

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
der Ludwig-Maximilians-Universität München-  
Großhadern**

Direktor: Professor Dr. med. Wolfgang Hiddemann

**Gesundheits-assoziierte Lebensqualität von Patienten  
im Frühstadium einer chronisch lymphatischen  
Leukämie vom B-Zelltyp**

Vergleich der Lebensqualität bei behandelten versus unbehandelten  
Patienten

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Alexandra Brück  
aus  
München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Hallek

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. O. Pogarell

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. B. Eichhorst

Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2009

*Meinen Eltern*

### **Ehrenwörtliche Versicherung**

Hiermit bestätige ich, dass ich diese Dissertation selbstständig angefertigt habe und mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft und Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Passau, den 12.02.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 <i>Lebensqualität .....</i>	<i>7</i>
1.2 <i>Chronische lymphatische Leukämie .....</i>	<i>11</i>
1.3 <i>Chronische lymphatische Leukämie und Lebensqualität .....</i>	<i>21</i>
<b>2. Ziele der Arbeit .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Patienten und Methoden .....</b>	<b>24</b>
3.1 <i>Vorstellung der CLLI-Studie.....</i>	<i>24</i>
3.2 <i>Messungen der Lebensqualität in der CLLI-Studie.....</i>	<i>32</i>
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>36</b>
4.1 <i>Beschreibung des Patientenkollektivs und Compliance der Patienten .....</i>	<i>36</i>
4.2 <i>Die Evaluation der Funktionsskalen.....</i>	<i>40</i>
4.3 <i>Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität (QL).....</i>	<i>60</i>
4.4 <i>Die Symptomskalen.....</i>	<i>64</i>
4.5 <i>Einzelne Symptome .....</i>	<i>71</i>
4.6 <i>Gesunde Vergleichspopulation.....</i>	<i>81</i>
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>92</b>
5.1 <i>Lebensqualitätserfassung .....</i>	<i>94</i>
5.2 <i>Hochrisikopatienten versus Niedrigrisikopatienten.....</i>	<i>95</i>
5.3 <i>Vergleich behandelte versus beobachtete Hochrisikopatienten .....</i>	<i>96</i>
5.4 <i>Vergleich Responder versus Non-Responder .....</i>	<i>97</i>

5.5	<i>Vergleich männliche versus weibliche Patienten</i> .....	97
5.6	<i>Vergleichspopulation versus CLL-Gesamtkollektiv</i> .....	98
5.7	<i>Zusammenschau und Ausblick</i> .....	100
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>101</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>102</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>103</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>113</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Lebensqualität

### 1.1.1 Definition

„Never try to define Quality of Life“ (mündl. Mitteilung an H. Troidl, 1988) sagte der Philosoph Karl Popper. Um aber Lebensqualität erfassen zu können, ist eine Definition dieser notwendig. Hofstätter z. B. hat dazu 1986 die Zufriedenheitsformel entwickelt.

$$\frac{\text{Bewertung dessen, was einer hat}}{\text{Erwartung}} = \text{Zufriedenheit}$$

Abb. 1: Zufriedenheitsformel nach Hofstätter, 1986

Dabei ist die Bewertung der Lebensqualität grundsätzlich davon abhängig, ob eine Person krank oder gesund ist. Die einzelnen Aspekte werden individuell ganz unterschiedlich bewertet [Küchler 2000; Waldron 1999].

In diesem Zusammenhang wird häufig die WHO-Definition von Gesundheit angeführt. Diese umfasst drei große Bereiche, das physische, das psychische und das soziale Wohlbefinden. Jeder dieser Bereiche hat für die Erfassung von Lebensqualität eine große Bedeutung, da man davon ausgehen kann, dass sie eine wesentliche Voraussetzung für eine gute Lebensqualität darstellen. Allerdings kann Lebensqualität auch losgelöst von diesen Begriffen empfunden werden, sonst wäre sie nur für wenige, und insbesondere für Krebspatienten gar nicht zu erreichen. Wohlbefinden kann auch als Zufriedenheit unter den gegebenen Umständen dargestellt werden. So ist für manchen das seelische Wohlbefinden allein darauf begründet, dass er noch lebt. Neben diesen Hauptfaktoren sollte noch genügend Raum bleiben für andere Dimensionen und Aspekte, wie z. B. Spiritualität, Sexualität und Körpererfahrung, wobei hier kulturelle Unterschiede beachtet werden müssen, um Missverständnisse bei der Interpretation von Ergebnissen und im Vergleich verschiedener Personengruppen zu vermeiden [Aulbert 1990; Flechtner 2001].

Seit den 70er Jahren hat die Erfassung der Lebensqualität in der medizinischen Wissenschaft eine immer größere Bedeutung. In dieser Zeit haben sich bei der Behandlung von Tumorpatienten durch die Entwicklung neuer, sowie die Verbesserung bereits vorhandener Therapiemethoden wesentliche Veränderungen ergeben. Dabei wurde die Heilung einiger Erkrankungen, beziehungsweise bei einigen unheilbaren Tumorarten zumindest eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht [Krischke 1996].

Durch die immer intensiveren Therapieoptionen nahmen aber auch die Nebenwirkungen deutlich zu, so dass vor allem der Nutzen der Chemotherapie, aber auch der Strahlentherapie und der chirurgischen Therapie kritisch hinterfragt werden musste. Besonders in palliativen Therapiesituationen stellte sich die Frage, ob diese intensiven Therapiemaßnahmen dem Patienten nicht mehr schaden als nutzen. Dies führte dazu, dass die Effekte der Therapie und des Tumorleidens auf die Lebensqualität des Patienten ein wesentlicher Bestandteil von wissenschaftlichen Untersuchungen wurden [Flechtner 2001].

Um die Ergebnisse dieser Untersuchungen zur Lebensqualität besser beurteilen zu können, wurden Studien durchgeführt, in denen die Lebensqualität randomisierter Bevölkerungsgruppen gemessen wurde, um Referenzdaten zu erhalten [Hjermstad 1998; Klee 1997; Michelson 2000; Schwarz 2001].

### 1.1.2 *Lebensqualitätserfassung*

Bei der Erfassung der Lebensqualität muss unbedingt unterschieden werden zwischen der Einschätzung durch einen Beobachter und durch den Patienten selbst. Letzteres ist, soweit sich der Patient dazu in der Lage befindet, die Methode der Wahl, da man eine subjektive Bewertung erhalten möchte. Denn der oben genannte Ausdruck Wohl-, „Befinden“ deutet ja schon darauf hin, dass Lebensqualität ganz subjektiv empfunden wird und sich somit weitgehend einer objektiven Bewertung verschließt. Da der Begriff Lebensqualität sehr komplex ist, sind lediglich einzelne Aspekte objektivierbar, die sich vor allem auf den physischen Bereich der körperlichen Verfassung und der Funktions- und Leistungsfähigkeit beziehen.

