

Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie

**Die psychische Belastung von Patienten mit metasta-
siertem Melanom unter Immuntherapie:
eine empirische Untersuchung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wiens, geb. Wolf, Lisa

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stengel

Tag der Disputation: 30.03.2021

gewidmet meinem Opa Viktor

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Psychoonkologie	2
1.1.1 <i>Definition der Psychoonkologie</i>	<i>2</i>
1.1.2 <i>Das Erfassen psychoonkologischer Belastung.....</i>	<i>2</i>
1.1.3 <i>Distress bei Krebserkrankungen.....</i>	<i>3</i>
1.1.4 <i>Aktuelle Studienlage bei dem malignen Melanom</i>	<i>5</i>
1.1.5 <i>Screening-Instrumente bei dem malignen Melanom.....</i>	<i>8</i>
1.2 Theoretischer Hintergrund - Malignes Melanom	9
1.2.1 <i>Epidemiologie</i>	<i>9</i>
1.2.2 <i>Ätiologie.....</i>	<i>9</i>
1.2.3 <i>Klinik</i>	<i>10</i>
1.2.4 <i>Diagnostik.....</i>	<i>11</i>
1.2.5 <i>Klassifikation und Prognose</i>	<i>13</i>
1.2.6 <i>Therapie</i>	<i>15</i>
1.2.7 <i>Nachsorge</i>	<i>19</i>
1.3 Fragestellung und Ziele der Studie	20
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Studiendesign und Datenerhebung.....	21
2.2 Stichprobe, Ein-/Ausschlusskriterien, Zeitrahmen.....	23
2.3 Fragebogeninstrumente	24
2.3.1 <i>Hornheider Screening-Instrument (HSI)</i>	<i>24</i>
2.3.2 <i>Distress Thermometer (DT) mit Problemliste.....</i>	<i>25</i>

2.3.3	<i>Das Krebsregister</i>	26
2.4	Statistische Analysen	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Stichprobe und Verlauf der Datenerhebung	28
3.2	Deskriptive Ergebnisse.....	29
3.2.1	<i>Demographische Charakteristika der Stichprobe</i>	29
3.2.2	<i>Klinische Charakteristika der Stichprobe</i>	30
3.3	Psychoonkologische Belastung im Therapieverlauf	34
3.3.1	<i>Ergebnisse HSI</i>	34
3.3.2	<i>Ergebnisse Distress Thermometer</i>	37
3.3.3	<i>Subjektiver Behandlungsbedarf</i>	40
3.4	Kontakt zum psychoonkologischen Dienst	40
3.5	Vergleich der Screeninginstrumente	41
3.6	Vergleich der Patientengruppe mit und ohne überschwelligen Distresswerten	42
3.7	Prädiktoren für überschwellige Werte.....	46
3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	49
4	Diskussion	51
4.1	Demografische und klinische Charakteristika der Stichprobe	51
4.2	Diskussion der psychoonkologischen Belastung im Therapieverlauf ..	52
4.2.1	<i>Die psychische Belastung</i>	52
4.2.2	<i>Vergleich der Patientengruppe mit und ohne angezeigten Distress</i>	53
4.2.3	<i>Problembereiche</i>	55
4.2.4	<i>Der subjektive psychoonkologische Behandlungsbedarf</i>	57
4.2.5	<i>Inanspruchnahme des psychoonkologischen Dienstes</i>	59

4.2.6	<i>Lösungsvorschläge für eine höhere psychoonkologische Inanspruchnahme</i>	60
4.2.7	<i>Prädiktoren für einen psychometrisch ermittelten Betreuungsbedarf (HSI)</i>	62
4.3	Stärken und Schwächen der Studie	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	68
7	Anhang	78
8	Erklärung zum Eigenanteil	85
9	Danksagung	86

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1. Verlauf der Datenerhebung</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 2. Histologischer Subtyp.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 3. Lokalisation des malignen Melanoms.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 4. AJCC-Stadium.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 5. Therapieart</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 6. Dokumentierte Nebenwirkungen bei kombinierter Immuntherapie</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 7. Dokumentierte Nebenwirkungen bei PD1-AK Monotherapie.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 8. Problembereiche zu verschiedenen Messzeitpunkten.....</i>	<i>40</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1. TNM Klassifikation und Stadieneinteilung.....</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2. Nachsorgeschema.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 3. Die Ergebnisse des Hornheider Screening-Instruments.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 4. Ergebnisse der Problemliste.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 5. Einflussfaktoren zum Zeitpunkt T0.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 6. Einflussfaktoren zum Zeitpunkt T1.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 7. Einflussfaktoren zum Zeitpunkt T2.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 8. Prädiktoren für einen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zum Zeitpunkt T0</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 9. Prädiktoren für einen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zum Zeitpunkt T1</i>	<i>49</i>

Abkürzungsverzeichnis

ABCD-Regel	A = Asymmetrie, B = Begrenzung, C = Colour, D = Durchmesser
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ca.	circa
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DT	Distress Thermometer
ePOS	elektronisches psychoonkologisches Screening
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HSI	Hornheider Screening-Instrument
i.v.	intravenös
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo Maligna Melanom
MM	malignes Melanom
NM	noduläres Melanom
o.	oder
o.g.	oben genannte
PO-Bado	psychoonkologische Basisdokumentation
RKI	Robert Koch Institut
SD	Standart Deviation
s.c.	subcutan
sog.	sogenannte
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
u.	und
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

Im Jahr 2014 erkrankten laut Zentrum für Krebsregisterdaten mehr als 476.000 Menschen in Deutschland an Krebs (Robert-Koch-Institut 2017). Darunter befanden sich 10.310 Frauen und 10.910 Männer mit der Diagnose eines malignen Melanoms (Robert-Koch-Institut 2017).

Mit einer Inzidenz von rund 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern jährlich stand das maligne Melanom 2014 sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern auf Platz fünf der häufigsten soliden Tumorentitäten (Robert-Koch-Institut 2017).

Diese Diagnose stellt einen tiefen Einschnitt in das Leben der Betroffenen dar und führt bei vielen zu emotionalen Belastungsreaktionen. Aber nicht nur bei Diagnosestellung, auch im Verlauf der Krebserkrankung sehen sich die Patienten mit unterschiedlichen körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen Problemen konfrontiert (Weis et al. 2007). Diese können sich auf alle Lebensbereiche auswirken und somit die Lebensqualität stark einschränken.

In dieser Dissertation soll mithilfe einer prospektiven Longitudinalstudie die psychoonkologische Belastung von Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom im Verlauf einer Systemtherapie ermittelt werden. Ein Augenmerk liegt dabei auf der psychoonkologischen Belastung und den verschiedenen Problembereichen (Hornheider Screening-Instrument und Distress Thermometer) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Zeitpunkte im Verlauf einer Systemtherapie und unterschiedlichen Subgruppen der Studienkohorte.

Im Folgenden sollen zunächst die Entwicklung und Aufgabengebiete der Psychoonkologie erläutert werden. Anschließend folgt ein Überblick über den aktuellen Stand der psychoonkologischen Forschung sowohl bei Krebserkrankungen allgemein als auch im Speziellen beim malignen Melanom. Abschließend werden die Ziele und Ergebnisse dieser Dissertation aufgelistet.

1.1 Psychoonkologie

1.1.1 Definition der Psychoonkologie

Die Psychoonkologie oder auch „psychosoziale Onkologie“ ist ein noch recht junges Fachgebiet (Leitlinienprogramm Onkologie 2014). Seit Mitte der 1970er Jahre entwickelte sie sich zu einer wichtigen Sparte innerhalb der Onkologie. Bis zu diesem Zeitpunkt galt die Diagnose Krebs als Stigma der Betroffenen (Holland 2002). Daher wurde den Patienten die Diagnose meist verheimlicht. Durch neue und optimierte Behandlungsmöglichkeiten und einer somit verbesserten Prognose wurde diese Haltung dem Patienten gegenüber nicht aufrechterhalten. Ab diesem Zeitpunkt wurde es möglich, mit den Patienten auch über ihre krebsbezogenen Belastungen zu sprechen (Holland 2002).

Die Psychoonkologie zeichnet sich durch eine interdisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit aus. Somit sind nicht nur verschiedene Fachgebiete (z.B. Medizin, Psychologie oder Soziologie), sondern auch zahlreiche Berufsgruppen (z.B. Ärzte, Psychotherapeuten oder Pflegende) an der Behandlung des Patienten beteiligt (Weis et al. 2007). Die psychoonkologische Betreuung richtet sich aber nicht nur an die Patienten selbst, sie schließt auch Angehörige und Behandler mit ein (Hagedoorn et al. 2008).

1.1.2 Das Erfassen psychoonkologischer Belastung

Die Grundlage für eine angemessene und bedarfsgerechte psychoonkologische Versorgung ist die zuverlässige Bestimmung des Betreuungsbedarfs und -wunsches des Patienten. Zur verlässlichen Ermittlung des Betreuungsbedarfs ist der Einsatz von validierten Screening-Instrumenten von essenzieller Bedeutung, da die alleinige ärztliche Einschätzung deutlich von dem tatsächlichen Patientenbedarf abweichen kann (Nolte et al. 2016).

Vodermaier, Linden und Siu (2009) teilen die vorhandenen Messinstrumente in Ultra-Kurz- (1 - 4 Items) bzw. Kurz-Instrumente (5 - 20 Items) und längere Fragebögen (> 20 Items) ein. Kürzere Messinstrumente können schneller abgefragt und ausgewertet werden und sind somit wirtschaftlicher. Sie lassen sich in der alltäglichen Routineversorgung am einfachsten integrieren.

Längere Fragebögen mit mehr Items sind deutlich zeitaufwendiger in der Durchführung, aber manchmal notwendig, um eine ausreichende Validität zu erreichen (Vodermaier et al. 2009).

Zu den gängigsten Messinstrumenten, welche die psychometrischen Gütekriterien erfüllen und in der Alltagsroutine praktikabel sind, zählen die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), das Hornheider Screening-Instrument (HSI), das Distress Thermometer (DT), der Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK), die psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado) und der Gesundheitsfragebogen für Patienten - Modul Depression/Angststörung (PHQ/GAD) (Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Der Behandlungsbedarf kann dabei verbal, schriftlich oder mithilfe eines Tablets abgefragt werden. Besonders hervorzuheben ist die Befragung mit Hilfe eines Tablets. Hierbei können die computeradaptierten Fragebögen direkt nach der Eingabe ausgewertet werden und zeigen den behandelnden Ärzten und Therapeuten direkt an, ob eine Belastung und somit ein Behandlungsbedarf vorliegt (Carlson/Bultz 2003).

1.1.3 Distress bei Krebserkrankungen

Etwa ein Drittel bis die Hälfte aller Krebspatienten klagen über signifikanten und therapiebedürftigen Distress (Carlson/Bultz 2003; Holland et al. 2011). Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiert „Distress“ als ein *„breites Spektrum von unangenehmen emotionalen Erfahrungen psychischer, sozialer oder spiritueller Art“* (NCCN 2017). Die Spanne reicht von normalen Gefühlen wie Ängstlichkeit und Trauer bis hin zu stark einschränkenden Problemen wie Depression, Panik oder sozialer Isolation (NCCN 2017). Der Begriff „Distress“ wurde laut NCCN (2017) gewählt, da er eine große Bandbreite von verschiedenen Belastungen umfasst und keine Stigmatisierung der Patienten als „psychisch krank“ zur Folge hat.

Circa 30% der Krebspatienten leidet an behandlungsbedürftigen psychischen Belastungen (Mehnert et al. 2014; Singer et al. 2010). Vehling und Kollegen (2012) führten hierzu eine Metaanalyse an 89 Einzelstudien durch.

Sie kamen zu dem Ergebnis, dass unabhängig von der Tumorentität, in 11,1% der Fälle eine affektive Störung vorliegt (Vehling et al. 2012). Als häufigste affektive Störung ist die Depression (8,2%) angegeben (Vehling et al. 2012). Angststörungen treten bei 10,2% der Krebspatienten während ihres Krankheitsverlaufes auf (Vehling et al. 2012). Als eine weitere häufige Komorbidität psychischer Störungen geben Mehnert und Kollegen (2014) mit einer Prävalenz von 11% die Anpassungsstörung und mit 5% somatoforme Störungen an (Mehnert et al. 2014).

Aber nicht nur psychische Faktoren sind für Patienten, die an Krebs erkrankt sind, belastend, auch körperliche Symptome haben hierauf einen entscheidenden Einfluss. Hierfür sind Schmerzen als eine der häufigsten Ursachen zu nennen. Über die Hälfte der Tumorpatienten (55%) geben während der Krebstherapie Schmerzen als Hauptsymptom an, nach der kurativen Behandlung lag diese Rate noch bei über 39% (van den Beuken-van Everdingen, Marieke H.J. et al. 2016). Ebenso häufig wie Schmerzen wird krebsbedingte Erschöpfung (Fatigue) von Patienten in verschiedenen Stadien einer Krebserkrankung beklagt (Williams et al. 2016).

Zu den spirituellen und religiösen Beeinträchtigungen, die im Rahmen der Krebserkrankung auftreten können, zählen u.a. Zweifel, Hoffnungslosigkeit, Verlust des Glaubens und die Frage nach dem Sinn und der Bedeutung des eigenen Lebens (Haußmann et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie 2014).

Es existiert allerdings eine Vielzahl an unterschiedlichen Ergebnissen wissenschaftlicher Arbeiten zum Vorliegen von körperlichen und psychischen Belastungen bei Krebspatienten. Dieses heterogene Bild ergibt sich aus einer Fülle von Faktoren. So liegt eine hohe Variabilität der untersuchten Patientengruppen, der eingesetzten Messinstrumente und der unterschiedlichen diagnostischen Kriterien psychischer Störungen vor. Vor allem aber ist eine hohe Varianz zwischen den unterschiedlichen Tumorentitäten zu beobachten.

So leiden, laut Mehnert et al. (2014), Brustkrebspatientinnen bisweilen am häufigsten unter einer psychischen Störung (42%), dicht gefolgt von Personen mit Tumoren im Kopf-, Halsbereich (41%).

An dritter Stelle der am stärksten belasteten Krebspatienten stehen mit 39% Melanompatienten (Mehnert et al. 2014). Und obwohl das maligne Melanom sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern auf Platz fünf der häufigsten soliden Tumorentitäten steht (Robert-Koch-Institut 2017), ist die Erforschung der psychischen Auswirkungen dieser Erkrankung und ihrer Therapien bisweilen noch unterrepräsentiert.

1.1.4 Aktuelle Studienlage bei dem malignen Melanom

Kasparian und Kollegen kamen in ihrem 2009 veröffentlichten Review zu dem Ergebnis, dass ein beträchtlicher Anteil von Melanompatienten ein erhöhtes Maß an psychischer Belastung aufzeigt, welcher einer klinischen Intervention bedarf (Kasparian et al. 2009). Strittmatter zeigte bereits 2004 in einer Veröffentlichung, dass Melanompatienten einen höheren psychoonkologischen Betreuungsbedarf (45,5%) aufweisen als Patienten mit anderen Hauttumoren, wie z.B. Plattenepithelkarzinomen (38,7%) oder Basaliomen (34,2%). Dieser erhöhte Bedarf von Patienten mit einem malignen Melanom könnte darauf zurückgeführt werden, dass das Risiko eines Rezidives besonders hoch und damit die Prognose schlechter ist (Romano et al. 2010). Diese Patienten brauchen somit eine kontinuierliche Überwachung und Nachsorge und müssen darauf achten, die UV-Exposition, der sie sich aussetzen, zu beschränken. Diese Anforderungen können mit Angst (wie z.B. vor einem Rezidiv), eingeschränkten täglichen Aktivitäten und einer verringerten Lebensqualität verbunden sein (Dunn et al. 2017). Ebenfalls weit verbreitet sind Bedenken und Sorgen wegen eines erhöhten Melanomrisikos für Verwandte ersten Grades (Cornish et al. 2009). Laut Blum et al. (2003) leiden 13% der Melanompatienten unter einer Angststörung und 4,7% unter einer manifesten Depression.

Trotz der Tatsache, dass erfolgreiche Therapien zur Behandlung existieren, werden Depressionen in der Regel unterdiagnostiziert und im onkologischen Umfeld

zu selten behandelt (Dalton et al. 2009). Bekannte Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit für auffällige Angst- und Depressionswerte erhöhen, sind weibliches Geschlecht, junges bis mittleres Alter, das Fehlen einer festen Partnerschaft, eine Tumordicke > 4,0 mm und bereits vorhandene Metastasen (Blum et al. 2003).

Die meisten malignen Melanome sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lokalisiert und potenziell heilbar. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Fall bei über 90% (Robert-Koch-Institut 2017). Das Überleben ist deutlich geringer, sobald sich die Tumorzellen auf regionale Lymphknoten oder weiter entfernte Organe im Körper ausgebreitet haben (Robert-Koch-Institut 2017). Noch vor wenigen Jahren waren die Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene oder metastasierte Melanome begrenzt. Erfreulicherweise hat sich die Prognose metastasierter Melanompatienten durch die seit 2011 zugelassenen, immer zahlreicher werdenden Therapien (vgl. Kapitel 1.2.6 Therapie) deutlich verbessert und bietet neue Hoffnung für Patienten mit einem Melanom (Michielin/Hoeller 2015). Allerdings sind diese Therapien mit z.T. lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden, die mitunter sehr belastend sein können (Gedye et al. 2014). Wolchok und Kollegen (2017) berichteten bei 96% der Patienten, welche mit der Kombinationstherapie Ipilimumab/Nivolumab behandelt wurden, über unerwünschte Nebenwirkungen. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten (59%) wurden die Nebenwirkungen als schwer (CTCAE Grad 3 oder 4 (DKFZ Heidelberg 2016)) eingestuft (Wolchok et al. 2017). Als häufigste schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung wird dabei die Kolitis (15%) genannt. Weitere Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, waren Müdigkeit (38%), Juckreiz (35%), Hautausschlag (30%) und Übelkeit (28%) (Wolchok et al. 2017). Unter der Therapie mit MEK- und/oder BRAF-Inhibitoren kommt es häufig zu Gelenk- und Muskelschmerzen, erhöhten Leberenzymwerten, Lichtempfindlichkeit und Fieber (Gedye et al. 2014). Die meisten Nebenwirkungen sind beherrschbar und reversibel. Allerdings sind bei der Hälfte der Patienten Dosisunterbrechungen und -reduzierungen erforderlich gewesen (Gedye et al. 2014).

Ebenso können operative Behandlungen Befürchtungen über körperliche Entstellung oder Narbenbildung hervorrufen und anhaltende Auswirkungen auf die Selbstidentität und sozialen Interaktionen haben (Kasparian et al. 2009).

Über 38% der Patienten klagen über anhaltende Schmerzen, welche meist direkt aus dem invasiven Wachstum des Tumors resultieren (Parreiras et al. 2016). Aber auch therapeutische Maßnahmen, längere Immobilität oder krebsunabhängige Ursachen können Gründe dafür sein (Parreiras et al. 2016).

Die psychische Belastung der Melanompatienten kann nicht nur mit erhöhten körperlichen Symptomen, sondern auch mit einer deutlich geringeren Lebensqualität und Compliance während einer Therapie und Nachsorge einher gehen (Han et al. 2005; Lam et al. 2013; Mehnert et al. 2018). Besonders beim malignen Melanom ist eine hohe Compliance der Patienten wichtig. Patienten werden unter anderem dazu angehalten, regelmäßige Selbstuntersuchungen ihrer Haut durchzuführen. Laut Francken und Kollegen (2005) wurden so 62% der Rezidive von Patienten selbst entdeckt.

Neben Tumorpatienten im Allgemeinen gibt es speziell auch bei Melanompatienten nachgewiesene positive Effekte (Senken des Distress und Erhöhen der Compliance und Lebensqualität) durch psychoonkologische Interventionen (Beutel et al. 2009 Sep; Fawzy et al. 1993). Hierzu zählen u.a. psychosoziale und psychotherapeutische Maßnahmen. Diese beinhalten die Beratung und Information über Aspekte der Krankheit und Behandlung, Krisenintervention, supportive Begleitung, Einzel- und Gruppentherapien und künstlerische oder pharmakologische Therapien (Leitlinienprogramm Onkologie 2014). Ziel ist es, die Krankheitsverarbeitung zu unterstützen, die psychische Belastung zu verbessern, soziale Ressourcen zu stärken und somit die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen zu erhöhen. Durch den Beginn einer frühzeitigen Intervention können Auswirkungen der Erkrankung im körperlichen, seelischen und sozialen Bereich aufgefangen werden, Spätfolgen vermieden und so entstehende Folgekosten reduziert werden (Weis et al. 2007).

1.1.5 Screening-Instrumente bei dem malignen Melanom

Das am häufigsten verwendete Screeningtool in zertifizierten deutschen Hautkrebszentren ist der Hornheider-Fragebogen (Langfassung und/oder Kurzfassung; 68%) (Meiss et al. 2018).

Es folgen das Distress Thermometer mit Problemliste (DT; 47%), die psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado; 29%) und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 15%) (Meiss et al. 2018).

