „Systemisch“ die niedrigsten Werte gemessen. Dass der Subscore „Darm“ gute Ergebnisse erzielte, lässt sich damit erklären, dass der Großteil der Patienten keine gastrointestinalen Beschwerden aufwies. Dass der Score „Sozial“ gut abschnitt, deckt sich mit den Beobachtungen des SF-36, wo die soziale Rollenfunktion ebenfalls sehr hohe Werte erzielte. In der Woche AE zeigte sich ein Abfall sämtlicher Subscores, bis auf „Emotional“, hier blieb der Wert nahezu konstant. Insbesondere der Score „Systemisch“ fiel stark ab, aber auch im Bereich „Darm“ und „Sozial“ wurden deutlich geringere Werte gemessen. Dass es bei hospitalisierenden Symptomen einer Kolitis zu einer herabgesetzten Lebensqualität in diesen Bereichen kommt, ist nicht verwunderlich. Jedoch wirkte sich die Symptomatik weniger auf das emotionale Befinden der Patienten aus. Diese Beobachtung deckt sich erneut mit dem SF-36, bei dem ebenfalls das psychische Wohlbefinden in der Woche AE am wenigsten beeinträchtigt war.

Beim Belastungsthermometer wurde die subjektive körperliche und seelische Verfassung der Patienten insgesamt als weder besonders gut noch besonders schlecht bewertet und blieb im zeitlichen Verlauf konstant. Zu keinem Zeitpunkt ergab sich ein akuter psychoonkologischer Interventionsbedarf. Auch gaben nur einzelne Patienten der Kohorte an, in psychologischer

oder psychiatrischer Betreuung zu sein und der Bedarf an psychopharmakologischer Unterstützung war gering. Diese Beobachtungen decken sich mit anderen Studien: In einer Arbeit aus Mainz zeigte sich keine starke psychosoziale Belastung, ausgelöst durch die Melanom-Erkrankung (Loquai et al. 2013). Eine weitere Studie ergab einen geringen Bedarf an psychoonkologischer Unterstützung von Melanom-Patienten unter Immuncheckpoint Inhibition, sowohl zu Beginn der Therapie als auch im weiteren Verlauf (Wiens et al. 2021). Eine größer angelegte Studie aus Tübingen legt nahe, dass die dort untersuchten Patienten zwar insgesamt einen erhöhten Bedarf an psychoonkologischer Betreuung hatten, jedoch weniger unter laufender Systemtherapie (Forschner et al. 2017). Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen aus der klinischen Routine. Eine Erklärung könnte sein, dass Patienten unter Systemtherapie sich gut angebunden fühlen und der Bedarf an psychoonkologischer Betreuung erst höher wird, wenn nach erfolgter Therapie Klinikbesuche und die damit einhergehende engmaschige Betreuung weniger werden.

Die Studienpopulation bestand aus mehr männlichen ($n = 22$) als weiblichen ($n = 13$) Teilnehmern, was daran lag, dass der Studieneinschluss bei Erstvorstellung zur geplanten kombinierten Immuntherapie erfolgte und es somit zufällig mehr männliche Patienten betraf. Dies hatte jedoch Auswirkungen auf die Auswertung und damit die statistische Signifikanz der Daten in Bezug auf das Geschlecht, da es prozentual weniger Daten zu weiblichen Probandinnen gab. Andere Studien gaben jedoch Hinweise darauf, dass Unterschiede in der Lebensqualität je nach biologischem Geschlecht bestehen (Vogel et al. 2021), weshalb dennoch eine gezielte Auswertung auf diesen Aspekt bezogen erfolgte.

Bei der Beobachtung des SF-36 nach Geschlecht zeigte sich im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse der körperlichen Summenskalen (ANOVA $p = 0,019$), wobei die männliche Kohorte minimal besser abschnitt. Eine Studie zu Melanom-Überlebenden, die auch den SF-36 anwendete, konnte ebenfalls zeigen, dass Frauen schlechtere Werte beim SF-36 angegeben hatten als Männer (Holterhues et al. 2011). Beim Belastungsthermometer ergab die Auswertung der VAS nach Geschlecht eine höhere Belastung beim weiblichen Geschlecht, signifikant war der Unterschied jedoch nur in Woche 24 ($p = 0,049$). Diese Beobachtung deckt sich mit einer weiteren Studie, wobei Frauen ebenfalls eine stärkere Belastung angegeben hatten (Klingenstein et al. 2020). Auch eine

Studie zur psychosozialen Belastung bei Krebspatienten fand eine höhere Belastung bei Frauen (Carlson et al. 2004). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es sinnvoll sein könnte, Frauen mit einer Melanom-Erkrankung gezielt mehr psychosoziale Unterstützung anzubieten.

Das Auftreten von autoimmunen Nebenwirkungen wurde bei diesem Patientenkollektiv erhoben. Andere Studien ergaben, dass die Entwicklung von autoimmunen Nebenwirkungen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität von Melanom-Patienten haben kann, insbesondere wenn diese längerfristig anhalten (Schulz et al. 2022). Außerdem ergab eine weitere Studie, dass unter der kombinierten Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab die Entwicklung von Nebenwirkungen der häufigste Grund für einen Therapieabbruch darstellte (Wolchok et al. 2022). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der hier beschriebenen Arbeit. Nur etwa die Hälfte der Probanden erhielten alle vier vorgesehenen Therapiezyklen, der häufigste Grund für einen Therapieabbruch waren Nebenwirkungen.

Fast die Hälfte der Probanden entwickelte AI-Nebenwirkungen (48,6 %), wobei es am häufigsten zu einer Kolitis kam (s. Abbildung 3). Patienten, die eine Kolitis entwickelten, sollten im Rahmen der Woche AE Fragebögen ausgeteilt werden, um die Lebensqualität unter dieser potenziell schweren Nebenwirkung gezielt zu beobachten. Leider war es nur möglich, von zwei der sechs Patienten ausgefüllte Fragebögen zu erhalten. Grund war hierfür, dass die Kolitis von drei Patienten in weiter entfernten Krankenhäusern behandelt wurde und ein Patient das Ausfüllen der Fragebögen ablehnte. Die Beobachtung dass die Kolitis in dieser Population als häufigste Nebenwirkung auftrat, deckt sich mit anderen Studien, wo die Kolitis ebenfalls eine häufige gastrointestinale Nebenwirkung darstellte (Larkin et al. 2015). Bei keinem der drei Fragebögen ergaben sich signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen Patienten mit oder ohne Nebenwirkungen. Jedoch zeigten sowohl beim SF-36 als auch beim Belastungsthermometer in Woche 24 (beim SF-36 mit einem signifikanten Unterschied) erstaunlicherweise die Patienten ohne Nebenwirkungen eine verminderte Lebensqualität beziehungsweise eine stärkere Belastung als diejenigen, die Nebenwirkungen entwickelten. Dies ließe sich insofern erklären, als dass Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, erfreut waren, dass es ihnen sechs Monate nach Therapiebeginn nicht wesentlich schlechter ging. Ebenfalls könnte es sein, dass Patienten die Entwicklung von Nebenwirkungen mit einem besseren Therapieansprechen verknüpften. Bei der hier beobachteten Kohorte wurde jedoch

nicht unterschieden, ob es sich um persistierende autoimmune Nebenwirkungen handelte. Insofern konnte nicht bestimmt werden, ob die Patienten in Woche 24 noch aktiv unter den Nebenwirkungen litten. Aufgrund der geringen Patientenzahl muss außerdem davon ausgegangen werden, dass es sich bei dieser Beobachtung um einen Zufall handelt, andere Studien ergaben durchaus negative Effekte von Nebenwirkungen auf die Lebensqualität. Eine Studie aus dem Jahr 2022 weist darauf hin, dass länger anhaltende Nebenwirkungen durchaus einen Effekt auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können (Schulz et al. 2022). Auch die Arbeit zu Melanom-Überlebenden ergab eine höhere Belastung beim Auftreten von Nebenwirkungen (Rogiers et al. 2020).

Das Auftreten von autoimmunen Nebenwirkungen zeigte zwar bei keinem Fragebogen einen signifikanten Einfluss, jedoch stehen dem die Ergebnisse der Woche AE gegenüber. Die Beobachtung der Patienten in Woche AE stellte eine große Herausforderung dar, da aufgrund verschiedener Hindernisse eine Datenerhebung oftmals nicht möglich war. Jedoch war die Lebensqualität der zwei Patienten sowohl beim SF-36 als auch beim IBDQ-D in der Woche AE deutlich reduziert. Ein besonders starker Abfall war bei beiden Fragebögen im Bereich der körperlichen Funktionsfähigkeit beobachtet worden. Hieraus kann geschlossen werden, dass der Schweregrad der Nebenwirkung relevant ist und nicht das Auftreten einer Nebenwirkung allein. Diese Vermutung deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Tolstrup et al. (2022), dort gaben Patienten mit Toxizitäten des CTCAE-Grades 3 oder 4 eine schlechtere Lebensqualität an als Patienten mit leichten Nebenwirkungen. Jedoch waren auch in dieser Studie die Ergebnisse nicht signifikant und die Fallzahl klein (Tolstrup et al. 2022). Weitere Studien in diesem Bereich mit größeren Fallzahlen sind daher zu empfehlen.

Im Laufe des Beobachtungszeitraums sind sieben Patienten verstorben, wobei bei sechs Patienten ein Progress der Melanom-Erkrankung ursächlich war. In Anbetracht dessen, dass sich 33 Probanden in einem Melanom-Stadium IV befanden, ist dies nicht ungewöhnlich, da die mittlere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Melanom-Patienten im Stadium IV weiterhin bei 35,1 % liegt (Saginala et al. 2021). Die ORR lag in Woche 11 und in Woche 24 jeweils bei 35,1 %. Die BOR ergab „Progress“ bei 45,7 %. Dieses Ergebnis des Therapieansprechens unter einer Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab hebt sich von anderen Studien ab. In den 4-Jahres-Ergebnissen der CheckMate-067 Studie hatten bei der

BOR nur 24 % der Patienten einen Progress, die ORR lag bei 58 % (Hodi et al. 2018). Hierzu muss gesagt werden, dass in der genannten Studie beispielsweise keine Patienten mit Hirnmetastasen zugelassen waren, was das bessere Ergebnis erklären kann. Aber auch in anderen Studien, in denen auch Patienten mit einer schlechten Prognose eingeschlossen wurden, zeigen sich bessere Ansprechraten und weniger Progress als bei unserer Kohorte (Serra-Bellver et al. 2022). Einerseits ist es möglich, dass es sich bei den Ergebnissen um einen Zufall handelt, andererseits war die Patientenzahl der hier vorgestellten Arbeit deutlich kleiner als bei den eben genannten Studien, wodurch sich Unterschiede ergeben können. Des Weiteren wurden in dieser Studie die Ansprechraten ausschließlich anhand von schriftlichen radiologischen und klinischen Befunden erhoben und nicht mittels einer Auswertung nach RECIST 1.1. Theoretisch könnte dies zur Folge haben, dass eine diskrete Größenprogredienz als Progress gewertet würde, wohingegen dies nach RECIST - Kriterien nicht der Fall gewesen wäre. Da es jedoch in dieser Studie keinen Fall gab, bei dem in Woche 11 ein Progress beschrieben wurde und sich der Zustand bis Woche 24 zum positiven veränderte, ist dies für die hier beschriebene Arbeit unwahrscheinlich.

Beim SF-36 ergab die Auswertung nach Therapieansprechen (Progress vs. kein Progress) einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der körperlichen Summenskala in Woche 0 ($p < 0,001$), was jedoch als Zufall gewertet wurde, da zu diesem Zeitpunkt noch kein Therapieansprechen gemessen werden konnte. Jedoch zeigte hier die Kohorte mit einem späteren Progress deutliche schlechtere Ergebnisse, was darauf schließen lassen könnte, dass diese Patienten bereits mit einer fortgeschritteneren Krankheitssituation in den Therapiezyklus gestartet sind. Die ANOVA mit Messwiederholung beim zeitlichen Verlauf ergab signifikante unterschiedliche Ergebnisse für beide Summenskalen (KSK $p = 0,015$, PSK $p = 0,04$), wobei die Patienten mit einem Progress schlechter abschnitten als die ohne Progress. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen einer französischen Studie zur Erhebung von *real-world* Lebensqualitätsdaten von Melanom-Patienten, wo es ebenfalls zu einem Abfall der Lebensqualität unter einem Progress kam (Kandel et al. 2020). Auch beim Belastungsthermometer gaben Patienten, die einen Progress erlitten, in Woche 11, zum Zeitpunkt der Besprechung der Staging Ergebnisse, eine deutlich höhere Belastung auf der VAS an als die Patienten ohne. Statistisch signifikant war dies jedoch nicht. Eine gestiegene

akute Belastung bei Progress wurde jedoch auch in anderen Studien beobachtet (Wiens et al. 2021). Dass das Voranschreiten der Erkrankung ein entscheidender Faktor für die Lebensqualität oder die akute Belastung von Krebspatienten ist, konnten mehrere Studien zeigen (Vehling und Kissane 2018). Die Belastung betrifft bei einem Progress zunächst die psychische Ebene der Lebensqualität, was wiederum Einfluss auf die somatische und soziale Ebene hat. Hierdurch ergibt sich eine hohe Relevanz für die klinische Routine. Der Progress sollte auf eine hochempathische Weise mit dem Patienten besprochen werden und es sollte direkt psychosoziale Unterstützung angeboten werden.

Die Auswertung des IBDQ-D nach den Parametern Geschlecht, Auftreten von autoimmunen Nebenwirkungen und Therapieansprechen zeigte weder beim Gesamtscore noch bei den Subscores in Woche 0, 11, 24 und im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede. Hieraus lässt sich schließen, dass gemessen mit dem IBDQ-D, keiner dieser Parameter einen statistisch relevanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hatte. Da es jedoch keine vergleichbaren Studien gibt, die den IBDQ-D bei Melanom-Patienten oder Menschen unter einer ICI-Therapie verwendeten, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob dieses Ergebnis reproduzierbar ist.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich schließen, dass insbesondere Frauen und Personen, die aktuell eine Verschlechterung der Erkrankungssituation erfahren, in der klinischen Routine vermehrt psychoonkologische Unterstützung und Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Die Entwicklung von Nebenwirkungen muss differenziert betrachtet werden. Nicht jede Nebenwirkung beeinflusst die Lebensqualität. Jedoch spielen höchstwahrscheinlich schwerwiegende Nebenwirkungen eine große Rolle, dies sollte durch weitere Studien mit größerer Fallzahl bestätigt werden.

Da die Prognose von Melanom-Patienten, unter anderem dank der Therapie mit ICI, immer besser wird (Bolick und Geller 2021), wird auch die Beobachtung der Lebensqualität von Melanom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium von immer größerer Bedeutung. Entwicklungen wie der QUALITOP oder der FACT-ICM Fragebogen geben wichtige Impulse in diesem Forschungsgebiet und geben Hoffnung, die Lebensqualität von diesem speziellen Patientenkollektiv in Zukunft besser abzubilden.

Eine Beobachtung der Lebensqualität nach Patientenalter wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Da es Daten gibt, die darauf hinweisen, dass ältere Patienten ein geringeres Therapieansprechen zeigen und in der Regel mehr Komorbiditäten aufweisen (Daste et al. 2017), wäre die gezielte Beobachtung des Alters ein interessanter Faktor für zukünftige Studien.

Ein wichtiger Aspekt ist die praktische Handhabung der Erhebung der Lebensqualität im klinischen Alltag. Da häufig wenig Zeit für die individuelle Betreuung von Patienten und auch für das Erheben von Fragebögen und deren Auswertung gegeben ist, müssen Fragebögen leicht verständlich, zügig zu bearbeiten und vor allem schnell auswertbar sein. Häufig passieren Fehler in der Datenerhebung aufgrund von ungeschultem Personal, wodurch Patienten nicht richtig eingewiesen werden oder Daten nach Bearbeitung der Fragebögen verloren gehen. Eine Lösung hierfür könnte die Digitalisierung solcher Fragebögen sein. Die Bearbeitung auf einem Tablet sollte heutzutage für die meisten Patienten möglich sein. Ein Vorteil hiervon wäre auch, dass erhobene Daten sofort in großen Datenbanken gespeichert werden können und die Auswertung somit erheblich erleichtert werden könnte. Es gibt bereits zahlreiche Studien im Bereich der Telemedizin, welche die applikationsgesteuerte Erhebung von Lebensqualitätsdaten untersuchen (Knapp et al. 2021). Dies lässt darauf hoffen, dass digitalisierte Fragebögen bald auch im klinischen Alltag zur Anwendung kommen.

Dass Digitalisierung in diesem Bereich dringend nötig ist, wird dadurch sichtbar, dass viele Patienten ihre Erfahrung und ihren Umgang mit ihrem psychischen Befinden unter der Melanom-Erkrankung auf social media Kanälen teilen und es bereits erste Ansätze gibt, diese Informationen gezielt zu verarbeiten, um *real-world* Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu generieren (Cotté et al. 2020). Auch wird höchstwahrscheinlich in Zukunft der Einsatz von künstlicher Intelligenz die individuelle Therapiefindung und -begleitung unterstützen (Guerrisi et al. 2022). Diese Errungenschaften können in Zukunft hoffentlich dazu beitragen, die Lebensqualität der Patienten verbessern und somit ein Leben mit der Erkrankung zu erleichtern.

4.1. Limitationen

Bei dieser Studie handelte es sich um eine explorative Studie an einem Hautkrebszentrum, zur Bestätigung der Ergebnisse wäre eine Studie mit deutlich größerer Fallzahl vonnöten.