Um Daten zur Lebensqualität zu erheben stehen zum einen das Interviewverfahren, zum anderen standardisierte Fragebögen zur Verfügung. Da die Interviews sehr zeitaufwendig sind und dafür speziell ausgebildetes Personal benötigt wird, können bei diesem Verfahren nur kleine Patientengruppen befragt werden. Deshalb wird meist den Fragebögen der Vorzug gegeben, die ein großes Patientenkollektiv unabhängig von zeitlichen und räumlichen Faktoren, erfassen können [Aulbert 1990]. Idealerweise geben die Patienten im Rahmen von Routine- oder Nachsorgeuntersuchungen auch Auskunft über ihre Lebensqualität, am besten im Rahmen digitaler Fragebögen, die dann direkt ausgewertet werden, um die Ergebnisse zusammen mit den Resultaten anderer Untersuchungen besprechen zu können [Wright 2003].

Bei Erkrankungen wie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), bei der vorwiegend ältere Patienten betroffen sind, ist es jedoch wichtig zu beachten, dass mögliche Fehlerquellen bei der Erhebung der Lebensqualität, sowohl bei den Patienten, als auch in der Gestaltung des Tests zu suchen sind. Dies beinhaltet eine nicht adäquate Berücksichtigung von Themen, die gerade ältere Menschen betreffen, sowie zu viele Fragen mit geringer Relevanz und zu lange und komplexe Tests verbunden mit möglicher visueller oder kognitiver Beeinträchtigung [Steer 2002].

Lebensqualitäts-Fragebögen sind Auflistungen von Fragen aus mehr als zwei Bereichen. Diese sind grob unterteilt in Fragen zur generellen Lebensqualität und krankheitsspezifische Fragen, die sich auf die Effekte von Krankheit und Therapie beziehen. Bei Lebensqualitäts-Fragebögen, die sich speziell an Krebspatienten richten, findet sich häufig neben einem Kernfragebogen eine Ergänzung, die auf die Krebsart, Therapie und Symptome eingeht [Hinotsu 2002].

Instrumente zur Lebensqualitätsuntersuchung müssen folgende Bedingungen erfüllen [Aulbert 1990]:

a) Die Tests müssen einfach durchzuführen sein.

Der Zeitaufwand, der sich für den Patienten beim Ausfüllen eines Fragebogens ergibt, sollte möglichst gering sein. Die gestellten Fragen sollten klar formuliert sein.

b) Die Tests sollen zuverlässig zu verschiedenen Zeitpunkten und in verschiedenen Situationen dasselbe messen.

c) Die Tests müssen valide sein.

Folgende Fragebögen erfüllen die oben genannten Kriterien und werden daher am häufigsten verwendet:

- EORTC QLQ C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30) [Aaronson 1993]
- FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) [Cella 2002]
- SF 36 (Short Form 36) [Haley 1994]
- FLIC (Functional Living Index Cancer questionnaire) [Schipper 1984]

Obwohl in den verschiedenen Fragebögen ähnliche Aspekte der Lebensqualität abgefragt werden, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich [Holzner 2001; Kemmler 1999; Kuenstner 2002].

<b>EORTC QLQ C 30</b>	<b>FACT</b>	<b>SF 36</b>
Europäisches Standardinstrument in der Onkologie	Nordamerikanisches Standardinstrument in der Onkologie	Standardinstrument für nicht onkologische Fragestellungen
<i>Vorteil:</i> Kernfragebogen + diagnose-/behandlungs-spezifische Module	<i>Vorteil:</i> Größte Sammlung spezifischer Module	<i>Vorteil:</i> Normwerte für Gesunde

Tab. 1: Übersicht über standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität [Küchler 2000]

Innerhalb der letzten 25 Jahre wurden immer mehr Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität erstellt, sowie in immer mehr Studien die Patienten auch in Hinsicht auf ihre Lebensqualität befragt. Was die Nutzung dieser Daten im Klinikalltag anbelangt, besteht allerdings weiterhin Zurückhaltung. Es gibt bis jetzt nur wenige Beispiele, wie die individuelle Patientenentscheidung oder Therapiekonzepte durch die Ergebnisse der Lebensqualitätserfassung beeinflusst wurden [Grumann 2001; Levine 2002].

Um dies in Zukunft zu verbessern sind valide und klinisch relevante Daten zur Lebensqualität essentiell. Um diese zu erhalten, ist eine fortschreitende Entwicklung von krankheits- und patientenspezifischen Modulen für Lebensqualitäts-Fragebögen erforderlich [Cull 1997].

## **1.2 Chronische lymphatische Leukämie**

### *1.2.1 Definition*

Die CLL (chronische lymphatische Leukämie) wird zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt und zeichnet sich durch eine monoklonale Proliferation der B-Zell-Reihe aus. Die morphologisch reif wirkenden, jedoch immuninkompetenten Lymphozyten, die durch eine verlängerte Überlebenszeit gekennzeichnet sind, akkumulieren im Knochenmark, im peripheren Blut, in Lymphknoten, in der Milz und Leber, sowie selten in anderen Organen.

### *1.2.2 Epidemiologie*

Die B-CLL ist mit über 20 % die häufigste Leukämieform der westlichen Hemisphäre, Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen [Diehl 1999].

Die Inzidenz liegt in Deutschland durchschnittlich bei drei Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr und nimmt mit höherem Lebensalter stetig zu (im 5. Lebensjahrzehnt ca. 5/100.000, im 8. LJZ ca. 30/100.000).

Sie ist vor allem eine Erkrankung der älteren Patienten (mittleres Erkrankungsalter 65-70 Jahre) [Montserrat 1993]. Ungefähr 20 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Dieser Anteil ist in den letzten Jahren jedoch gestiegen, da in dieser Altersgruppe die Diagnose CLL immer häufiger als sogenannte Zufallsdiagnose gestellt wird, das heißt, auffällige Befunde werden bei Laboruntersuchungen des Blutes aufgrund anderer Ursachen entdeckt. Dadurch wird die CLL auch immer häufiger im frühen Stadium erkannt [Hallek 2004; Mauro 1999].

### *1.2.3 Ätiologie*

Die Ätiologie der CLL ist ungeklärt. Der mögliche Einfluss von Umweltfaktoren wird diskutiert, konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden.