In 71% der von Meiss et al. (2018) ausgewerteten Zentren werden die Patienten nur dann an den Psychoonkologen überwiesen, wenn die Belastung (ermittelt mit einem Screeningtool) die jeweilige Grenze überschritt. In einer Studie von Loquai und Kollegen (2013) zeigen 47% der Melanopatienten im Distress Thermometer eine Belastung oberhalb der Grenze ($DT \geq 5$) und damit einen formalen Bedarf an psychoonkologischer Unterstützung an. Laut dem Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren der deutschen Krebsgesellschaft (2018), erhalten im Median allerdings nur 17,9% der Patienten mit einem malignen Melanom psychoonkologische Betreuung. Meiss et al. (2018) veröffentlichten dementsprechende Ergebnisse (Median 15,1%; Mittelwert 25,2%). Das subjektive Bedürfnis des Patienten nach psychoonkologischer Unterstützung liegt oft unter dem Bedarf, der von Experten festgestellt wird. Dies ist teilweise mit der Angst vor Stigmatisierung und Konfrontation mit der Problematik zu erklären, aber auch auf unzureichende Informationen über psychoonkologische Angebote zurückzuführen. So fühlen sich 55% der Melanopatienten nicht ausreichend genug informiert (Brütting et al. 2018).

1.2 Theoretischer Hintergrund - Malignes Melanom

1.2.1 Epidemiologie

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor des melanozytären Zellsystems, welcher frühzeitig sowohl lymphogen als auch hämatogen metastasieren kann (Röcken et al. 2010). Das maligne Melanom ist somit für über 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich (Moll 2016). Hauptsächlich tritt es an der Haut, seltener an Schleimhäuten, der Aderhaut des Auges oder den Meningen auf (Sterry 2018).

Nach den aktuellen Angaben des Robert Koch Instituts stand das maligne Melanom 2014 mit einer Inzidenz von rund 15 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern auf Platz fünf der häufigsten soliden Tumorentitäten (Robert-Koch-Institut 2017).

Die Inzidenz des malignen Melanoms hat sich in Deutschland seit 1970 mehr als verfünffacht und ist seit 2008 weiter sprunghaft angestiegen (Robert-Koch-Institut 2016). Dieser deutliche Anstieg ist teilweise sicherlich auch eine Folge des im Juli 2008 eingeführten Hautkrebsscreenings der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Vorsorgeleistung kann von über 35-Jährigen alle 2 Jahre in Anspruch genommen werden. Die plötzliche Steigerung der Inzidenz betrifft weitestgehend die frühen Erkrankungsstadien und die prognostisch günstigere Form, das superfiziell spreitende Melanom (Robert-Koch-Institut 2016). Die Mortalität ist dennoch seit 1999 nahezu konstant geblieben. Im Jahr 2014 verstarben 1.270 Frauen und 1.804 Männer in Deutschland an dieser Erkrankung (Robert-Koch-Institut 2017).

1.2.2 Ätiologie

Es spielen verschiedene exogene und konstitutionelle Faktoren bei der Ursache und Entstehung eines malignen Melanoms eine Rolle. Der Großteil der Melanome entstehen auf bisher unveränderter Haut, ca. 30% entstehen aus einem melanozytären Nävus und 10% aus einer Lentigo maligna (Röcken et al. 2010).

Besonders gefährdet sind Menschen mit heller Haut, roten oder blonden Haaren, welche zu Sommersprossen neigen und schnell einen Sonnenbrand bekommen (Hauttyp I nach Fitzpatrick) (Gloster/Neal 2006). Gandini und Kollegen (2005) zeigten ebenfalls in ihrer Studie, dass die Hauttypen I, II und III ein signifikant höheres Risiko besitzen an einem malignen Melanom zu erkranken, als Personen mit einem Hauttyp IV (Gandini et al. 2005).

Personen mit einer hohen Nävuszahl und Träger mit Melanomvorstufen (klinisch atypische Nävi oder kongenitale Nävi) weisen ebenso ein erhöhtes Risiko auf, wie Menschen mit einem malignen Melanom bei Verwandten 1. Grades oder in der eigenen Vorgeschichte (Bataille et al. 1996; Dummer et al. 2002; Garbe et al. 1994).

Bei den exogenen Faktoren gibt es zahlreiche Hinweise, dass vor allem intermittierende UV-Exposition und schwere Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend das Risiko für maligne Melanome erhöhen (Armstrong/Kricker 2001).

1.2.3 Klinik

Klinisch und histologisch lassen sich vier Melanomtypen unterscheiden.

Das **superfiziell spreitende Melanom (SSM)** stellt mit 60 - 70% aller malignen Melanome die häufigste Form dar (Altmeyer 2016c). Es ist gekennzeichnet durch eine primär horizontale Wachstumstendenz, später zeigt es einen Übergang in ein vertikales invasives Wachstumsmuster. Das SSM tritt bei Frauen v.a. an den Unterschenkeln und bei Männern v.a. am Rumpf auf (Garbe 2006). Klinisch präsentiert es sich als flache, asymmetrische (mit z.T. zungenförmigen Ausläufern konfigurierte), bräunlich-schwarze Makula oder Plaque (Altmeyer 2016c). Typisch sind auch weißliche oder rötliche Regressionszonen (Röcken et al. 2010).

Das **noduläre Melanom (NM)** hat einen Anteil am Gesamtmelanomauftreten von 20 - 30% und entspricht damit dem zweithäufigsten Melanomtyp (Altmeyer 2016b).

Es ist ein vertikal und aggressiv wachsender Tumor mit schlechter Prognose (Altmeyer 2016b). Das NM imponiert als schwarzer, glatter, manchmal ulzerierter, halbkugeliger Nodus. Er tritt bevorzugt am Kopf, Nacken und Rumpf von hellhäutigen, stark sonnenexponierten Menschen auf (Altmeyer et al. 2011).

An dritter Stelle steht mit etwa 9% das **Lentigo-maligna-Melanom (LMM)** (Garbe 2006), welches sich in der Regel über Jahre hinweg aus einer Lentigo maligna (Carcinoma in situ) entwickelt (Moehrle et al. 2006). Bevorzugt tritt das LMM im Gesicht und den seitlichen Halspartien auf (Garbe 2006; Röcken et al. 2010). Es imponiert oft als braun bis braun-schwarze, bizarr begrenzte Makula unterschiedlicher Größe (Altmeyer et al. 2011).

Das **akrolentiginöse Melanom (ALM)** ist das vierthäufigste Melanom mit einem Anteil von 4 - 5% aller malignen Melanome der weißen Bevölkerung (Altmeyer 2016a). Bei Menschen mit dunkler Hautfarbe stellt es die häufigste Form der malignen Melanome dar (Röcken et al. 2010). Das ALM wächst an Handinnenflächen und Fußsohlen, Fingern, Zehen und unter den Nägeln (Altmeyer et al. 2011).

Sonderformen sind okuläre Melanome (meist Aderhautmelanome), amelanotische maligne Melanome, Schleimhautmelanome und unklassifizierbare maligne Melanome (Moll 2016).

1.2.4 Diagnostik

In erster Linie wird im Rahmen der klinischen Untersuchung (Inspektion und Dermatoskopie) überprüft, ob eine Hautveränderung malignomverdächtig ist (Nachbar et al. 1994). Hierbei hilft die sog. ABCD-Regel (Friedman/Rigel 1985). Als suspekt gelten Pigmentmale nach den folgenden Kriterien:

- A- Asymmetrie: in Farbe und Form
- B- Begrenzung: polyzyklisch und/oder unregelmäßig
- C- Colour: mehrfarbig und/oder inhomogen
- D- Durchmesser: > 5 mm und/oder rasche Größenzunahme

Zusätzlich verdächtig in der Dermatoskopie sind u.a. ein irreguläres Pigmentnetz, radiäre Ausläufer, braun-schwarze Globuli und Pseudopodien (fingerartige dunkle Ausläufer in der Peripherie der Läsion) (Moll 2016; Nachbar et al. 1994).

Bei klinisch suspektem Befund erfolgt die Exzision in toto mit geringem Sicherheitsabstand. Die endgültige Beurteilung erfolgt histologisch. Hier werden der Melanomtyp, die Tumordicke nach Breslow, die Infiltrationstiefe nach Clark und das Vorhandensein von Ulzerationen bestimmt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Die vertikale Tumordicke nach Breslow (in mm) wird von der obersten Schicht des Stratum granulosum der Epidermis bis zur tiefsten in das Gewebe infiltrierten Melanomzelle gemessen (Breslow 1970). Die Klassifizierung der Tumordicke nach AJCC sind seit 2001 wie folgt: $\leq 1,0$ mm, 1,01 - 2,0 mm, 2,01 - 4,0 mm und $> 4,0$ mm (Amin et al. 2017). In der AJCC Klassifikation von 2009 wird zusätzlich noch die Mitoserate bei Primärmelanomen bei einer Tumordicke $\leq 1,0$ mm bestimmt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Die Tumordicke nach Breslow gilt als wichtigster prognostischer Faktor in den Primärstadien des malignen Melanoms (Breslow 1970; Garbe et al. 2016; Röcken et al. 2010).

Parallel dazu gibt es die Einteilung nach Clark (Level I - V), in der die Eindringtiefe der Tumorzellen relativ zu definierten Hautschichten ermittelt wird (Clark et al. 1969). Diese Einteilung ist jedoch für die Prognose nicht so aussagekräftig wie die Tumordicke, weshalb die Bestimmung des Clark Levels in der aktuellen Leitlinie nicht mehr empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Nach den Empfehlungen des Leitlinienprogramms Onkologie (2018) sollte immer eine Ganzkörperuntersuchung (Inspektion des gesamten Integuments und der einsehbaren Schleimhäute) sowie die Palpation der Lymphabflussgebiete und Lymphknotenstationen erfolgen. Abhängig vom jeweiligen Stadium schließt sich eine initiale Ausbreitungsdiagnostik (Lymphknotenultraschall, bzw. Biopsie des Wächterlymphknotens, Bestimmung des Tumormarkers S100B, Mutationsanalysen und/oder Schnittbildgebungen) an (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

1.2.5 Klassifikation und Prognose

Die Klassifikation des Tumors ist eine entscheidende Grundlage für die Einordnung und Behandlung. Klassifiziert wird der Primärtumor (T), die regionären Lymphknoten (N) und die Fernmetastasen (M). Nachfolgend sind in der Tabelle 1 die TNM Klassifikation und die sich daraus ergebende Stadieneinteilung der AJCC aus dem Jahr 2017 zusammengefasst.

Tabelle 1. TNM Klassifikation und Stadieneinteilung

TNM	Ausdehnung	AJCC-Stadium
Tis	Melanoma in situ	0
T1	Tumordicke n. Breslow $\leq 1,0$ mm	T1a: $< 0,8$ mm und ohne Ulzeration
		T1b: $< 0,8$ mm mit Ulzeration oder Mitoserate/ $\text{mm}^2 \geq 1$ oder $0,8 - 1,0$ mm mit/ohne Ulzeration
T2	Tumordicke n. Breslow $1,01 - 2,0$ mm	T2a: ohne Ulzeration T2b: mit Ulzeration
T3	Tumordicke n. Breslow $2,01 - 4,0$ mm	T3a: ohne Ulzeration T3b: mit Ulzeration
T4	Tumordicke n. Breslow $> 4,0$ mm	T4a: ohne Ulzeration
		T4b: mit Ulzeration

TNM Ausdehnung		AJCC-Stadium	
N1	Ein metastatisch befallener LK oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatellitenmetastasen	N1a: mikroskopisch N1b: makroskopisch	IIIA: T1a - T2a, N1a/2a, M0
N2	Zwei oder drei metastatisch befallene LK oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatellitenmetastasen mit einem metastatisch befallenen LK	N2a: mikroskopisch N2b: makroskopisch N2c: 1x mikroskop. o. 1x makroskop. u. Intransit-/Satellitenmetastasen	IIIB: T0, N1b - c, M0 T1a - T2a, N1b - c/2b, M0 T2b/3a, N1a - N2b, M0
N3	Vier oder mehr metastatisch befallene LK oder Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatellitenmetastasen mit zwei oder mehr metastatisch befallenen LK oder LK-Konglomerat ohne Intransit-, Satelliten-, und/oder Mikrosatellitenmetastasen	N3a: mikroskopisch N3b: makroskopisch N3c: 1x mikroskop. o. 1x makroskop. u. Intransit-/Satellitenmetastasen	IIIC: T0, N2b - c/3b - c, M0 T1a - 3a, N2c/3a - c, M0 T3b/4a, ≥ N1, M0 T4b, N1a - 2c, M0 IIID: T4b, N3a - c, M0
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen	M1a: im Bereich der Haut und/oder nicht regionalen LK <u>M1b: im Bereich der Lunge</u> M1c: im Bereich anderer viszeraler Lokalisationen ohne ZNS-Beteiligung <u>M1d: im Bereich des ZNS mit/ohne Beteiligung</u> M1a – M1c	IV

Modifiziert nach dem Leitlinienprogramm (Leitlinienprogramm Onkologie 2018)

Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim nicht metastasierten Melanom sind (Garbe et al. 2016; Vecchiato et al. 2016):

- vertikale Tumordicke nach Breslow (prognostisch günstig: $\leq 1,0$ mm)
- histologisch erkennbare Ulzeration (prognostisch günstig: ohne)
- Geschlecht (prognostisch günstig: weiblich)
- Lokalisation des Tumors (prognostisch günstiger sind die Extremitäten im Vergleich zum Nacken, Hals und Kopf)
- Gefäßeinbruch (prognostisch günstig: ohne)

Bei einer Tumordicke von $\leq 0,5$ mm beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate (JÜR) über 97%, ab 4,0 mm beträgt sie nur noch 43% (Röcken et al. 2010). Die Prognose verschlechtert sich zudem drastisch bei Auftreten von Metastasen. Eine In-Transit Metastasierung reduziert die 10-JÜR auf rund 30%. Sobald ein Patient als Stadium IV klassifiziert wird, werden die Überlebensraten eher in Monaten und nicht in Jahren gemessen (Balch et al. 2001). Die 5-JÜR beträgt hier nur rund 6% (Barth et al. 1995).

1.2.6 Therapie

Die kurative Behandlung des Melanoms besteht in der chirurgische Exzision (Garbe et al. 2008). Der Sicherheitsabstand zum Tumorrand ist abhängig von der Tumordicke nach Breslow. Bei einer Tumordicke $\leq 2,0$ mm beträgt der Sicherheitsabstand 1 cm, bei $> 2,0$ mm sollte er sich auf 2 cm belaufen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). In besonderen Lokalisationen, wie dem Gesicht, können abweichende Sicherheitsabstände nötig werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Ab einer Tumordicke von 1,0 mm soll zur Stadieneinteilung die Wächterlymphknotenbiopsie (SNB) erfolgen (Altmeyer 2017). Bei zusätzlichen Risikofaktoren für das Auftreten eines positiven Wächterlymphknotens (Patientenalter < 40 Jahre, Ulzerationen, erhöhte Mitoserate) sollte die Biopsie auch bei dünneren Tumoren (0,75 - 1,0 mm) erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Bei der Biopsie handelt es sich primär um eine diagnostische Maßnahme zur Festlegung des Stadiums, der Prognose und der adjuvanten Therapie.

1.2.6.1 Zielgerichtete Therapien

Bei vielen Melanomen lassen sich Mutationen im Erbgut feststellen, die sich auf wichtige Signalwege auswirken. Besonders sei hier die MAPK (Mitogen aktivierte Proteinkaskade) -Signalkaskade zu nennen (vgl. Anhang S.78). Bei gesunden Zellen wird diese Kaskade durch die Bindung von extrazellulären Wachstumsfaktoren an Rezeptor-Tyrosinkinasen aktiviert. Über die nacheinander folgende Phosphorylierung von RAS, RAF, MEK und ERK kommt es zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren. Das wiederum führt zu einer Expression von Genen, die die Proliferation, Differenzierung und das Leben von Zellen regulieren (Inamdardar et al. 2010). MEK wird am stärksten von BRAF aktiviert. Es ist belegt, dass 50 - 60% aller malignen Melanome BRAF-Mutationen aufweisen (Ascierto et al. 2012; Garbe et al. 2012). Der Austausch einer einzigen Aminosäure (Valin durch Glutaminsäure) im Codon 600 (BRAF-V600) geht, unabhängig von der Bindung extrazellulärer Wachstumsfaktoren, mit einer deutlich vermehrten, unkontrollierten Zellproliferation einher (Ascierto et al. 2012). Bei etwa 20 - 30% lässt sich eine aktivierende Mutation im NRAS-Gen nachweisen, wodurch ebenfalls eine Aktivierung der Signalkaskade erfolgt (Gedye et al. 2014).

BRAF-Inhibitoren sind zielgerichteten Medikamente für BRAF-V600 mutierte Melanome, welche in die Krebszellen eindringen und die betreffenden Signalwege unterbrechen. Die Tumorzellen können sich somit nicht weiter teilen und sterben ab (Chapman et al. 2011; McArthur et al. 2014).

Allerdings können die Melanomzellen eine Resistenz gegen die BRAF-Inhibitoren entwickeln. Daher werden die BRAF-Inhibitoren fast ausschließlich in Kombinationstherapie mit einem sog. MEK-Inhibitor angewendet, da dies die Entwicklung von Resistenzen hinauszögert und damit die Prognose der Patienten verbessert (Mackiewicz/Mackiewicz 2018).

Zur Verfügung stehen folgende Kombinationen bei metastasiertem oder inoperablem Melanom und Nachweis einer BRAF-V600 Mutation (Knispel et al. 2018; Kretschmer 2018):

Vemurafenib + Cobimetinib

Dabrafenib + Trametinib

Encorafenib + Binimetinib

Zur adjuvanten Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 mutiertem Melanom im Stadium III ist nach vollständiger Resektion Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zugelassen (DGHO 2019).

1.2.6.2 Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren

Die Entdeckung sog. „Checkpoints“ hat die therapeutische Nutzung des Immunsystems vorangebracht. Diese „Checkpoints“ regulieren die Aktivität der T-Zellen und sollen so Überreaktionen des Immunsystems verhindern (Corse/Allison 2012). Durch therapeutische Antikörper können inhibitorische (hemmende) Signale auf den T-Zellen blockiert werden. Dadurch werden die T-Lymphozyten aktiviert und können die Krebszellen besser bekämpfen (Chen/Mellman 2013; Gedye et al. 2014). Zwei Checkpoints werden aktuell beim Melanom mit Erfolg therapeutisch blockiert: das CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) und das PD-1 (programmed cell death protein 1) (vgl. Anhang S.78) (Gutzmer 2014; Kiecker/Zimmer 2018).

Seit 2011 ist Ipilimumab, ein CTLA-4 Antikörper, zugelassen. CTLA-4 (Protein auf der Oberfläche von T-Zellen) beeinflusst das Zusammenspiel von T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen in lymphatischen Organen. Die Blockade von CTLA-4 führt zu einer verstärkten Aktivierung, Proliferation und Einwanderung von T-Lymphozyten in das Tumorgewebe (Kiecker/Zimmer 2018).

Sowohl das 2015 zugelassene Nivolumab als auch das im selben Jahr zugelassene Pembrolizumab sind monoklonale PD-1 Antikörper.

Diese spielen v.a. in peripheren, nicht lymphatischen Organen eine Rolle indem sie an den PD-1 Rezeptor der T-Zellen binden. Somit blockieren diese Antikörper die Interaktion zwischen dem Rezeptor und seinen Liganden, die v.a. von Tumorzellen exprimiert werden (Kiecker/Zimmer 2018).

Seit 2016 ist Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom im Stadium IV zugelassen (Oncotrends 2016). Dies ist damit in der Europäischen Union die erste und zum jetzigen Zeitpunkt einzige zugelassene Kombinationstherapie von zwei immunonkologischen Substanzen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus (Oncotrends 2016).

Die Kombinationstherapie wird in 2 Phasen aufgeteilt. Die erste Phase ist die Kombinationsphase, hier werden vier Gaben beider Medikamente im Abstand von jeweils 3 Wochen als Infusion verabreicht (Rote Liste Service GmbH 02/2019). Daran schließt sich die PD1-Monotherapie an. Hier wird Nivolumab alle 2 Wochen mit 240 mg oder alle 4 Wochen mit 480 mg i.v. gegeben, in der Regel für 2 Jahre bzw. bis zum Progress oder so schweren Nebenwirkungen, dass die Therapie nicht fortgeführt werden kann (Rote Liste Service GmbH 02/2019).

Nivolumab und Pembrolizumab sind einzeln als Monotherapie zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms nach vollständiger Resektion zugelassen (Bristol-Myers Squibb 2018; MSD Sharp & Dohme GmbH 2019).