Insbesondere bei der Auswertung der Merkmale Geschlecht, autoimmunen Nebenwirkungen und Therapieansprechen kam es durch fehlende Daten zu einer deutliche reduzierten Patientenanzahl. Daher sind die erhobenen Daten dieser Kohorten eher richtungsweisend zu betrachten.

Retrospektiv muss gesagt werden, dass die Auswahl des IBDQ-D für das Patientenkollektiv nicht optimal war. Trotz vorheriger genauer Aufklärung der Probanden sorgte der Fragebogen für Irritationen bei den Patienten. Bei einzelnen Probanden führte es sogar zur Verweigerung der Bearbeitung, mit der Begründung, dass bei ihnen keine chronisch entzündliche Darmerkrankung vorläge. Ein Fragebogen wie der PRO-CTCAE wäre gegebenenfalls passender gewesen.

Die Datenerhebung des Belastungsthermometers war erschwert, da teilweise erhobene Fragebögen nicht digitalisiert und anschließend vernichtet wurden und einzelne Patienten die zweite Seite nicht bearbeiteten. Dies hätte durch bessere Schulung von Personal und Patienten vermieden werden können.

Eine weitere Limitation stellt die Woche AE dar. Eine Probandenzahl von $n = 2$ lässt lediglich eine deskriptive Beobachtung der Ergebnisse zu. Wie auch in anderen Studien war es nicht möglich, Patienten beim Auftreten schwerer, zur Hospitalisierung führender, Nebenwirkungen gezielt zu beobachten. Hier könnte in Zukunft die Anwendung von applikationsgesteuerten Fragebögen von großem Nutzen sein.

5. Zusammenfassung

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut, der nach wie vor für den Großteil der Todesfälle von Hautkrebspatienten verantwortlich ist (Garbe et al. 2020). Durch die Entwicklung von Immuncheckpoint-Inhibitoren konnte ein großer Meilenstein in der Therapie des Melanoms erreicht werden (Long et al. 2023). Die Behandlung mit Immuncheckpoint-

Inhibitoren kann jedoch zu schweren autoimmunen Nebenwirkungen führen (Kähler et al. 2016). Eine häufige Nebenwirkung ist die autoimmune Kolitis, die oft nur im Rahmen eines stationären Aufenthalts behandelt werden kann (Wang et al. 2018). Da durch die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren das Überleben von Melanom-Patienten signifikant verbessert werden konnte, spielt die Lebensqualität unter einer solchen Therapie eine entscheidende Rolle. Bisherige Studien zeigten, dass eine Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie keinen Einfluss auf die Lebensqualität hat, das Auftreten von Nebenwirkungen aber zu relevanten Einbußen führen kann (O'Reilly et al. 2020). Für die Erfassung der Lebensqualität spielen Fragebögen eine große Rolle, ein spezieller Fragebogen für Melanom-Patienten unter Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie existiert bisher nicht, weshalb im Rahmen klinischer Studien unterschiedlichste Fragebögen zum Einsatz kommen (Chernyshov et al. 2019). In dieser Studie wurde die Lebensqualität von 35 Melanom-Patienten, die eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab erhielten mittels des generischen SF-36 Fragebogens, des IBDQ-D Fragebogens und des Belastungsthermometers beobachtet. Ziel war es, die Lebensqualität im Laufe der Therapie und bis sechs Monate nach Therapiebeginn zu beobachten und zu ermitteln, ob die Faktoren Geschlecht, Entwicklung von autoimmunen Nebenwirkungen und Therapieansprechen einen Einfluss auf die Lebensqualität hatten. Es sollte außerdem eine gezielte Beobachtung der Lebensqualität bei Entwicklung einer Kolitis erfolgen. Es erfolgte eine statistische Auswertung mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung und t-Test bei unabhängigen Stichproben. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Kohorte von der Therapie unbeeinträchtigt blieb und sich auch im Nachbeobachtungszeitraum nicht veränderte. Jedoch zeigte die Kohorte eine schlechtere Lebensqualität als eine gesunde Bevölkerungspopulation. Es zeigte sich, dass die Faktoren weibliches Geschlecht und die Entwicklung eines Progresses einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben könnten. Die Entwicklung von Nebenwirkungen hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Lebensqualität, jedoch besteht Anlass zu der Vermutung, dass schwere Nebenwirkungen, wie die Entwicklung einer Kolitis, zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Diese Ergebnisse können zukünftig für die klinische Routine von Relevanz sein. Für die Zukunft wäre jedoch ein gezielter Fragebogen sinnvoll, der krankheits- und therapiespezifisch ist und somit auch die Lebensqualität beim Auftreten von Nebenwirkungen besser erfasst.

6. Literaturverzeichnis

Abernethy AP, Postow MA, Chesney JA, Grossmann KF, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani H, Gagnier P, Robert C (2015): Effect of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) versus IPI alone on quality of life (QoL) in patients (pts) with treatment-naïve advanced melanoma (MEL): Results of a phase II study (CheckMate 069). *J Clin Oncol* 33, 9029–9029

Abril-Rodriguez G, Ribas A (2017): SnapShot: Immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell* 31, 848-848.e1

Aykan NF, Özatlı T (2020): Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol* 11, 53–73

Behrend C (2018): Fortgeschrittenes Melanom: Bessere Lebensqualität unter Pembrolizumab. *Im Focus Onkol* 21, 59–59

Bolick NL, Geller AC (2021): Epidemiology of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 35, 57–72

Carlino MS, Larkin J, Long GV (2021): Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet Lond Engl* 398, 1002–1014

Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, Simpson JS, Specia M, Tillotson L, Bultz BD (2004): High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 90, 2297–2304

Chen DS, Mellman I (2013): Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39, 1–10

Chernyshov PV, Lallas A, Tomas-Aragones L, Arenbergerova M, Samimi M, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Sampogna F, Spillekom-vanKoulil S, Bewley A, Forsea AM, Jemec GB, Szepietowski JC, Augustin M, Finlay AY. (2019): Quality of life measurement in skin cancer patients: Literature review and position paper of the European academy of dermatology and venereology task forces on quality of life and patient oriented outcomes, melanoma and non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 33, 816–827

Cohen L, Parker PA, Sterner J, De Moor C (2002): Quality of life in patients with malignant melanoma participating in a phase I trial of an autologous tumour-derived vaccine. *Melanoma Res* 12, 505–511

Constitution of the World Health Organization (1946) *Am J Public Health Nations Health* 36, 1315–1323

Costa DSJ, Mercieca-Bebber R, Rutherford C, Tait M-A, King MT (2021): How is quality of life defined and assessed in published research? *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 30, 2109–2121

Cotté F-E, Voillot P, Bennett B, Falissard B, Tzourio C, Foulquié P, Gaudin A-F, Lemasson H, Grumberg V, McDonald L, Faviez C, Schück S. (2020): Exploring the health-related quality of life of patients treated with immune checkpoint inhibitors: Social media study. *J Med Internet Res* 22, e19694

Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL (2020): Immune-related adverse events (irAEs): Diagnosis, management and clinical pearls. *Curr Oncol Rep* 22, 39

Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, de Mones E, Larmonier N, Soubeyran P, Ravaud A (2017): Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 82, 155–166

Daud A, Blank CU, Robert C, Puzanov I, Richtig E, Margolin KA, O'Day S, Nyakas M, Lutzky J, Tarhini AA, McWhirter E, Caglevic C, Mohr P, Millward M, Butler MO, Zhou H, Emancipator K, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Long GV (2016): KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) versus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma: Efficacy by PD-L1 expression and line of therapy. *J Clin Oncol* 34, 9513–9513

Donovan KA, Deshields TL, Corbett C, Riba MB (2019): Update on the implementation of NCCN guidelines for distress management by NCCN member institutions. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 17, 1251–1256

Egeler MD, van de Poll-Franse LV, Tissier R, Rogiers A, Boers-Sonderen MJ, van den Eertwegh AJ, Hospers GA, de Groot JWB, Aarts MJB, Kapiteijn E, Piersma D, Vreugdenhil G, van der Veldt AA, Suijkerbuijk KPM, Neyns B, Janssen KJ, Blank CU, Retel VP, Boekhout AH (2023): Health-

state utilities in long-term advanced melanoma survivors comparable with the general population. *Qual Life Res* 32, 2517–2525

Faury S, Foucaud J (2020): Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review on reporting of methods in randomized controlled trials. *PloS One* 15, e0227344

Firkins J, Hansen L, Driessnack M, Dieckmann N (2020): Quality of life in „chronic“ cancer survivors: A meta-analysis. *J Cancer Surviv Res Pract* 14, 504–517

Forschner A, Riedel P, Gassenmaier M, Scheu A, Kofler L, Garbe C, Schäffeler N, Mayer S, Eigentler TK (2017): The demand for psycho-oncological support in 820 melanoma patients: What are the determinants for the development of distress? *J Clin Oncol* 35, 9514–9514

Friedrich S, Kraywinkel K (2018): Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Onkol* 24, 447–452

Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, Bataille V, Marmol V del, Dréno B, Fargnoli MC, Grob JJ, Höller C, Kaufmann R, Lallas A, Lebbé C, Malvehy J, Middleton M, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM (2020): European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *Eur J Cancer* 126, 141–158

General Assembly of the World Medical Association (2014): World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* 81, 14–18

Guerrisi A, Falcone I, Valenti F, Rao M, Gallo E, Ungania S, Maccallini MT, Fanciulli M, Frascione P, Morrone A, Caterino M (2022): Artificial intelligence and advanced melanoma: Treatment management implications. *Cells* 11, 3965

Hagelstein V, Ortland I, Wilmer A, Mitchell SA, Jaehde U (2016): Validation of the German patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE™). *Ann Oncol* 27, 2294–2299

Hansen AR, Ala-Leppilampi K, McKillop C, Siu LL, Bedard PL, Abdul Razak AR, Spreafico A, Sridhar SS, Leighl N, Butler MO, Hogg D, Sacher A, Oza AM, Al-Agha R, Maurice C, Chan CT, Shaper S, Feld JJ, Nisenbaum R, Webster K, Cella D, Parsons J (2020): Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Immune Checkpoint Modulator (FACT-ICM): A toxicity subscale to measure quality of life in patients with cancer who are treated with ICMS. *Cancer* 126(7), 1550-1558

Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S (2019): A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 28, 2641–2650

Häuser W, Dietz N, Grandt D, Steder-Neukamm U, Janke K-H, Stein U, Stallmach A (2004): Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 42, 131–139

Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD (2018): Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19, 1480–1492

Holterhues C, Cornish D, van de Poll-Franse LV, Krekels G, Koedijk F, Kuijpers D, Coebergh JW, Nijsten T (2011): Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors: a Dutch population-based study. *Arch Dermatol* 147, 177–185

Janke K-H, Steder-Neukamm U, Bauer M, Raible A, Meisner C, Hoffmann JC, Gregor M, Klump B, Häuser W (2005): Quality of life assessment in Inflammatory Bowel Disease (IBD): German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-D; disease-specific instrument for quality of life assessment) - first application and comparison with international investigations. *Gesundheitswesen Bundesverb Ärzte Öffentlichen Gesundheitsdienstes Ger* 67, 656–664

Janke K-H, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Häuser W (2006): Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D). *Psychother Psychosom Med Psychol* 56, 291–298

Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, Zimmer L, Gutzmer R (2016): “Cutaneous side effects” Committee of the work group dermatological oncology (ADO). Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 14, 662–683

Kandel M, Dalle S, Bardet A, Allayous C, Mortier L, Dutriaux C, Guillot B, Leccia M-T, Dalac S, Legoupil D, Saiag P, Montaudie H, Arnault JP, Brunet-Possenti F, Grob JJ, DeQuatrebarbes J, Beylot-Barry M, Lesimple T, Aubin F, Maubec E, Granel-Brocard F, Stoeber PE, Dupuy A, Dreno B, Michiels S, Lebbe C, Borget I (2020): Quality-of-life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life. *Cancer* 126, 611–618

Karimi M, Brazier J (2016): Health, health-related quality of life, and quality of life: What is the difference? *Pharmacoeconomics* 34, 645–649

Kassianos AP, Tsounta S (2022): Defining quality of life. In: Kassianos AP (Hrsg.): *Handbook of quality of life in cancer*. Cham: Springer International Publishing. 3–5

Keung EZ, Gershenwald JE (2018): The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther* 18, 775–784

Kim B, Chae J, Kim EH, Yang HI, Cheon JH, Kim TI, Kim WH, Jeon JY, Park SJ (2021): Physical activity and quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 100, e26290

Klingenstein A, Samel C, Garip-Kuebler A, Miller C, Liegl RG, Priglinger SG, Foerster PI (2020): The national comprehensive cancer network distress thermometer as a screening tool for the evaluation of quality of life in uveal melanoma patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 98, e381–e387

Knapp A, Harst L, Hager S, Schmitt J, Scheibe M (2021): Use of patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures within evaluation studies of telemedicine applications: Systematic review. *J Med Internet Res* 23, e30042

Koller M, Lorenz W (2002): Quality of life: A deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 95, 481–488

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD (2015): Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373, 23–34

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD (2019): Five-Year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 381, 1535–1546

Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, Savage KJ, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani HB, Waxman IM, Abernethy AP (2016): Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol* 27, 1940–1946

Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA (2023): Cutaneous melanoma. *The Lancet* 402, 485–502

Loquai C, Scheurich V, Syring N, Schmidtman I, Rietz S, Werner A, Grabbe S, Beutel ME (2013): Screening for distress in routine oncological care-a survey in 520 melanoma patients. *PloS One* 8, e66800

Machingura A, Taye M, Musoro J, Ringash J, Pe M, Coens C, Martinelli F, Tu D, Basch E, Brandberg Y, Grønvold M, Eggermont A, Cardoso F, Van Meerbeeck J, van der Graaf WTA,

Taphoorn M, Reijneveld JC, Soffietti R, Sloan J, Velikova G, Flechtner H, Bottomley A (2022): Clustering of EORTC QLQ-C30 health-related quality of life scales across several cancer types: Validation study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 170, 1–9

Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U (2006): Assessment of psychosocial distress and resources in oncology-a literature review about screening measures and current developments. *Psychother Psychosom Med Psychol* 56, 462–479

Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M (2011): SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Deutsche Version des Short Form-36 Health Survey 2., ergänzte und überarbeitete Auflage, S. 9-24; Hogrefe Verlag GmbH&Co. KG, Göttingen

Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH (2022): Immune checkpoint inhibitor–induced diarrhea and colitis: Incidence and management. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 109

O'Reilly A, Hughes P, Mann J, Lai Z, Teh JJ, Mclean E, Edmonds K, Lingard K, Chauhan D, Lynch J, Au L, Ludlow A, Pattison N, Wiseman T, Turajlic S, Gore M, Larkin J, Husson O (2020): An immunotherapy survivor population: Health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 28, 561–570

Pedersen S, Holmstroem RB, von Heymann A, Tolstrup LK, Madsen K, Petersen MA, Haslund CA, Ruhlmann CH, Schmidt H, Johansen C, Svane IM, Ellebaek E (2023): Quality of life and mental health in real-world patients with resected stage III/IV melanoma receiving adjuvant immunotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed* 62, 62–69

Radoschewski M (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43, 165–189

Reinhardt ME, Sun T, Pan CX, Schmults CD, Lee EH, Waldman AB (2023): A systematic review of patient-reported outcome measures for advanced skin cancer patients. *Arch Dermatol Res* 315, 1473–1480

Riba MB, Donovan KA, Andersen B, Braun li, Breitbart WS, Brewer BW, Buchmann LO, Clark MM, Collins M, Corbett C, Fleishman S, Garcia S, Greenberg DB, Handzo RGF, Hoofring L,

Huang CH, Lally R, Martin S, McGuffey L, Mitchell W, Morrison LJ, Pailler M, Palesh O, Parnes F, Pazar JP, Ralston L, Salman J, Shannon-Dudley MM, Valentine AD, McMillian NR, Darlow SD (2019): Distress management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 17, 1229–1249

Rogiers A, Leys C, Lauwyck J, Schembri A, Awada G, Schwarze JK, De Cremer J, Theuns P, Maruff P, De Ridder M, Bernheim JL, Neyns B (2020): Neurocognitive function, psychosocial outcome, and health-related quality of life of the first-generation metastatic melanoma survivors treated with ipilimumab. J Immunol Res 2020, 2192480

Saginala K, Barsouk Adam, Aluru JS, Rawla P, Barsouk Alexander (2021): Epidemiology of melanoma. Med Sci 9, 63

Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Lao C, Wagstaff J, Callahan MK, Postow MA, Smylie M, Ferrucci PF, Dummer R, Hill A, Taylor F, Sabater J, Walker D, Kotapati S, Abernethy A, Long GV (2017): Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 82, 80–91

Schulz TU, Zierold S, Sachse MM, Pesch G, Tomsitz D, Schilbach K, Kähler KC, French LE, Heinzerling L (2022): Persistent immune-related adverse events after cessation of checkpoint inhibitor therapy: Prevalence and impact on patients' health-related quality of life. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 176, 88–99

Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Shankar L, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, Hayes W, Hodi FS, Hoekstra OS, Huang EP, Lin N, Liu Y, Therasse P, Wolchok JD, Seymour L (2016): RECIST 1.1 – Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 62, 132–137

Serra-Bellver P, Versluis JM, Oberoi HK, Zhou C, Slattery TD, Khan Y, Patrinely JR, Pires da Silva I, Martínez-Vila C, Cook N, Graham DM, Carlino MS, Menzies AM, Arance AM, Johnson DB, Long GV, Pickering L, Larkin JMG, Blank CU, Lorigan P (2022): Real-world outcomes with ipilimumab and nivolumab in advanced melanoma: a multicentre retrospective study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990 176, 121–132

Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N, Mattar MC (2019): Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases* 7, 405–418

Tecic T, Büssing A, Althaus A, Neugebauer AM (2009): Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Arzneimitteltherapie* 27, 375–82

Tolstrup LK, Pappot H, Bastholt L, Möller S, Dieperink KB (2022): Impact of patient-reported outcomes on symptom monitoring during treatment with checkpoint inhibitors: Health-related quality of life among melanoma patients in a randomized controlled trial. *J Patient-Rep Outcomes* 6, 8

Tran AD, Fogarty G, Nowak AK, Espinoza D, Rowbotham N, Stockler MR, Morton RL (2018): A systematic review and meta-analysis of utility estimates in melanoma. *Br J Dermatol* 178, 384–393

Vehling S, Kissane DW (2018): Existential distress in cancer: Alleviating suffering from fundamental loss and change. *Psychooncology* 27, 2525–2530

Vinke PC, Combalia M, de Bock GH, Leyrat C, Spanjaart AM, Dalle S, Gomes da Silva M, Fouda Essongue A, Rabier A, Pannard M, Jalali MS, Elgammal A, Papazoglou M, Hacid MS, Rioufol C, Kersten MJ, van Oijen MG, Suazo-Zepeda E, Malhotra A, Coquery E, Anota A, Preau M, Fauvernier M, Coz E, Puig S, Maucort-Boulch D (2023): Monitoring multidimensional aspects of quality of life after cancer immunotherapy: Protocol for the international multicentre, observational QUALITOP cohort study. *BMJ Open* 13, e069090

Vogel RI, Strayer LG, Engelman L, Nelson HH, Blaes AH, Anderson KE, Lazovich D (2017): Comparison of quality of life among long-term melanoma survivors and non-melanoma controls: A cross-sectional study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 26, 1761–1766

Vogel RI, Yoerg B, Jewett PI, Rubin N, Olson M, Stenzel AE, Ahmed RL, Lazovich D (2021): Cross-sectional study of sex differences in psychosocial quality of life of long-term melanoma survivors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 29, 5663–5671

Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB (2018): Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 4, 1721–1728

Weis J, Mehnert-Theuerkauf A, Brehm F, Gebhardt C, Hufeld J, Ryan J, Albiez M (2023): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Langversion 2.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-051OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>; Zugriff am [31.05.2023]

Wiens L, Schäffeler N, Eigentler T, Garbe C, Forschner A (2021): Psychological distress of metastatic melanoma patients during treatment with immune checkpoint inhibitors: Results of a prospective study. *Cancers* 13, 2642

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen JBAG, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bas T, Ritchings C, Larkin J, Hodi FS (2022): Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 40, 127–137

Xing P, Zhang F, Wang G, Xu Y, Li C, Wang S, Guo Y, Cai S, Wang Y, Li J (2019): Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO+IPI: A systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 7, 341

7. Anhang

7.1. Ergebnisse: Tabellen und Grafiken

7.1.1. Ergebnisse SF-36

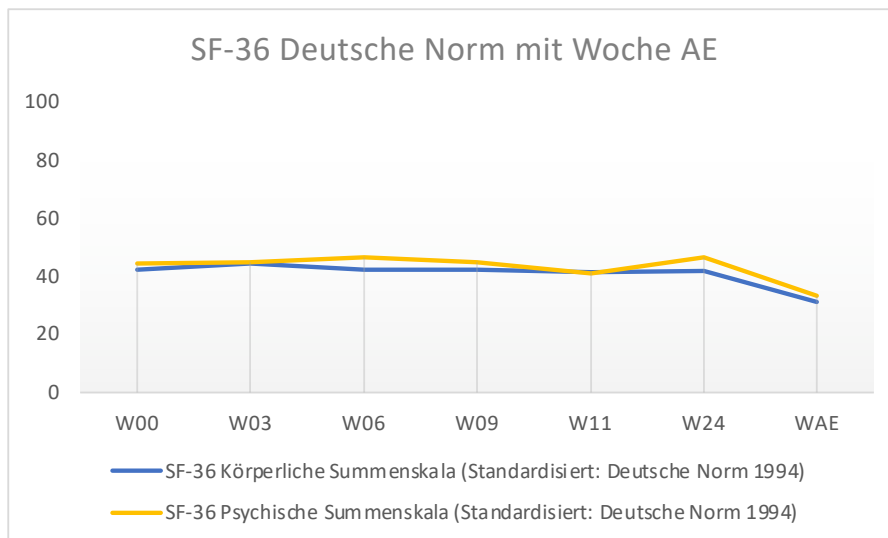


Abbildung 12 – SF-36: Summenskalen inklusive AE

Darstellung der Ergebnisse der körperlichen (blau) und der psychischen (gelb) Summenskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 inklusive Woche AE. y – Achse: t – Werte mit einem Mittelwert von 50, Standardabweichung 10. Auswertung anhand der deutschen Normstichprobe von 1994. Abkürzungen: W – Woche

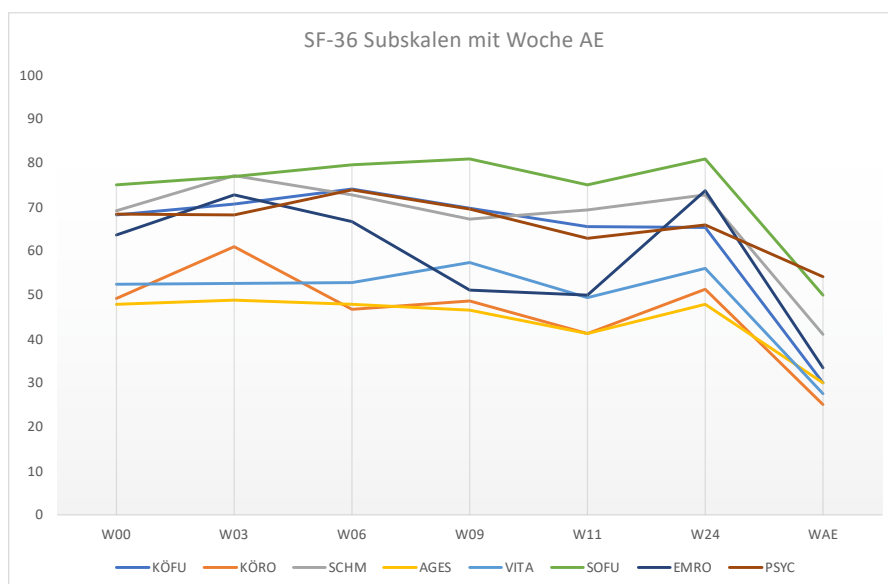


Abbildung 13 – SF-36: Subskalen inklusive AE

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 inklusive Woche AE. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

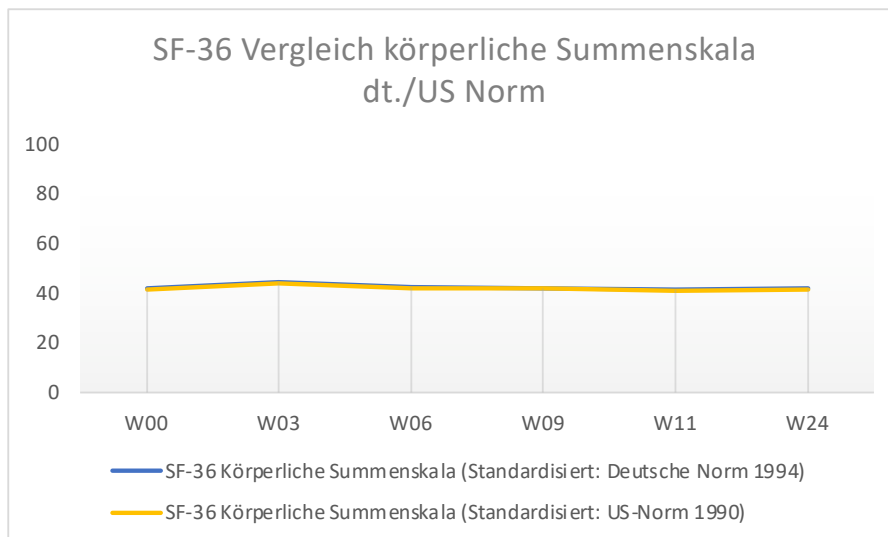


Abbildung 14 – SF-36: Körperliche Summenskalen

Vergleich Ergebnisse der deutschen Normstichprobe mit der US-Normstichprobe, Woche 0 – 24. y – Achse: t - Werte mit einem Mittelwert von 50, Standardabweichung 10. Abkürzungen: W – Woche

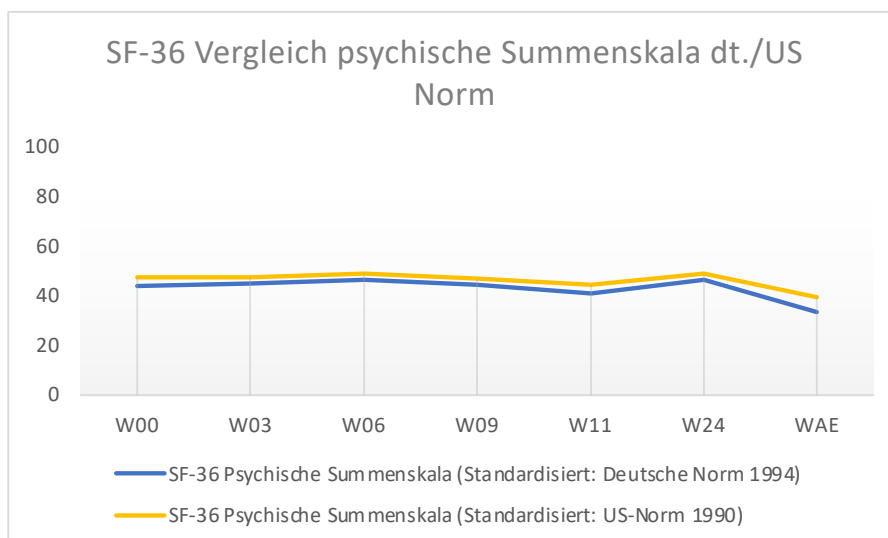


Abbildung 15 – SF-36: Psychische Summenskalen

Vergleich Ergebnisse der deutschen Normstichprobe mit der US-Normstichprobe, Woche 0 – 24. y – Achse: t - Werte mit einem Mittelwert von 50, Standardabweichung 10. Abkürzungen: W – Woche

Tabelle 7 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Frauen

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
SF-36 KÖFU (Körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	69,23 (25,32)	69,5 (17,39)	72,86 (15,24)	91,67 (10,41)	75,00 (16,96)	62,5 (36,84)
SF-36 KÖRO (Körperliche Rollenfunktion, 0-100)	53,85 (33,61)	50,83 (30,54)	39,29 (49,70)	66,67 (28,87)	30,00 (41,08)	50,00 (54,77)
SF-36 SCHM (Körperliche Schmerzen, 0-100)	64,00 (28,60)	67,6 (27,95)	74,00 (27,54)	78,33 (24,99)	71,4 (29,29)	66,17 (31,97)
SF-36 AGES (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	45,02 (18,64)	41,3 (15,86)	43,29 (14,52)	42,00 (25,98)	35,8 (20,77)	43,83 (20,80)
SF-36 VITA (Vitalität, 0-100)	46,54 (27,26)	47,5 (20,98)	45,71 (23,88)	68,33 (7,64)	48,00 (19,86)	56,67 (22,29)
SF-36 SOFU (Soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	74,04 (29,96)	80,00 (16,87)	78,57 (21,30)	100,00 (0,0)	85,00 (13,69)	77,08 (22,94)
SF-36 EMRO (Emotionale Rollenfunktion, 0-100)	69,23 (44,02)	66,67 (38,49)	76,19 (37,09)	77,78 (38,49)	33,33 (47,14)	83,33 (40,83)
SF-36 PSYC (Psychisches Wohlbefinden, 0-100)	61,85 (17,33)	62,4 (19,88)	72,57 (14,13)	70,67 (16,17)	58,40 (21,65)	60,67 (18,66)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	41,54 (11,38)	41,37 (7,62)	40,08 (10,04)	47,22 (5,87)	42,48 (6,16)	39,49 (13,87)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	45,34 (10,89)	45,94 (9,78)	49,37 (6,51)	51,13 (7,00)	41,24 (12,38)	49,12 (6,34)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	42,40 (10,74)	41,89 (7,28)	40,50 (10,33)	46,53 (5,71)	42,52 (5,53)	40,31 (12,47)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	42,03 (13,31)	43,06 (11,42)	46,68 (8,14)	50,62 (7,71)	38,47 (14,50)	46,19 (8,85)
n	13	10	7	3	5	6

Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse der acht Subskalen sowie der zwei Summenskalen (standardisiert anhand der US-Norm und der deutschen Norm) des SF – 36 von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE der weiblichen Kohorte. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, Abkürzungen der Subskalen direkt angefügt, n – Anzahl

Tabelle 8 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Männer

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
SF-36 KÖFU (Körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	67,50 (20,74)	71,11 (22,53)	74,67 (11,57)	65,00 (26,31)	62,33 (29,45)	66,54 (16,25)
SF-36 KÖRO (Körperliche Rollenfunktion, 0-100)	46,25 (44,63)	66,67 (39,30)	50,00 (37,80)	44,64 (47,21)	45,00 (40,31)	51,92 (37,45)
SF-36 SCHM (Körperliche Schmerzen, 0-100)	72,45 (25,03)	82,33 (23,17)	72,13 (23,78)	64,79 (28,53)	68,47 (29,72)	75,62 (22,66)
SF-36 AGES (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	49,70 (17,37)	52,94 (13,07)	50,00 (15,99)	47,36 (12,84)	43,07 (18,42)	49,62 (11,98)
SF-36 VITA (Vitalität, 0-100)	56,25 (22,41)	55,37 (17,17)	56,00 (17,55)	55,00 (18,29)	49,67 (18,85)	55,77 (14,41)
SF-36 SOFU (Soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	75,63 (20,47)	75,00 (30,32)	80,00 (25,36)	76,79 (24,44)	71,67 (28,53)	82,69 (18,78)
SF-36 EMRO (Emotionale Rollenfunktion, 0-100)	60,00 (41,32)	75,93 (37,58)	62,22 (48,58)	45,24 (49,97)	55,56 (46,58)	69,23 (37,17)
SF-36 PSYC (Psychisches Wohlbefinden, 0-100)	72,40 (15,30)	71,33 (16,42)	74,40 (18,32)	69,14 (20,06)	64,27 (20,14)	68,23 (14,70)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	41,52 (10,72)	45,24 (10,44)	42,84 (5,68)	40,80 (8,01)	40,25 (11,12)	42,29 (6,50)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	48,33 (9,91)	48,42 (9,01)	48,81 (11,96)	46,15 (11,15)	45,11 (11,84)	48,97 (8,81)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	41,97 (10,01)	45,86 (9,72)	43,04 (5,31)	41,17 (7,80)	41,06 (10,55)	42,57 (6,29)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	45,50 (11,50)	45,51 (10,98)	46,46 (14,48)	43,26 (13,59)	41,58 (14,22)	46,52 (10,34)
n	20	18	15	14	15	13

Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse der acht Subskalen sowie der zwei Summenskalen (standardisiert anhand der US-Norm und der deutschen Norm) des SF – 36 von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE der männlichen Kohorte. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, Abkürzungen der Subskalen direkt angefügt, n – Anzahl

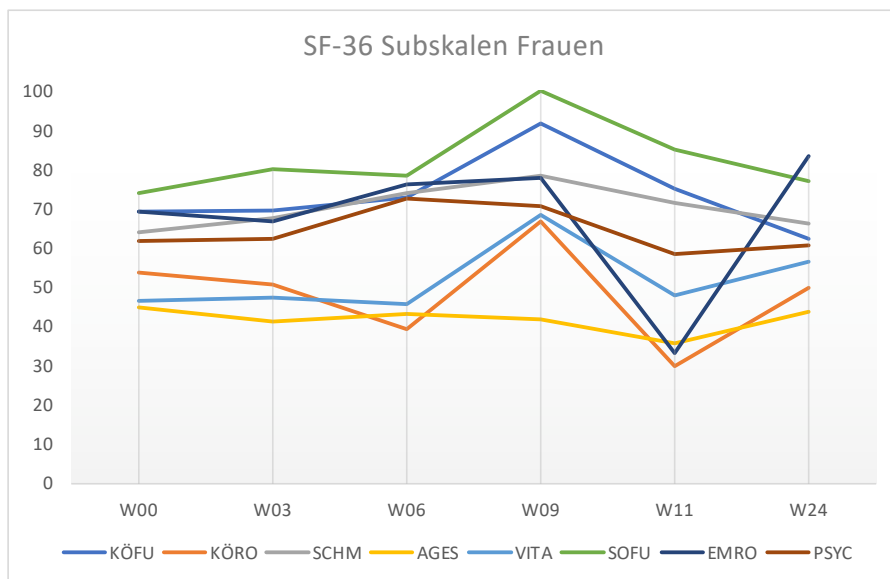


Abbildung 16 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Subskalen Frauen

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen der weiblichen Kohorte im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