Genetische Faktoren spielen eine Rolle: für Kinder von CLL-Patienten besteht ein höheres Risiko als für die Normalbevölkerung an CLL oder einer anderen lymphatischen

Neoplasie zu erkranken [Herishanu 2005]. Des Weiteren treten bei den meisten Patienten chromosomale Veränderungen in der CLL-Zelle auf. Durch die Inhibierung der Apoptose, sowie einer gesteigerten Neubildung kommt es zur Akkumulation der CLL-Zellen [Döhner 2000].

#### 1.2.4 *Klinisches Bild*

Die Diagnose der Erkrankung wird in etwa 60-80 % der Fälle als symptomloser Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung in einem frühen Krankheitsstadium gestellt [Mauro 1999; Montserrat 1993]. Gelegentlich klagen die Patienten über Leistungsminderung und allgemeine Schwäche, seltener über B-Symptome wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust. Bei einigen Patienten lassen sich auch Zeichen der Immunschwäche feststellen, die sich in gehäuften Infekten oder fieberhaften Zuständen wie Grippe oder Bronchitis äußern.

Ein Leitsymptom der CLL, das bei Diagnosestellung bei 70-80 % [Diehl 1999], im weiteren Verlauf bei allen Patienten zu finden ist, sind die derben, indolenten Lymphknotenschwellungen.

Auch Leber [Boggs 1966] und Milz [Theml 1993] können in bis zu 75 % der Fälle initial vergrößert sein.

Des Weiteren können Hauterscheinungen auftreten, die selten die ersten Symptome darstellen, aber in höherem Alter an CLL denken lassen sollten.

Die einzelnen Organbefunde werden meist durch die Lymphozyteninfiltration verursacht, wobei die Infiltrationsstärke in der Regel mit der Blutlymphozytose einhergeht. Als Folge der Knochenmarksinfiltration kann es zu sekundärer Thrombozytopenie, Anämie und Infektanfälligkeit kommen.

In circa 3 % der Fälle tritt das so genannte Richter-Syndrom auf [Robertson 1993]. Dabei erfolgt eine Transformation in ein sekundär aggressives Non-Hodgkin-Lymphom mit ungünstiger Prognose. Die genannten Erscheinungsbilder treten sehr selten einzeln auf, am häufigsten sind Lymphknotenschwellungen und Allgemeinsymptome mit oder ohne Infekte zu finden [Boggs 1966].

### 1.2.5 Diagnostik

Neben der Anamnese unter Berücksichtigung der B-Symptomatik, sowie einer körperlichen Untersuchung mit Palpation aller Lymphknotenstationen und Bestimmung von Leber- und Milzgröße, ergänzt durch Abdomensonographie und Röntgenthorax (eventuell auch Computertomographie von Abdomen und Thorax), tragen Blutbild, Blutausstrich und Immunphänotypisierung zur Diagnosestellung bei.

Eine anhaltende absolute Lymphozytose von mehr als  $5 \times 10^9$  Lymphozyten/l im peripheren Blut ist Voraussetzung für eine klinische Diagnose der CLL [Cheson 1996].

Im Blutausstrich sieht man kleine, monomorphe Lymphozyten mit einem schmalen, basophilen Zytoplasmasaum und einem dichten, meist regelmäßig begrenztem Kern. Außerdem lassen sich unter Umständen Gumprecht'sche Kernschatten nachweisen, die durch gequetschte Kerne der besonders zerbrechlichen Lymphozyten zustande kommen. Diese sind zwar häufig zu finden, jedoch nicht spezifisch für die CLL und können auch bei anderen Non-Hodgkin-Lymphomen vorkommen [Löffler 1999].

Obligat zur Diagnosestellung ist die immunphänotypische Untersuchung des peripheren Blutes. Neben der Expression der B-Zell-Antigene CD19 und CD20, sowie einer schwachen Expression der Oberflächenimmunglobuline (SIgM und/oder SIgD) ist die Koexpression von CD23 und CD5 typisch [DiGuseppe 1998]. Durch den Nachweis einer Leichtkettenrestriktion vom Typ  $\kappa$  oder  $\lambda$  auf der Zelloberfläche, lässt sich bestätigen, dass es sich um eine monoklonale Zellpopulation handelt.

Eine Knochenmarkzytologie ist zur Diagnosesicherung nicht nötig. Da jedoch der Typ der Infiltration mit entscheidend für die Prognosestellung und die Kontrolle des Therapieverlaufs ist, sollte dieser Parameter in Studien besonders berücksichtigt werden [Cheson 1996].

Die Immunphänotypisierung macht die Lymphknotenhistologie nicht zwingend erforderlich, im Rahmen von Studien ist diese Untersuchung, nach sorgfältiger Risikoabwägung, jedoch wünschenswert.

Weitere diagnostische Maßnahmen sind vor allem für Aussagen über die Prognose relevant:

So können durch die FISH (Floureszenz-in-situ-Hybridisierung) chromosomale Abberationen nachgewiesen werden, wie das bei 80 % der CLL-Patienten der Fall ist.

Eine Deletion des Chromosom 13q ist am häufigsten, jedoch für die Prognose günstiger, als die Deletion von 11q oder 17p, die 18 % bzw. 7 % der gefundenen Abberationen ausmachen [Döhner 2000].

Einige Laborparameter, wie Thymidin-Kinase, Serum  $\beta$ 2-Mikroglobulin [Hallek 1996, 1999] und Lactat Dehydrogenase (LDH) haben vor allem prognostische Bedeutung, andere, wie Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Harnsäure, Bilirubin und Transaminasen, sowie ein Urinstatus, sollten durchgeführt werden, bevor mit der Therapie begonnen wird.

Außerdem können noch eine Immunelektrophorese zur Bestimmung einer Paraproteinämie, die Serum-Immunglobulin-Bestimmung zur Aufdeckung eines sekundären Antikörpermangels und der Coombs-Test zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Erythrozyten durchgeführt werden [Hallek 2004].

### 1.2.6 Prognose

Die Überlebenszeit ab Diagnosestellung ist über einen breiten Bereich variabel und kann, abhängig vom Stadium der Krankheit, zwei bis zwölf Jahre betragen. Es gibt zwei Stadieneinteilungen:

Zum einen die Klassifikation nach Rai (Tabelle 2), die vor allem in Amerika genutzt wird und zum anderen die nach Binet (Tabelle 3). Letztere ist leichter anzuwenden und wird innerhalb Europas häufiger verwendet. Beide basieren auf dem Grad der Lymphadenopathie, Splenomegalie und Hepatomegalie, bestimmt durch Palpation, Anämie und Thrombozytopenie im Blutbild [Hallek 2004].