1.2.6.3 Chemotherapie

Falls o.g. Therapieschemata nicht in Frage kommen, kann eine Mono- oder Polychemotherapie angeboten werden. Als Präparat für eine Monochemotherapie ist Dacarbazin zu nennen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

Bei einer Polychemotherapie wären u.a. das „CarboTax-Schema“ (Carboplatin + Paclitaxel) oder das „GemTreo-Schema“ (Gemcitabin + Treosulfan) zu nennen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

1.2.7 Nachsorge

Ein wichtiges Ziel der Nachsorge ist es, Rezidive, Präkanzerosen und Zweitmelanome frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (Garbe/Schadendorf 2003). Das 5-Jahres-Risiko für das Auftreten eines Rezidives, Zweitmelanoms oder einer Metastase beläuft sich bei Primärmelanomen des Stadium IIA auf rund 13,6% (Lee et al. 2017) bis hin zu 85% bei Primärmelanomen des Stadium IIIC (Romano et al. 2010). Davon tritt etwa die Hälfte der Rezidive innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose auf (Faries et al. 2013). Die signifikante Mehrheit (ca. 80%) entwickelt sich innerhalb der ersten 3 Jahre und rund 7% 5 - 10 Jahre nach Diagnose des Primärmelanoms (Faries et al. 2013). Daher ist derzeit in Deutschland eine stadienadaptierte Nachsorge, über einen Zeitraum von zehn Jahren nach Diagnose eines malignen Melanoms, nach untenstehendem Schema (Tabelle 2) empfohlen:

Tabelle 2. Nachsorgeschema

Stadium	Jahr	Körperliche Untersuchung	Lymphknoten-sonografie	S 100B Laborbestimmung	Bildgebende Untersuchungen
IA	1 - 3	6 mtl.	-	-	-
	4 + 5	12 mtl.	-	-	-
	6 - 10	12 mtl.	-	-	-
IB - IIB	1 - 3	3 mtl.	6 mtl. (nur bei korrektem patholog. Staging mittels SLNB, sonst wie IIC)	3 mtl.	-
	4 + 5	6 mtl.	-	-	-
	6 - 10	6 - 12 mtl.	-	-	-
IIC - IV* (*gilt für R0 resezierte Stadien)	1 - 3	3 mtl.	3 mtl.	3 mtl.	6 mtl.
	4 + 5	3 mtl.	6 mtl.	6 mtl.	-
	6 - 10	6 mtl.	-	-	-

Modifiziert nach dem Leitlinienprogramm (Leitlinienprogramm Onkologie 2018)

1.3 Fragestellung und Ziele der Studie

In Anbetracht der hohen Inzidenz an Hauttumoren und der Vielzahl neuer Therapieoptionen wird die psychische Belastung betroffener Patienten vergleichsweise wenig im Rahmen wissenschaftlicher Studien erfasst. Gegenstand und Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Untersuchung der Art und des Ausmaßes der psychischen Belastungen von metastasierten Melanompatienten, die aufgrund ihrer Erkrankung eine Systemtherapie mit Checkpointinhibitoren erhalten. Die Studie hat das Bestreben, eine möglichst umfassende Darstellung dieser Patientengruppe vorzunehmen im Blick auf tumorspezifische, soziale und psychische Aspekte, um ein besseres Verständnis für die individuellen Bedürfnisse der Patienten im Verlauf der Systemtherapie zu entwickeln. Hierzu sollen u.a. die psychosozialen Belastungen erfasst, der Betreuungsbedarf ermittelt und die verschiedenen Problembereiche dargestellt werden, welche sich im Verlauf einer Systemtherapie ergeben.

Die Vorgehensweise war folgende:

1. Ein im klinischen Alltag bereits implementiertes psychoonkologisches Screening wurde zu Beginn, nach 6 - 8 Wochen und 12 - 14 Wochen nach Start der Systemtherapie angewandt und ausgewertet. Ergänzt wurde dieses Screening durch einen weiteren, neu konzipierten Fragebogen.
2. Charakteristika der beiden Patientengruppen mit und ohne überschwelligen Distress Werten (DT) zum Zeitpunkt T0 (nach Aufklärung aber vor Start der Systemtherapie) und im Verlauf der Therapie T1 (6 - 8 Wochen nach Start der Systemtherapie) und T2 (nach 12 - 14 Wochen nach Therapiestart) wurden herausgearbeitet.
3. Prädiktoren für überschwellige Werte, gemessen mit dem HSI, zu Beginn und im Verlauf der Systemtherapie wurden ermittelt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Datenerhebung

Nach Vorliegen des positiven Votums der Ethikkommission (Projekt-Nr. 689/2017BO2) wurden von Dezember 2017 bis Februar 2019 Patienten der Melanomambulanz der Universitäts-Hautklinik in Tübingen für die Studie rekrutiert.

Die erste Kontaktaufnahme mit den Patienten (T0) fand nach der Aufklärung und vor Therapiestart der geplanten Systemtherapie statt. In einem ca. 10-minütigen Gespräch wurde den Patienten sowohl das Studiendesign wie auch das Studienziel vorgestellt. Die Patienten wurden ausführlich über die Freiwilligkeit der Teilnahme und den Datenschutz in Kenntnis gesetzt. Zudem wurde eine schriftliche Information zur Studie ausgehändigt. Alle Fragen der Patienten wurden vor Studieneinschluss und Einholen des Einverständnisses ausführlich geklärt. Dieser persönliche Kontakt stellte sich als außerordentlich wichtig für die Bereitschaft der Patienten heraus, sich überhaupt an der Studie zu beteiligen, als auch für die Compliance (erneute Befragungen an T1 und T2) im Verlauf der Studie.

Nach der Aufklärung und Erhalt der unterschriebenen Einverständniserklärung wurde den Patienten das psychoonkologische Screening, bestehend aus dem Hornheider Screening-Instrument (HSI-F), dem Distress Thermometer (DT) mit Problemliste und die Frage nach dem subjektiven Bedarf an psychoonkologischer Betreuung, ausgehändigt (vgl. Anhang S. 79/80). Der vom Patienten direkt vor Ort ausgefüllte Fragebogen wurde anschließend in das elektronische Psychoonkologische Screening System (ePOS) übertragen.

Die beiden Verlaufsbelegungen erfolgten, innerhalb 6 - 8 bzw. 12 - 14 Wochen nach Start der Systemtherapie, entweder bei Wiedervorstellung des Patienten zur Fortführung der Therapie in der Hautklinik oder in Briefform mit beigelegtem frankiertem Rückumschlag. Zusätzlich erhielten die Patienten zu den Zeitpunkten T1 und T2 selbstkonzipierte Fragebögen (Anhang S. 81 - 84). In diesen wurden die Patienten gebeten mitzuteilen, ob sie bisher Kontakt zu einem Mitarbeiter des

Psychoonkologischen Dienstes hatten und ob die Therapie wie geplant durchgeführt werden konnte bzw. wenn nicht, warum. Des Weiteren beantworteten sie die Frage, ob Nebenwirkungen aufgetreten sind. Die Fragebögen wurden vor Aushändigung/Versendung mit der neunstelligen Patienten-ID versehen.

Die Beantwortung der Folgefragebögen erfolgte entweder direkt vor Ort oder unmittelbar nach Erhalt der Fragebögen per Post. Falls innerhalb einer Woche keine Rückmeldung erfolgte, wurde mit den Patienten telefonisch Kontakt aufgenommen. In diesem Gespräch wurde der Patient erinnert und gebeten, den Fragebogen zu beantworten, bzw. über die weitere Studienteilnahme zu entscheiden. Oft gelang es in diesem Rahmen Patienten erneut zu motivieren, um an der Studie weiter teilzunehmen. So konnte gewährleistet werden, dass alle Folgebefragungen in dem gesetzten Rahmen von zwei Wochen beantwortet wurden.

Die Zeitpunkte der Befragungen waren folgende:

T0: nach ärztlicher Aufklärung über die geplante Therapie und kurz vor Beginn dieser

T1: 6 - 8 Wochen nach Start der Systemtherapie

T2: 12 - 14 Wochen nach Start der Systemtherapie

2.2 Stichprobe, Ein-/Ausschlusskriterien, Zeitrahmen

Die Stichprobe der Studie umfasste Patienten, die sich zur Einleitung einer Systemtherapie in der Melanomambulanz der Universitäts-Hautklinik befanden. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden angesprochen und über die Studie informiert.

Die Einschlusskriterien beinhalteten:

- Volljährigkeit bei Erstkontakt
- Einleitung einer Systemtherapie bei metastasiertem Melanom
- Vorliegendes Einverständnis für die Dokumentation im Melanomregister
- Ausreichende Deutschkenntnisse in Wort und Schrift
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Die Ausschlusskriterien beinhalteten:

- Schwere akute bekannte psychiatrische Krankheiten, z. B. Psychose
- Chronisch-neurologische Erkrankungen, z. B. Demenz
- Schwere Beeinträchtigung der Informationsaufnahme, die eine umfassende Aufklärung und Einwilligung nicht zuließen

Ein Einschluss von Patienten erfolgte vom 13.12.2017 bis 01.02.2019.

2.3 Fragebogeninstrumente

Die Erhebungsinstrumente setzten sich im Wesentlichen aus zwei Bestandteilen zusammen. Erstens dem standardisierten und zweitens dem selbstentwickelten Fragebogen. Beide basierend auf der Selbstbeurteilung des Patienten. Während die standardisierten Fragebögen psychosoziale Belastungen erfassten, fragten die selbstentwickelten Instrumente Verhalten hinsichtlich der Inanspruchnahme von psychosozialer Unterstützung, die subjektive Einschätzung von Nebenwirkungen und die planmäßige Durchführung der Systemtherapie ab.

2.3.1 Hornheider Screening-Instrument (HSI)

Das HSI stellt die gekürzte Form des Hornheider Fragebogens (HF) dar (Herschbach/Weis 2010). Die im HSI enthaltenen Items können schon bei Erstkontakt dem Patienten vorgelegt werden (Herschbach/Weis 2010). Im Gegensatz zum HF, welcher primär für Patienten mit dermatologischen Krebserkrankungen entwickelt und getestet wurde (Rumpold et al. 2001), ist die Kurzfassung auch für andere Erkrankungen geeignet. Das HSI ist in zwei Versionen mit denselben Items verfügbar. Zum einen die Interview-Version (HSI-I), in der dem Patienten die Fragen im Rahmen eines Gesprächs gestellt werden (Herschbach/Weis 2010). Zum anderen die Fragebogen-Version (HSI-F) bei der dem Patienten ein Papierbogen zur Beantwortung der Fragen vorgelegt wird („Paper & Pencil“) (Herschbach/Weis 2010).

Das HSI dient zur Erfassung von psychoonkologisch betreuungsbedürftigen onkologischen Patienten. Die im HSI verwendeten sieben Items fragen folgende Bereich ab: 1-körperliches Befinden, 2-seelisches Befinden, 3-krankheitsunabhängige Belastungen, 4-Vorhandensein einer Vertrauensperson, 5-Belastung in der Familie durch den Krankenhausaufenthalt, 6-Vorhandensein von innerer Ruhe und 7-inwiefern sich der Patient über die Krankheit und Behandlung informiert fühlt (Herschbach/Weis 2010).

Bei den Items 1, 2 und 7 lauten die Antwortkategorien 0 = eher gut, 1 = mittel und 2 = eher schlecht. Die Antwortkategorien für die Items 3 und 5 lauten: 2 = Ja und 0 = Nein, für die Items 4 und 6: 0 = Ja und 2 = Nein (Herschbach/Weis 2010).

Zur Auswertung des HSI werden die Punktwerte der angekreuzten Antwortkategorien addiert. In der Summe kann so ein Wert zwischen 0 und 14 erreicht werden (Herschbach/Weis 2010). Im computerunterstützten Screening erfolgt die sekundenschnelle Auswertung über eine hinterlegte Excel Datei. Anhand der dem HSI zugrunde liegenden Diskriminanzfunktion erfolgt die Identifizierung des Patienten als „betreuungsbedürftig“ bzw. „nicht betreuungsbedürftig“ (Strittmatter 2000). Die entsprechende Formel von Strittmatter (2000) lautet: $Y = 0,569 \cdot X_1 + 0,476 \cdot X_2 + 0,444 \cdot X_3 + 0,057 \cdot X_4 - 0,081 \cdot X_5 + 0,063 \cdot X_6 + 0,973 \cdot X_7 + 0,109 \cdot X_8 - 1,722$ (Y: Diskriminanzvariable, X_{1-7} : Merkmalsvariablen (Itemwerte), X_8 : Gesamtscore). Betreuungsbedarf liegt vor, wenn $Y > 0,30$ (Herschbach/Weis 2010).

2.3.2 *Distress Thermometer (DT) mit Problemliste*

Das vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in den USA entwickelte DT (Roth et al. 1998) erschien 2006 erstmals in deutscher Sprache in der Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie (Mehnert et al. 2006b).

Das DT besteht aus einer 11-stufigen Skala von 0 - 10. Der Patient kreuzt auf dem Thermometer an, wie stark belastet er sich in der letzten Woche, einschließlich des heutigen Tages, gefühlt hat (Herschbach/Weis 2010).

Der Wert 0 steht für „gar nicht belastet“, der Wert 10 für „extrem belastet“. Die nachfolgende Problemliste besteht aus 36 Items und umfasst mögliche Gründe für die Belastung auf familiärer, emotionaler, spiritueller und körperlicher Ebene (Mehnert et al. 2006b).

Ein Wert von ≥ 5 auf dem Distress Thermometer sollte als Hinweis gesehen werden, dass der Patient auffällig belastet ist und Unterstützung benötigt. Die fachliche Zuordnung sollte wie folgt geschehen: Bei vorrangig praktischen oder familiären Problemen, ist der Sozialdienst verantwortlich. Für emotionale und psychische Probleme ist das psychologische Team zuständig, für spirituelle Themata die Seelsorge und für körperliche Belange das onkologische Team (Herschbach/Weis 2010; Mehnert et al. 2006b).

2.3.3 *Das Krebsregister*

Die Daten aus dem Krebsregister malignes Melanom wurden mit den erhobenen Studiendaten zusammengeführt. Im Krebsregister werden, schriftliches Einverständnis vorausgesetzt, fortlaufend und einheitlich Informationen zur Person, dem Auftreten und dem Verlauf von Krebserkrankungen verarbeitet und gespeichert.

2.4 **Statistische Analysen**

Die gewonnenen Datensätze wurden zunächst in Excel-Tabellen digitalisiert und eine deskriptive Datenanalyse vorgenommen. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 25.0.

Die kategorialen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten, die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert angegeben.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnow-Test wurden ordinal- und intervallskalierte Werte auf Normalverteilung untersucht. Da die in der vorliegenden Studie untersuchten Daten sich als nicht normalverteilt erwiesen, wurden sie entsprechend mit nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Test) auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede untersucht.

Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson durchgeführt. Bei 2x2 Tabellen wurde die Korrektur von Yates betrachtet. Bei einer Stichprobe < 20 sowie bei erwarteten Zellhäufigkeiten ≤ 5 wurde der exakte Test nach Fischer verwendet (Bortz/Weber 2005).

Ferner wurde eine binär-logistische Regressionsanalyse gerechnet. Hierdurch konnte ein Zusammenhang zwischen der Zielvariable und den Einflussvariablen untersucht werden. So konnten prognostisch wichtige Risikofaktoren identifiziert werden (Fahrmeir et al. 2009). Zur Beurteilung der Modellgüte wurde das Nagelkerke R-Quadrat und das Cox & Snell R-Quadrat verwendet.

Um die Bedeutsamkeit der Ergebnisse zu beurteilen, diente die Effektstärke f nach Cohen (Cohen 1992) als Orientierung.

Hierbei entspricht $f = .10$ einem schwachen Effekt, $f = .30$ einem mittleren und $f = .50$ einem starken Effekt (Cohen 1992).

Das Signifikanzniveau p wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

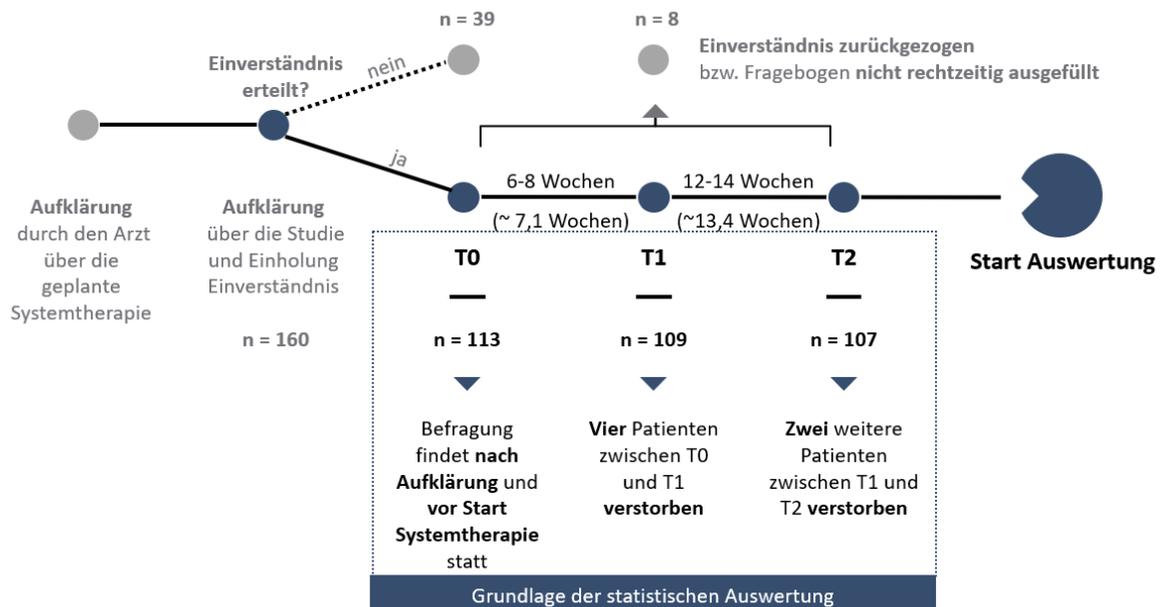
3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe und Verlauf der Datenerhebung

Im definierten Erhebungszeitraum wurden 169 Patienten über die Studie aufgeklärt und gebeten daran teilzunehmen. Neun Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da sie keine ausreichenden Deutschkenntnisse besaßen, an einer dementiellen Erkrankung litten oder sonstige Einschränkungen aufwiesen, die eine ausreichende Informationsaufnahme verhinderten. Somit stellten sich 160 Patienten als geeignet heraus. Von diesen 160 über die Studie aufgeklärten Patienten lehnten 39 eine Teilnahme ab.

Zur Teilnahme mittels schriftlicher Einwilligungserklärung entschlossen sich somit 121 Patienten. Das entspricht einer Teilnehmerquote von 75,6% der angesprochenen 160, die Einschlusskriterien erfüllenden, Patienten. Acht Patienten füllten den ersten oder zweiten Folgefragebogen nicht, nur sehr lückenhaft oder zu spät aus, bzw. entschieden sich gegen eine weitere Teilnahme an der Studie. Die Grundlage der statistischen Auswertung dieser Arbeit stellten demnach 113 Patienten zum Zeitpunkt T0. Im Verlauf der Befragung verstarben sechs Patienten, bevor sie die Folgefragebögen ausfüllen konnten. Sie wurden dennoch berücksichtigt. Daraus ergeben sich als statistische Grundlage zum Zeitpunkt T1: 109 Patienten und zum Zeitpunkt T2: 107 Patienten. Der Studienablauf soll in Abbildung 1 verdeutlicht werden.

Abbildung 1. Verlauf der Datenerhebung



3.2 Deskriptive Ergebnisse

3.2.1 Demographische Charakteristika der Stichprobe

Nachfolgend wird die Studienpopulation hinsichtlich der demographischen Daten dargestellt.

An der Studie nahmen 54 Frauen und 59 Männer teil. Das Durchschnittsalter der Frauen zum Zeitpunkt der Erstbefragung betrug 61,4 Jahre (mindestens 30 Jahre, maximal 90 Jahre, SD = 14,81). Das Durchschnittsalter der Männer zum Zeitpunkt der Erstbefragung betrug 62,4 Jahre (mindestens 30 Jahre, maximal 89 Jahre, SD = 13,80).

Zusätzlich wurde die Entfernung vom Wohnort der Patienten zur Hautklinik in Tübingen erhoben. Hier zeigte sich, dass das zugrunde liegende Patientenkollektiv im Durchschnitt 64,1km von der Hautklinik entfernt wohnte. Der Großteil der Patienten kam aus dem Raum Tübingen, Reutlingen und Stuttgart. Es gab aber auch vier Patienten, welche aus einem der angrenzenden Bundesländer kamen.

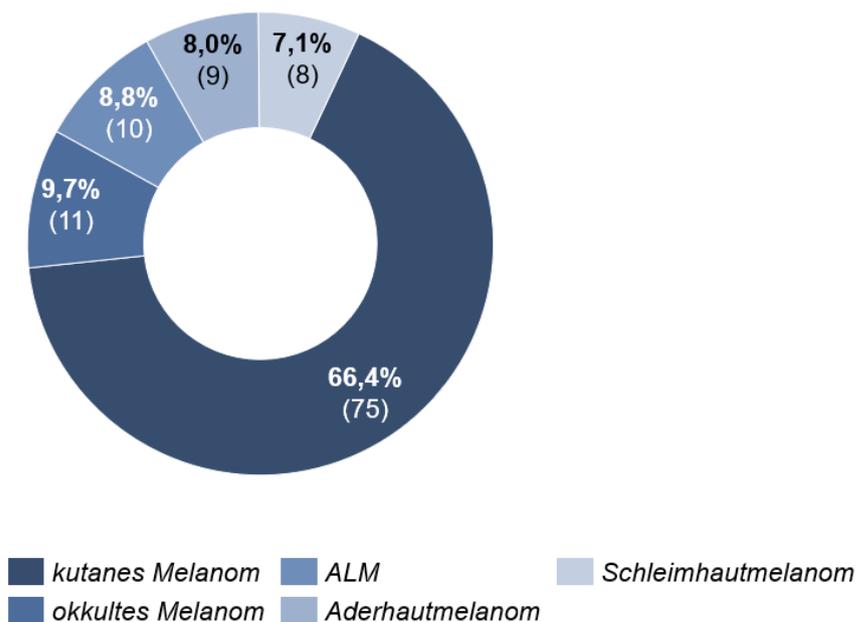
3.2.2 Klinische Charakteristika der Stichprobe

Folgend werden die klinischen Charakteristika sowie die Daten aus dem Krebsregister malignes Melanom dargestellt.

3.2.2.1 Histologischer Subtyp

Die kutanen Melanome stellten mit 66,4% den häufigsten histologischen Subtyp dar. Zu den kutanen Melanomen zählen u.a. das SSM, NM und LMM. Okkulte Melanome waren mit 9,7% vertreten. ALM traten zu 8,8% auf, Aderhautmelanome zu 8,0% und Schleimhautmelanome zu 7,1%.