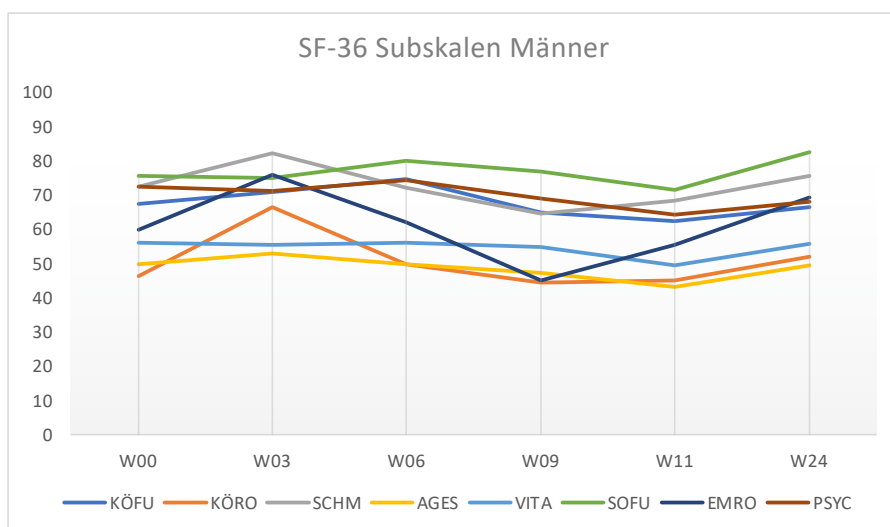


Abbildung 17 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Subskalen Männer

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen der männlichen Kohorte im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

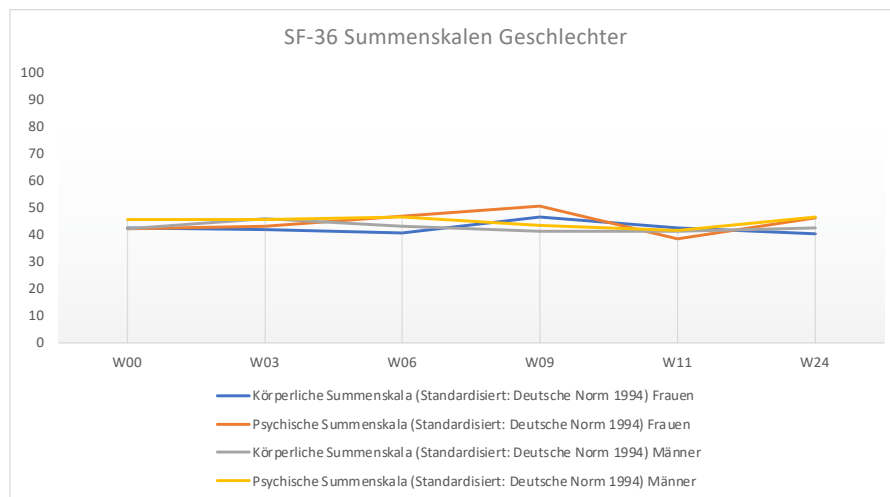


Abbildung 18 – SF-36: Auswertung nach Geschlecht: Summenskalen

Darstellung der Ergebnisse der körperlichen (blau - Frauen, grau - Männer) und der psychischen (orange - Frauen, gelb - Männer) Summenskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24, Auswertung nach Geschlecht. y – Achse: t - Werte mit einem Mittelwert von 50, Standardabweichung 10. Auswertung anhand der deutschen Normstichprobe von 1994. Abkürzungen: W – Woche

Tabelle 9 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: AI-Nebenwirkungen

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
SF-36 KÖFU (Körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	70,94 (25,05)	65,33 (25,74)	78,75 (11,26)	63 (39,62)	69,38 (32,23)	66,11 (30,08)
SF-36 KÖRO (Körperliche Rollenfunktion, 0-100)	53,13 (43,66)	60 (38,73)	53,13 (47,13)	60 (54,77)	68,75 (39,53)	75 (43,30)
SF-36 SCHM (Körperliche Schmerzen, 0-100)	67,25 (26,78)	76,4 (31,85)	87,5 (14,77)	79,8 (21,87)	78,63 (27,02)	83,33 (23,22)
SF-36 AGES (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	47,56 (16,11)	48,33 (11,13)	46,87 (11,69)	47,6 (11,04)	39,38 (12,42)	48,44 (12,35)
SF-36 VITA (Vitalität, 0-100)	49,69 (26,55)	46,67 (20,5)	48,13 (25,35)	58 (12,04)	51,25 (20,66)	57,22 (18,05)
SF-36 SOFU (Soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	77,34 (19,48)	75 (28,35)	81,25 (26,73)	80 (20,92)	79,69 (25,82)	81,94 (21,75)
SF-36 EMRO (Emotionale Rollenfunktion, 0-100)	68,75 (41,22)	75,56 (38,76)	75 (46,29)	60 (54,77)	79,17 (30,54)	70,37 (45,47)
SF-36 PSYC (Psychisches Wohlbefinden, 0-100)	67,25 (18,77)	66,4 (18,32)	75 (16,25)	74,4 (15,39)	67,5 (18,20)	65,33 (15,88)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	41,93 (11,39)	42,61 (11,36)	44,67 (7,25)	42,61 (11,47)	43,16 (11,86)	45,82 (8,76)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	47,19 (9,81)	47,16 (8,49)	48,78 (10,10)	49,25 (5,46)	48,27 (9,37)	47,31 (8,22)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	42,5 (11,06)	43,38 (10,26)	44,87 (7,68)	42,8 (10,75)	43,65 (10,58)	46,19 (7,85)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	44,33 (11,60)	43,91 (9,90)	46,33 (12,42)	46,72 (7,73)	45,56 (11,36)	44,67 (10,66)
n	16	15	8	5	8	9

Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse der acht Subskalen sowie der zwei Summenskalen (standardisiert anhand der US-Norm und der deutschen Norm) des SF – 36 von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE der Kohorte mit autoimmunen Nebenwirkungen. Abkürzungen: AI – autoimmun, SD – Standardabweichung, Abkürzungen der Subskalen direkt angefügt, n – Anzahl

Tabelle 10 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Keine AI-Nebenwirkungen

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
SF-36 KÖFU (Körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	65,59 (19,76)	76,54 (10,08)	71,43 (12,77)	72,5 (19,94)	62,92 (24,16)	64,5 (17,55)
SF-36 KÖRO (Körperliche Rollenfunktion, 0-100)	45,59 (37,74)	62,18 (35,62)	42,86 (38,52)	43,75 (41,46)	22,92 (29,11)	30 (28,38)
SF-36 SCHM (Körperliche Schmerzen, 0-100)	70,88 (26,71)	77,85 (16,68)	64,29 (25,14)	61,92 (28,99)	62,92 (29,44)	63 (24,42)
SF-36 AGES (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	48,13 (19,64)	49,31 (18,93)	48,43 (17,74)	45,92 (16,70)	42,5 (22,45)	47,2 (17,62)
SF-36 VITA (Vitalität, 0-100)	55 (22,91)	59,36 (14,04)	55,36 (16,35)	57,08 (19,82)	47,92 (17,90)	55 (16,16)
SF-36 SOFU (Soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	72,79 (28,38)	78,85 (24,14)	78,57 (22,70)	81,25 (25,84)	71,88 (26,72)	80 (18,82)
SF-36 EMRO (Emotionale Rollenfunktion, 0-100)	58,82 (43,35)	69,23 (37,17)	61,9 (45,02)	47,22 (48,11)	30,56 (45,97)	76,67 (31,62)
SF-36 PSYC (Psychisches Wohlbefinden, 0-100)	69,18 (15,02)	70,15 (17,93)	73,14 (17,64)	67,33 (20,53)	59,67 (21,47)	66,3 (16,82)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	41,15 (10,56)	45,3 (7,17)	40,41 (6,98)	41,65 (6,57)	39,24 (8,76)	37,44 (7,85)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	47,12 (10,95)	47,97 (10,27)	49,11 (10,89)	46,11 (12,13)	41,4 (12,76)	50,56 (7,76)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	41,8 (9,51)	45,67 (7,49)	40,72 (6,59)	41,83 (6,33)	39,94 (8,74)	37,95 (7,14)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	43,95 (13,03)	45,48 (12,49)	46,64 (13,17)	43,66 (14,71)	37,63 (15,09)	47,98 (8,92)
n	17	13	14	12	12	10

Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse der acht Subskalen sowie der zwei Summenskalen (standardisiert anhand der US-Norm und der deutschen Norm) des SF – 36 von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE der Kohorte ohne autoimmune Nebenwirkungen. Abkürzungen: AI – autoimmun, SD – Standardabweichung, Abkürzungen der Subskalen direkt angefügt, n – Anzahl

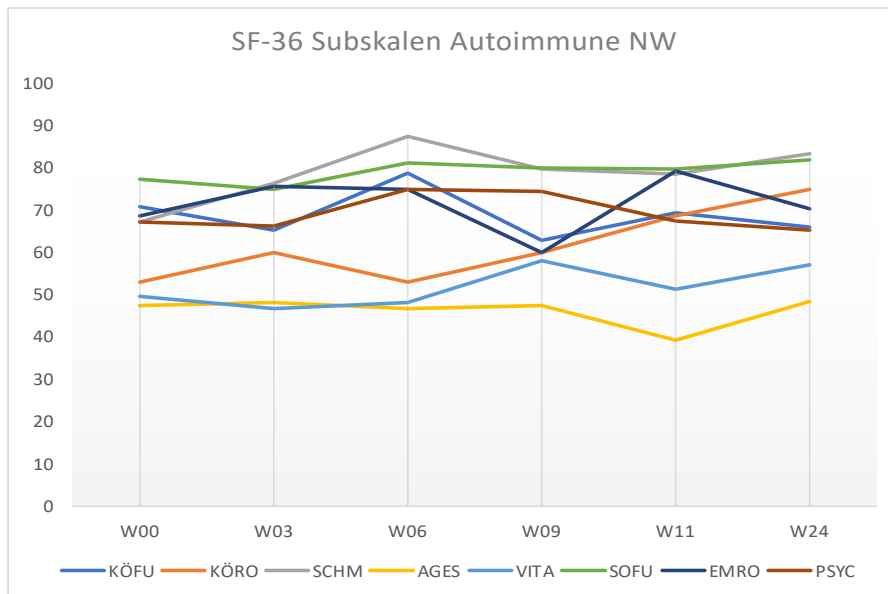


Abbildung 19 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subskalen AI-Nebenwirkungen

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen der Kohorte mit autoimmunen Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: NW – Nebenwirkungen, AI – autoimmun, W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

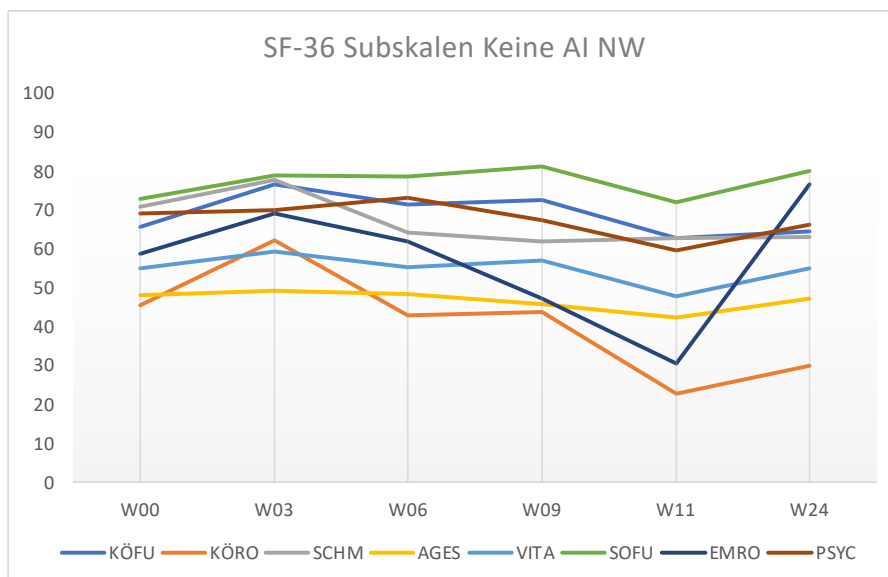


Abbildung 20 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subskalen keine AI-Nebenwirkungen

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen der Kohorte ohne autoimmune Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: NW – Nebenwirkungen, AI – autoimmun, W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

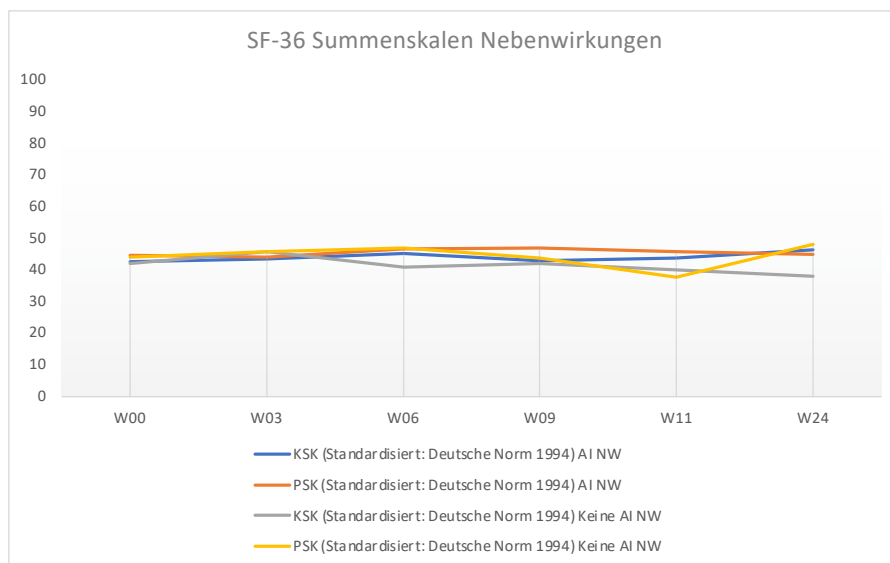


Abbildung 21 – SF-36: Auswertung nach Nebenwirkungen: Summenskalen

Darstellung der Ergebnisse der körperlichen (blau – AI NW, grau – keine AI NW) und der psychischen (orange – AI NW, gelb – keine AI NW) Summenskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24, Auswertung nach Nebenwirkungen. y – Achse: t – Werte mit einem Mittelwert von 50, Standardabweichung 10. Auswertung anhand der deutschen Normstichprobe von 1994. Abkürzungen: W – Woche, AI – autoimmun, NW – Nebenwirkungen

Tabelle 11 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte Progress

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
SF-36 KÖFU (Körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	55,67 (22,11)	61,54 (24,78)	72,78 (13,49)	63 (22,53)	56,67 (32,50)	57 (13,51)
SF-36 KÖRO (Körperliche Rollenfunktion, 0-100)	30 (34,33)	42,95 (34,16)	38,89 (39,75)	45 (51,24)	37,5 (41,08)	35 (41,83)
SF-36 SCHM (Körperliche Schmerzen, 0-100)	56,47 (26,55)	66,31 (30,37)	76,56 (17,47)	69,2 (26,81)	74,33 (31,51)	71 (20,52)
SF-36 AGES (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	43,88 (18,91)	43 (7,28)	44,44 (18,17)	52 (6,12)	32,67 (16,85)	42,2 (10,52)
SF-36 VITA (Vitalität, 0-100)	42 (20,88)	46,28 (17,97)	47,22 (21,67)	65 (6,12)	44,17 (16,25)	52 (10,37)
SF-36 SOFU (Soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	67,5 (27,87)	66,35 (30,78)	72,22 (27,08)	80 (20,92)	70,83 (28,14)	72,5 (18,54)
SF-36 EMRO (Emotionale Rollenfunktion, 0-100)	57,78 (42,66)	64,1 (39,56)	51,85 (50,31)	40 (54,77)	72,22 (44,31)	53,33 (38,01)
SF-36 PSYC (Psychisches Wohlbefinden, 0-100)	68,8 (18,03)	62,77 (18,65)	74,67 (17,09)	81,6 (10,81)	66,67 (19,54)	67 (14,93)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	35,17 (10,65)	39,25 (11,13)	41,72 (6,43)	40,54 (7,07)	36,59 (13,84)	38,28 (8,41)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	46,97 (10,76)	45,06 (8,44)	46,05 (11,06)	50,31 (5,09)	47,91 (9,83)	46,73 (10,07)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	36,15 (9,97)	40,42 (10,56)	42,2 (6,47)	40,43 (7,25)	37,49 (12,09)	38,96 (7,86)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	43,15 (12,72)	41,08 (10,19)	42,85 (13,32)	48,14 (6,68)	44,26 (10,97)	43,28 (11,5)
n	15	13	9	5	6	5
Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse der acht Subskalen sowie der zwei Summenskalen (standardisiert anhand der US-Norm und der deutschen Norm) des SF – 36 von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE der Kohorte mit einem Progress. Abkürzungen: AI – autoimmun, SD – Standardabweichung, Abkürzungen der Subskalen direkt angefügt, n – Anzahl						