Stadium	Symptome	Überlebenszeit
0	Lymphozytose > 15.000/mm <sup>3</sup> Knochenmarkinfiltration > 40 %	> 120 Monate
I	Lymphozytose Lymphadenopathie	100 Monate
II	Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie (mit oder ohne Lymphadenopathie)	70 Monate
III	Lymphozytose und Anämie (Hb (Haemoglobin) < 11,0 g/dl) (mit oder ohne Lymphadenopathie und/oder Organomegalie)	20 Monate
IV	Lymphozytose und Thrombozytopenie (< 100.000/mm <sup>3</sup> ) (mit oder ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie)	20 Monate

Tab. 2: Klassifikation nach Rai [Rai 1975]

Stadium	Symptome	Überlebenszeit
A	< 3 vergrößerte Lymphknotenregionen Hb > 10,0 g/dl Thrombozytenzahl normal	> 120 Monate
B	≥ 3 vergrößerte Lymphknotenregionen Hb > 10,0 g/dl Thrombozytenzahl normal	> 60 Monate
C	Hb < 10,0g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000/μl Unabhängig von der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen	> 24 Monate

Tab. 3: Klassifikation nach Binet [Binet 1981]

In den frühen Stadien ist die Binet Klassifikation allein allerdings nicht ausreichend, um die Prognose verlässlich abschätzen zu können, vor allem nicht wenn es sich um jüngere Patienten handelt. In Studien wird deshalb zur Zeit daran gearbeitet, die Bedeutung einiger Parameter für die Prognose abzuschätzen. Folgende Parameter weisen, unabhängig vom Stadium der Erkrankung auf eine ungünstige Prognose hin [Hallek 2004; Montillo 2005]:

- Erhöhte Serum  $\beta$ 2-Mikroglobulin Konzentration [Hallek 1996]
- Erhöhte Serum Thymidinkinase-Aktivität [Hallek 1999]
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 12 Monaten [Montserrat 1986]
- Erhöhte Serumwerte an löslichem CD23 [Knauf 1997; Sarfati 1996]
- Erhöhte Serum Lactat Dehydrogenase (LDH)-Aktivität [Vives 1988]
- Chromosomenaberrationen in 11 (11q-) und 17 (17p-) [Geisler 1997; Döhner 1997, 2000]
- Mangel an somatischer Hypermutation der Immunglobulin V<sub>H</sub>-Gen-Region [Hamblin 1999; Damle 1999]
- CD38 positive CLL-Zellen [Damle 1999; Hamblin 2002]
- Eine diffuse oder nicht-noduläre Knochenmarkinfiltration [Rozman 1984; Molica 1997]
- ZAP-Oberflächenexpression > 20 % [Crespo 2003]

### 1.2.7 Therapieoptionen

Die Therapie der CLL war bisher in der Regel auf Palliation und damit symptomorientiert ausgerichtet, da eine vollständige Beseitigung des malignen Zellklons nicht möglich war. Durch die Zunahme der Therapieoptionen war in den letzten 5-10 Jahren jedoch eine Veränderung dieser Situation zu erkennen. Neben Hochdosischemotherapie werden auch Immuntherapien in Studien überprüft [Elter 2005; Keating 2005; Wierda 2005]. Eine Kombination dieser Therapieformen macht wahrscheinlich die Verlängerung der Überlebensdauer möglich [Byrd 1998; Wendtner 1999]. Die Indikationsstellung hängt jedoch nicht nur von objektiven Befunden, sondern auch individuell vom jeweiligen Befinden des einzelnen Patienten ab.

Bei Patienten in einem frühen Stadium (Binet A; siehe Tab. 3) gilt bisher außerhalb von Studien weiterhin der Standard, mit der Therapie zu warten, bis die Erkrankung fortschreitet [Montserrat 1995]. Man ist sich allgemein darüber einig, dass Patienten mit „Smoldering-CLL“, deren Anteil bei etwa 30 % der Patienten im Stadium A liegt und die eine besonders günstige Prognose haben, nicht therapiert werden [Molica 1991]. Anhand einiger Laborparameter lassen sich aus den übrigen Patienten des Stadium A diejenigen

abgrenzen, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass die Erkrankung innerhalb eines Jahres progredient werden wird. Ob diese Patienten von einer frühzeitigen Therapie profitieren ist noch unklar.

Da bei einem weiteren Fortschreiten der Krankheit, also einem Übergang in die Stadien B und C, mit einer Verkürzung der Überlebenszeit gerechnet werden muss, wurde intensiv, aber bisher erfolglos versucht, diese Progression zu verhindern. Eine frühe Behandlung mit Chlorambucil verzögert diese zwar, führt jedoch nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [Dighiero 1998]. Symptomatische Patienten im Stadium B nach Binet und alle Patienten im Stadium C werden in der Regel mit Zytostatika aus den Substanzklassen der Alkylantien, Nukleosidanaloga und Anthrazykline oder Immuntherapien in Kombination mit eben genannten Zytostatika behandelt. Bisherige Standardtherapie ist die Gabe von Chlorambucil, das entweder kontinuierlich in einer täglichen Dosis von 0,1 mg/kg KG oder intermittierend in einer Dosis von 0,4 mg/kg KG alle zwei Wochen gegeben werden kann [Sawitzky 1977]. Mit Chlorambucil lässt sich in den meisten Fällen eine gute Stabilisierung, aber nur wenige Komplettremissionen erreichen. Eine Verbesserung des Ansprechens auf die Therapie und eine Verzögerung der Progression konnte in Studien durch eine Kombination mit Theophyllin erreicht werden [Mabed 2004].

Neuere Erstlinientherapie der Wahl sind die Purinnukleosid-Analoga wie Fludarabin und Cladiribin, häufig auch in Kombination angewendet. In mehreren Phase III Studien hat sich eine Überlegenheit der Effektivität von Fludarabin gegenüber Chlorambucil [Rai 2000] oder CAP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Prednison) [Leporrier 2001] gezeigt. Auch in Bezug auf Überlebenszeit frei von Symptomen und Toxizität konnte eine Überlegenheit über CAP und auch CHOP (Chyclophosphamid, Adriamycin, Oncovin, Prednison) nachgewiesen werden [Levy 2001].

Sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid wird Rituximab verwendet. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen das Zelloberflächenantigen CD20, der die Wirkung von Chemotherapeutika verstärkt [Byrd 2005]. Ein anderes, viel versprechendes Medikament ist Bendamustine, das über Eigenschaften sowohl der Alkylantien, als auch der Purinanaloga verfügt. Außerdem werden derzeit neue Therapeutika innerhalb von Studien untersucht, die die Regulation des Zellzyklus und Signalmoleküle der CLL

beeinflussen. Zu diesen zählen Flavopiridol, UCN-01, Bryostatin1, Depsipeptide und Oblimersen [Wendtner 2004].

Versagt die konventionelle Chemotherapie kann, bei körperlich fitten Patienten, eine myeloablative Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation versucht werden. Bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren und sehr schlechter Prognose wird auch eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen [Dreger 2006].

Die Strahlentherapie kann zur lokalen Behandlung bei großen, störenden oder komplizierenden Lymphomen oder einer schmerzhaften Splenomegalie indiziert sein.

Stehen Autoimmunphänomene im Vordergrund, wie bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) oder Autoimmunthrombozytopenie können Glukokortikosteroide gegeben werden oder, falls diese versagen, eventuell sogar eine Splenektomie indiziert sein [Diehl 1998].

(Bei wiederkehrenden oder atypischen Infekten sollte eine Hypogammaglobulinämie ausgeschlossen werden und wenn nötig eine intravenöse Gammaglobulin-Substitution erfolgen. Prophylaktische Gaben von Immunglobulinen sind jedoch nicht angezeigt. Auch eine gezielte Antibiotikatherapie kann notwendig sein [Korte 2004].)

### 1.2.8 Fludarabin

Die Purinnukleosid-Analoga Fludarabin, Cladiribin und Deoxyformycin sind Substanzen mit einer hohen Wirksamkeit in der Behandlung der CLL und anderer niedrig-malignen Lymphome. Fludarabin hat den Effekt, die Triphosphat-Form der Cytosin Arabinoside in Zellen bei chronischer Leukämie zu verstärken. Es inhibiert die Reparatur der DNA und ist ein Strahlungsverstärker [Keating 1994]. Waren Purinanaloga anfangs als Mittel zur Sekundärtherapie nach erfolgter Primärtherapie mit einem Alkylans zu sehen, mit dem höhere Gesamtansprechraten, komplette Remissionen und länger anhaltende Remissionen erreicht werden konnten [Keating 1989], haben neuere Studien gezeigt, dass Purinnukleosid-Analoga als Primärtherapie sogar höhere Raten von kompletter Remission und Ansprechen erzielen können, als Alkylanzien [Rai 2000]. Die alleinige Therapie mit Fludarabin erzielt ein Ansprechen von etwa 70-80 % bei unbehandelten

Patienten und bei 45-55 % der Patienten mit wiederkehrender CLL. Auch wird ein progressions-freies Überleben der Patienten verlängert. Komplette Remission von 20-30 % wurden bei initialer Therapie mit Fludarabin allein beobachtet [Johnson 1996; Keating 1993; Keating 1998; Rai 2000]. Komplette Remission und Ansprechen auf die Therapie können erhöht werden, wenn eine Kombinationstherapie von Fludarabin mit Cyclophosphamid [Hallek 2001; Eichhorst 2006] oder Cyclophosphamid und Rituximab erfolgt [Keating 2005]. Die Kombination Fludarabin und Cyclophosphamid hat sich dabei als sehr wirksam erwiesen. Patienten mit wiederkehrender CLL zeigten Ansprechraten von 70-94 % mit Raten für komplette Remission von 11-34 % [Wierda 2005]. Bei noch unbehandelten Patienten mit CLL wurden Ansprechraten von 64-88 % mit einer kompletten Remission von 21-46 % beobachtet.

Ähnliche Ergebnisse konnten bei einer Kombination von Fludarabin mit Epirubicin erreicht werden [Rummel 1999]. Eine Kombination von Fludarabin und Mitoxantron war der alleinigen Therapie mit Fludarabin jedoch nicht überlegen [Tsimberidou 2004]. Die Dreifachkombinationen Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron, sowie Fludarabin in Kombination mit Rituximab (anti CD20) und Campath-1H (anti CD52) erwiesen sich dagegen als viel versprechend. Bei einer Behandlung mit diesen Medikamenten konnte nämlich eine relevante Anzahl von kompletten molekularen Remissionen erreicht werden. Allerdings wird deren Anwendung derzeit nur bei einem Wiederauftreten der CLL empfohlen, bei noch unbehandelter CLL sollten sie nur im Rahmen von Studien zum Einsatz kommen [Schmitt 2002].

Für die alleinige Therapie mit Fludarabin wird in der Regel eine Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 30 Minuten über einen Zeitraum von fünf Tagen gegeben. Eine Wiederholung des Zyklus erfolgt nach 28 Tagen, meist werden vier bis sechs Zyklen verabreicht [Keating 1989].

Auch die orale Verabreichung von Fludarabin hat sich bei zuvor noch nicht behandelten Patienten mit B-Zell CLL als wirkungsvoll erwiesen [Rossi 2004], allerdings ist Fludarabin in Tablettenform in Deutschland nicht zugelassen.

Im Allgemeinen wird Fludarabin gut toleriert. Nur etwa 10 % der Patienten verspüren leichte Übelkeit. Haarausfall wird nicht beobachtet. Beobachtete Nebenwirkungen sind vor allem die Knochenmarkstoxizität mit Lymphozytopenien und eine erhöhte

Infektionsgefahr [Schmitt 2002]. Durch die verringerte Anzahl vor allem der CD4-positiven T-Helferzellen, kommt es zu einem vermehrten Auftreten von opportunistischen Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Aspergillus fumigatus*, Zytomegalie, Herpes simplex, Herpes zoster, Listerien und Mykobakterien. Dies wird überwiegend bei bereits vorbehandelten Patienten beobachtet [Annaissie 1998]. Bei zuvor noch unbehandelten Patienten ist, im Vergleich mit anderen Therapien, die Inzidenz der Infektionen nicht erhöht.

Vor allem bei älteren Patienten mit refraktärer CLL wird allerdings häufig die wirkungsvolle Therapie mit Fludarabin nicht beendet, da übermäßige Toxizität, sowie schwerwiegende Infektionen und neurologische Komplikationen auftreten [Perkins 2002]. Da gerade bei dieser Altersgruppe die Erhaltung einer guten Lebensqualität an erster Stelle steht, sind Dosisreduktion, sowie Verabreichung prophylaktischer Antibiotika wichtig [Shvidel 2003].