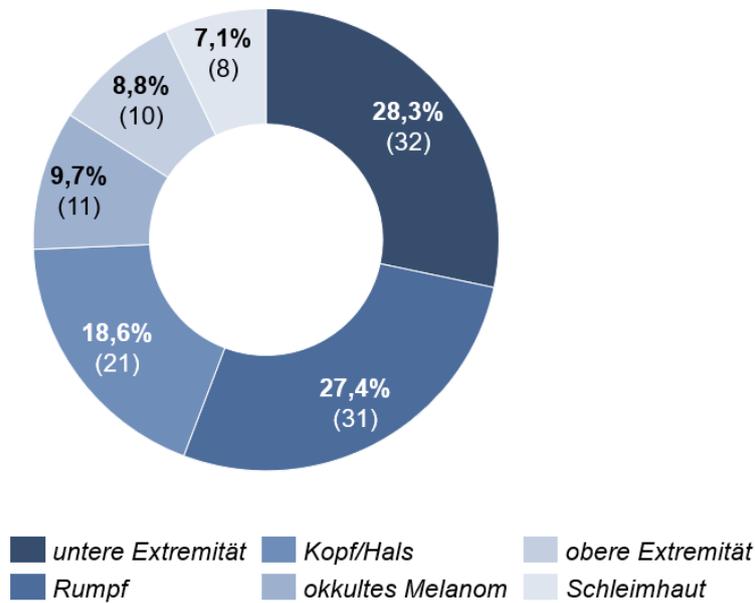
Abbildung 2. Histologischer Subtyp



3.2.2.2 Lokalisation

In der Abbildung 3 sind die verschiedenen Lokalisationen des malignen Melanoms bei dieser Patientenstichprobe aufgezeigt. Am häufigsten war die untere Extremität mit 28,3% betroffen, dicht gefolgt vom Rumpf mit 27,4%. An dritter Stelle der Tumorlokalisation stand der Kopf/Hals Bereich mit 18,6%.

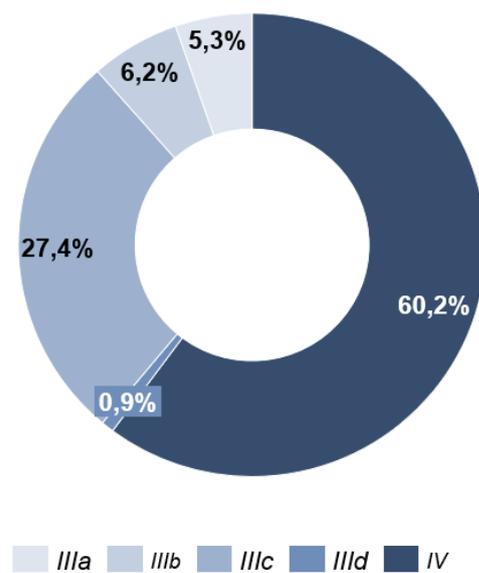
Abbildung 3. Lokalisation des malignen Melanoms



3.2.2.3 AJCC-Stadium

Zum Zeitpunkt der Erstbefragung befanden sich 60,2% im AJCC-Stadium IV und 39,8% im Stadium III.

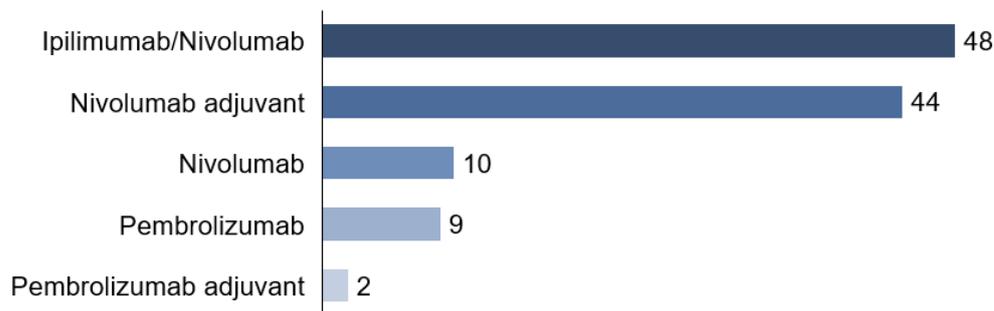
Abbildung 4. AJCC-Stadium



3.2.2.4 Therapieart

Eine kombinierte Systemtherapie mit Ipilimumab und Nivolumab erhielten 48 Patienten. Zehn Patienten starteten eine Monotherapie mit dem PD1-AK Nivolumab, neun Patienten mit dem PD1-AK Pembrolizumab. Adjuvant wurden 44 Patienten mit Nivolumab und zwei Patienten mit Pembrolizumab behandelt.

Abbildung 5. Therapieart



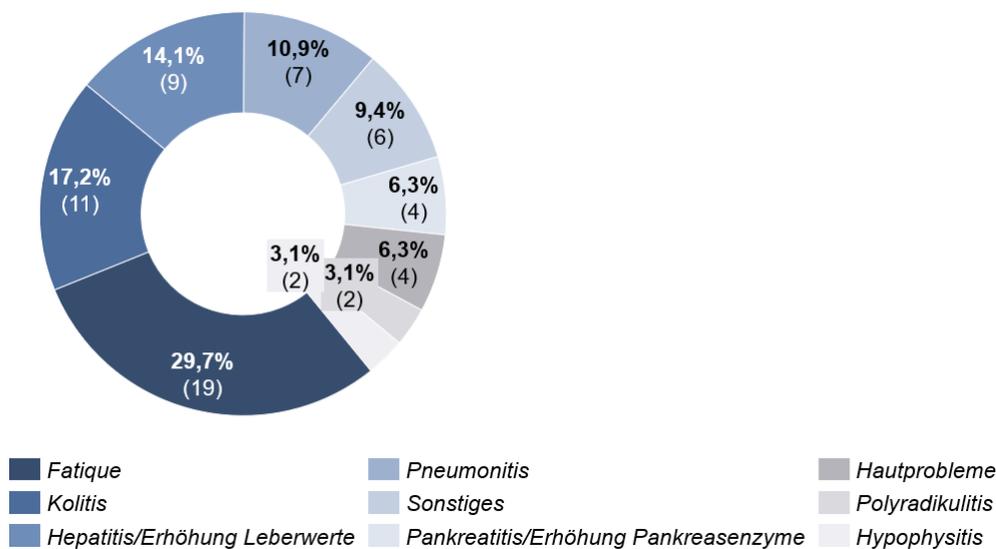
3.2.2.5 Nebenwirkungen

Bei der Auswertung von dokumentierten Nebenwirkungen wurden die Patienten hinsichtlich der Art der durchgeführten Systemtherapie in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen die Patienten, welche eine kombinierte Immuntherapie mit Ipilimumab/Nivolumab erhielten ($n = 48$) und zum anderen die Patienten, welche eine PD1-AK Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab bekamen ($n = 65$).

Bei 65,2% ($n = 30$) der Patienten mit kombinierter Immuntherapie traten bis zum Zeitpunkt T2 Nebenwirkungen auf. Diese stellten sich im Schnitt 33 Tage (mindestens 4 Tage, maximal 63 Tage, $SD = 18,14$) nach Start der Systemtherapie ein. Bei 11 der 30 Patienten traten sowohl Nebenwirkungen im Zeitraum T0 bis T1 als auch zusätzlich nochmal im Zeitraum T1 bis T2 auf. In der nachfolgenden Abbildung (Abbildung 6) sind die in der Patientenakte dokumentierten Nebenwirkungen dargestellt. Am Häufigsten (29,7%) wurde ein reduzierter Allgemeinzustand mit Erschöpfung (Fatigue) dokumentiert.

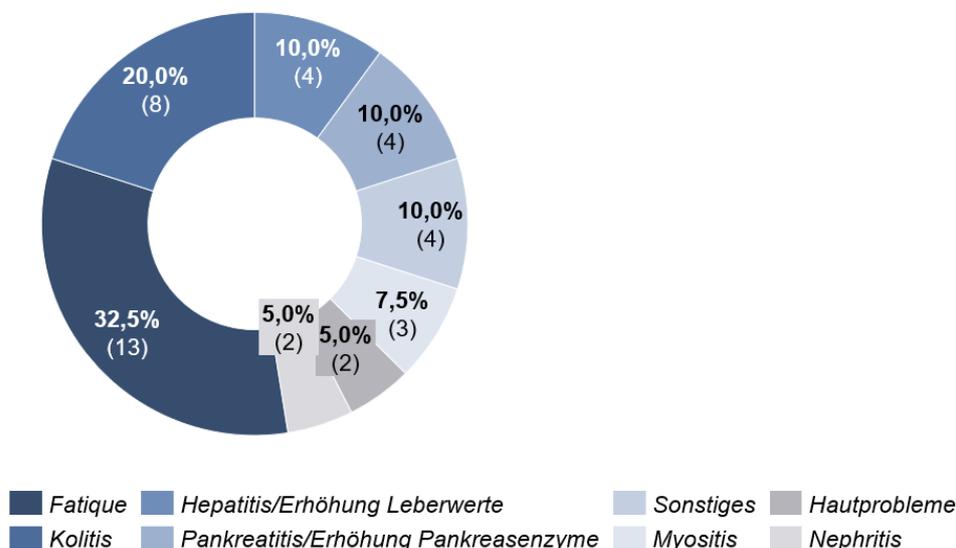
An zweiter Stelle der dokumentierten Nebenwirkungen steht die Kolitis mit 17,2%. Unter der Kategorie „Sonstiges“ mit 9,4% sind zweimal Juckreiz/Aus-
schlag, einmal Myokarditis, einmal Nephritis, einmal Thyreoiditis und einmal Uveitis zusammengefasst.

Abbildung 6. Dokumentierte Nebenwirkungen bei kombinierter Immuntherapie



Unter PD1-AK Monotherapie traten bei 27,0% (n = 17) der Patienten Nebenwirkungen auf. Diese zeigten sich nach durchschnittlich 39 Tagen (mindestens 20 Tage, maximal 89 Tage, SD = 20,34) nach Start der Systemtherapie. Bei 4 von 17 Patienten traten sowohl Nebenwirkungen im Zeitraum T0 bis T1 als auch zusätzlich nochmal im Zeitraum T1 bis T2 auf. In der nachfolgenden Abbildung (Abbildung 7) sind die in der Patientenakte dokumentierten Nebenwirkungen dargestellt. Hier steht an erster Stelle ebenfalls Fatigue mit 32,5%. An zweiter Stelle steht mit 20,0% die Kolitis. Unter der Kategorie „Sonstiges“ mit 10,0% sind einmal Fibromyalgie, einmal Polyradikulitis, einmal Pneumonitis und einmal Thyreoiditis zusammengefasst.

Abbildung 7. Dokumentierte Nebenwirkungen bei PD1-AK Monotherapie



3.3 Psychoonkologische Belastung im Therapieverlauf

Im Folgenden werden der Distress (HSI und DT), die angegebenen Problem-bereiche und der subjektive Bedarf an psychoonkologischer Betreuung zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt und auf die differenziellen Unter-schiede zwischen diesen eingegangen. Die Patientenzahlen unterscheiden sich geringfügig zwischen den einzelnen Messzeitpunkten, wie oben unter „3.1 Stich-probe und Verlauf der Datenerhebung“, beschrieben (T0: n = 113, T1: n = 109, T2: n = 107).

3.3.1 Ergebnisse HSI

Die durchschnittliche Belastung im HSI stieg vom Zeitpunkt T0 (M = -0,21, SD = 1,21) zum Zeitpunkt T1 (M = 0,00, SD = 1,12) signifikant an (asymptoti-scher Wilcoxon Test: z = -2,68, p = .007, n = 109). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt bei f = .26 und entspricht einem mittleren Effekt.

Vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 (M = -0,36, SD = 1,14) fiel die durchschnitt-liche Belastung im HSI signifikant ab (asymptotischer Wilcoxon Test: z = -2,93, p = .003, n = 107). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt hier bei f = .28 und

entspricht ebenfalls einem mittleren Effekt. Bei dem Cut-off Wert von $> 0,3$ (Herschbach/Weis 2010) bleiben die mittleren HSI-Werte zu allen Zeitpunkten unerschwellig.

Bei Betrachtung der Patienten oberhalb des Cut-off Wertes zeigten 36,3% ($n = 41$) zu Beginn der Systemtherapie (T0) eine psychoonkologische Belastung nach dem HSI. Zum Zeitpunkt T1 waren es 36,7% ($n = 40$). Bei der letzten Befragung, zum Zeitpunkt T2, wiesen noch 29,0% der Patienten ($n = 31$) Werte oberhalb des Cut-off auf. Der Anteil an behandlungsbedürftigen Patienten stieg somit vom Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T1 leicht an. Vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 sank der Anteil um 7,7 Prozentpunkte ab.

Betrachtet man die einzelnen Items des HSI (siehe Tabelle 3) wird deutlich, dass das körperliche Befinden bei einem Großteil der Patienten (47,8%) zum Zeitpunkt T0 als „eher gut“ eingestuft wurde. Zum Zeitpunkt T1 und T2 fühlte sich der Großteil der Patienten körperlich „mittel“ (T1: 52,3%; T2: 57,9%). Der Anteil an Patienten, welcher sich körperlich „eher schlecht“ fühlten, stieg zum Zeitpunkt T1 an, um zum Zeitpunkt T2 unter Ausgangsniveau zu fallen (10,6% vs. 18,3% vs. 6,5%).

Das seelische Befinden wurde zu allen drei Messzeitpunkten von mehr als der Hälfte der Patienten als „mittel“ eingestuft. Der Anteil an Patienten, welche das seelische Befinden als „sehr gut“ angaben, fiel vom Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T1 ab (47,8% auf 29,4%).

Rund ein Viertel der Patienten gab an, unabhängig von der Krankheit von etwas belastet zu sein. Aber nahezu alle Patienten (zum Zeitpunkt T2 alle Patienten) gaben an, jemanden zu haben, mit dem sie über ihre Ängste und Sorgen sprechen konnten.

Die überwiegende Mehrheit fühlte sich zu allen Erhebungszeitpunkten gut über die Krankheit aufgeklärt und konnte tagsüber innerlich zur Ruhe kommen.

Tabelle 3. Die Ergebnisse des Hornheider Screening-Instruments

Frage	Zeitpunkt	Eher gut	Mittel	Eher schlecht
Wie fühlten Sie sich körperlich in den letzten drei Tagen?	T0	47,8% (n= 54)	41,6% (n= 47)	10,6% (n= 12)
	T1	29,4% (n= 32)	52,3% (n= 57)	18,3% (n= 20)
	T2	35,5% (n= 38)	57,9% (n= 62)	6,5% (n= 7)

Frage	Zeitpunkt	Eher gut	Mittel	Eher schlecht
Wie fühlten Sie sich seelisch in den letzten drei Tagen?	T0	38,9% (n= 44)	51,3% (n= 58)	9,7% (n= 11)
	T1	29,4% (n= 32)	61,5% (n= 67)	9,2% (n= 10)
	T2	35,5% (n= 38)	58,9% (n= 63)	5,6% (n= 6)

Frage	Zeitpunkt	Ja	Nein
Gibt es etwas, was Sie unabhängig von der jetzigen Krankheit belastet?	T0	21,2% (n= 24)	78,8% (n= 89)
	T1	26,6% (n= 29)	73,4% (n= 80)
	T2	21,5% (n= 23)	78,5% (n= 84)

Frage	Zeitpunkt	Ja	Nein
Haben Sie jemanden, mit dem Sie über Ihre Sorgen und Ängste sprechen können?	T0	96,5% (n=109)	3,5% (n= 4)
	T1	96,3% (n=105)	3,7% (n= 4)
	T2	100% (n=107)	0% (n= 0)

Frage	Zeitpunkt	Ja	Nein
Ist jemand in Ihrer Familie durch den Krankenhausaufenthalt besonders belastet?	T0	24,8% (n= 28)	75,2% (n= 85)
	T1	18,3% (n= 20)	81,7% (n= 89)
	T2	21,5% (n= 23)	78,5% (n= 84)

Frage	Zeitpunkt	Ja	Nein
Können Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?	T0	84,1% (n= 95)	15,9% (n= 18)
	T1	89,0% (n= 97)	11,0% (n= 12)
	T2	90,7% (n= 97)	9,3% (n= 10)

Frage	Zeitpunkt	Eher gut	Mittel	Eher schlecht
Wie gut fühlen Sie sich über Krankheit und Behandlung informiert?	T0	69,9% (n= 79)	27,4% (n= 31)	2,7% (n= 3)
	T1	73,4% (n= 80)	25,7% (n= 28)	0,9% (n= 1)
	T2	84,1% (n= 90)	14,0% (n= 15)	1,9% (n= 2)

3.3.2 Ergebnisse Distress Thermometer

Die mittleren Werte im DT fielen im Verlauf der Therapie ab, von T0 (M = 4,80, SD = 2,38) über T1 (M = 4,64, SD = 2,12) bis zu T2 (M = 3,87, SD = 1,87). Vom Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T1 war der Abfall nicht signifikant, dafür vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 (asymptotischer Wilcoxon Test: $z = -4,21$, $p = .000$, $n = 107$). Die Effektstärke nach Cohen (1992) liegt bei $f = .41$ und entspricht einem starken Effekt.

Die Auswertung des DT zeigt weiterhin, dass $n = 63$ Patienten (55,7%) zum Zeitpunkt T0 einen Wert ≥ 5 angaben und somit über dem Cut-off lagen. Zum Zeitpunkt T1 waren es $n = 59$ Patienten (54,1%) und zum Zeitpunkt T3 $n = 43$ Patienten (40,2%). In der Tabelle 4 ist die mit dem DT erhobene Problemliste zu den jeweiligen Messzeitpunkten aufgeführt. Unter der Rubrik „praktische Probleme“ fällt auf, dass knapp 17% der Patienten angaben, Probleme mit der Beförderung (Transport) zu haben. Bei „emotionalen Problemen“ gaben mehr als die Hälfte Sorgen an, welche vom Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T2 kontinuierlich anstiegen. Knapp 50% gaben zu allen 3 Messzeitpunkten „Ängste“ an. In der Kategorie „körperliche Probleme“ war mit Ausnahme von der Untergruppe „Veränderungen beim Wasserlassen“ und „sexuelle Probleme“ in jeder Untergruppe ein Anstieg vom Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T1 zu verzeichnen. Besonders stark war der Anstieg bei „Schmerzen“ (24,8% → 40,4%), „Erschöpfung“ (40,7% → 62,4%), „Verdauungsstörungen“ (12,4% → 31,2%) und „trockene/juckende Haut“ (21,2% → 45,0%). Zum Zeitpunkt T2 stiegen „Erschöpfung“ und „Verdauungsstörungen“ weiter an, „Schmerzen“ und „trockene/juckende Haut“ fielen leicht ab.