Tabelle 12 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte ohne Progress

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
SF-36 KÖFU (Körperliche Funktionsfähigkeit, 0-100)	78,61 (16,70)	78,33 (12,05)	75 (12,25)	72,5 (28,00)	69,29 (24,72)	68,21 (26,06)
SF-36 KÖRO (Körperliche Rollenfunktion, 0-100)	65,28 (38,48)	76,67 (32,00)	51,92 (42,65)	50 (43,95)	42,86 (40,93)	57,14 (42,10)
SF-36 SCHM (Körperliche Schmerzen, 0-100)	79,67 (21,71)	86,4 (16,19)	70,08 (28,61)	66,33 (29,21)	67 (28,60)	73,21 (27,65)
SF-36 AGES (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, 0-100)	51,17 (16,29)	53,8 (18,11)	50,23 (13,66)	44,08 (17,04)	44,93 (18,86)	49,79 (16,10)
SF-36 VITA (Vitalität, 0-100)	61,11 (24,41)	58 (18,01)	56,54 (18,30)	54,17 (19,87)	51,43 (19,65)	57,5 (18,48)
SF-36 SOFU (Soziale Funktionsfähigkeit, 0-100)	81,25 (19,29)	85,83 (17,59)	84,62 (20,51)	81,25 (25,84)	76,79 (25,88)	83,93 (19,87)
SF-36 EMRO (Emotionale Rollenfunktion, 0-100)	68,52 (41,97)	80 (35,19)	76,92 (39,40)	55,56 (47,85)	40,48 (45,63)	80,95 (36,31)
SF-36 PSYC (Psychisches Wohlbefinden, 0-100)	67,78 (16,03)	72,8 (16,44)	73,23 (17,23)	64,33 (19,63)	61,14 (20,84)	65,43 (16,80)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	46,83 (7,81)	47,85 (5,79)	42,13 (7,96)	42,51 (8,47)	42,62 (7,81)	42,52 (9,41)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: US-Norm 1990)	47,31 (10,12)	49,68 (9,55)	51,02 (9,78)	45,67 (12,04)	42,53 (12,48)	49,84 (7,29)
SF-36 KÖRPERLICHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	47,13 (7,33)	47,93 (5,68)	42,25 (7,80)	42,82 (7,84)	43,11 (7,97)	42,89 (8,63)
SF-36 PSYCHISCHE SUMMENSKALA (Standardisiert: Deutsche Norm 1994)	44,95 (11,99)	47,72 (11,05)	49,07 (11,93)	43,07 (14,72)	39,32 (15,21)	47,53 (9,12)
n	18	15	13	12	14	24

Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse der acht Subskalen sowie der zwei Summenskalen (standardisiert anhand der US-Norm und der deutschen Norm) des SF – 36 von Woche 0 bis Woche 24 sowie der Woche AE der Kohorte ohne einen Progress. Abkürzungen: AI – autoimmun, SD – Standardabweichung, Abkürzungen der Subskalen direkt angefügt, n – Anzahl

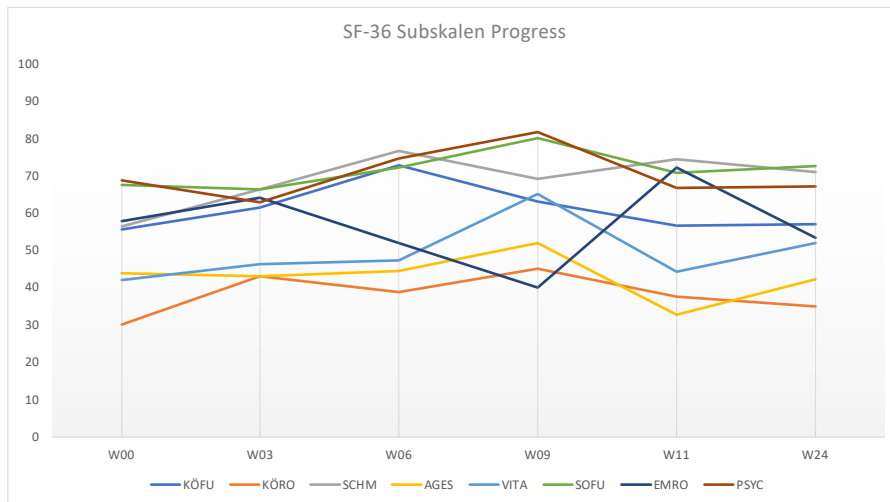


Abbildung 22 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Subskalen Kohorte Progress

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen der Kohorte mit einem Progress im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

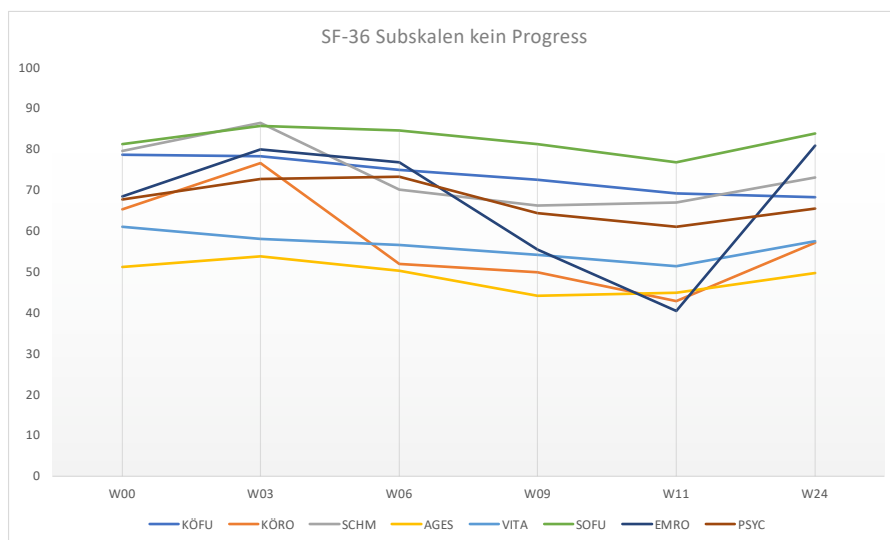


Abbildung 23 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Subskalen Kohorte ohne Progress

Darstellung der Ergebnisse der Subskalen der Kohorte ohne einen Progress im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 100 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, KÖFU – körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO – körperliche Rollenfunktion, SCHM – körperliche Schmerzen, AGES – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA – Vitalität, SOFU – soziale Funktionsfähigkeit, EMRO – emotionale Rollenfunktion, PSYC – psychisches Wohlbefinden

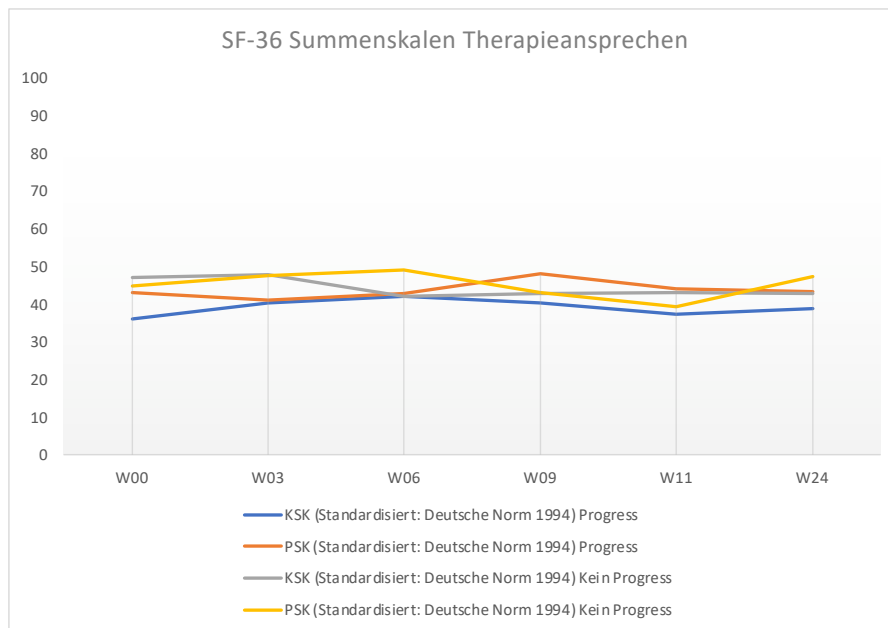


Abbildung 24 – SF-36: Auswertung nach Therapieansprechen: Summenskalen

Darstellung der Ergebnisse der körperlichen (blau – Progress, grau – kein Progress) und der psychischen (orange – Progress, gelb – kein Progress) Summenskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24, Auswertung nach Therapieansprechen. y – Achse: t – Werte mit einem Mittelwert von 50, Standardabweichung 10. Auswertung anhand der deutschen Normstichprobe von 1994. Abkürzungen: W – Woche, AI – autoimmun, NW – Nebenwirkungen

7.1.2. Ergebnisse IBDQ-D

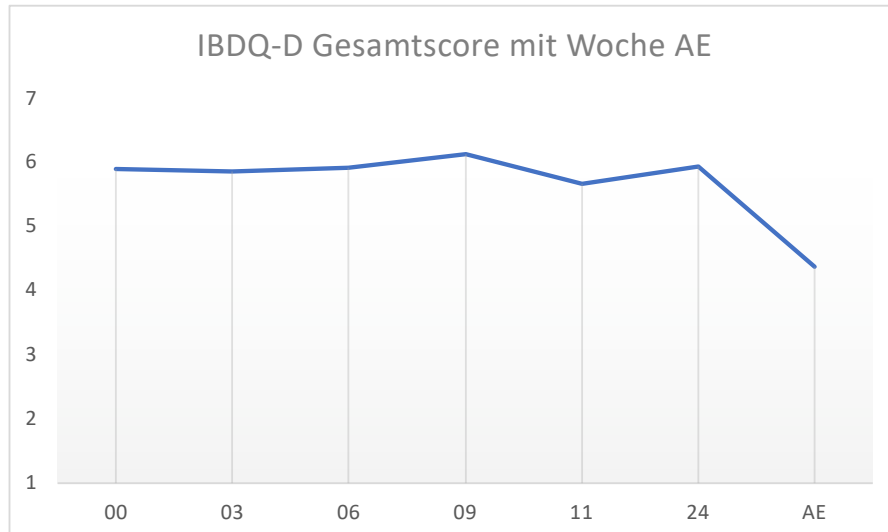


Abbildung 25 – IBDQ-D: Gesamtscore inklusive AE

Darstellung der Ergebnisse des Gesamtscores im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 inklusive Woche AE. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

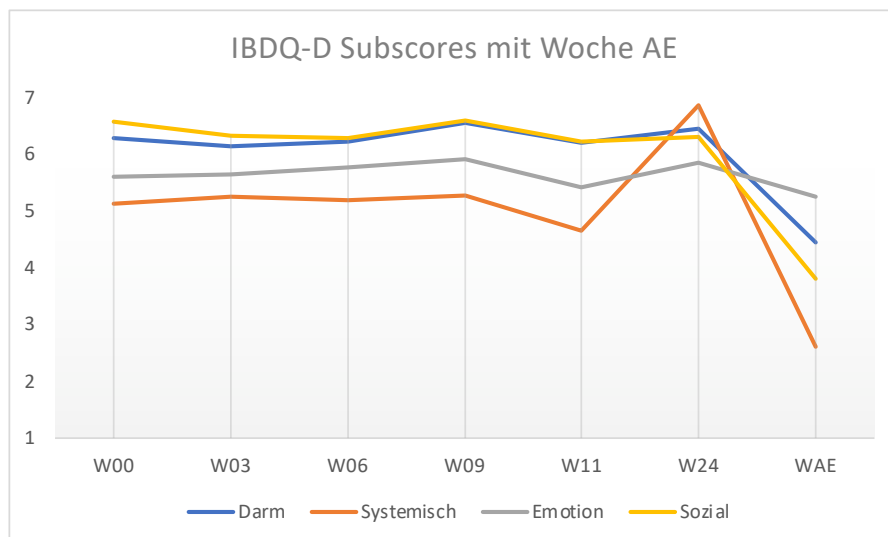


Abbildung 26 – IBDQ-D: Subscores inklusive AE

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 inklusive Woche AE. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

Tabelle 13 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Frauen

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Darm	6,12 (0,757)	5,73 (1,2)	6,06 (0,796)	6,53 (0,321)	6,6 (0,682)	6,13 (1,26)
Systemisch	4,97 (1,16)	4,86 (1,135)	4,89 (0,815)	5,67 (0,808)	5,08 (0,912)	4,77 (1,076)
Emotion	5,55 (0,818)	5,35 (1,012)	5,68 (0,628)	6,08 (0,661)	5,6 (0,811)	5,44 (0,944)
Sozial	6,6 (0,906)	6,16 (1,225)	6,49 (0,71)	6,93 (0,115)	6,72 (0,522)	6,07 (1,532)
Gesamt (Summe Subscores)	5,8 (0,726)	5,52 (1,024)	5,8 (0,608)	6,29 (0,439)	6,01 (0,617)	5,65 (1,038)
n	13	10	7	3	5	6

Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse der Subscores sowie des Gesamtscores des IBDQ-D von Woche 0 bis Woche 24 der weiblichen Kohorte. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl

Tabelle 14 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse Männer

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Darm	6,4 (0,674)	6,34 (0,708)	6,29 (0,739)	6,54 (0,483)	6,04 (0,867)	6,57 (0,343)
Systemisch	5,22 (1,056)	5,46 (1,2)	5,33 (1,036)	5,2 (1,002)	4,5 (1,204)	5,26 (1,018)
Emotion	5,64 (0,906)	5,82 (1,013)	5,81 (0,946)	5,88 (0,835)	5,35 (0,976)	5,8 (0,657)
Sozial	6,54 (0,984)	6,41 (0,983)	6,2 (1,042)	6,53 (0,743)	6,04 (1,243)	6,41 (0,734)
Gesamt (Summe Subscores)	5,95 (0,727)	6,02 (0,837)	5,94 (0,872)	6,08 (0,646)	5,54 (0,919)	6,05 (0,535)
n	20	18	15	14	14	14

Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse der Subscores sowie des Gesamtscores des IBDQ-D von Woche 0 bis Woche 24 der männlichen Kohorte. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl

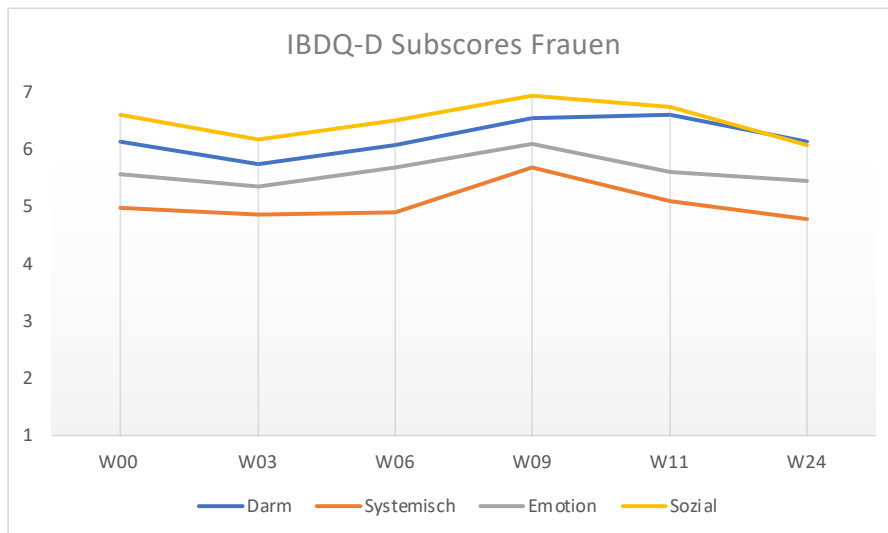


Abbildung 27 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Subscores Frauen

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 der weiblichen Kohorte. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

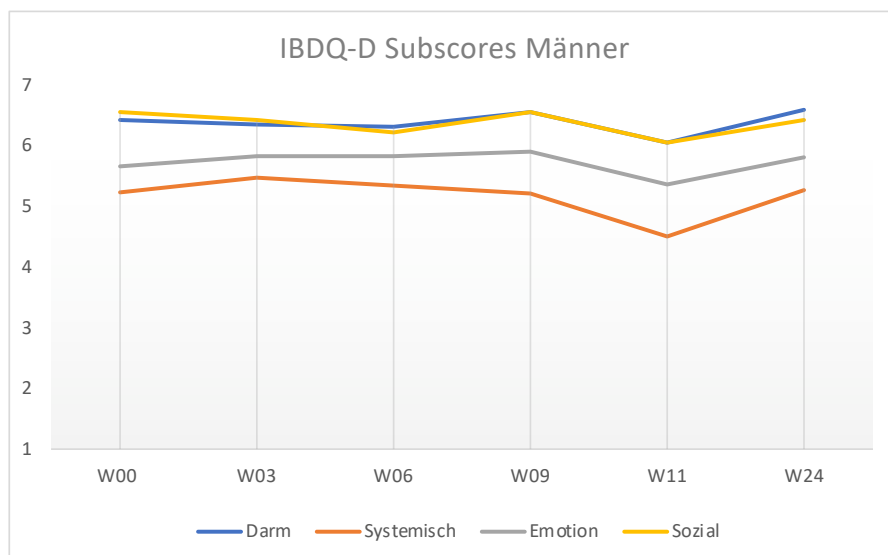


Abbildung 28 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Subscores Männer

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 der männlichen Kohorte. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

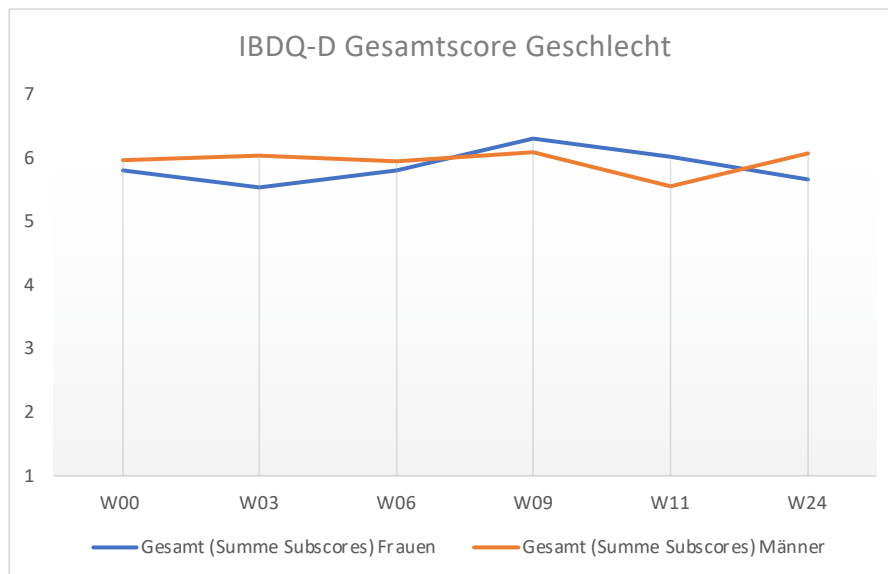


Abbildung 29 – IBDQ-D: Auswertung nach Geschlecht: Gesamtscores

Darstellung der Ergebnisse der Gesamtscores (blau – weiblich, orange – männlich) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24, Auswertung nach Geschlecht. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