Nach dem ersten Zyklus kann, durch das rasche Ansprechen auf Fludarabin, in seltenen Fällen ein Tumorlysesyndrom beobachtet werden. Auch kann es mitunter zu therapieassoziierten autoimmunhämolytischen Komplikationen kommen [Myint 1995]. Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunhämolyse sollte deshalb von einer Therapie mit Fludarabin abgesehen werden.

### **1.3 Chronische lymphatische Leukämie und Lebensqualität**

Bei langandauernden malignen Erkrankungen beeinflusst eine Behandlung die Gesamtüberlebenszeit oft nur wenig. Die Erfassung der Lebensqualität ist gerade dort von großer Wichtigkeit, wo es darum geht, den Nutzen der therapeutischen Maßnahmen und Langzeitergebnisse zu beurteilen [Webster 1998]. In den letzten Jahren konnte dementsprechend eine Zunahme der Lebensqualitätsstudien in der Onkologie und Hämatologie beobachtet werden. Auch die CLL gehört zu den Erkrankungen, bei denen die Therapie primär auf Palliation gerichtet ist, da sie mit konventioneller Chemotherapie nicht geheilt werden können. Für den Patienten bedeutet das, die Diagnose auf verschiedene Weise zu bewältigen: aktives Handeln, Hoffen oder Verdrängen sind dabei eingesetzte Bewältigungsmechanismen [Bertero 1997].

Obwohl die CLL als die häufigste Leukämie des Erwachsenenalters angesehen wird, befassen sich bis heute nur wenige Studien mit der Lebensqualität der CLL-Patienten. Gründe dafür sind, dass ein großer Anteil der CLL-Patienten älter ist und die Erkrankung oft viele Jahre ohne Behandlung bleibt. Die Bedeutung der Lebensqualität bei Patienten mit niedrig-malignen Lymphomen wurde sicherlich lange unterschätzt. Dies zeigt zum Beispiel die 2004 von Holzner et al. veröffentlichte Studie zur Lebensqualität bei Patienten mit CLL. Eine Langzeituntersuchung über ein Jahr brachte hier das Ergebnis, dass die Lebensqualität vor allem durch effektiveres Management der Symptome und psycho-onkologische Betreuung verbessert werden sollte [Holzner 2004]. So wurde erwogen, Fragebögen zur Lebensqualitätserfassung auch dazu zu nutzen, dieses Bedürfnis aufzudecken [Fallowfield 2001; Söllner 2001].

Um die Qualität der Behandlung der Patienten, die an einer CLL erkrankt sind, zu verbessern, ist weitere Forschung dringend erforderlich.

## 2. Ziele der Arbeit

Basierend auf der Hypothese, dass eine frühzeitige und qualitativ gute Remission zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens führt, wurde von der Deutschen CLL-Studien-Gruppe die Studie „Prognosefaktoren und risikoadaptierte Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie im Binet-Stadium A“ (CLL1-Studie) initiiert. Die Studie überprüft im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Untersuchung den Effekt einer frühzeitigen Therapie mit Fludarabin bei Hochrisikopatienten im Stadium Binet A.

Patienten im Frühstadium der CLL sind subjektiv oft noch symptomfrei. Ihre Lebensqualität wird möglicherweise dann nur durch das Wissen um die Krankheit beeinträchtigt. Eventuell bestehen auch geringe Symptome (Nachtschweiß, Abgeschlagenheit) oder eine erhöhte Infektanfälligkeit. Durch eine Therapie mit Fludarabin oder anderen Chemotherapeutika werden jedoch häufig Nebenwirkungen hervorgerufen, die das Wohlbefinden der Patienten deutlich beeinträchtigen können.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von Fragebögen ist inzwischen zu einem wichtigen Teil innerhalb von klinischen Studien geworden. Dies ist vor allem auf dem zunehmenden Bewusstsein begründet, dass die Belastung der Behandlung für den Patienten mit zunehmender Weiterentwicklung der Behandlungsmethoden ansteigt.

Innerhalb der CLL1-Studie ist bei den primären Endpunkten der Therapiestudie die Erfassung der Lebensqualität ein wichtiger Aspekt. Daneben werden auch die Parameter progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Wirksamkeit der Therapie und Erfassung ihrer möglichen Nebenwirkungen beobachtet.

Alle in die CLL1-Studie eingeschlossenen Patienten erhielten über einen Zeitraum von 2 Jahren den EORTC-C30-Fragebogen.

Die Ziele der hier vorgelegten Arbeit sind:

1. Evaluation der Lebensqualität bei Patienten mit CLL im frühen Binet-Stadium A.

2. Statistischer Vergleich der Lebensqualität zwischen behandelten und unbehandelten Patienten im Binet-Stadium A.
3. Statistischer Vergleich der Lebensqualität zwischen dem Studienkollektiv und einer Vergleichspopulation.

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Vorstellung der CLL1-Studie**

#### *3.1.1 Art und Ziel der Studie*

Bei der CLL1-Studie handelt es sich um eine multizentrische, risiko-stratifizierte, randomisierte, Phase-III-Studie, die sich mit Therapie und Prognosefaktoren der CLL im Binet Stadium A befasst.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte zunächst die Risikostratifizierung. Anhand von Knochenmarkhistologie (Infiltrationstyp), der LVZ (Lymphozytenverdopplungszeit), der Serum-Thymidinkinase und des Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin wurden die Patienten in eine Gruppe mit hohem Progressionsrisiko und eine Gruppe mit niedrigem Progressionsrisiko unterteilt.

Auf ein hohes Progressionsrisiko deutet die Kombination der folgenden Parameter hin: Vorhandensein einer nicht-nodulären Knochenmarkinfiltration oder LVZ < 12 Monate und zusätzlich Werte für Serum-Thymidinkinase > 7,0 U/l oder Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin > 3,5 mg/l.

Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko werden dem Beobachtungsarm der Studie zugeführt, Patienten mit hohem Progressionsrisiko werden randomisiert entweder beobachtet oder erhalten eine Therapie mit Fludarabin.