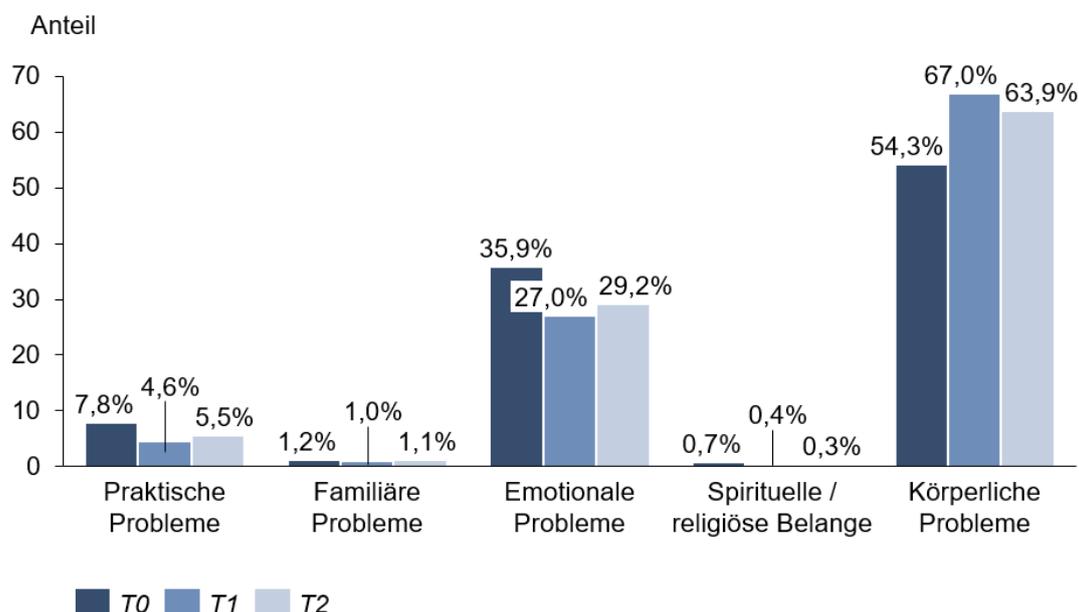
Tabelle 4. Ergebnisse der Problemliste

Problembereiche	T0 (n= 113)	T1 (n= 109)	T2 (n= 107)
Praktische Probleme			
Wohnsituation	4,4% (n= 5)	3,7% (n= 4)	3,7% (n= 4)
Versicherung	3,5% (n= 4)	3,7% (n= 4)	5,6% (n= 6)
Arbeit/Schule	13,3% (n= 15)	10,1% (n= 11)	13,1% (n= 14)
Beförderung (Transport)	16,8% (n= 19)	11,9% (n= 13)	10,3% (n= 11)
Kinderbetreuung	1,8% (n= 2)	0,0% (n= 0)	0,0% (n= 0)
Familiäre Probleme			
Im Umgang mit dem Partner	6,2% (n= 7)	4,6% (n= 5)	4,7% (n= 5)
Im Umgang mit den Kindern	0,0% (n= 0)	1,8% (n= 2)	0,9% (n= 1)
Emotionale Probleme			
Sorgen	51,3% (n= 58)	56,9% (n= 62)	62,6% (n= 67)
Ängste	49,6% (n= 56)	47,7% (n= 52)	48,6% (n= 52)
Traurigkeit	24,8% (n= 28)	23,9% (n= 26)	21,5% (n= 23)
Depression	10,6% (n= 12)	8,3% (n= 9)	9,3% (n= 10)
Nervosität	29,2% (n= 33)	19,3% (n= 21)	17,8% (n= 19)
Verlust der Interessen an all-täglichen Aktivitäten	14,2% (n= 16)	12,8% (n= 14)	5,6% (n= 6)
Spirituelle/religiöse Belange			
In Bezug auf Gott	3,5% (n= 4)	2,8% (n= 3)	1,9% (n= 2)
Verlust des Glaubens	0,0% (n= 0)	0,0% (n= 0)	0,0% (n= 0)

Problembereiche	T0 (n= 113)	T1 (n= 109)	T2 (n= 107)
Körperliche Probleme			
Schmerzen	24,8% (n= 28)	40,4% (n= 44)	36,4% (n= 39)
Übelkeit	12,4% (n= 14)	22,9% (n= 25)	16,8% (n= 18)
Erschöpfung	40,7% (n= 46)	62,4% (n= 68)	64,5% (n= 69)
Schlaf	31,9% (n= 36)	42,2% (n= 46)	43,9% (n= 47)
Bewegung/Mobilität	25,7% (n= 29)	30,3% (n= 33)	20,6% (n= 22)
Waschen, Ankleiden	3,5% (n= 4)	5,5% (n= 6)	4,7% (n= 5)
Äußeres Erscheinungsbild	3,5% (n= 4)	9,2% (n= 10)	4,7% (n= 5)
Atmung	11,5% (n= 13)	16,5% (n= 18)	10,3% (n= 11)
Entzündungen im Mundbe- reich	1,8% (n= 2)	7,3% (n= 8)	1,9% (n= 2)
Essen/Ernährung	10,6% (n= 12)	13,8% (n= 15)	11,2% (n= 12)
Verdauungsstörungen	12,4% (n= 14)	31,2% (n= 34)	33,6% (n= 36)
Verstopfung	9,7% (n= 11)	11,0% (n= 12)	5,6% (n= 6)
Durchfall	9,7% (n= 11)	17,4% (n= 19)	12,1% (n= 13)
Veränderungen beim Was- serlassen	9,7% (n= 11)	3,7% (n= 4)	3,7% (n= 4)
Fieber	0,0% (n= 0)	8,3% (n= 9)	6,5% (n= 7)
trockene/juckende Haut	21,2% (n= 24)	45,0% (n= 49)	43,9% (n= 47)
trockene/verstopfte Nase	3,5% (n= 4)	11,0% (n= 12)	12,1% (n= 13)
Kribbeln in Händen/Füßen	13,3% (n= 15)	11,9% (n= 13)	15,0% (n= 16)
angeschwollen/ausgedunsen fühlen	7,1% (n= 8)	12,8% (n= 14)	12,1% (n= 13)
Gedächtnis/Konzentration	15,0% (n= 17)	15,6% (n= 17)	6,5% (n= 7)
sexuelle Probleme	7,1% (n= 8)	5,5% (n= 6)	4,7% (n= 5)

In der Abbildung 8 sind die einzelnen Problembereiche/Kategorien zu verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Zu allen Messzeitpunkten standen körperliche Probleme an erster Stelle, gefolgt von emotionalen Problemen. Praktische Probleme nahmen den dritten Platz ein. Familiäre Probleme lagen zu allen drei Zeitpunkten um die 1,0% und religiöse Belange jeweils unter 0,8%.

Abbildung 8. Problembereiche zu verschiedenen Messzeitpunkten



3.3.3 Subjektiver Behandlungsbedarf

Auf die Frage: „Benötigen Sie aktuell eine Unterstützung in der Krankheitsverarbeitung oder eine psychoonkologische Behandlung?“ antworteten n = 13 Patienten (11,5%) zum Zeitpunkt T0 mit „ja“. Zum Zeitpunkt T1 waren es n = 9 Patienten (8,3%) und zum Zeitpunkt T3 n = 4 Patienten (3,7%).

3.4 Kontakt zum psychoonkologischen Dienst

In Ergänzung zu den bereits bekannten und standardisierten Screeninginstrumenten, wurde den Patienten zum Zeitpunkt T1 und T2 ein zusätzlicher, selbst entworfener Fragebogen vorgelegt. In diesem wurden die Patienten u.a. gebeten, die Frage zu beantworten, ob sie bereits Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes hatten. Bis zum Zeitpunkt T1 hatten n = 11 Patienten (10,1%) bereits einen Gesprächstermin wahrgenommen. Darunter zehn Frauen und zwei Männer. Vom Zeitpunkt T1 bis zum Zeitpunkt T2 hatten zusätzlich zwei Frauen und ein Mann Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes. Bis zum Zeitpunkt T2 hatten somit insgesamt n = 15 Patienten (13,8%) einen Gesprächstermin wahrgenommen.

Bei detaillierter Betrachtung der 15 Patienten zeigt sich, dass acht Patienten auch einen subjektiven Bedarf angaben. 6 der 15 Patienten dagegen zeigten erhöhte Werte im DT und/oder HSI, ohne einen subjektiven Bedarf zu verspüren. Es gab einen Patienten, der weder subjektiven Bedarf äußerte noch erhöhte Werte in den Screening-Instrumenten aufwies, dennoch aber einen Termin beim Psychoonkologen wahrgenommen hatte.

Von den $n = 92$ Patienten, die bis zum Zeitpunkt T2 keinen Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes gehabt hatten, gaben $n = 23$ Patienten (10 Männer und 13 Frauen) rückblickend an, dass sie von einem psychoonkologischen Gespräch wahrscheinlich profitiert hätten.

3.5 Vergleich der Screeninginstrumente

Das Patientenkollektiv beantwortete zu jedem Befragungszeitpunkt sowohl das HSI als auch das DT und die Frage nach dem subjektiven Bedarf. Mithilfe einer Spearman-Rang Korrelation wurden die eingesetzten Screeninginstrumente miteinander verglichen.

Zu allen Zeitpunkten korrelierte der HSI signifikant mit dem DT (T0: $r_s = .765$, $p = .000$, $n = 113$; T1: $r_s = .686$, $p = .000$, $n = 109$; T2: $r_s = .560$, $p = .000$, $n = 107$), dabei handelte es sich jeweils um einen starken Effekt (Cohen 1992).

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation mit schwachem Effekt zwischen dem DT und dem subjektiven Bedarf zum Zeitpunkt T0 ($r_s = .264$, $p = .005$, $n = 113$) und T1 ($r_s = .262$, $p = .006$, $n = 109$). Zum Zeitpunkt T2 zeigte sich keine signifikante Korrelation.

Das HSI korrelierte ebenfalls signifikant mit dem subjektiven Bedarf zum Zeitpunkt T0 ($r_s = .260$, $p = .005$, $n = 113$) und T1 ($r_s = .309$, $p = .001$, $n = 109$), allerdings nicht zum Zeitpunkt T2.

3.6 Vergleich der Patientengruppe mit und ohne überschwelligen Distresswerten

Im Folgenden soll die Studienpopulation hinsichtlich der im DT ermittelten Distresswerte untersucht und verglichen werden. In den folgenden Tabellen (Tabelle 5 - Tabelle 7) findet sich der Vergleich der Gruppe mit überschwelligem (Cut-off ≥ 5) und unterschwelligem Distresswert (Cut-off < 5). Zu untersuchende Einflussfaktoren waren Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Tumorlokalisierung, AJCC-Stadium, histologischer Subtyp, Therapieart, das Auftreten von Nebenwirkungen und das Ergebnis des Stagings, soweit dies vorlag.

Wie in der nachfolgenden Tabelle 5 aufgeführt, fand sich zum Zeitpunkt T0 ein signifikanter Unterschied beim Geschlecht ($p = .041$) der beiden Patientengruppen mit und ohne überschwelligen Distresswerten. Frauen zeigten häufiger als Männer einen Wert oberhalb des Cut-off von ≥ 5 .

Tabelle 5. Einflussfaktoren zum Zeitpunkt T0

	Gesamt n= 113 (100%)	DT-Wert < 5 n= 50 (44,2%)	DT-Wert ≥ 5 n= 63 (55,8%)	p
Demografische Merkmale				
Geschlecht (%)				p= .041^C V= .210¹
weiblich	n= 54 (100%)	n= 18 (33,3%)	n= 36 (66,7%)	
männlich	n= 59 (100%)	n= 32 (54,2%)	n= 27 (45,8%)	
Alter (in Jahren)	61,9 (SD= 14,24)	61,6 (SD= 12,64)	62,2 (SD= 15,48)	p= .840 ^M
Klinische Merkmale				
Krankheitsdauer (in Monaten)	38,2 (SD= 54,7)	35,8 (SD= 40,05)	40,1 (SD= 64,29)	p= .833 ^M
AJCC-Stadium				p= .317 ^C
III	n= 45 (100%)	n= 23 (51,1%)	n= 22 (48,9%)	
IV	n= 68 (100%)	n= 27 (39,7%)	n= 41 (60,3%)	
Histologischer Subtyp				p= .415 ^C
kutane Melanome	n= 75 (100%)	n= 35 (46,7%)	n= 40 (53,3%)	
ALM	n= 10 (100%)	n= 2 (20%)	n= 8 (80%)	
Schleimhaut	n= 8 (100%)	n= 5 (62,5%)	n= 3 (37,5%)	
Aderhaut	n= 9 (100%)	n= 3 (33,3%)	n= 6 (66,7%)	
Okkultes Melanom	n= 11 (100%)	n= 5 (45,5%)	n= 6 (54,5%)	
Tumorlokalisation				p= .192 ^C
Kopf/Hals	n= 21 (100%)	n= 8 (38,1%)	n= 13 (61,9%)	
Rumpf	n= 31 (100%)	n= 18 (58,1%)	n= 13 (41,9%)	
obere Extremität	n= 10 (100%)	n= 5 (50%)	n= 5 (50%)	
untere Extremität	n= 32 (100%)	n= 9 (28,1%)	n= 23 (71,9%)	
Schleimhaut	n= 8 (100%)	n= 5 (62,5%)	n= 3 (37,5%)	
okkultes Melanom	n= 11 (100%)	n= 5 (45,5%)	n= 6 (54,5%)	
Therapieart				p= .294 ^C
kombinierte Immuntherapie	n= 48 (100%)	n= 18 (37,5%)	n= 30 (62,5%)	
PD1-AK Monotherapie	n= 65 (100%)	n= 32 (49,2%)	n= 33 (50,8%)	

^C= Chi-Quadrat-Test

^M= Mann-Whitney U Test

¹V= Cramers V (Effektstärke: 0.10 klein, 0.30 mittel, 0.50 groß)

In der Tabelle 6 werden die demografischen und klinischen Merkmale der Stichprobe mit und ohne überschwelligen Distresswerten zum Zeitpunkt T1 dargestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich beim Geschlecht ($p = .013$), dem Stadium ($p = .004$), der Therapieart ($p = .003$) und dem Auftreten von Nebenwirkungen ($p = .005$).

Tabelle 6. Einflussfaktoren zum Zeitpunkt T1

	Gesamt n= 109 (100%)	DT-Wert < 5 n= 50 (45,9%)	DT-Wert ≥ 5 n= 59 (54,1%)	p
Demografische Merkmale				
Geschlecht (%)				p= .013^C V= .256¹
weiblich	n= 50 (100%)	n= 16 (32,0%)	n= 34 (68,0%)	
männlich	n= 59 (100%)	n= 34 (57,6%)	n= 25 (42,4%)	
Alter (in Jahren)	62,45 (SD= 14,10)	61,3 (SD= 12,81)	63,4 (SD= 15,12)	p= .314 ^M
Klinische Merkmale				
AJCC-Stadium				p= .004^C V= .293¹
III	n= 44 (100%)	n= 28 (63,6%)	n= 16 (36,4%)	
IV	n= 65 (100%)	n= 22 (33,8%)	n= 43 (66,2%)	
Therapieart				p= .003^C V= .302¹
kombinierte Immuntherapie	n= 46 (100%)	n= 13 (28,3%)	n= 33 (71,7%)	
PD1-AK Monotherapie	n= 63 (100%)	n= 37 (58,7%)	n= 26 (41,3%)	
Nebenwirkungen				p= .005^C V= .287¹
Keine NW	n= 71 (100%)	n= 40 (56,3%)	n= 31 (43,7%)	
≥ 1 NW	n= 38 (100%)	n= 10 (26,3%)	n= 28 (73,7%)	
Staging				p= .270 ^C
kein Staging	n= 83 (100%)	n= 35 (42,2%)	n= 48 (57,8%)	
Stable Disease	n= 19 (100%)	n= 12 (63,2%)	n= 7 (36,8%)	
Progress/Rezidiv	n= 7 (100%)	n= 3 (42,9%)	n= 4 (57,1%)	

^C= Chi-Quadrat-Test

^M= Mann-Whitney U Test

¹V= Cramers V (Effektstärke: 0.10 klein, 0.30 mittel, 0.50 groß)

Zum Zeitpunkt T2 (siehe Tabelle 7) finden sich signifikante Unterschiede beim Auftreten von Nebenwirkungen ($p = .000$) und dem Ergebnis im Staging ($p = .001$) zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 7. Einflussfaktoren zum Zeitpunkt T2

	Gesamt n= 107 (100%)	DT-Wert < 5 n= 64 (59,8%)	DT-Wert ≥ 5 n= 43 (40,2%)	p
Demografische Merkmale				
Geschlecht (%)				p= .057 ^C
weiblich	n= 49 (%)	n= 24 (49,0%)	n= 25 (51,0%)	
männlich	n= 58 (%)	n= 40 (69,0%)	n= 18 (31,0%)	
Alter (in Jahren)	62,2 (SD= 14,08)	61,3 (SD= 14,15)	63,5 (SD= 14,02)	p= .429 ^M
Klinische Merkmale				
AJCC-Stadium				p= .382 ^C
III	n= 44 (100%)	n= 29 (65,9%)	n= 15 (34,1%)	
IV	n= 63 (100%)	n= 35 (55,6%)	n= 28 (44,4%)	
Therapieart				p= .078 ^C
kombinierte Immuntherapie	n= 45 (100%)	n= 22 (48,9%)	n= 23 (51,1%)	
PD1-AK Monotherapie	n= 62 (100%)	n= 42 (67,7%)	n= 20 (32,3%)	
Nebenwirkungen				p= .000^C V= .428¹
Keine NW	n= 83 (100%)	n= 59 (71,1%)	n= 24 (28,9%)	
≥ 1 NW	n= 24 (100%)	n= 5 (20,8%)	n= 19 (79,2%)	
Staging				p= .001^C V= .349¹
kein Staging	n= 88 (100%)	n= 54 (61,4%)	n= 34 (38,6%)	
Stable Disease	n= 9 (100%)	n= 8 (88,9%)	n= 1 (11,1%)	
Progress/Rezidiv	n= 10 (100%)	n= 2 (20,0%)	n= 8 (80,0%)	

^C= Chi-Quadrat-Test

^M= Mann-Whitney U Test

¹V= Cramers V (Effektstärke: 0.10 klein, 0.30 mittel, 0.50 groß)

3.7 Prädiktoren für überschwellige Werte

Mit Hilfe einer binär-logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der nachfolgenden Variablen auf den psychoonkologischen Betreuungsbedarf ermittelt. Die abhängige Variable war „psychoonkologischer Betreuungsbedarf“ gemessen mit dem HSI. Der Cut-off lag bei einem Wert $> 0,3$. Zuerst wurden die Prädiktoren für einen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zum Zeitpunkt T0 ermittelt. Anschließend wurde die binär-logistische Regressionsanalyse für den Zeitpunkt T1 durchgeführt.

T0: Folgende Variablen waren im Modell enthalten:

- Geschlecht
 - Männlich (Referenzkategorie)
 - Weiblich
- Stadium
 - AJCC-Stadium III (Referenzkategorie)
 - AJCC-Stadium IV
- Melanom an sichtbaren Körperstellen (Kopf/Hals, Unterarme und Hände)
- Subjektiver Bedarf
- Metrische Variablen
 - Alter bei Therapiestart
 - Erkrankungsdauer in Monaten

Das Modell erwies sich als Ganzes signifikant (Chi-Quadrat (6, $n = 113$) = 18.25, $p = .002$). Diese Parameter zeigten, dass das Modell in der Lage ist, zwischen der Patientengruppe mit Betreuungsbedarf ($HSI > 0,3$) und der Patientengruppe ohne Betreuungsbedarf ($HSI \leq 0,3$) zum Zeitpunkt T0 zu unterscheiden. Das gesamte Modell klärte zwischen 16,9% (Cox & Snell R-Quadrat) und 23,2% (Nagelkerkes R-Quadrat) der Varianz auf und klassifizierte 69,9% der Fälle korrekt.

Wie in Tabelle 8 gezeigt, waren drei der unabhängigen Variablen statistisch signifikant (Alter bei Therapiestart, weibliches Geschlecht und der subjektive Bedarf). Als stärkster Prädiktor für Patienten mit Betreuungsbedarf (HSI > 0,3) zeigte sich der subjektive Bedarf mit einer Odds Ratio von 5.76. Das heißt, dass bei Patienten, die einen subjektiven Betreuungsbedarf angaben, mit einer fast 6-fachen Wahrscheinlichkeit auch objektiv ein psychometrisch ermittelter Betreuungsbedarf festgestellt wurde.

Das weibliche Geschlecht erwies sich mit einer Odds Ratio von 2.93 ebenfalls als Prädiktor für einen erhöhten Betreuungsbedarf. Ebenso wie höheres Alter bei Therapiestart (Odds Ratio: 1.04).

Tabelle 8. Prädiktoren für einen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zum Zeitpunkt T0

Variablen	Odds Ratio	Standardfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Subjektiver Bedarf	5.76	.76	.020	1.31	25.36
Weibliches Geschlecht	2.93	.47	.022	1.17	7.33
Alter bei Therapiestart	1.04	.02	.014	1.01	1.08
AJCC-Stadium IV	1.16	.47	.747	.46	2.92
Erkrankungsdauer in Monaten	1.00	.00	.678	.99	1.01
Melanom an sichtbaren Körperstellen	.45	.60	.179	.14	1.45

AJCC: American Joint Committee on Cancer

Die signifikanten Ergebnisse sind zuerst dargestellt und fett markiert; sortiert nach der Odds Ratio, beginnend mit dem höchsten Wert.

T1: Folgende Variablen waren im Modell enthalten:

- Geschlecht
 - Männlich (Referenzkategorie)
 - Weiblich
- Stadium
 - AJCC-Stadium III (Referenzkategorie)
 - AJCC-Stadium IV
- Therapieart
 - PD1-AK Monotherapie (Referenzkategorie)
 - Kombinierte Immuntherapie Ipi/Nivo
- Subjektiver Bedarf
- Auftreten von Nebenwirkungen
- Metrische Variablen
 - Alter bei Therapiestart

Das gesamte Modell erwies sich ebenfalls als statistisch signifikant (Chi-Quadrat (7, n= 109) = 24.29, p= .001). Dies zeigt, dass das Modell in der Lage ist, zwischen der Patientengruppe mit Betreuungsbedarf und der Patientengruppe ohne Betreuungsbedarf zum Zeitpunkt T1 zu unterscheiden. Das gesamte Modellklärte zwischen 20,0% (Cox & Snell R-Quadrat) und 27,3% (Nagelkerkes R-Quadrat) der Varianz auf und klassifizierte 76,1% der Fälle korrekt.

Es erwiesen sich drei der unabhängigen Variablen als statistisch signifikant (Alter bei Therapiestart, das Auftreten von Nebenwirkungen und der subjektive Bedarf), dargestellt in der Tabelle 9. Als stärkster prädiktiver Faktor für Patienten mit angezeigtem Betreuungsbedarf zeigte sich ebenfalls der subjektive Bedarf mit einer Odds Ratio von 8.21. Das heißt, dass bei Patienten, die einen subjektiven Betreuungsbedarf angaben, mit einer fast 8-fachen Wahrscheinlichkeit auch ein objektiv ermittelter Betreuungsbedarf festgestellt wurde.

Das Auftreten von Nebenwirkungen erwies sich mit einer Odds Ratio von 3.00 ebenso wie höheres Alter bei Therapiestart (Odds Ratio: 1.04) als Prädiktoren.

Tabelle 9. Prädiktoren für einen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zum Zeitpunkt T1

Variablen	Odds Ratio	Standartfehler	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Subjektiver Bedarf	8.21	.91	.021	1.37	49.27
Auftreten von Nebenwirkungen	3.00	.47	.019	1.20	7.48
Alter bei Therapiestart	1.04	.02	.037	1.00	1.08
Kombinierte Immuntherapie	1.49	.69	.566	.39	5.72
AJCC-Stadium IV	1.01	.70	.985	.26	4.02
Weibliches Geschlecht	.93	.48	.875	.36	2.39
Staging	.56	.61	.339	.17	1.84

AJCC: American Joint Committee on Cancer

Die signifikanten Ergebnisse sind zuerst dargestellt und fett markiert; sortiert nach der Odds Ratio, beginnend mit dem höchsten Wert.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Laut der Ergebnisse des HSI zeigten zu Beginn der Systemtherapie 36,3%, laut DT sogar 55,7% der Patienten, erhöhte Distress-Werte und somit eine Indikation für eine psychoonkologische Betreuung an. Zum Zeitpunkt T1, also 6 - 8 Wochen nach Start der Systemtherapie stieg das Ergebnis des HSI auf 36,7% an, dass des DT sank leicht auf 54,1% ab. Bis zum Zeitpunkt T2 und somit 12 - 14 Wochen nach Start der Therapie fielen sowohl das Ergebnis des HSI (29,0%) als auch das des DT (40,2%). Dem gegenüberzustellen ist der subjektive Betreuungsbedarf, welcher zu Beginn der Therapie von 11,5% der Patienten geäußert wurde. Zum Zeitpunkt T1 waren es 8,3% und zum Zeitpunkt T2 3,7% der Patienten, die einen subjektiven Betreuungsbedarf angaben.