Tabelle 15 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse AI-Nebenwirkungen

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Darm	6,27 (0,78)	6,05 (1,056)	6,51 (0,572)	6,6 (0,561)	6,14 (0,842)	6,2 (0,952)
Systemisch	5,28 (1,055)	5,09 (1,545)	5,55 (0,984)	5,72 (1,026)	4,86 (1,464)	5,24 (1,127)
Emotion	5,6 (0,912)	5,56 (1,138)	5,99 (0,73)	6,25 (0,724)	5,39 (1,158)	5,73 (0,901)
Sozial	6,39 (1,262)	6,2 (1,32)	6,38 (0,752)	6,56 (0,876)	6,26 (1,075)	6,16 (1,261)
Gesamt (Summe Subscores)	5,88 (0,837)	5,74 (1,102)	6,14 (0,674)	6,33 (0,657)	5,68 (1,028)	5,87 (0,937)
n	16	15	8	5	7	10

Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse der Subscores sowie des Gesamtscores des IBDQ-D von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte mit AI-Nebenwirkungen. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl, AI – autoimmun

Tabelle 16 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse keine AI-Nebenwirkungen

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Darm	6,31 (0,66)	6,21 (0,824)	6,04 (0,798)	6,51 (0,421)	6,22 (0,879)	6,68 (0,326)
Systemisch	4,98 (1,129)	5,42 (0,591)	4,99 (0,943)	5,1 (0,92)	4,53 (0,959)	4,98 (0,973)
Emotion	5,61 (0,837)	5,77 (0,897)	5,64 (0,904)	5,77 (0,805)	5,43 (0,809)	5,66 (0,602)
Sozial	6,73 (0,463)	6,46 (0,675)	6,24 (1,059)	6,62 (0,641)	6,2 (1,203)	6,46 (0,706)
Gesamt (Summe Subscores)	5,91 (0,614)	5,96 (0,686)	5,76 (0,832)	6,03 (0,595)	5,66 (0,795)	6 (0,447)
n	17	13	14	12	12	24

Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse der Subscores sowie des Gesamtscores des IBDQ-D von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte ohne AI-Nebenwirkungen. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl, AI – autoimmun

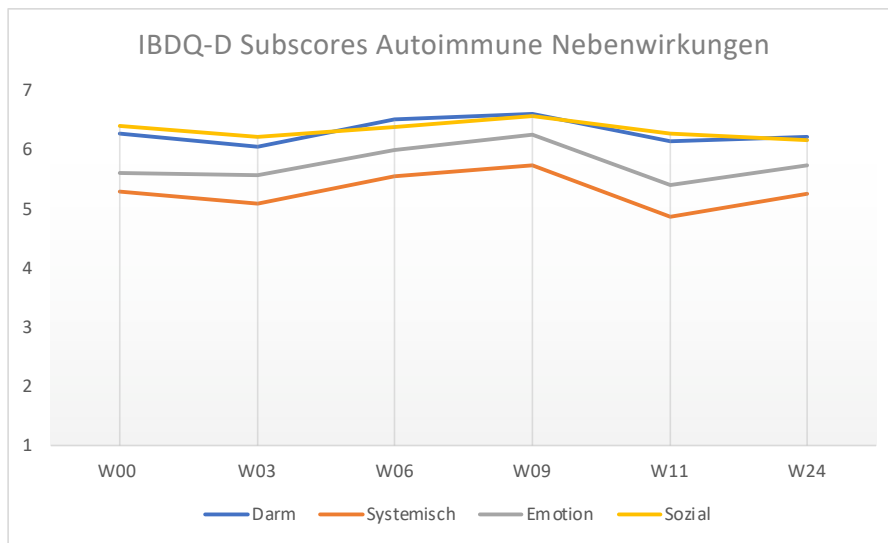


Abbildung 30 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subscores AI-Nebenwirkungen

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte mit AI-Nebenwirkungen. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, AI – autoimmun

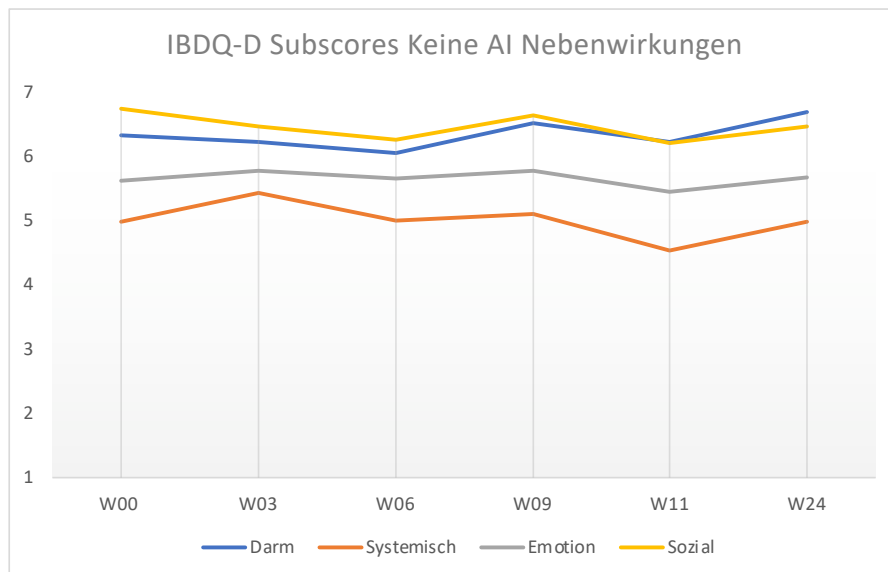


Abbildung 31 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Subscores keine AI-Nebenwirkungen

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte ohne AI-Nebenwirkungen. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, AI – autoimmun

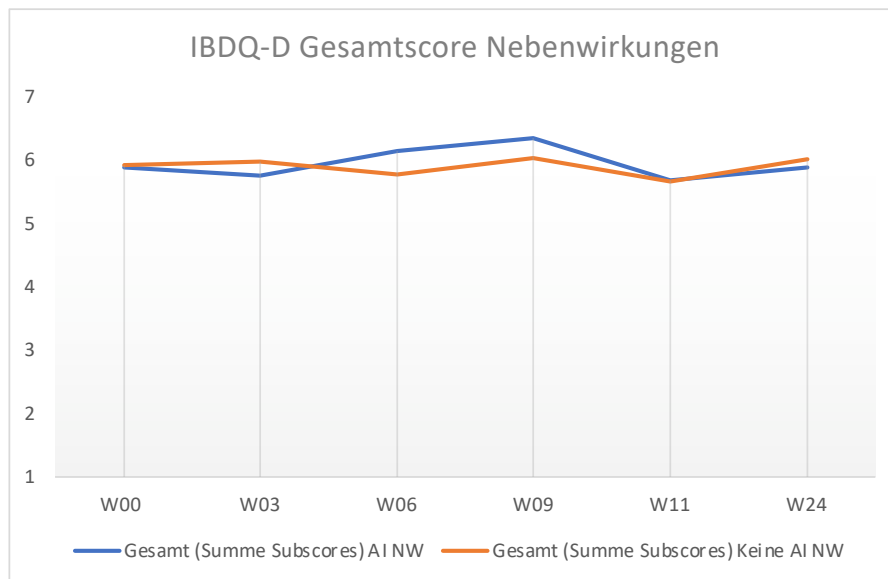


Abbildung 32 – IBDQ-D: Auswertung nach Nebenwirkungen: Gesamtscores

Darstellung der Ergebnisse der Gesamtscores (blau – AI NW, orange – keine AI NW) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24, Auswertung nach AI-Nebenwirkungen. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche, AI – autoimmun, NW – Nebenwirkung

Tabelle 17 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte Progress

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Darm	6,22 (0,601)	5,94 (0,861)	6 (0,826)	6,76 (0,182)	5,43 (0,599)	6,34 (0,358)
Systemisch	4,75 (1,11)	4,8 (1,08)	5,07 (1,03)	5,64 (0,385)	4,13 (1,218)	4,88 (0,965)
Emotion	5,36 (0,905)	5,38 (1,064)	5,7 (1,028)	6,33 (0,486)	5,1 (1,087)	5,62 (0,965)
Sozial	6,49 (1,092)	6,23 (1,048)	6,16 (1,17)	6,96 (0,089)	5,6 (1,42)	6,24 (0,713)
Gesamt (Summe Subscores)	5,71 (0,675)	5,6 (0,844)	5,77 (0,929)	6,46 (0,281)	5,13 (0,922)	5,83 (0,391)
n	15	13	9	5	6	5

Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse der Subscores sowie des Gesamtscores des IBDQ-D von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte mit einem Progress. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl

Tabelle 18 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse Kohorte ohne Progress

Item; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Darm	6,35 (0,801)	6,29 (1,006)	6,36 (0,679)	6,44 (0,5)	6,54 (0,705)	6,47 (0,832)
Systemisch	5,43 (0,992)	5,63 (1,183)	5,28 (0,968)	5,13 (1,103)	4,89 (1,067)	5,19 (1,076)
Emotion	5,81 (0,788)	5,89 (0,954)	5,81 (0,734)	5,74 (0,844)	5,56 (0,839)	5,72 (0,802)
Sozial	6,62 (0,82)	6,4 (1,101)	6,38 (0,785)	6,45 (0,778)	6,51 (0,885)	6,33 (1,108)
Gesamt (Summe Subscores)	6,05 (0,737)	6,05 (0,963)	5,99 (0,695)	5,97 (0,66)	5,91 (0,738)	5,97 (0,806)
n	18	15	13	12	13	15

Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse der Subscores sowie des Gesamtscores des IBDQ-D von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte ohne Progress. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl

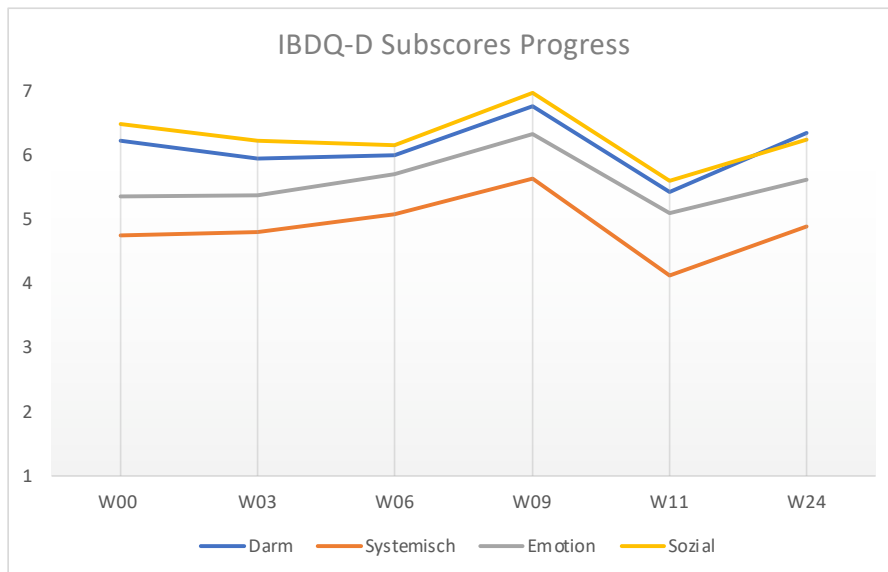


Abbildung 33 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Subscores Progress

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte mit einem Progress. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

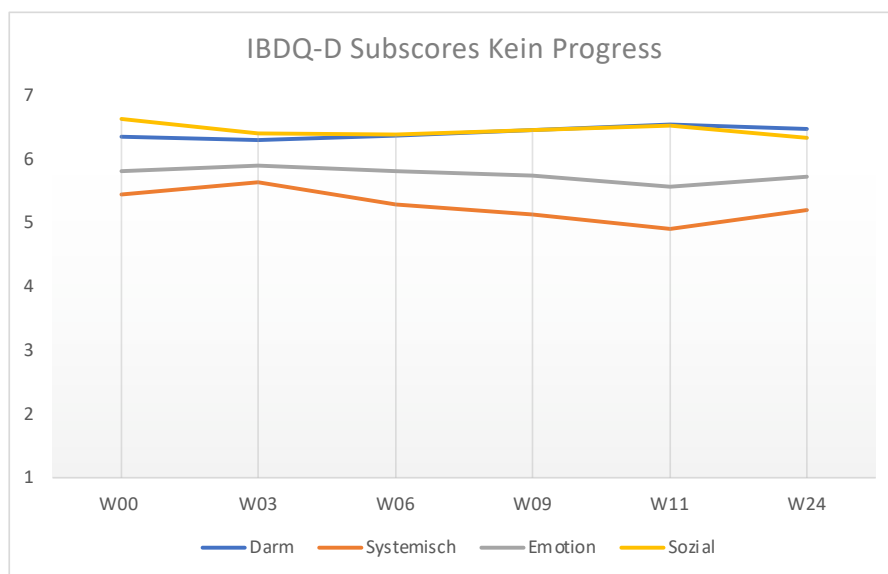


Abbildung 34 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Subscores Kohorte ohne Progress

Darstellung der Ergebnisse der Subscores Darm (blau), Systemisch (orange), Emotion (grau) und Sozial (gelb) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24 der Kohorte ohne einen Progress. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

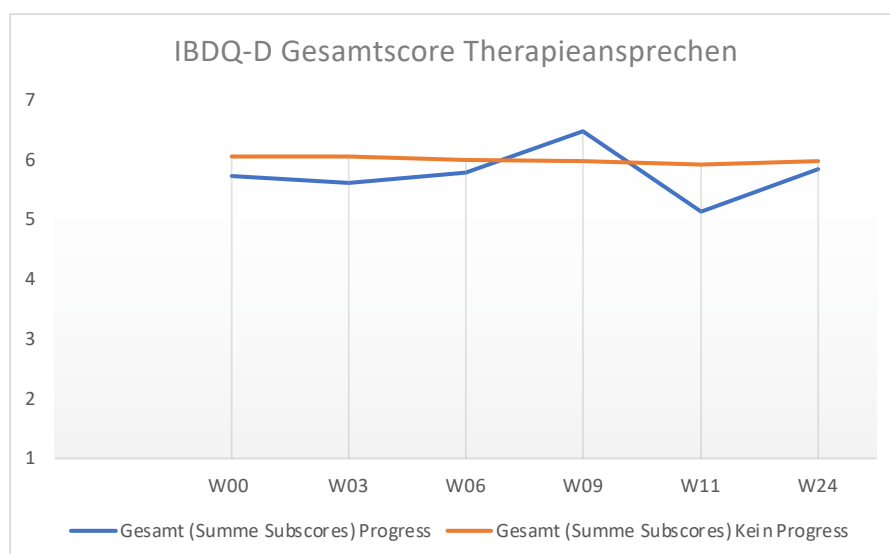


Abbildung 35 – IBDQ-D: Auswertung nach Therapieansprechen: Gesamtscores

Darstellung der Ergebnisse der Gesamtscores (blau – Progress, orange – kein Progress) im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24, Auswertung nach Therapieansprechen. y – Achse: Erreichbare Werte 1 – 7 Punkte. Abkürzungen: W – Woche

7.1.3. Ergebnisse Belastungsthermometer

Tabelle 19 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Geschlecht

Geschlecht (VAS); Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Frauen	4,86 (2,91)	4,13 (3,00)	3,8 (2,68)	6 (3,60)	4,25 (2,99)	5,6 (2,07)
n	7	8	5	3	4	5
Männer	3,67 (2,46)	3,31 (2,33)	2,78 (1,99)	2,75 (1,83)	4,5 (2,88)	3,38 (1,94)
n	12	16	9	8	12	13

Auswertung nach Geschlecht: Ergebnisse der VAS des BT für Frauen und Männer von Woche 0 bis Woche 24.

Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl, VAS – visuelle Analogskala, BT – Belastungsthermometer

Tabelle 20 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (VAS); Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
AI-Nebenwirkungen	3,67 (2,46)	3,31 (2,33)	2,78 (1,97)	2,75 (1,83)	4,5 (2,88)	3,38 (1,94)
n	12	16	9	8	12	13
Keine AI-Nebenwirkungen	4 (2,86)	3,75 (2,70)	3,44 (2,65)	3,87 (3,14)	4,8 (3,12)	3,78 (1,86)
n	11	12	9	8	10	9

Auswertung nach Nebenwirkungen: Ergebnisse der VAS des BT für die Kohorte mit und ohne NW von Woche 0 bis Woche 24. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl, VAS – visuelle Analogskala, BT – Belastungsthermometer, AI – autoimmun, NW – Nebenwirkungen

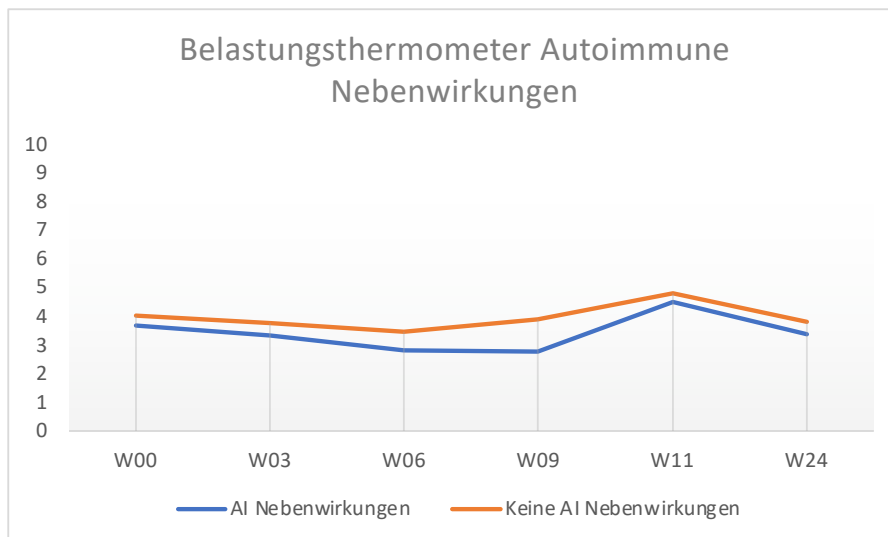


Abbildung 36 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Nebenwirkungen

Ergebnisse des Belastungsthermometers der Kohorte mit AI-Nebenwirkungen (blau) verglichen mit der Kohorte ohne AI-Nebenwirkungen (orange). Dargestellt ist die visuelle Analogskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y – Achse: Erreichbare Werte 0 – 10 Punkte auf der VAS. Abkürzungen: W – Woche, VAS – visuelle Analogskala, AI – autoimmun, NW – Nebenwirkungen

Tabelle 21 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Therapieansprechen

Therapieansprechen (VAS); Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24
Progress	3,88 (2,48)	3,82 (2,82)	3,8 (2,86)	2,5 (1,73)	5,4 (2,97)	4,5 (1,29)
n	8	11	5	4	5	4
Kein Progress	4,27 (2,83)	3,38 (2,36)	2,78 (1,86)	4,29 (3,04)	4 (2,76)	3,86 (2,38)
n	11	13	9	7	11	14

Auswertung nach Therapieansprechen: Ergebnisse der VAS des BT für die Kohorte mit und ohne Progress von Woche 0 bis Woche 24. Abkürzungen: SD – Standardabweichung, n – Anzahl, VAS – visuelle Analogskala, BT – Belastungsthermometer

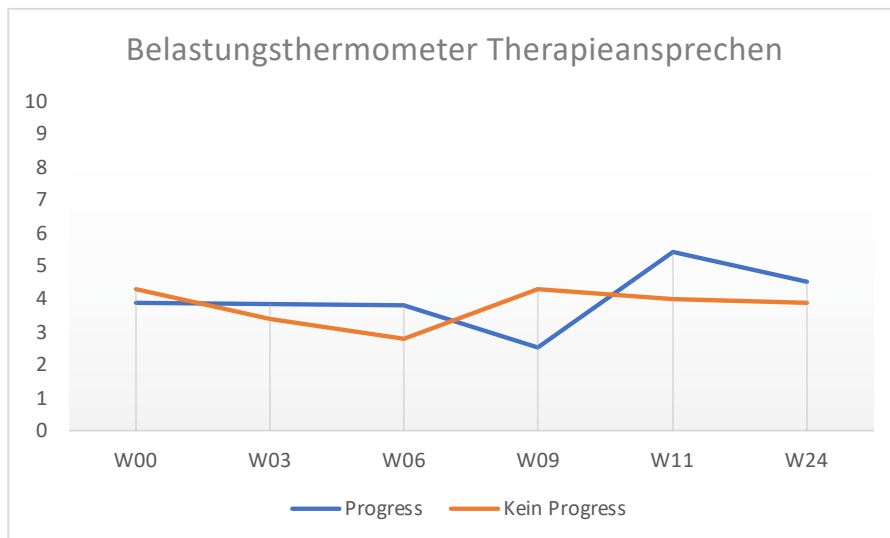


Abbildung 37 – Belastungsthermometer: Auswertung nach Therapieansprechen
 Ergebnisse des Belastungsthermometers der Kohorte mit einem Progress (blau) verglichen mit der Kohorte ohne Progress (orange). Dargestellt ist die visuelle Analogskala im zeitlichen Verlauf von Woche 0 bis Woche 24. y–Achse: Erreichbare Werte 0 – 10 Punkte auf der VAS. Abkürzungen: W – Woche, VAS – visuelle Analogskala

7.2. Fragebögen



SF-36

Matthias Morfeld
Inge Kirchberger
Monika Bullinger

Fragebogen zum Gesundheitszustand

2., ergänzte und überarbeitete Auflage

**SELBST
BEURTEILUNGSBOGEN**
**ZEITFENSTER
1 WOCHE**

ID-Nummer											
Name											
Vorname											
Geburtsdatum	J	J	M	M	T	T	Geschlecht	w		m	
Testdatum	J	J	M	M	T	T					

GÖTTINGEN · BERN · WIEN · PARIS · OXFORD · PRAG · TORONTO · CAMBRIDGE, MA · AMSTERDAM · KOPENHAGEN · STOCKHOLM

© Hogrefe Verlag, Göttingen
Nachdruck und jegliche Art
der Vervielfältigung verboten
Best.-Nr. 01 195 04

HOGREFE

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einer Woche	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zur <i>vergangenen Woche</i> , wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten, z. B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten, z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie in der *vergangenen Woche aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	1	2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung.	1	2

Hatten Sie in der *vergangenen Woche aufgrund seelischer Probleme* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der <i>vergangenen Woche</i> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in der <i>vergangenen Woche</i> ?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der <i>vergangenen Woche</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagsstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der *vergangenen Woche* gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in der *vergangenen Woche* ...

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der <i>vergangenen Woche</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

Fragebogen



Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

**Sehr geehrte Dame,
sehr geehrter Herr,**

dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

Der Fragebogen enthält 32 Fragen. Jede Frage hat mit (1) bis (7) nummerierte abgestufte Antwortmöglichkeiten. Bitte lesen Sie jede Frage aufmerksam durch und kreuzen Sie die Antwort an, die am besten beschreibt, wie Sie sich während der letzten zwei Wochen gefühlt haben.

Beispiel:

Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen wegen Ihrer Darmerkrankung unwohl gefühlt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- ☒ (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

Wenn Ihnen eine Frage unklar ist, nehmen Sie sich einen Moment Zeit. Denken Sie darüber nach, was für eine Bedeutung die Frage für Sie hat. Dann beantworten Sie die Frage, so gut Sie können. Bitte achten Sie darauf, jede Frage zu beantworten. Das Ausfüllen dauert nur ein paar Minuten.

Sollten Sie in der Zukunft von Ihrem Recht auf Löschung Ihrer hier angegebenen Daten Gebrauch machen wollen, so benötigen wir die obige Code-Nummer. Senden Sie daher diese Seite nicht an uns zurück, sondern nehmen Sie sie bitte zu Ihren Unterlagen.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen spätestens 3 Wochen nach Erhalt zurück.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

1. Wie häufig hatten Sie während der letzten zwei Wochen Stuhlgang ? Geben Sie bitte an, wie häufig Sie während der letzten zwei Wochen Stuhlgang hatten, indem Sie eine der folgenden Aussagen auswählen:

- (1) Stuhlgang so häufig wie noch nie
- (2) extrem häufig
- (3) sehr häufig
- (4) mäßige Zunahme der Häufigkeit
- (5) gewisse Zunahme der Häufigkeit
- (6) geringe Zunahme der Häufigkeit
- (7) keine Zunahme der Häufigkeit

2. Wie oft haben Sie während der letzten zwei Wochen unter dem Gefühl erschöpft oder müde zu sein gelitten ? Bitte geben Sie an, wie oft das Gefühl von Erschöpfung oder Müdigkeit ein Problem für Sie während der letzten zwei Wochen darstellte, indem Sie eine der folgenden Aussagen auswählen:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

3. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen frustriert, ungeduldig oder ruhelos ? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

4. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen wegen Ihrer Darmerkrankung unfähig zur Schule zu gehen oder Ihre tägliche Arbeit zu verrichten ? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

5. Wie oft war Ihr Stuhlgang während der letzten zwei Wochen sehr weich oder dünnflüssig ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

6. Wieviel Energie haben Sie während der letzten zwei Wochen gehabt ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) überhaupt keine Energie
- (2) sehr wenig Energie
- (3) wenig Energie
- (4) etwas Energie
- (5) mäßig viel Energie
- (6) eine Menge Energie
- (7) voller Energie

7. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen Sorgen darüber gemacht, daß wegen Ihrer Darmerkrankung operiert werden müßte ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

8. Wie häufig mußten Sie während der letzten zwei Wochen einen sozialen Kontakt wegen Ihrer Darmerkrankung verschieben oder absagen ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

9. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch Bauchkrämpfe beeinträchtigt ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

10. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen allgemein unwohl gefühlt ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

11. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen beunruhigt, weil Sie Angst hatten, keine Toilette finden zu können ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

12. Wieviel Schwierigkeiten hatten Sie aufgrund Ihrer Darmerkrankung, Freizeitbetätigungen oder sportliche Aktivitäten durchzuführen, die Sie während der letzten zwei Wochen unternommen haben ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) sehr große Schwierigkeiten; Aktivitäten unmöglich
- (2) große Schwierigkeiten
- (3) ziemliche Schwierigkeiten
- (4) etwas Schwierigkeiten
- (5) geringe Schwierigkeiten
- (6) kaum Schwierigkeiten
- (7) keine Schwierigkeiten; die Darmerkrankung hat die Freizeit- oder Sportaktivität nicht eingeschränkt

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

13. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen von Bauchschmerzen beeinträchtigt ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

14. Wie oft hatten Sie während der letzten zwei Wochen Probleme erholsam zu schlafen oder waren gestört durch nächtliches Aufwachen ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

15. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen niedergeschlagen oder entmutigt gefühlt ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

16. Wie oft mußten Sie während der letzten zwei Wochen die Teilnahme an Veranstaltungen vermeiden, bei denen keine Toilette in der Nähe war ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

17. Insgesamt gesehen, wie viele Probleme hatten Sie während der letzten zwei Wochen mit dem Abgehenlassen von Winden (Blähungen) ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) ein sehr großes Problem
- (2) ein großes Problem
- (3) ein deutliches Problem
- (4) ein mäßiges Problem
- (5) ein geringes Problem
- (6) kaum ein Problem
- (7) kein Problem

18. Insgesamt gesehen, wie viele Probleme hatten Sie während der letzten zwei Wochen Ihr gewünschtes Gewicht zu halten oder zu erreichen ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) ein sehr großes Problem
- (2) ein großes Problem
- (3) ein deutliches Problem
- (4) ein mäßiges Problem
- (5) ein geringes Problem
- (6) kaum ein Problem
- (7) kein Problem

19. Viele Patienten mit Darmerkrankungen haben oft Sorgen und Ängste, die im Zusammenhang mit Ihrer Krankheit stehen. Dazu zählt die Sorge Krebs zu bekommen, die Befürchtung, daß es ihnen nie wieder besser gehen werde und die Sorge, daß sie einen Rückfall erleiden werden. Allgemein gesehen, wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen besorgt oder ängstlich ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

20. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch das Gefühl beeinträchtigt, daß Ihr Bauch aufgebläht ist ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

21. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen gelassen und entspannt gefühlt ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) nie
- (2) selten
- (3) manchmal
- (4) ziemlich oft
- (5) meistens
- (6) fast immer
- (7) immer

22. Wie oft hatten Sie während der letzten zwei Wochen ein Problem mit Blutungen aus dem Enddarm beim Stuhlgang ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

23. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen infolge Ihrer Darmerkrankung in Verlegenheit ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

24. Wie häufig waren Sie während der letzten zwei Wochen dadurch beeinträchtigt, daß Sie trotz leerem Darm das Gefühl hatten, zur Toilette zu müssen ?
Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

25. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen den Tränen nah oder aus dem Gleichgewicht gebracht ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

26. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen durch die versehentliche Beschmutzung Ihrer Unterwäsche beeinträchtigt ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

27. Wie häufig waren Sie während der letzten zwei Wochen aufgrund Ihrer Darmprobleme verärgert ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

28. Inwieweit hat Ihre Darmerkrankung während der letzten zwei Wochen, Ihre sexuelle Aktivität eingeschränkt ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) kein Sex infolge der Darmerkrankung
- (2) wesentliche Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- (3) mäßige Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- (4) etwas Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- (5) wenig Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- (6) fast keine Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- (7) keine Einschränkung infolge der Darmerkrankung

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

Dieser Fragebogen wurde erstellt, um herauszufinden, wie Sie sich während der vergangenen zwei Wochen gefühlt haben. Sie werden über Beschwerden im Zusammenhang mit Ihrer Darmerkrankung befragt, wie Sie sich ganz allgemein gefühlt haben und wie Ihre Stimmung war.

29. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch Übelkeit oder Brechreiz beeinträchtigt ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

30. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen reizbar ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

31. Wie oft fühlten Sie während der letzten zwei Wochen einen Mangel an Verständnis von anderen ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) immer
- (2) meistens
- (3) ziemlich oft
- (4) manchmal
- (5) selten
- (6) fast nie
- (7) nie

32. Wie zufrieden, glücklich oder froh waren Sie mit Ihrem persönlichen Leben während der letzten zwei Wochen ?

Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- (1) sehr unzufrieden, meistens unglücklich
- (2) im allgemeinen unzufrieden, unglücklich
- (3) etwas unzufrieden, unglücklich
- (4) im allgemeinen zufrieden, froh
- (5) meistens zufrieden, glücklich
- (6) meistens sehr zufrieden, glücklich
- (7) äußerst zufrieden, hätte nicht glücklicher oder froher sein können

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)
(Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

**Bitte vergewissern Sie sich noch einmal,
daß Sie bei jeder Frage
jeweils eine erkennbare Markierung gemacht haben.**

Herzlichen Dank für Ihre Mühe

UKSH	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Campus Kiel UKSH	Fragebogen Psychoonkologie	Rev.Nr.: 008/09.2020 Dok.ID: 43583
-------------	---	----------------------------	---------------------------------------

Patientenaufkleber:

Datum:

Psychoonkologischer Fragebogen

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie werden wegen einer Erkrankung aufgenommen, deren Behandlung nicht nur körperlich, sondern auch seelisch belastend sein kann. Die Hautklinik des UKSH möchte Ihnen daher ein umfassendes Betreuungsangebot zur Verfügung stellen. Damit wir einschätzen können, ob Sie momentan psychoonkologische Unterstützung benötigen, bitten wir Sie, den folgenden Fragebogen auszufüllen und im Schwesternzimmer zurückzugeben.

Kreuzen Sie bitte am Thermometer rechts die Zahl (0-10) an, die am besten anzeigt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.

10 — Extrem belastet

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0 — Gar nicht belastet

aus:
Distress Management Guideline, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2005
Mehnert A, Lehmann C, Koch U 2006

Bitte umblättern →

Rev.Nr.	Dokumentname	Bearbeiter	Seite
008/09.2020	Fragebogen Psychoonkologie	N.C. Mahamer	Seite 1 von 2
			Aktueller Stand: 10.11.2015

© Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Campus Kiel, UKSH

Bitte kreuzen Sie an, wie sich Ihre Belastung bemerkbar macht:

	trifft nicht zu	trifft zu und belastet mich kaum.....sehr stark
1. Ich mache mir häufig Sorgen.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
2. Ich kann nicht entspannen und zur Ruhe kommen.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
3. Ich habe Angst vor dem Leben mit der Krankheit.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
4. Ich traue mir nicht zu, meine gewohnte Arbeit wieder aufzunehmen bzw. ihr nachzugehen.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
5. Ich fühle mich körperlich weniger leistungsfähig als vor der Erkrankung.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
6. Der Gedanke, dass die Krankheit weitergehen könnte, macht mir Angst.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
7. Ich befürchte, dass andere Menschen mich aufgrund meiner Erkrankung ablehnen könnten.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
8. Es fällt mir schwer mit meinen nächsten Angehörigen über meine Sorgen und Ängste zu sprechen.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
9. Ich fühle mich über Krankheit und Behandlung nicht ausreichend informiert.	☐ 0	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

	sehr gut	sehr schlecht
10. Ich fühle mich körperlich in den letzten drei Tagen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	
11. Ich fühle mich seelisch in den letzten drei Tagen	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	

aus: HFK-B, Hornheider Kurzfragebogen, revidierte Version, Berend M 2005

Waren oder sind Sie zurzeit in psychologischer oder psychiatrischer Behandlung?

☐ ja ☐ nein

Nahmen oder nehmen Sie Psychopharmaka (Antidepressiva/Beruhigungsmittel) ein?

☐ ja ☐ nein

Wünschen Sie ein Gespräch mit unserer Psychoonkologin?

☐ ja ☐ nein

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!



Rev.Nr.	Dokumentname	Bearbeiter	Seite
008/09.2020	Fragebogen Psychoonkologie	N.C. Mahalmer	Seite 2 von 2
			Aktueller Stand: 10.11.2015

© Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Campus Kiel, UKSH

8. Publikation/Poster

POSTER



159

Vulvamelanomen, sowie bei Lentigo Maligna (Melanom) beschrieben, die zu einer lokoregionalen Tumorkontrolle führten [1, 2, 3], sodass Imiquimod, wie auch in unserem Fall als Therapieoption bei Inoperabilität oder Kontraindikationen für eine Strahlentherapie durchgeführt werden kann.