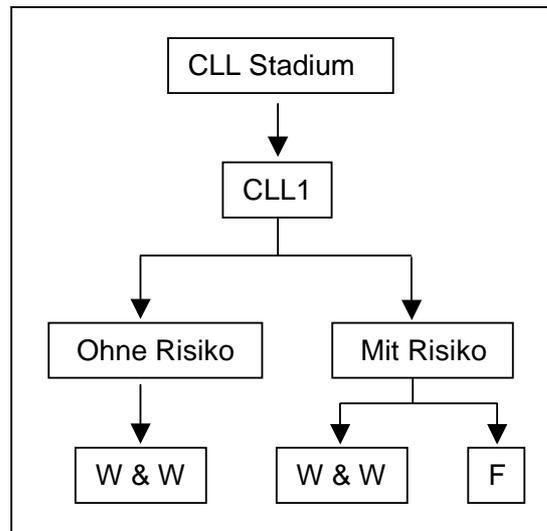


Abb. 2: Schematischer Aufbau der CLL1 Studie, F: Fludarabin (25mg/m<sup>2</sup>/d, d1-5, q28d), W&W: „watch and wait“ [Hallek 2001]

Folgende Fragen sollen mit dieser Studie beantwortet werden:

- Lässt sich durch frühzeitige, risikoadaptierte Therapie mit Fludarabin das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von CLL-Patienten im Stadium Binet A verlängern?
- Welche Wertigkeit haben neuere Prognosefaktoren bei CLL-Patienten im Stadium Binet A?

Zu den Endpunkten der Therapiestudie zählen folgende:

- Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben
- Sekundäre Endpunkte:
  - Gesamtüberleben
  - Wirksamkeit der Therapie
  - Auftreten und Schweregrad therapiebedingter Nebenwirkungen
  - Auftreten und Schweregrad von Infektionen
  - Lebensqualität

Folgende Parameter wurden zur Prognoseevaluation im Rahmen der Studie erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Binet-Stadium (siehe 1.2.6)
- Rai-Stadium (siehe 1.2.6)
- Blutbild
- Serum-Immunglobulin-Spiegel (IgA, IgM, IgG)
- (Serum-Albumin)
- Zahl der vergrößerten Lymphknoten, bestimmt anhand der klinischen Untersuchung
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Molekulare Zytogenetik mit Hilfe der FISH
- B-Symptome
- Allgemeinzustand (ECOG-Kriterien) (siehe Tab. 4)

<b>ECOG-Kriterien zur Beurteilung des Allgemeinzustandes</b>	
0	Volle Belastbarkeit, kann ohne Einschränkungen allen vor der Krankheit möglichen Aktivitäten nachgehen
1	Anstrengende Tätigkeiten nur mit Einschränkung möglich, kann leichten Haus- und Büroarbeiten nachgehen
2	Arbeitsaktivitäten nicht möglich, ist aber ambulant und zur vollständigen Selbstversorgung in der Lage. Weniger als 50 % der Wachzeit bettlägerig
3	Teilweise pflegebedürftig, mehr als 50 % der Wachzeit bettlägerig
4	Komplett pflegebedürftig, ständig bettlägerig

Tab. 4: ECOG Kriterien zur Beurteilung des Allgemeinzustands

Folgende Parameter waren für die Risikostratifizierung notwendig:

- Knochenmarkhistologie und -zytologie
- LVZ (Lymphozytenverdopplungszeit)
- Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin
- Serum-Thymidinkinase

### 3.1.2 Die Studien-Population

Für die Studie „Prognosefaktoren und risikoadaptierte Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie im Binet-Stadium A“ wurden, gemäß des CLL1-Protokolls der Deutschen CLL-Studiengruppe, Patienten mit gesicherter chronisch lymphatischer Leukämie vom B-Zelltyp (B-CLL) im Binet Stadium A nach definierten Diagnosekriterien eingeschlossen [Cheson 1996]:

- Permanente (> 3 Monate) absolute Lymphozytenzahlen im Blut über 5000/ $\mu$ l
- Mehr als 30 % reife Lymphozyten im Knochenmark bei normaler oder erhöhter Zellularität
- Immunphänotypische Sicherung der Diagnose gemäß folgender Kriterien: niedrige Expression von Oberflächen-Immunglobulin, CD5+, CD19+, CD20+ CD23+, einschließlich der Doppelmarkierung von CD5/CD19

Weitere Kriterien waren:

- Erstdiagnose innerhalb von drei Jahren vor Studieneinschluss
- Keine Vortherapie
- Alter  $\geq$  18 Jahre und  $\leq$  75 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG-Kriterien 0-2 (siehe 3.1.1)
- Keine Einschränkung wesentlicher Organfunktionen
- Schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme
- Vorliegen der Parameter für die Risikostratifikation
- Durchführung einer Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten im Therapiearm für die Zeit der Therapie

Als Ausschlusskriterien waren zu beachten:

- Alter < 18 Jahre und > 75 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG-Kriterien  $\geq 3$
- Manifeste Immun-Hämolyse
- Positiver Coombs-Test
- Manifeste Immun-Thrombozytopenie
- Gleichzeitiges Vorliegen einer anderen Neoplasie, sowie vorherige Durchführung von Strahlen- oder Chemotherapie bei früheren neoplastischen Erkrankungen
- HIV-Infektion
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung vor und während der Studie
- Folgende Begleiterkrankungen:
  - Manifeste Herzinsuffizienz
  - Kardiomyopathie
  - Herzinfarkt innerhalb der vorausgegangenen 6 Monate
  - Chronische Lungenerkrankung mit Hypoxämie
  - Schwerer, nicht einstellbarer Diabetes mellitus
  - Schwere, nicht einstellbare Hypertonie
  - Nicht kontrollierte Infektion
  - Einschränkung der Leberfunktion mit Bilirubin > 2,0 mg/dl und/oder Transaminasen über dem 3-fachen der Normalwerte [Mavromatis 2004]

### 3.1.3 Therapieplan

Die Therapie mit Fludarabin bei Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko, die in den Therapiearm randomisiert worden waren, wurde nach folgendem Schema durchgeführt: Fludarabin  $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{Tag}$  von Tag 1 bis 5 jeweils als 30-Minuten-Infusion. Wiederholung an Tag 28.