13,8% der Patienten hatten tatsächlich bis zum Zeitpunkt T2 Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes.

Körperliche Probleme standen bei der Problemliste an erster Stelle, gefolgt von emotionalen Problemen. Die Hälfte der Patienten gaben Sorgen und Ängste an.

Beim Vergleich der Patientengruppe mit überschwelligen Werten und der Patientengruppe mit unterschwelligen Werten im DT zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Geschlecht zum Zeitpunkt T0. Frauen zeigten sich deutlich mehr belastet. Zum Zeitpunkt T1 gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ebenfalls beim Geschlecht. Es waren deutlich mehr Frauen in der Gruppe mit überschwelligen Werten vertreten als Männer. Auch beim AJCC-Stadium ließen sich signifikante Unterschiede ermitteln. So zeigten sich Melanompatienten im Stadium IV häufiger belastet als Patienten im Stadium III. Weitere Unterschiede betrafen die Therapieart und das Auftreten von Nebenwirkungen. Patienten, welche eine kombinierte Immuntherapie erhielten, waren häufiger von Nebenwirkungen betroffen und wiesen vermehrt überschwellige Distresswerte auf. Zum letzten Befragungszeitpunkt waren signifikante Unterschiede beim Auftreten von Nebenwirkungen und dem Ergebnis des Stagings zu beobachten. Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, hatten vermehrt überschwellige Distresswerte im Vergleich zu den Patienten ohne Nebenwirkungen. Ein Progressgeschehen im Staging führte ebenso zu überschwelligen Werten.

Es wurden Prädiktoren für einen objektiv psychometrisch angezeigten Betreuungsbedarf ($HSI > 0,3$) zu Beginn und im Verlauf einer Systemtherapie identifiziert. Zum Zeitpunkt T0 waren dies: ein subjektiv geäußelter Betreuungsbedarf, weibliches Geschlecht und zunehmendes Alter. Zum Zeitpunkt T1 waren dies: ebenfalls ein subjektiv geäußelter Betreuungsbedarf, zunehmendes Alter und das Auftreten von Nebenwirkungen.

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die psychoonkologische Belastung der Patienten zu untersuchen, welche eine Immuntherapie bei metastasiertem Melanom erhielten. Gegensätzlich zur einzeitigen Betrachtungsweise anderer Studien (Cashin et al. 2008; Dunn et al. 2017; Mayer et al. 2017), sollte in dieser empirischen Untersuchung ein besonderes Augenmerk auf dem Verlauf dieser Belastung in einem Zeitraum von drei Monaten liegen.

Es zeigte sich, dass die Belastung der Patienten 6 - 8 Wochen nach Start der Immuntherapie am höchsten war. Die Probleme lagen hier vor allem im körperlichen Bereich. Dies hängt stark mit der erhaltenen Immuntherapie und dem Auftreten von Nebenwirkungen in diesen ersten Wochen zusammen.

4.1 Demografische und klinische Charakteristika der Stichprobe

Hinsichtlich des Alters ist bekannt, dass Frauen im Schnitt mit 60 Jahren an einem malignen Melanom erkranken, Männer mit 67 Jahren (Robert-Koch-Institut 2016). Im vorliegenden Patientenkollektiv lag das Alter bei Diagnosestellung sowohl bei den Frauen (57,8 Jahre) als auch bei den Männern (59,4 Jahre) deutlich unter den Alterswerten der Literatur. In vorliegender Studie wurden nur Patienten mit einem metastasierten Melanom eingeschlossen, weshalb die Altersangaben nur bedingt vergleichbar sind.

Innerhalb der Studienpopulation waren etwas mehr Männer als Frauen vertreten. Das entspricht auch den Angabe des Robert-Koch-Instituts, nach dem im Jahr 2016 mehr Männer als Frauen an einem malignen Melanom erkrankten (Robert-Koch-Institut 2016).

Die kutanen Melanome spiegelten mit 66,4% den häufigsten histologischen Subtyp der Studienpopulation wider. Zu den kutanen Melanomen zählen das SSM, das NM und die LMM. Diese drei Melanomtypen stellen nach Garbe (2005) ebenfalls die größte Subgruppe dar, gefolgt vom ALM mit 4 - 5% (Röcken et al. 2010). In der zugrunde liegenden Stichprobe war das ALM mit knapp 9% deutlich häufiger vertreten als in der Literatur. Das könnte daran liegen, dass ALM eine

schlechtere Prognose haben und häufiger metastasieren als andere Melanomentypen (Hein et al. 2001).

4.2 Diskussion der psychoonkologischen Belastung im Therapieverlauf

Mit Hilfe der ePOS gestützten Untersuchung konnte ein verhältnismäßig hoher Anteil an belasteten Patienten ermittelt werden. Alle verwendeten Screening Items waren dafür geeignet. Dabei konnte zum ersten Mal der Verlauf der psychoonkologischen Belastung und die Höhe des Distress zu unterschiedlichen Zeitpunkten während einer Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren dargestellt werden. Hierbei war die durchschnittliche Belastung der Patienten sowohl zu Beginn, d.h. vor Therapiestart, als auch nach 6 - 8 Wochen sehr hoch. In den Wochen danach sank der Distress im Mittel wieder ab. Die körperlichen Probleme zeigten einen deutlichen Peak zum Zeitpunkt T1. Hier besteht ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Nebenwirkungen, welche vor allem in den ersten Wochen nach Therapiestart auftraten. Im Folgenden sollen die psychische Belastung, gemessen mit dem HSI und dem DT, die einzelnen Problembereiche und der subjektive Behandlungsbedarf näher betrachtet werden.

4.2.1 Die psychische Belastung

Mehnert und Kollegen (2014) ermittelten eine Prävalenz psychischer Störungen von 31,8% bei allen Tumorentitäten. Darunter lagen Melanompatienten mit 39,0% an dritter Stelle der am stärksten belasteten Krebspatienten (Mehnert et al. 2014). Strittmatter (2004) deckte in seiner Studie mit insgesamt 390 Melanompatienten bei 45,5% einen erhöhten Betreuungsbedarf auf. Im Vergleich dazu wiesen in vorliegender Studie 36,3% der Patienten zum Zeitpunkt T0 laut HSI überschwellige Werte auf. Nach 6 - 8 Wochen stieg der Anteil an Patienten mit erhöhten Werten im HSI leicht auf 36,7% an. Nach diesem Peak sank der Anteil zum Zeitpunkt T2 auf 29,0% und folglich unter den Ausgangswert ab. Allerdings gibt es zu beachten, dass bei der Studienkohorte von Mehnert und Kollegen Patienten mit einem malignen Melanom unterrepräsentiert (1,6%) waren (Mehnert et al. 2014). Strittmatter nutzte in seiner Studie den Hornheider Fragebogen,

um den Betreuungsbedarf zu ermitteln und nicht das HSI wie in vorliegender Studie. Weiterhin legte Strittmatter den Betreuungsbedarf dimensionsbezogen fest und orientierte sich nicht am Gesamtscore (Strittmatter 2004). Die Daten sind somit nur bedingt vergleichbar.

Gemessen mit dem DT lagen 55,7% der Patienten zum Zeitpunkt T0 bei einem Wert ≥ 5 und wiesen somit erhöhten Distress auf. Zum Zeitpunkt T1 fiel der Anteil auf 54,1% leicht ab. Zum Zeitpunkt T2 lag der Anteil an Patienten mit überschwelligen Werten bei 40,2%. Loquai und Kollegen (2013) ermittelten bei ihrer Studie mit 520 Patienten einen Anteil von 47,0% mit überschwelligen Werten im DT (Loquai et al. 2013). Sie legten den Cut-off Wert ebenfalls bei ≥ 5 fest. Auch wenn bei Loquai und Kollegen zum größten Teil Patienten in niedrigeren Tumorstadien vertreten waren, werden die durchschnittlichen Distresswerte der zugrunde liegenden Studienpopulation bestätigt.

Trotz Abfalls des überschwellig belasteten Patientenanteils zum Zeitpunkt T2 sowohl im HSI als auch DT, bestanden bei 29,0% bzw. 40,2% weiterhin Werte oberhalb des Cut-offs, welche auf psychische Belastung und einen Betreuungsbedarf hinwiesen. Dies darf als Hinweis dafür gewertet werden, dass ein alleiniger Fokus auf der medikamentösen Therapie mit allen somatischen Komplikationen im Behandlungsverlauf nicht ausreicht, der Belastung der Patienten gerecht zu werden.

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist eingeschränkt, da für die Belastung von Melanompatienten im Verlauf einer Immuntherapie keine Daten existieren. Gerade deshalb sind vorliegende Ergebnisse von großer Bedeutung.

4.2.2 Vergleich der Patientengruppe mit und ohne angezeigten Distress

Beim Vergleich der Patientengruppen mit und ohne überschwellige Werte im DT ergab sich zum Zeitpunkt T0 lediglich das Geschlecht als signifikanter Einflussparameter. Es zeigte sich, dass weibliche Patienten mehr Distress aufwiesen als männliche Patienten.

In mehreren Studien konnte bisher ebenfalls gezeigt werden, dass Frauen stärker psychisch belastet sind als Männer (Blum et al. 2003; Carlson et al. 2004; Tang et al. 2015). Als Erklärung für die auffallend hohe Belastung von Patientinnen bezeichneten Johnson et al. (2010) unter anderem die Sorge der Frauen um Familie und Kinder. Auch sind Frauen während ihrer Erkrankung tendenziell stärker als Männer in alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt (Johnson et al. 2010).

Interessanterweise wurde kein weiterer Zusammenhang mit dem Distress Score zum Zeitpunkt T0 gefunden. Insbesondere bestand kein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Distresswert. Auch andere Melanom assoziierte Parameter wie der histologische Subtyp, die Tumorlokalisation oder die Therapieart hatten keinen signifikanten Einfluss.

Zum Zeitpunkt T1 wiesen weibliche Patienten weiterhin signifikant erhöhte Werte im DT auf. Auch Patienten mit einem höheren AJCC-Stadium (Stadium IV statt Stadium III) zeigten mehr Distress. Ebenfalls Patienten, welche eine kombinierte Immuntherapie erhielten und bei denen Nebenwirkungen auftraten, präsentierten vermehrt überschwellige Werte im DT. Eine Erklärung ist, dass Patienten im Stadium IV eher eine kombinierte Immuntherapie erhielten. Patienten im Stadium III bekamen dagegen häufiger eine PD1-AK Monotherapie. Bei Auswertung der Daten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Immuntherapie und dem Auftreten von Nebenwirkungen. So litten deutlich mehr Patienten unter Nebenwirkungen, welche eine kombinierte Immuntherapie erhielten. Dies wird sowohl in der Studie von Kieseritzky (2018) als auch in der von Wolchok (2014) bestätigt (Kieseritzky 2018; Wolchok 2014). Hier traten bei Patienten mit einer kombinierten Immuntherapie mehr Nebenwirkungen auf als bei Patienten mit einer Monotherapie + Placebo.

Zum Zeitpunkt T2 wurden Nebenwirkungen ebenfalls als Einflussfaktor für überschwellige Distresswerte ermittelt. Als zusätzlicher Einflussfaktor ist hier das Ergebnis des Stagings zu sehen. Patienten, bei denen sich ein Progress der Tumorerkrankung im Staging zeigte, wiesen vermehrt überschwellige Werte im DT auf.

Im Gegensatz dazu waren Patienten, bei denen sich ein Rückgang des Tumors oder der Metastasen zeigte bzw. sich die Situation nicht verschlechterte, deutlich weniger belastet.

4.2.3 Problembereiche

Zu allen drei Messzeitpunkten standen körperliche Probleme an oberster Stelle. Unter diesen litten mehr als die Hälfte der Patienten (54,3%) zum Zeitpunkt T0. Zum Zeitpunkt T1 stieg der Anteil auf 67,0% an und fiel zum Zeitpunkt T2 auf 63,9% ab. Fast alle Items dieses Problembereiches erreichten zum Zeitpunkt T1 ihren Höchstwert. Exemplarisch sind hier Schmerzen bei 40,4%, Übelkeit bei 22,9%, Durchfall bei 17,4% und trockene/juckende Haut bei 45,0% der Patienten zu nennen. In anderen Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass körperliche Einschränkungen sowohl bei Melanompatienten als auch bei Patienten mit anderen Tumorentitäten an erster Stelle stehen (Jacobsen et al. 2005; Loquai et al. 2013; VanHoose et al. 2015). Parreiras und Kollegen fanden 2016 in ihrer Studie mit über 306 Melanompatienten eine Schmerzprävalenz von 38,2% (Parreiras et al. 2016). Dieser Anteil entspricht dem der vorliegenden Untersuchung. Auch der Anteil von Patienten, welche Übelkeit, Durchfälle und Probleme mit der Haut angaben, stimmt mit den Ergebnissen in der Literatur überein (Wolchok et al. 2017).

Die oben erwähnten körperlichen Symptome wie Durchfälle, Schmerzen und Irritationen der Haut stellen typische Nebenwirkungen der Checkpointinhibitoren dar. Bei vorliegendem Patientenkollektiv traten Nebenwirkungen im Schnitt nach 30 bzw. 39 Tagen auf (kombinierte Immuntherapie vs. PD1-AK Monotherapie) und lagen somit vor dem Befragungszeitpunkt T1, welcher nach durchschnittlich 50 Tagen stattfand. Das erklärt den Peak der körperlichen Probleme zum Zeitpunkt T1.

Das Item „Erschöpfung“ stieg von 40,7% (T0) auf 64,5% (T2) kontinuierlich an und steht damit an erster Stelle der körperlichen Probleme im Verlauf der Immuntherapie. Das spiegelte sich auch in der Analyse der dokumentierten Nebenwirkungen wider (vgl. Kapitel 3.2.2.5).

Sowohl bei der kombinierten Immuntherapie als auch bei der PD1-AK Monotherapie wurde „Fatigue“ als häufigste Nebenwirkung dokumentiert. Bei einem Vergleich mit der internationalen Literatur zeigt sich, dass Fatigue auch in anderen Ländern, unabhängig von der Krebsart, an erster Stelle der körperlichen Belastungen steht (Koorstra et al. 2014; Oh/Seo 2011). Fatigue ist eine häufig unterschätzte und daher unbehandelte Nebenwirkung (Mitchell et al. 2014). Tibubos und Kollegen kamen in ihrer 2019 veröffentlichten Studie zu dem Fazit, dass Fatigue ernst genommen werden muss, da es mit vermehrter Lebensqualitätseinschränkung und erhöhtem Leidensdruck der Patienten einhergeht (Tibubos et al. 2019).

An zweiter Stelle der Problembereiche standen emotionale Schwierigkeiten. Diese traten zum Zeitpunkt T0 bei 35,9% der befragten Patienten auf. Zum Zeitpunkt T1 fielen sie auf 27,0% ab, um zum Zeitpunkt T2 auf 29,2% leicht anzusteigen. Es fällt auf, dass sich der Verlauf der emotionalen Belastungen diskordant zu den körperlichen Problemen verhält. Vor allem die Items „Ängste“ und „Depressionen“ fielen zum Zeitpunkt T1 ab und stiegen zum Zeitpunkt T2 wieder leicht an. Ein Erklärungsansatz wäre, dass die Patienten sich stärker auf die körperlichen Einschränkungen konzentrierten und die emotionalen Probleme dadurch in den Hintergrund rückten. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass Patienten das Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem guten Ansprechen der Therapie verbanden und in gewissem Maße gleichsetzten.

Dem entgegen steht das Item „Sorgen“. Im Verlauf der Befragung stieg der Anteil an Patienten, welche über Sorgen berichteten, kontinuierlich an (T0: 51,3%; T1: 56,9%; T2: 62,6%). Das könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten sich Gedanken über den weiteren Verlauf und den Erfolg der Therapie machten. Es bleibt bei den Patienten immer eine Ungewissheit über ihre Zukunft, da metastasierte Melanome nicht heilbar sind (McLoone et al. 2012).

Vergleichsweise wurde erneut die Studie von Loquai et al. herangezogen. Bei dieser stehen emotionale Probleme ebenso an zweiter Stelle. Allerdings lag der Anteil der Patienten, die mindestens ein emotionales Problem angegeben haben, mit 52,0%, deutlich höher (Loquai et al. 2013).

Beim Vergleich der Items „Sorgen“ und „Ängste“ fanden sich Übereinstimmungen mit den Angaben von VanHoose und Kollegen (2015). Diese geben Ängste mit 47,6% und Sorgen mit 68,4% an (VanHoose et al. 2015). Passend zu hiesiger Studie zeigen Kasparian et al. (2009) in einer Metaanalyse, dass Ängste und Sorgen bei Patienten mit einem malignen Melanom einen höheren Stellenwert einnehmen als Depressionen.

An dritter Stelle standen praktische Probleme. Zu Beginn der Immuntherapie gaben 7,8% der Patienten mindestens ein praktisches Problem an. Im Verlauf waren es 4,6% und zum Zeitpunkt T2 5,5%. Hierbei stand das Item „Beförderung (Transport)“ an erster Stelle. Zu Beginn der Therapie gaben 16,8% diesen Punkt an. Zum Zeitpunkt T1 waren es 11,9% und zum Zeitpunkt T2 noch 10,3%. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass ambulante Patienten nach der Infusion der Immuntherapie nicht selbstständig Auto fahren dürfen. Bei Betrachtung der Entfernung vom Wohnort der Patienten zur Universitäts-Hautklinik in Tübingen ergab sich eine durchschnittliche Strecke von 64,1km. Zu Beginn der Immuntherapie ist allerdings zum Teil noch keine Kostenerstattung für Fahrten zur ambulanten Behandlung bewilligt. Die Patienten müssen sich somit um einen Fahrdienst kümmern oder Angehörige um Unterstützung bitten und sind zudem noch finanziell belastet.

Familiäre Probleme traten bei rund 1,0% der Patienten auf und spirituelle/religiöse Belange bei < 1,0%. Andere Untersuchungen bestätigen, dass diese beiden Problembereiche lediglich eine untergeordnete Rolle spielen (Jacobsen et al. 2005; VanHoose et al. 2015).

4.2.4 Der subjektive psychoonkologische Behandlungsbedarf

Im Gegensatz zu dem hohen Anteil an Patienten mit überschwelligen Werten im HSI und DT gaben nur 11,5% zu Beginn der Immuntherapie einen subjektiven Behandlungswunsch an. Dieser subjektive Bedarf sank im Verlauf noch weiter ab (T1: 8,3%; T2: 3,7%). Patienten mit einem subjektiven Behandlungsbedarf erzielten in den Belastungsscreenings höhere Werte. Es zeigten sich zum Zeitpunkt T0 und T1 signifikante, jedoch lediglich kleine bis mittlere Zusammenhänge

zu den Werten des DT und des HSI. Zum Zeitpunkt T2 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem subjektiven Bedarf und den Werten der eingesetzten Screening-Instrumente gefunden werden. In diesem Kontext wird deutlich, dass die Frage nach dem subjektiven Bedarf von enormer Bedeutung ist und als unabhängige Dimension im Screening betrachtet werden sollte. Mehnert und Kollegen stellten bereits 2006 die These auf, dass es eine diagnostische Lücke zwischen dem ermitteltem Betreuungsbedarf und dem subjektiven Wunsch nach Unterstützung gibt (Mehnert et al. 2006a). Auch in der aktuellen S3-Leitlinie („Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“) wird empfohlen, zusätzlich den „individuellen psychosozialen Unterstützungswunsch“ zu erfragen (Leitlinienprogramm Onkologie 2014). Zwaan et al. untersuchten in ihrer 2012 publizierte Studie bei 455 onkologischen Patienten den *„Zusammenhang zwischen psychoonkologischem Betreuungsbedarf, Wunsch nach Unterstützung und tatsächlicher Behandlung [...]“* (Zwaan et al. 2012). Von den insgesamt 455 untersuchten Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten wurden 76 aus der Hautklinik Erlangen rekrutiert. 31,6% der dermatologischen Patienten erzielten ein positives Screeningergebnis im HSI und 18,4% gaben einen subjektiven Betreuungswunsch an (Zwaan et al. 2012). Der von Zwaan und Kollegen ermittelte subjektive Bedarf liegt knapp sieben Prozentpunkte über dem der vorliegenden Arbeit. Dennoch zeigte sich auch in der zum Vergleich herangezogenen Studie der geringe Zusammenhang zwischen Betreuungsbedarf und -wunsch. Limitierend ist zu erwähnen, dass bei Zwaan und Kollegen weder die Tumorart noch der Zeitpunkt der Befragung erfasst wurde.

Mögliche Gründe dafür, dass Patienten trotz Belastung keinen Betreuungswunsch äußern, könnten eine unzureichende Kenntnis über die psychoonkologischen Angebote, Angst vor Stigmatisierung, mangelnde Krankheitsverarbeitung mit daraus resultierende Fehleinschätzung oder anderweitig erhaltene Unterstützung sein (Bachthaler 2015; Söllner et al. 1996).