P284 | Lebensqualität von metastasierten Melanom-Patienten unter kombinierter Immuncheckpoint-Inhibition mit Ipilimumab und Nivolumab

Carolin Grote¹, Ann-Sophie Böhne¹, Henrike Petersen², Hanna Rohde², Katharina Kähler¹

¹UKSH Kiel | Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kiel, Deutschland; ²Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

Hintergrund Für das fernmetastasierte Melanom gehört die kombinierte Immuncheckpointinhibition (ICI) mit Ipilimumab und Nivolumab zum therapeutischen Standard. Hierunter treten autoimmune Nebenwirkungen (NW) vermehrt auf. In der CheckMate-067 Studie zeigte sich keine signifikante Veränderung der Lebensqualität (LQ) unter kombinierter ICI [1], andere Studien zeigen, dass die Therapie mit ICI die LQ beeinträchtigen kann [2].

Methoden In dieser prospektiven Studie wurden über 14 Monate 35 Patienten im AJCC Stadium IV unter kombinierter ICI rekrutiert. Die LQ wurde mittels SF-36, dem IBDQ-D und dem Belastungsthermometer (BT) zu Beginn der Therapie (Woche (W) 0, bei jedem weiteren Infusionstermin (W 3, W 6, W 9), nach erfolgter Therapie (W 11) und nach 6 Monaten (W 24) gemessen.

Ergebnisse Von 35 Patienten brachen 51,4% (n = 18) die Therapie frühzeitig ab (31,4% NW (n = 11), 14,3% Tod (n = 5), 5,7% Progression (n = 2)), autoimmune NW traten bei 51,4% auf (n = 18).

SF-36: W 0 (n = 33): psychische Summenskala (psych. SS): 47,15% (SD 10,24), körperliche (körperl. SS): 41,52% (SD 10,80); W 11 (n = 19): psych. SS: 45,07% (SD 11,31), körperl. SS: 40,46% (SD 10,16); IBDQ-D: W 0 (n = 33): Gesamtscore 5,88; W 11 (n = 18): Gesamtscore 6,05; BT: W 0 (n = 19): 4,11 (SD 2,62); W 11 (n = 17): 4,5 (SD 2,74). Der SF-36 zeigt einen leichten Abfall der LQ nach Therapie, wobei mehr Einbuße in der LQ durch körperliche als durch psychische Symptome entstand. Beim IBDQ-D bleibt die LQ konstant, das BT zeigte nach Therapieende einen leichten Anstieg der akuten Belastung.

Fazit Im Vergleich zu einer gesunden Vergleichspopulation zeigt unser Kollektiv eine leicht herabgesetzte LQ, insgesamt bleibt diese jedoch während der Therapie stabil. Eine gezielte Beobachtung der LQ bei Patienten unter kombinierter ICI kann eine sinnvolle Ergänzung sein.

Referenzen

[1] Schadendorf D et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer. 2017 Sep.

[2] O'Reilly et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. Support Care Cancer. 2020 Feb.

P285 | Untersuchung von Webseiten mit Informationen zum kutanen T-Zell-Lymphom – Eingeschränkte Qualität der im Internet verfügbaren Gesundheitsinformationen

Deniz Özistanbullu¹, Ronja Weber², Johannes Kleemann², Manuel Jäger³, Stefan Kippenberger², Roland Kaufmann¹, Markus Meissner²

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Städtisches Klinikum Karlsruhe, Hautklinik, Karlsruhe, Deutschland

Hintergrund: Patienten, bei denen Krebs diagnostiziert wurde, suchen häufig im Internet nach Gesundheitsinformationen. Ziel dieser Studie war es, die populärsten Webseiten zu CTCL zu ermitteln und zu bewerten.

Methoden: Für die Begriffe „kutaner T-Zell-Lymphom“, „Mycosis fungoides“ und „Sézary-Syndrom“ wurde eine Internet-Suche in den drei führenden Suchmaschinen Google, Yahoo und Bing durchgeführt. Nach der Auswahl der am häufigsten besuchten Webseiten, die für die Information von Patienten geeignet sind, wurden die Qualität des Inhalts, die Lesbarkeit und die Popularität untersucht. Neunundachtzig Webseiten wurden nach der HONcode-Qualitätszertifizierung, der Popularität in den sozialen Medien, dem Alexa-Popularitätsrang, der Aktualität und der Lesbarkeit bewertet. Außerdem wurde der Inhalt der Webseiten basierend auf CTCL Leitlinien bewertet.

Ergebnisse: Die präsentierte Information zeigte größtenteils eine erschwerte Lesbarkeit. Dreiundzwanzig (25,8%) Webseiten waren HONcode-zertifiziert. Mehr als die Hälfte aller Webseiten (57,3%) wurden seit drei oder mehr Jahren nicht mehr aktualisiert (oder enthielten keine Aktualisierungsinformationen). Die Qualität und Popularität der Online-Patienteninformationen war sehr unterschiedlich. 40% der präsentierten Informationen waren falsch oder unvollständig. HONcode-zertifizierte Webseiten zeigten eine bessere Qualität und Lesbarkeit der präsentierten Information.

Schlussfolgerungen: Wir fanden erhebliche Mängel in Bezug auf Lesbarkeit, Vollständigkeit und Zuverlässigkeit

Lebensqualität von Melanom-Patienten unter kombinierter Immuncheckpoint-Inhibition mit Ipilimumab und Nivolumab im Hautkrebszentrum Kiel

C. Grote¹, A.S. Böhne¹, H. Petersen², H. Rohde², K.C. Kähler¹

¹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel

²Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU), Kiel

Hintergrund

Für das fermetastasierte Melanom gehört die kombinierte Immuncheckpoint-Inhibition (ICI) mit Ipilimumab und Nivolumab zum therapeutischen Standard. Hierunter treten autoimmune (AI) Nebenwirkungen (NW) vermehrt auf. Eine wichtige und teils schwerwiegende Nebenwirkung ist die Autoimmunkolitis. Obwohl die Zahl der Patienten, die eine Behandlung mit ICI erhalten, jährlich steigt, fallen die Daten zu deren therapiebezogener Lebensqualität sehr gering aus. In der CheckMate-067 Studie (Zulassungsstudie für die Immunkombinationstherapie) zeigte sich keine signifikante Veränderung der Lebensqualität (LQ) unter kombinierter ICI [1], andere Publikationen zeigen, dass die Therapie mit ICI die Lebensqualität beeinträchtigen kann, wenn es unter der Therapie zu schweren Toxizitäten kommt [2]. In vielen Studien wird die LQ nur als sekundärer oder explorativer Endpunkt erfasst. Ein spezifischer Fragebogen, der die LQ unter ICI Therapie erfasst, existiert bis dato nicht [3]. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob und wie sich die Lebensqualität des Patientenkollektivs im Verlauf der Immunkombinationstherapie veränderte. Ein weiteres Ziel war es, Faktoren zu identifizieren, die zu einer Veränderung der Lebensqualität führten und somit Risikofaktoren zu definieren. Hierfür wurden drei Faktoren - Geschlecht, Therapieansprechen, Entwicklung von Nebenwirkungen - exemplarisch im Hinblick auf eine potentielle Auswirkungen auf die Lebensqualität analysiert. Im Rahmen der Beobachtung der Nebenwirkungen wurde das Auftreten einer Autoimmunkolitis gesondert betrachtet.

Methoden

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden über 14 Monate Patienten des Hautkrebszentrums Kiel rekrutiert, die eine kombinierte ICI erhielten. Es wurden demographische und Melanom-spezifische Daten der Kohorte erhoben (z.B. Auftreten von autoimmunem Nebenwirkungen). Die Lebensqualität wurde mittels SF-36 (Messung der gesundheitsbezogenen LQ, 8 Subskalen, körperliche und psychische Summenskala (KSK, PSK); Angabe der LQ der Subskalen in %, min=0%, max=100%, der Summenskalen als t-Werte mit Mittelwert=50 und SD=10), dem IBDQ-D (LQ insbesondere bei gastrointestinalen Beschwerden, 4 Subscores, 1 Gesamtscore, LQ angegeben als Likert-Skala, min=1, max=7) und dem Belastungsthermometer (Angabe der aktuellen Belastung als visuelle Analogskala (VAS), 0 = keine Belastung, 10 = stärkste Belastung) zu Beginn der Therapie (Woche (W) 00), bei jedem weiteren Infusionstermin (W03, W06, W09), nach erfolgter Therapie und Staginguntersuchungen (W11), nach 6 Monaten unabhängig von der nachfolgenden Therapie (W24) sowie bei Auftreten einer Autoimmunkolitis (W AE) erhoben. Bei der Auswertung der Fragebögen wurde im Rahmen der deskriptiven Statistik für qualitative Variablen die absoluten Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben, für quantitative Variablen wurden der Mittelwert mit Standardabweichung berechnet. Für die Testung der LQ der gesamten Kohorte im zeitlichen Verlauf wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung für die Wochen 0-24 durchgeführt. Die Mittelwerte der Faktoren Geschlecht, Auftreten von AI-Nebenwirkungen und Therapieansprechen wurden in Woche 0, 11 und 24 mittels eines t-Tests bei unabhängigen Stichproben erhoben. Für diese Faktoren wurde außerdem jeweils eine ANOVA mit Messwiederholung für die Wochen 0-24 durchgeführt.

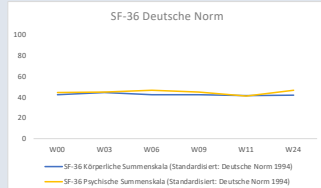


Abb. 1 SF-36 Summenskalen

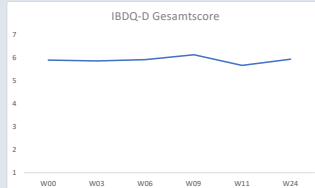


Abb. 2 IBDQ-D Gesamtscore

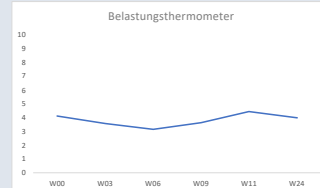


Abb. 3 Belastungsthermometer

Ergebnisse

Es wurden 35 Patienten eingeschlossen, davon waren 22 männlich und 13 weiblich. Weitere, das Patientenkollektiv betreffende Daten sind Tabelle 3 zu entnehmen. In Woche 11 entwickelten 20 Patienten (57,1 %) einen Progress der Erkrankung, 4 (11,4 %) zeigten eine stabile Erkrankungssituation, 8 (22,9 %) hatten eine partielle Remission und 3 (8,6 %) Patienten zeigten eine komplette Remission. 17 Patienten hatten AI-Nebenwirkungen im Laufe der Therapie, 6 Patienten entwickelten eine Autoimmun-Kolitis (s. Tabelle 2). Von zwei dieser Patienten konnten Daten in Woche AE erhoben werden. Die Ergebnisse (Mittelwerte) der Summen- bzw. Gesamtscores der Fragebögen finden sich in Tabelle 1, der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 1-3 dargestellt.

Diskussion

Beim SF-36 zeigte das Kollektiv im Vergleich zu einer gesunden Bevölkerungspopulation eine leicht herabgesetzte LQ, insgesamt blieb diese jedoch während der Therapie weitgehend stabil. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte im Verlauf der Wochen konnte nicht gezeigt werden. Selbiges galt für den IBDQ-D und das Belastungsthermometer. Bei der Auswertung der Faktoren Geschlecht, AI-Nebenwirkungen und Therapieansprechen ergaben sich vereinzelt signifikante Unterschiede. Beispielsweise zeigte beim SF-36 die Varianzanalyse der PSK und KSK Unterschiede der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf je nach Therapieansprechen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt beurteilbar. Auffällig ist, dass bei allen 3 Fragebögen in Woche 11, zur Staginguntersuchung, die Mittelwerte der gemessenen Lebensqualität am schlechtesten ausfielen (SF-36 + IBDQ-D niedrigere Werte, Belastungsthermometer höherer Wert als in W09). Eine statistische Signifikanz ließ sich jedoch nicht nachweisen. Dass der Stagingzeitpunkt zu einem höheren Distresswert und einer niedrigeren LQ führte, kann Ausdruck dafür sein, dass Angst vor Tumprogression einen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität haben könnte.

Es konnten von zwei Patienten mit einer Autoimmunkolitis Daten erhoben werden. Hier zeigten sich sowohl beim SF-36 als auch beim IBDQ-D deutlich erniedrigte Werte der LQ verglichen mit den restlichen Wochen. Es kann vermutet werden, dass das Auftreten von schwerwiegenden NW zu einer herabgesetzten LQ von Melanom-Patienten führen kann. Hierfür sind weitere Studien mit einer gezielten Beobachtung der LQ unter AI-Nebenwirkungen mit einer größeren Patientenzahl nötig. Des Weiteren sollte ein Fragebogen für Patienten unter ICI Therapie entworfen werden, der gezielt auf die spezifischen Probleme dieser Patienten eingeht.

Fazit

Diese Studie zeigt, dass unter einer Therapie mit ICI die gesundheitsbezogenen LQ der Kohorte erhalten blieb, es bei Auftreten von NW jedoch zu einem deutlichen Abfall dieser kam. Eine gezielte Beobachtung der LQ bei Patienten unter kombinierter ICI sollte Teil der klinischen Routine werden, insbesondere im Falle von NW, um schneller vorbeugende und unterstützende Maßnahmen ergreifen zu können.

Quellen

- Schmidendorf D et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer. 2017 Sep.
- O'Reilly et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. Support Care Cancer. 2020 Feb.
- Faury S et al. Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review on reporting of methods in randomized controlled trials. 2020

Fragebogen; Woche/Mittelwert (SD)	W00	W03	W06	W09	W11	W24	WAE
SF-36 KSK (Stand.: Dt Norm 1994)	42,14 (10,14)	44,44 (8,99)	42,23 (7,12)	42,12 (7,53)	41,42 (9,43)	41,86 (8,41)	31,25 (5,92)
SF-36 PSK (Stand.: Dt Norm 1994)	44,13 (12,16)	44,64 (10,99)	46,53 (12,60)	44,56 (12,87)	40,8 (13,97)	46,41 (9,65)	33,44 (34,38)
n	33	28	22	17	20	19	2
IBDQ-D Gesamtscore	5,89 (0,72)	5,84 (0,92)	5,90 (0,79)	6,12 (0,61)	5,66 (0,86)	5,93 (0,72)	4,36 (2,19)
n	33	28	22	17	19	20	2
Belastungsthermometer VAS	4,11 (2,62)	3,58 (2,53)	3,14 (2,21)	3,64 (2,69)	4,44 (2,80)	4,00 (2,16)	keine Daten
n	19	24	14	11	16	18	0

Tab. 1 Fragebögen, Mittelwerte der Gesamtscores

	Häufigkeit	Prozent	n	Mittelwert	Std.-Abw.
AI-NW	18	51,4			
ja	17	48,6			
n	35	100			
Anzahl der AI-NW	18	51,4			
1	12	34,3			
2	4	11,4			
3	1	2,9			
n	35	100			
Art der NW	6	26,1			
Kolitis	3	13			
Hepatitis	3	13			
Pankreatitis	1	4,3			
Arthritis	1	4,3			
Hypophysitis	3	13			
Gastritis	2	8,7			
Mycositis	1	4,3			
Panzytopenie	2	8,7			
Hämolyse	1	4,3			
Thyreoiditis	1	4,3			
n	23	100			
NW die zu Therapieabbruch führten	25	71,4			
Kolitis	4	11,4			
Hepatitis	2	5,7			
Pankreatitis	3	8,6			
Mycositis	1	2,9			
n	35	100			

Tab. 2 Autoimmune Nebenwirkungen

	Häufigkeit	Prozent	n	Mittelwert	Std.-Abw.
Alter	35	63,42			13,94
Größe	35	172,4			8,56
Gewicht	35	81,11			20,7
Geschlecht	13	37,1			
männlich	22	62,9			
Schulabschluß	8	22,9			
Hauptschule	21	60			
Realschule	6	17,1			
Gymnasium	30	85,7			
ECOG	1	2,9			
0	34	97,1			
Melanom	33	94,3			
IV	2	5,7			
Stadium	26	74,3			
histologischer	4	11,4			
Subtyp	5	14,3			
mukosal	19	54,3			
unfall	12	34,3			
Mutation	3	8,6			
keine	10	28,6			
BRCA	4	11,4			
NRAS	3	8,6			
Anzahl Gaben	2	5,7			
Immunkombi	3	8,6			
1	4	11,4			
Grund für Therapieabbruch	17	48,6			
nicht zutreffend	17	48,6			
Folgeschäden	5	14,3			
Progress	10	28,6			
Therapieabbruch	3	8,6			
Progress	28	80			
and. Ursache	6	17,1			
n	35	100			

Tab. 3 Übersicht demographische und Melanom-spezifische Daten

9. Danksagung

Für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Promotionsarbeit bedanke ich mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. med. Katharina Kähler, Oberärztin der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Besonderen Dank verdient sie aufgrund ihrer hervorragenden und vor allem ausdauernden Betreuung über die Jahre, in denen sie stets zuverlässig Unterstützung bot, konstruktive Vorschläge unterbreitete und Fragen beantwortete. Weiterhin danke ich herzlich Frau Dr. med. Ann-Sophie Bohne, ebenfalls Oberärztin der Klinik für Dermatologie Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel für die gute Betreuung und Hilfsbereitschaft bei allen Fragen zum Studienaufbau und -ablauf und der Patientenbetreuung. Anschließend möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. Amke Caliebe aus dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik für ihre gute und freundliche Unterstützung bei der Planung der statistischen Auswertung der Fragebögen bedanken.