4.2.5 Inanspruchnahme des psychoonkologischen Dienstes

Im Befragungszeitraum hatten insgesamt 15 Patienten (13,8%) Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes. Von diesen 15 Patienten äußerten sieben zuvor einen subjektiven Bedarf, weitere sechs Patienten wiesen überschwellige Werte im HSI oder DT auf und ein Patient gab in der Befragung weder subjektiven Bedarf an noch erzielte er Werte oberhalb des Cut-off. Unter den 15 Patienten, welche eine psychoonkologische Beratung in Anspruch nahmen, waren zwölf Frauen und drei Männer. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Zwaan et al. (2012), in der signifikant mehr Frauen als Männer Kontakt zum psychoonkologischen Dienst hatten. Diese deutliche Geschlechterdifferenz begründet sich wahrscheinlich durch die traditionelle Rollenverteilung. Es könnte für Männer nach wie vor ein Hindernis darstellen, Schwäche zu zeigen und um Hilfe zu bitten.

Allerdings bejahten fast so viele Männer wie Frauen (10 vs. 13) zum Zeitpunkt T2 die Frage: „Wenn Sie bisher keinen Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes hatten, denken Sie, dass ihnen rückblickend ein Gespräch geholfen hätte?“.

Basierend auf diesen Erkenntnissen, sollte sich nicht nur darauf verlassen werden, dass Patienten selbst eine psychoonkologische Unterstützung einfordern. Sie sollten vielmehr aktiv über Hilfsangebote informiert werden. Hierbei ist besonders darauf zu achten, etwaige Vorurteile gegenüber der „Psychoonkologie“ auszuräumen und auch Männer darin zu bestärken, externe Hilfe in Anspruch zu nehmen.

4.2.6 Lösungsvorschläge für eine höhere psychoonkologische Inanspruchnahme

Der erste Schritt könnte darin bestehen, den Patienten die nötigen Informationen über Hilfsangebote, mit Hilfe von Flyern oder Broschüren bereit zu stellen. Diese könnten z.B. im Wartebereich oder den Infusionsräumen ausliegen. In diesen Informationsmaterialien sollten die Unterstützungsangebote erklärt werden und Kontaktdaten zur Terminvereinbarung enthalten sein.

Ein weiterer Ansatz bestünde darin, Unterstützungsmöglichkeiten im ärztlichen oder pflegerischen Gespräch aktiv aufzuzeigen. Hierbei könnten die Patienten auch gleichzeitig Fragen stellen oder Bedenken äußern.

Eine weitere Möglichkeit bestünde in einem psychoonkologischen Visitedienst, z.B. direkt beim Patienten während der Infusion. Hier könnte eine erste Kontaktaufnahme zwischen dem Patienten und einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes stattfinden bzw. der aktuelle Bedarf an Unterstützung ermittelt werden. Durch diesen persönlichen Kontakt hätte der „psychoonkologische Dienst“ ein „Gesicht“ und die Patienten könnten ganz konkret sehen, wer sie begleiten würde.

Im klinischen Alltag, in dem die Ressourcen und die Zeit begrenzt sind, kann ein derartiger Visitedienst selten realisiert werden. In dieser Situation stellen kurze Fragebögen, wie sie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, eine gute Möglichkeit dar, die psychoonkologische Belastung der Patienten schnell zu erfassen.

Besteht der Wunsch des Patienten nach psychoonkologischer Unterstützung oder sind überschwellige Werte in den Fragebögen aufgefallen, wird dann ein zeitnahes Angebot erfolgen. Der psychoonkologische Dienst des Universitätsklinikum Tübingen bietet Tumorpatienten und Angehörigen während der Behandlung Beratung, Begleitung und Unterstützung an. Dies kann sowohl persönlich als auch im Rahmen von Telefonaten oder Videotelefonie erfolgen.

Noch während dieser Studiendurchführung, wurden im ambulanten Bereich der onkologischen Patientenversorgung des Uniklinikums Tübingen Strukturen geschaffen, die eine automatische (elektronische) Mitteilung an den psychoonkologischen Dienst beinhalten, sobald ein überschwelliges Ergebnis im Screening beim Patienten eingegeben wird. Da taggleich die psychoonkologischen Screeningbögen in die elektronische Akte eingegeben werden, ist eine zeitnahe Mitteilung sichergestellt. Die Patienten können bei der anschließenden Kontaktaufnahme direkt mit den Psychoonkologen die weiteren Schritte besprechen und z.B. auch eine heimatnahe psychoonkologische Begleitung planen.

Besonders im ambulanten Therapiesetting sollte drauf geachtet werden, dass den Patienten auch die Möglichkeit der wohnortnahen psychoonkologischen Behandlung angeboten wird. So kann z.B. auch nach Ende eines stationären Aufenthaltes die Begleitung über die psychosoziale Krebsberatungsstelle weiter organisiert werden.

Abschließend könnte es auch hilfreich sein, einen Erfahrungsaustausch über Selbsthilfegruppen zu ermöglichen. Dabei würden vielleicht auch positive Erfahrungsberichte männlicher Patienten die Hemmschwelle für andere Männer senken, ein solches Angebot in Anspruch zu nehmen.

Da ein Großteil der Patienten über Fatigue klagt, wäre es zudem denkbar, über Selbsthilfegruppen oder Sportvereine ein moderates Ausdauertraining anzubieten. Denkbar wären hier Schwimm-, Lauf- und Nordic Walking Gruppen oder auch gemeinsame Fahrradtouren. Beim gemeinsamen Sporttreiben wäre vielleicht sogar ein noch niederschwelligerer Austausch mit anderen Betroffenen möglich.

4.2.7 Prädiktoren für einen psychometrisch ermittelten Betreuungsbedarf (HSI)

Die Identifizierung von Prädiktoren hilft dem behandelnden Arzt, belastete Patienten möglichst frühzeitig zu erkennen und einer psychoonkologischen Behandlung zuzuführen. Als stärkster Prädiktor für einen ermittelten Betreuungsbedarf im HSI, kurz vor Start der Systemtherapie (T0) und in deren Verlauf, ergab sich die Variable „subjektiver Bedarf“. Bei Melanompatienten, die einen subjektiven Behandlungsbedarf angeben, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass diese ebenfalls einen psychometrisch ermittelten Bedarf, gemessen mit dem HSI, aufweisen.

Daher sollte sowohl zu Beginn der Therapie als auch im Verlauf, basierend auf dem subjektiven Empfinden des Patienten, eine psychoonkologische Behandlung initiiert werden. So können psychische Komorbiditäten, wie Angst oder Depression, frühzeitig behandelt werden und die Compliance sichergestellt werden. DiMatteo und Kollegen (2000) fanden heraus, dass Patienten mit einer komorbiden Depression eine dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen, die Behandlungsempfehlungen nicht zu befolgen bzw. Therapien abubrechen (DiMatteo et al. 2000). Als ein weiterer signifikanter Prädiktor sowohl zum Zeitpunkt T0 als auch im Verlauf der Therapie zeigte sich die Variable „Alter“. Je älter die Patienten zu Beginn der Therapie waren, desto wahrscheinlicher war ein psychometrisch ermittelter Betreuungsbedarf. Eine mögliche Erklärung ist, dass ältere Patienten schlechter mit solch einer neuen Situation umgehen können und unsicherer im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Behandlung sind. Weiterhin verfügen ältere Patienten über weniger körperliche Reserven, um auftretende Nebenwirkungen zu verkraften. Laut Söllner und Kollegen erhalten zudem ältere Patienten weniger Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung (Söllner et al. 1996).

In der Literatur liegen verschiedene Angaben über den Einfluss von Alter auf die psychische Belastung vor. Revicki und Kollegen (2012) untersuchten die Lebensqualität für inoperable Melanompatienten unter Ipilimumab Therapie (Revicki et al. 2012). Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Patienten über 65 Jahren mehr Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Gesundheit aufwiesen als Patienten unter 65 Jahren. Im Gegensatz dazu beschreiben Loquai und

Kollegen, dass jüngere Patienten höhere Distress Werte aufzeigen (Loquai et al. 2013). Auch Kasparian und Kollegen (2009) und Mayer et al. (2017) kamen in ihrer Untersuchung zu diesem Ergebnis (Kasparian et al. 2009; Mayer et al. 2017). In der Literatur war das Patientenkollektiv allerdings inhomogen (alle AJCC-Stadien waren vertreten) und die Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Erkrankung befragt. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem metastasierten Melanom eingeschlossen. Weiterhin waren die Befragungszeitpunkt in dieser Studie klar definiert.

Zum Zeitpunkt T0 erwies sich das weibliche Geschlecht als dritter Prädiktor für einen psychometrisch ermittelten Betreuungsbedarf.

Im Verlauf der Immuntherapie zeigte sich in der vorliegenden Studie das Auftreten von Nebenwirkungen als weiterer Prädiktor. Somit kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftreten, einen erhöhten psychoonkologischen Betreuungsbedarf aufweisen.

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

In dieser Studie konnte eine hohe Datenqualität erreicht werden, da sowohl standardisierte Screeninginstrumente verwendet als auch die klinischen Daten aus dem Krebsregister Malignes Melanom erhoben wurden. Die Konzeption der Datenerhebung als prospektive Longitudinalstudie stellte sich als gut geeignet heraus, um die Belastung der Patienten über einen definierten Zeitraum zu untersuchen. Durch den relativ kurzen Messabstand der Erhebungszeitpunkte konnten ein deutlicher Verlauf der psychoonkologischen Belastung aufgezeigt werden.

Das ePOS ist ein etabliertes Routine Screening, welches sich durch eine einfache Handhabung und eine kurze Befragungsdauer auszeichnet. Somit ließ sich die Befragung reibungslos in die Klinikroutine integrieren und wurde von den Patienten gut angenommen. Weiterhin konnte durch den persönlichen Kontakt zu den Patienten eine hohe Compliance gewährleistet werden.

Limitierend zu erwähnen ist, dass die Patienten im Wartezimmer der Ambulanz der Hautklinik in Tübingen befragt wurden. Dies könnte einen möglichen Einfluss auf das Distress Erleben der Patienten gehabt haben, weil die Patienten möglicherweise unmittelbar vor Inanspruchnahme des Arzttermines aufgeregt waren.

Die Auswertung der Daten von 113 Patienten ermöglichte einen guten Eindruck über die psychoonkologische Belastung metastasierter Melanompatienten im Verlauf einer Therapie mit Checkpointinhibitoren. Allerdings erscheint ein längerer Befragungszeitraum als sinnvoll, um die längerfristige Entwicklung der psychoonkologischen Belastung noch weiter und besser einschätzen zu können.

5 Zusammenfassung

Die Diagnose „malignes Melanom“ stellt für viele Betroffene einen tiefen Einschnitt in ihr Leben dar und kann zu zahlreichen Belastungsreaktionen führen. Diese reichen von Ängsten und Sorgen über eine Einschränkung der Lebensqualität bis hin zu manifestierten Depressionen. Wird das maligne Melanom früh erkannt und behandelt ist die Prognose sehr gut. Sobald sich die Tumorzellen allerdings auf Lymphknoten oder andere Organe ausgebreitet haben, sinkt die Überlebenschancen. Zielgerichtete Immuntherapien bieten hier neue Möglichkeiten der Behandlung. Leider bringen diese Immuntherapeutika eine hohe Inzidenz an Nebenwirkungen mit sich, welches für einige Patienten sehr belastend sein kann. Da diese hohe Belastung mit einer geringeren Compliance der Patienten in Bezug auf die Therapie und Nachsorge einhergehen kann, ist es besonders wichtig, den psychoonkologischen Betreuungsbedarf und -wunsch des Patienten zuverlässig zu bestimmen.

Ziel dieser Arbeit war es, die psychoonkologische Belastung von Patienten mit einem metastasierten Melanom während einer Immuntherapie zu untersuchen.

Es wurden von Dezember 2017 bis Februar 2019 insgesamt 113 Patienten der Universitäts-Hautklinik zu drei definierten Messzeitpunkten (T0: kurz vor Start der Immuntherapie; T1: 6 - 8 Wochen nach Start der Immuntherapie; T2: 12 - 14 Wochen nach Start der Immuntherapie) befragt. Hierfür wurde das im klinischen Alltag bereits implementierte elektronische psychoonkologische Screeningtool (ePOS) verwendet. Dies beinhaltet das Hornheider Screening-Instrument (HSI), das Distress Thermometer (DT) mit Problemliste und die Frage nach dem subjektiven Betreuungsbedarf. Zusätzlich wurden die Informationen aus dem Krebsregister malignes Melanom mit den erhobenen Daten zusammengeführt.

Abhängig vom Messinstrument zeigten zu Beginn der Immuntherapie 36,3 - 55,7% (HSI; DT) der Patienten überschwellige Distress-Werte an. Zum Zeitpunkt T1 waren es 36,7 - 54,1% (HSI; DT). Zum Zeitpunkt T2 fiel die durchschnittliche Belastung auf 29,0 - 40,2% (HSI; DT) ab.

Bei Betrachtung der einzelnen Problembereiche stehen körperliche Probleme an erster Stelle und erreichen zum Zeitpunkt T1 ihren Maximalwert.

Am häufigsten wurden hier Erschöpfung, Hautprobleme, Schlafstörungen und Schmerzen genannt. Emotionale Probleme stehen an zweiter Stelle der Problembereiche und sind zu Beginn der Immuntherapie am höchsten. Vor allem Sorgen und Ängste traten bei der Hälfte der befragten Patienten auf.

Es zeigte sich, dass Frauen zum Zeitpunkt T0 und T1 signifikant höhere Werte im Distress Thermometer aufwiesen. Zum Zeitpunkt T1 lagen Patienten im Stadium IV im Gegensatz zu den im Stadium III häufiger oberhalb des Cut-offs. Auch Patienten, welche eine kombinierte Immuntherapie erhielten, zeigten sich stärker belastet. Das Auftreten von Nebenwirkungen spielte sowohl zum Zeitpunkt T1 als auch T2 eine signifikante Rolle. Zum Zeitpunkt T2 hatte das Ergebnis des Stagings einen signifikanten Einfluss auf den Wert des Distress Thermometers.

Im Gegensatz zu dem psychometrisch ermittelten hohen Anteil an betreuungsbedürftigen Patienten, äußerten nur 11,5% einen subjektiven Bedarf zu Beginn der Immuntherapie. Insgesamt hatten 13,8% bis zum letzten Befragungszeitraum Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes.

Mit Hilfe einer binär-logistischen Regressionsanalyse konnten Vulnerabilitätsfaktoren für überschwellige Werte im HSI und einem damit angezeigten Betreuungsbedarf ermittelt werden. Zu Beginn der Immuntherapie waren dies der subjektiv geäußerte Bedarf, weibliches Geschlecht und ein höheres Patientenalter. Im Verlauf der Therapie zeigten folgende Variablen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen psychoonkologischen Behandlungsbedarf: der subjektive Bedarf, ein höheres Patientenalter und das Auftreten von Nebenwirkungen. Jedoch konnte mit diesen Faktoren nicht die gesamte Varianz aufgeklärt werden. Dies weist darauf hin, dass es noch weitere Faktoren geben muss, die Einfluss auf erhöhte Distress-Werte der Patienten haben.

Es werden daher noch weitere Studien mit einem längeren Untersuchungszeitraum und einer größeren Patientenzahl notwendig sein. Allerdings konnte mit dieser Arbeit ein wertvoller Beitrag geleistet und neue Erkenntnisse zu der psychischen Belastung von Patienten während einer Systemtherapie beigetragen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Altmeyer, Peter. Melanom akrolentiginöses, Altmeyers Enzyklopädie, 2016a.
2. Altmeyer, Peter. Melanom noduläres, Altmeyers Enzyklopädie, 2016b.
3. Altmeyer, Peter. Melanom superfiziell spreitendes, Altmeyers Enzyklopädie, 2016c.
4. Altmeyer, Peter. Sentinel Lymph Node Dissection, Altmeyers Enzyklopädie, 2017.
5. Altmeyer, Peter/Paech, Volker/Bacharach-Buhles, Martina (2011). Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin, Berlin.
6. Amin, Mahul B./Greene, Frederick L./Edge, Stephen B. (Hg.) (2017). AJCC cancer staging manual, Schweiz/Chicago, IL.
7. Armstrong, B. K./Kricger, A. (2001). The epidemiology of UV induced skin cancer, Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology (63), 8–18.
8. Ascierto, Paolo A. et al. (2012). The role of BRAF V600 mutation in melanoma, Journal of Translational Medicine (10), 85.
9. Bachthaler, Susanne (2015). Psychoonkologie – das Erstgespräch und die weitere Begleitung, Psychiatrische Praxis (42), 53–54.
10. Balch, C. M. et al. (2001). Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system, Journal of clinical oncology (19), 3622–3634.
11. Barth, A./Wanek, L. A./Morton, D. L. (1995). Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases, Journal of the American College of Surgeons (181), 193–201.
12. v. Bataille et al. (1996). Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study, British Journal of Cancer (73), 1605–1611.
13. Beutel, M. E. et al. (2009 Sep). Psycho-oncological aspects of malignant melanoma. A systematic review from 1990-2008, Germany.
14. Blum, Andreas et al. (2003). Psychosoziale Belastung und subjektives Erleben von Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge, Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie (53), 258–266.

15. Bortz, Jürgen/Weber, René (2005). Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Mit 242 Tabellen, Heidelberg.
16. Breslow, A. (1970). Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma, *Annals of surgery* (172), 902–908.
17. Bristol-Myers Squibb (2018). EU-Zulassung für Nivolumab, *hautnah dermatologie* (34), 71.
18. Brütting, Julia et al. (2018). Information-seeking and use of information resources among melanoma patients of German skin cancer centers, *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* (16), 1093–1101.
19. Carlson, L. E. et al. (2004). High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients, *British Journal of Cancer* (90), 2297–2304.
20. Carlson, Linda E./Bultz, Barry D. (2003). Cancer distress screening. Needs, models, and methods, *Journal of psychosomatic research* (55), 403–409.
21. Cashin, Richard P. et al. (2008). Advanced cutaneous malignant melanoma: a systematic review of economic and quality-of-life studies, United States.
22. Chapman, Paul B. et al. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation, *The New England journal of medicine* (364), 2507–2516.
23. Chen, Daniel S./Mellman, Ira (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle, *Immunity* (39), 1–10.
24. Clark, W. H. et al. (1969). The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin, *Cancer research* (29), 705–727.
25. Cohen, Jacob (1992). Statistical Power Analysis, *Current Directions in Psychological Science* (1), 98–101.
26. Cornish, D. et al. (2009). A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* (20 Suppl 6), vi51-8.
27. Corse, Emily/Allison, James P. (2012). Cutting edge: CTLA-4 on effector T cells inhibits in trans, *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) (189), 1123–1127.

28. Dalton, Susanne O. et al. (2009). Risk for hospitalization with depression after a cancer diagnosis: a nationwide, population-based study of cancer patients in Denmark from 1973 to 2003, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* (27), 1440–1445.
29. DGHO (2019). Trametinib, in Kombination mit Dabrafenib. Melanom: neues Anwendungsgebiet, adjuvante Therapie, Berlin.
30. DiMatteo, M. R./Lepper, H. S./Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence, *Archives of internal medicine* (160), 2101–2107.
31. DKFZ Heidelberg (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Online: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf (18.03.2020).
32. Dummer, R. et al. (2002). Melanozytäre Nävi und kutanes Melanom, *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*, DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2002.04451>
33. Dunn, Jeff et al. (2017). Systematic review of psychosocial outcomes for patients with advanced melanoma, *Psycho-Oncology* (26), 1722–1731.
34. Fahrmeir, Ludwig/Kneib, Thomas/Lang, Stefan (2009). *Regression. Modelle, Methoden und Anwendungen*, Berlin, Heidelberg.
35. Faries, Mark B. et al. (2013). Late Recurrence in Melanoma: Clinical Implications of Lost Dormancy, *Journal of the American College of Surgeons* (217), 27–34.
36. Fawzy, F. I. et al. (1993). Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later, *Archives of General Psychiatry* (50), 681–689.
37. Francken, Anne Brecht/Bastiaannet, Esther/Hoekstra, Harald J. (2005). Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma, *The Lancet Oncology* (6), 608–621.
38. Friedman, R. J./Rigel, D. S. (1985). The clinical features of malignant melanoma, *Dermatologic clinics* (3), 271–283.
39. Gandini, Sara et al. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors, *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* (41), 2040–2059.

40. Garbe, C. et al. (1994). Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society, *The Journal of investigative dermatology* (102), 695–699.
41. Garbe, Claus (2006). *Management des Melanoms*, Berlin, Heidelberg.
42. Garbe, Claus et al. (2008). Treatment of melanoma, *Deutsches Ärzteblatt international* (105), 845–851.
43. Garbe, Claus et al. (2012). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012, *European Journal of Cancer* (48), 2375–2390.
44. Garbe, Claus et al. (2016). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016, *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) (63), 201–217.
45. Garbe, Claus/Schadendorf, Dirk (2003). Malignes Melanom – neue Daten und Konzepte zur Nachsorge, *Deutsches Ärzteblatt* (100), 1804–1808.
46. Gedye, Craig et al. (2014). New treatments for metastatic melanoma, *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* (186), 754–760.
47. Gloster, Hugh M./Neal, Kenneth (2006). Skin cancer in skin of color, *Journal of the American Academy of Dermatology* (55), 741-60; quiz 761-4.
48. Gutzmer, R. (2014). Malignes Melanom. Durchbruch in der Therapie, *Deutsches Ärzteblatt* 45/2014.
49. Hagedoorn, Mariët et al. (2008). Distress in couples coping with cancer: a meta-analysis and critical review of role and gender effects, *Psychological bulletin* (134), 1–30.
50. Han, Win T. et al. (2005). Breast cancer and problems with medical interactions: relationships with traumatic stress, emotional self-efficacy, and social support, *Psycho-oncology* (14), 318–330.
51. Haußmann, Annette et al. (2017). Religiöse/spirituelle Bedürfnisse und psychosoziale Belastung von Patienten mit malignem Melanom, *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* (67), 413–419.
52. Hein, Rüdiger/Ring, Johannes/Gauger, Anke (2001). Das akrolentiginöse Melanom, *Dtsch Arztebl* 2001/98(3): A-111 / B-96 / C-96.

53. Herschbach, P./Weis, J. (2010). Screeningverfahren in der Psychoonkologie. Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. Eine Empfehlung der PSO für die psychoonkologische Behandlungspraxis, Berlin.
54. Holland, Jimmie/Watson, Maggie/Dunn, Jeff (2011). The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care, *Psycho-oncology* (20), 677–680.
55. Holland, Jimmie C. (2002). History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers, *Psychosomatic medicine* (64), 206–221.
56. Inamdar, Gajanan S./Madhunapantula, SubbaRao V./Robertson, Gavin P. (2010). Targeting the MAPK pathway in melanoma: why some approaches succeed and other fail, *Biochemical pharmacology* (80), 624–637.
57. Jacobsen, Paul B. et al. (2005). Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients, *Cancer* (103), 1494–1502.
58. Johnson, Rhonda L./Gold, Michael A./Wyche, Karen F. (2010). Distress in women with gynecologic cancer, *Psycho-oncology* (19), 665–668.
59. Kasparian, Nadine A./McLoone, Jordana K./Butow, Phyllis N. (2009). Psychological Responses and Coping Strategies Among Patients With Malignant Melanoma: A Systematic Review of the Literature, *Archives of Dermatology* (145), 1415–1427.
60. Kiecker, Felix/Zimmer, Lisa (2018). Aktuelle Therapie des metastasierten Melanoms. Gültigkeitsdauer: 08.08.2018 - 08.08.2019.
61. Kieseritzky, Kathrin von (2018). Kombinierte Immuntherapie beim Melanom: Langzeitüberleben möglich, *Im Focus Onkologie* (21), 57.
62. Knispel, Sarah et al. (2018). Malignes Melanom: Optionen für Patienten im fortgeschrittenen Stadium, *Deutsches Ärzteblatt Online*, DOI: 10.3238/PersDerma.2018.05.21.01.
63. Koornstra, Rutger H.T. et al. (2014). Management of fatigue in patients with cancer – A practical overview, *Cancer treatment reviews* (40), 791–799.
64. Kretschmer, Christian (2018). Neueinführung Braftovi bei nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.
65. Lam, W. W. T. et al. (2013). The evolution of psychological distress trajectories in women diagnosed with advanced breast cancer: a longitudinal study, *Psycho-oncology* (22), 2831–2839.

66. Lee, Ann Y. et al. (2017). Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients, *Annals of Surgical Oncology* (24), 939–946.
67. Leitlinienprogramm Onkologie (2014). S3-Leitlinie Psychoonkologie bei erwachsenen Krebspatienten. Langversion 1.1 2014. AWMF Registernummer: 032/051OL, Online: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (02.12.2018).
68. Leitlinienprogramm Onkologie (2018). S3-Leitlinie Melanom. Langversion 3.1 Juli 2018. AWMF Registernummer: 032/024OL, Online: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (01.12.2018).
69. Loquai, Carmen et al. (2013). Screening for distress in routine oncological care-a survey in 520 melanoma patients, *PloS one* (8), e66800, DOI: 10.1371/journal.pone.0066800.
70. Mackiewicz, Jacek/Mackiewicz, Andrzej (2018). BRAF and MEK inhibitors in the era of immunotherapy in melanoma patients, *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* (22), 68–72.
71. Mayer, Simone et al. (2017). The need for psycho-oncological support for melanoma patients: Central role of patients' self-evaluation, *Medicine* (96), DOI: 10.1097/MD.0000000000007987.
72. McArthur, Grant A. et al. (2014). Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study, *The Lancet Oncology* (15), 323–332.
73. McLoone, Jordana et al. (2012). When the risks are high: psychological adjustment among melanoma survivors at high risk of developing new primary disease, *Qualitative health research* (22), 1102–1113.
74. Mehnert, A. et al. (2018). One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress, *Psycho-oncology* (27), 75–82.
75. Mehnert, A./Lehmann, C./Koch, U. (2006a). Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie, *Der Onkologe* (12).
76. Mehnert, Anja et al. (2006b). Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers, *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* (54), 213–223.

77. Mehnert, Anja et al. (2014). Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* (32), 3540–3546.
78. Meiss, Frank et al. (2018). Psycho-oncological care of melanoma patients in certified skin cancer centers, *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* (16), 576–582.
79. Michielin, Olivier/Hoeller, Christoph (2015). Gaining momentum: New options and opportunities for the treatment of advanced melanoma, *Cancer treatment reviews* (41), 660–670.
80. Mitchell, Sandra A. et al. (2014). Putting Evidence Into Practice: An Update of Evidence-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue During and Following Treatment, *Clinical Journal of Oncology Nursing* (18), 38–58.
81. Moehrle, M. et al. (2006). Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma, *The British journal of dermatology* (154), 453–459.
82. Moll, Ingrid (Hg.) (2016). *Dermatologie*, Stuttgart.
83. MSD Sharp & Dohme GmbH (2019). *Keytruda. (Pembrolizumab)*.
84. Nachbar, F. et al. (1994). The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions, *Journal of the American Academy of Dermatology* (30), 551–559.
85. NCCN (2017). *Guidelines for Patients. Distress, 8–11*, Online: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/distress/files/assets/common/downloads/files/distress.pdf>. (11.06.2019)
86. Nolte, Sandra et al. (2016). Comparison of patient-reported need of psychoncologic support and the doctor's perspective: how do they relate to disease severity in melanoma patients?, *Psycho-Oncology* (25), 1271–1277.
87. Oh, Hyun Soo/Seo, Wha Sook (2011). Systematic Review and Meta-Analysis of the Correlates of Cancer-Related Fatigue, *Worldviews on Evidence-Based Nursing* (8), 191–201.

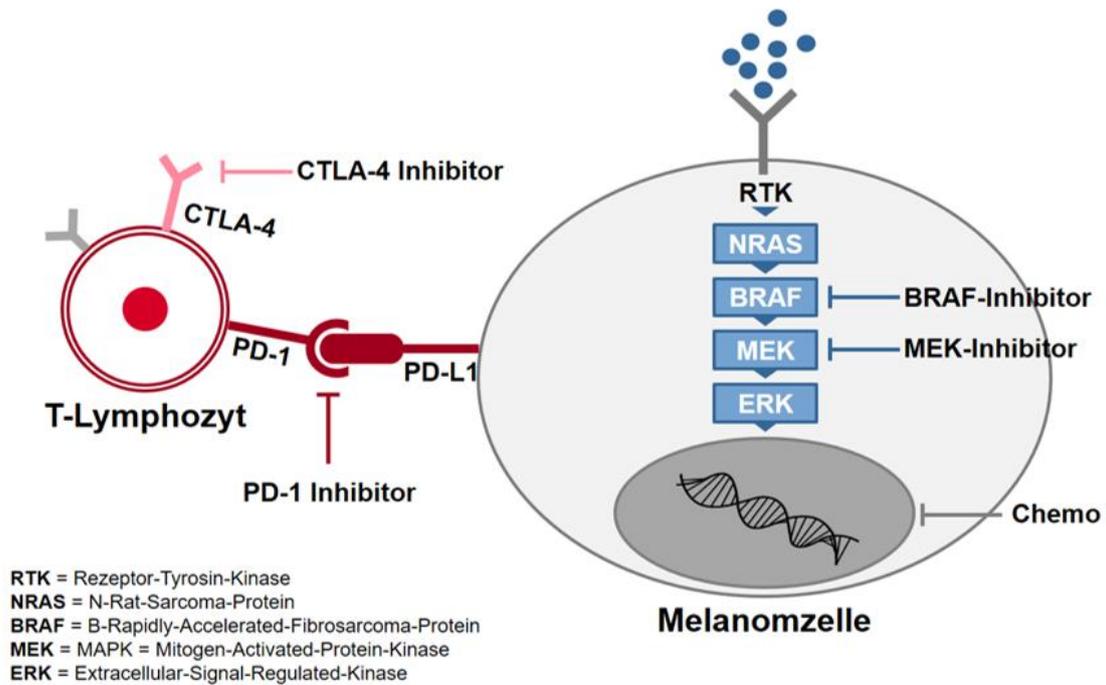
88. Oncotrends (2016). Europäische Kommission erteilt Zulassung für Opdivo® (Nivolumab) in Kombination mit Yervoy® (Ipilimumab) zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms - Oncotrends, Online: <https://www.oncotrends.de/europaeische-kommission-erteilt-zulassung-fuer-opdivo-nivolumab-in-kombination-mit-yervoy-ipilimumab-zur-behandlung-des-fortgeschrittenen-nicht-resezierbaren-oder-metastasierten-mela-425066/> (15.01.2020).
89. Parreiras, Fernanda Cardoso et al. (2016). Prevalence of pain among melanoma patients, *Revista Dor* (17), DOI: 10.5935/1806-0013.20160010.
90. Revicki, Dennis A. et al. (2012). Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment, *Health and Quality of Life Outcomes* (10), 1–8.
91. Robert-Koch-Institut (Hg.) (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Berlin.
92. Robert-Koch-Institut (Hg.) (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014, Berlin.
93. Röcken, Martin et al. (2010). Taschenatlas Dermatologie, Stuttgart.
94. Romano, Emanuela et al. (2010). Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* (28), 3042–3047.
95. Rote Liste Service GmbH (02/2019). Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Yervoy 5mg/ml.
96. Roth, A. J. et al. (1998). Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study, *Cancer* (82), 1904–1908.
97. Rumpold, G. et al. (2001). Die Validität des Hornheider Fragebogens zur psychosozialen Unterstützung bei Tumorpatienten, *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* (51), 25–33.
98. Singer, S./Das-Munshi, J./Brähler, E. (2010). Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care—a meta-analysis, *Annals of Oncology* (21), 925–930.
99. Söllner, Wolfgang et al. (1996). Krankheitsprognose, psychosoziale Belastung und Einstellung von Melanompatienten zu unterstützenden psychotherapeutischen Maßnahmen, *Der Hautarzt* (47), 200–205.
100. Sterry, Wolfram (Hg.) (2018). Kurzlehrbuch Dermatologie, Stuttgart/New York.

101. Strittmatter, G. (Hg.) (2000). Entwicklung und klinischer Einsatz von Screening-Instrumenten zur Identifikation betreuungsbedürftiger Tumorpatienten, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
102. Strittmatter, G. (2004). Psychosoziale Betreuung von Patienten mit Hauttumoren in Zeiten der Diagnosis Related Groups (DRG), *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* (55), 735–745.
103. Tang, Melissa H./Castle, David J./Choong, Peter F. M. (2015). Identifying the prevalence, trajectory, and determinants of psychological distress in extremity sarcoma, *Sarcoma* (2015), 745163, DOI: 10.1155/2015/745163.
104. Tibubos, Ana Nanette et al. (2019). Fatigue in survivors of malignant melanoma and its determinants: a register-based cohort study, *Supportive Care in Cancer* (27), 2809–2818.
105. van den Beuken-van Everdingen, Marieke H.J. et al. (2016). Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Pain and Symptom Management* (51), 1070-1090.
106. VanHoose, Lisa et al. (2015). An analysis of the distress thermometer problem list and distress in patients with cancer, *Supportive Care in Cancer* (23), 1225–1232.
107. Vecchiato, Antonella et al. (2016). Long-term Survival of Patients With Invasive Ultra-thin Cutaneous Melanoma: A Single-center Retrospective Analysis, *Medicine* (95), DOI: 10.1097/MD.0000000000002452.
108. Vehling, Sigrun et al. (2012). Prävalenz affektiver und Angststörungen bei Krebs: Systematischer Literaturreview und Metaanalyse, *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* (62), 249–258.
109. Vodermaier, Andrea/Linden, Wolfgang/Siu, Christopher (2009). Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments, United States.
110. Weis, J. et al. (2007). Psychoonkologie. Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin, *Der Onkologe* (13), 185–194.
111. Williams, Loretta A. et al. (2016). Patient and health care provider perceptions of cancer-related fatigue and pain, *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (24), 4357–4363.

112. Wolchok, J. D. (2014). Malignes Melanom – Kombinierte Immuntherapie ist viel versprechend, *TumorDiagnostik & Therapie* (35), 10, DOI: 10.1055/s-0033-1346964.
113. Wolchok, Jedd D. et al. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma, *The New England journal of medicine* (377), 1345–1356.
114. Zwaan, Martina de et al. (2012). Der Zusammenhang zwischen psychologischen Betreuungsbedarf, Wunsch nach Unterstützung und tatsächlicher Behandlung bei Krebspatientinnen und -patienten, *neuropsychiatrie* (26), 152–158.

7 Anhang

Wirkansätze moderner Melanomtherapien



Hornheider Screening-Instrument (HSI)

Interviewfragen

1. Wie fühlten Sie sich körperlich in den letzten drei Tagen?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2
2. Wie fühlten Sie sich seelisch in den letzten drei Tagen?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2
3. Gibt es etwas, was Sie unabhängig von der jetzigen Krankheit stark belastet?	ja 2	nein 0	
4. Haben Sie jemanden, mit dem Sie über Ihre Sorgen und Ängste sprechen können?	ja 0	nein 2	
5. Ist jemand in Ihrer Familie durch den Krankenhausaufenthalt besonders belastet?	ja 2	nein 0	
6. Können Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?	ja 0	nein 2	
7. Wie gut fühlen Sie sich über Krankheit und Behandlung informiert?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2

Summe:	0	1	2	3	4	5	6	7
		8	9	10	11	12	13	14

Interviewer

Name des Patienten:

Station:

Diagnose:

Gespräch geführt am:

von:

Auswertung (durch Eingabe der Zahlenwerte in die Excel-Datei)

Patient(in) betreuungsbedürftig:

ja

nein

Interventionen

Datum

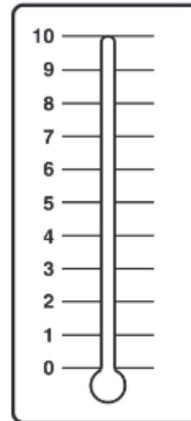
Intervention

Mitarbeiter/in

Distress Thermometer (DT) mit Problemliste

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreisen Sie am Thermometer! rechts! die Zahl ein (0 - 10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.



Extrem belastet

Gar nicht belastet

ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA NEIN

Praktische Probleme

- Wohnsituation
- Versicherung
- Arbeit/Schule
- Beförderung (Transport)
- Kinderbetreuung
- Finanzielle Sorgen
- Betreuung/Pflege Angehöriger

Familiäre Probleme

- Im Umgang mit dem Partner
- Im Umgang mit den Kindern

Emotionale Probleme

- Sorgen
- Ängste
- Traurigkeit
- Depression
- Nervosität
- Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten

Spirituelle/religiöse Belange

- In Bezug auf Gott
- Verlust des Glaubens

JA NEIN

Körperliche Probleme

- Schmerzen
- Übelkeit
- Erschöpfung
- Schlaf
- Bewegung/Mobilität
- Waschen, Ankleiden
- Äußeres Erscheinungsbild
- Atmung
- Entzündungen im Mundbereich
- Essen/Ernährung
- Verdauungsstörungen
- Verstopfung
- Durchfall
- Veränderungen beim Wasser lassen
- Fieber
- Trockene/juckende Haut
- Trockene/verstopfte Nase
- Kribbeln in Händen/Füßen
- Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
- Hitzewallungen/Schweißausbrüche
- Schwindel
- Gedächtnis/Konzentration
- Sexuelle Probleme

Selbstkonzipierter Fragebogen zum Zeitpunkt T1

Patientencode:

Universitätsklinikum Tübingen

Universitäts-Hautklinik

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Röcken

Dr. A. Forschner

Tübingen 07071/
29-83751 Vermittlung/Pforte
29-83768 Sekretariat
29-84599 Melanomsprechstunde
29-4599 Fax

andrea.forschner@med.uni-tuebingen.de

Erster Verlaufsfragebogen der psychoonkologischen Längsschnittstudie für Patienten mit Systemtherapie bei metastasiertem Melanom

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank nochmals für Ihre Einwilligung zur Teilnahme an unserer Studie. Seit Therapiestart sind nun einige Wochen vergangen und Sie erhalten wie besprochen den ersten Verlaufsfragebogen.

Wir bitten Sie die nachfolgenden Fragen vollständig zu beantworten und im Anschluss das beiliegende, Ihnen bereits bekannte Distress- Thermometer auszufüllen.

Heutiges Datum (bitte eintragen): _____

1. Hatten Sie seit Beginn der aktuellen Systemtherapie einen persönlichen Kontakt zu:
 - einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes hier am Klinikum?
 - einem niedergelassenen Psychoonkologen/Psychotherapeuten?
 - sonstige Beratung/Unterstützung: _____
2. Konnte bisher die aktuelle Systemtherapie wie geplant bei Ihnen durchgeführt werden?
 - Ja
 - Nein*

*Falls „Nein“, was war der Grund für die Unterbrechung der Therapie?

 - Nebenwirkungen
 - Fehlendes Ansprechen der Therapie
 - Andere Gründe: _____

3. Sind bei Ihnen therapiebedingte Nebenwirkungen aufgetreten?

- Ja**
- Nein

**Falls „Ja“: wie stark beeinträchtigen Sie diese Nebenwirkungen aktuell (in der letzten Woche einschließlich heute)?

- Eher wenig
- mittel
- eher stark

Wir bedanken uns recht herzlich für die Beantwortung der Fragen und wünschen Ihnen einen erfolgreichen Therapieverlauf und alles Gute!
(Bitte schicken Sie die Unterlagen im beiliegenden Umschlag an uns zurück)

Lisa Wolf
Doktorandin

Dr. A. Forscher,
Hautärztin, Psychoonkologin
Leitung der Melanomambulanz

Dr. Norbert Schäffeler
Psychologe

Selbstkonzipierter Fragebogen zum Zeitpunkt T2

Patientencode:

Universitätsklinikum Tübingen

Universitäts-Hautklinik

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Röcken

Dr. A. Forschner

Tübingen 07071/
29-83751 Vermittlung/Pforte
29-83768 Sekretariat
29-84599 Melanomsprechstunde
29-4599 Fax

andrea.forschner@med.uni-tuebingen.de

Zweiter Verlaufsfragebogen der psychoonkologischen Längsschnittstudie für Patienten mit Systemtherapie bei metastasiertem Melanom

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank nochmals für Ihre Einwilligung zur Teilnahme an unserer Studie. Seit Therapiestart sind nun einige Wochen vergangen und Sie erhalten wie besprochen den zweiten Verlaufsfragebogen.

Wir bitten Sie die nachfolgenden Fragen vollständig zu beantworten und im Anschluss das beiliegende, Ihnen bereits bekannte Distress- Thermometer auszufüllen.

Heutiges Datum (bitte eintragen): _____

1. Hatten Sie seit Beginn der aktuellen Systemtherapie einen persönlichen Kontakt zu:
 - einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes hier am Klinikum?
 - einem niedergelassenen Psychoonkologen/Psychotherapeuten?
 - sonstige Beratung/Unterstützung: _____
2. Konnte in den letzten 6 Wochen die aktuelle Systemtherapie wie geplant bei Ihnen durchgeführt werden?
 - Ja
 - Nein*

*Falls „Nein“, was war der Grund für die Unterbrechung der Therapie?

 - Nebenwirkungen
 - Fehlendes Ansprechen der Therapie
 - Andere Gründe: _____

3. Sind bei Ihnen in den letzten 6 Wochen therapiebedingte Nebenwirkungen aufgetreten?

- Ja**
- Nein

**Falls „Ja“: wie stark beeinträchtigen Sie diese Nebenwirkungen aktuell (in der letzten Woche einschließlich heute)?

- Eher wenig
- mittel
- eher stark

4. Sollten Sie **keinen** Kontakt zu einem Mitarbeiter des psychoonkologischen Dienstes/Psychologen/Psychotherapeuten gehabt haben: Würden Sie rückblickend sagen, dass Ihnen ein Termin bzw. Gespräch geholfen hätte?

- Ja
- Nein

Wir bedanken uns recht herzlich für die Beantwortung der Fragen und wünschen Ihnen einen erfolgreichen Therapieverlauf und alles Gute!
(Bitte schicken Sie die Unterlagen im beiliegenden Umschlag an uns zurück)

Lisa Wolf
Doktorandin

Dr. A. Forschner,
Hautärztin, Psychoonkologin
Leitung der Melanomambulanz

Dr. Norbert Schäffeler
Psychologe

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen, Abteilung für Dermato-Onkologie, unter der Betreuung von Professor Dr. med. Claus Garbe durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Andrea Forschner, Funktionsoberärztin der Melanomambulanz und Herrn Dipl.-Päd. Dipl.-Psych. Norbert Schäffeler, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen.

Sämtliche Erhebungen und Patientenbefragungen wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen erfolgten eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 17.08.2020

9 Danksagung

Herzlichen Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Claus Garbe für die wertvollen Ratschläge und die fachliche Unterstützung.

Vielen Dank an Frau Dr. med. Andrea Forschner für die hervorragende Betreuung und Beantwortung aller meiner Fragen und Probleme in allen Phasen dieser Arbeit.

Dr. Norbert Schäffeler danke ich für die Überlassung der Daten aus dem ePOS und den wissenschaftlichen Austausch hinsichtlich psychoonkologischer Aspekte.

Großen Dank auch an das Team der Melanomnachsorge und Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik Tübingen für die vielen aufmunternden Worte.

Ich möchte mich auch herzlich bei den Patienten bedanken, welche trotz der enormen Belastungssituation an meiner Studie teilgenommen haben.

Der größte Dank aber gilt meiner Familie und meinem Freund, die immer hinter mir stehen.