Es werden insgesamt mindestens 4, höchstens 6 Zyklen verabreicht, dabei erfolgt nach 2 und 4 Zyklen ein Restaging. Die Zahl der verabreichten Zyklen folgt den nachstehenden Richtlinien:

- Stabile komplette Remission (CR) nach 2 Zyklen: Verabreichung von 2 weiteren (insgesamt 4) Zyklen Fludarabin
- CR erst nach 4 Zyklen: Verabreichung von 2 weiteren (insgesamt 6) Zyklen Fludarabin
- Partielle Remission (PR) nach 4 Zyklen: Verabreichung von 2 weiteren (insgesamt 6) Zyklen Fludarabin
- Progress nach 2 oder mehr Zyklen: Stop der Therapie
- Keine Änderung (no change) nach 2 Zyklen: noch 2 weitere Zyklen Fludarabin
- Keine Änderung (no change) nach 4 Zyklen: Stop der Therapie

Bei folgenden Nebenwirkungen sollte die Dosis von Fludarabin im nächsten Zyklus reduziert werden:

- Auftreten schwerer Allgemeininfektionen nach Verabreichung der Chemotherapie in der Phase der Neutropenie: Dosisreduktion auf 75 %
- Schwere Neutropenie (wenn vor der Therapie keine schwere Neutropenie bestand): Neutrophilen-Nadir unter  $500/\mu\text{l}$ : Dosisreduktion auf 50 %
- Neutrophilen-Nadir unter  $1000/\mu\text{l}$ : Dosisreduktion auf 75 %
- Schwere Thrombozytopenie (wenn vor der Therapie keine schwere Thrombozytopenie bestand):
  - Thrombozyten-Nadir unter  $20.000/\mu\text{l}$ : Dosisreduktion auf 50 %
  - Thrombozytopenie und gleichzeitiges Auftreten von Blutungskomplikationen: Dosisreduktion auf 50 %

### 3.1.4 Evaluation

Die Beurteilung des Therapieerfolges und der Krankheitsprogression erfolgte nach den neuen Kriterien der „National Cancer Institute-Sponsored Working Group“ [Cheson 1996; Cheson 1998].

Der Therapieerfolg wurde dabei im Vergleich zum Ausgangswert bei Studieneinschluss (nicht Therapiebeginn) bewertet [Mavromatis 2004].

**CR (Komplette Remission):**

Diese liegt vor, wenn mindestens zwei Monate folgende Kriterien erfüllt werden:

- Vergrößerte Lymphknoten nicht mehr nachweisbar (durch Röntgen-Thoraxaufnahme und durch Abdomensonographie gesichert; im Zweifelsfall durch CT)
- Keine Hepato-, Splenomegalie
- Keine Krankheitssymptome
- Blutlymphozyten (absolut)  $\leq 4 \times 10^9/l$
- Neutrophile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Thrombozyten  $> 100 \times 10^9/l$
- Hb  $> 11 \text{ g/dl}$  (ohne Bluttransfusion)
- Im Knochenmark  $< 30 \%$  Lymphozyten

**PR (Partielle Remission):**

Um von einer PR zu sprechen, müssen folgende Kriterien über mindestens zwei Monate erfüllt werden:

- Verminderung der peripheren Lymphozyten um  $\geq 50 \%$   
plus
- Rückbildung der Lymphknotenvergrößerung um  $\geq 50 \%$   
und/oder
- Rückbildung einer Hepato- und/oder Splenomegalie um  $\geq 50 \%$   
plus mindestens eines der folgenden Kriterien:
- Neutrophile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  oder  $\geq 50 \%$  Verbesserung des Ausgangswertes
- Thrombozyten  $> 100 \times 10^9/l$  oder  $\geq 50 \%$  Verbesserung des Ausgangswertes
- Hb  $> 11 \text{ g/dl}$  oder  $\geq 50 \%$  Verbesserung des Ausgangswertes

**PD (Progression):**

Diese liegt vor, wenn mindesten eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Eindeutige, anderweitig nicht erklärbare Lymphknotenvergrößerung um  $\geq 100 \%$   
an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei

Wochen.\* Einer der Lymphknoten sollte dabei einen Durchmesser von mindestens 2 cm aufweisen.

- Auftreten neuer, anderweitig nicht erklärbarer Lymphknotenvergrößerung (mindestens 1 cm im Durchmesser) an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei Wochen.
- Sonographisch gemessene Größenzunahme von Leber und/oder Milz von  $\geq 25$  % (mindestens ein Durchmesser).\* Auftreten einer eindeutigen, vorher nicht nachweisbaren Hepato- oder Splenomegalie (Befund sonographisch gesichert).
- Dauerhafter Anstieg der absoluten Lymphozytenzahlen um  $\geq 100$  % (= Verdoppelung).
- Transformation in ein hochmalignes NHL (Richter-Syndrom) oder in eine Prolymphozytenleukämie ( $> 55$  % Prolymphozyten)
- Übergang von Binet Stadium A nach B oder C

\* Modifikation im Vergleich zu NCI-Kriterien

Stabile Erkrankung:

Von einer stabilen Erkrankung spricht man, wenn die Kriterien für CR, PR oder PD nicht erfüllt sind.

Rezidiv:

Auftreten der unter „Progression“ genannten Parameter in Remission (d. h. nach CR oder PR)

## **3.2 Messungen der Lebensqualität in der CLL1-Studie**

### *3.2.1 Allgemeines*

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde den an der Studie teilnehmenden Patienten zu folgenden Zeitpunkten der Lebensqualitäts-Fragebogen der EORTC-C30-Fragebogen zum Ausfüllen zugeteilt:

1. Fragebogen	Ersterhebung, nach erfolgter Risikostratifizierung und vor Beginn einer etwaigen Therapie
2. Fragebogen	Monat 6 nach der Ersterhebung (bzw. nach Therapieende)
3. Fragebogen	Monat 12 nach Ersterhebung
4. Fragebogen	Monat 24 nach Ersterhebung

Dabei wurde der 1. Fragebogen durch den behandelnden Arzt ausgeteilt, alle weiteren Fragebögen wurden per Post versandt. Die Patienten wurden durch ein Begleitschreiben aufgefordert, den Bogen in Ruhe und selbstständig auszufüllen. Ein frankierter Briefumschlag für die Rücksendung lag ebenfalls bei.

Gleichzeitig wurde in den Dokumentationsbögen zu den oben genannten Zeitpunkten durch den behandelnden Arzt der Spitzer Lebensqualitätsindex abgefragt.

### *3.2.2 Erfassung der Lebensqualität – EORTC -QLQ-C30*

Für die Erfassung der Lebensqualität wird der oben bereits erwähnte EORTC-QLQ-C30 verwendet und zwar in der Version 2.0. Dabei handelt es sich um einen „Health-related quality of life“ (HRQOL)-Fragebogen, der von der EORTC-quality-of-life-study-group entwickelt wurde [Aaronson 1993].

Das Kernstück des 30 Fragen enthaltenden Bogens umfasst allgemeine Aspekte der HRQOL in Hinsicht auf Krebspatienten. So werden im QLQ-C30 neun, sogenannte multi-item Skalen abgefragt. Fünf dieser Skalen beziehen sich auf den funktionellen Status, genauer auf die physische Funktion (Fragen 1-5), die Rollen-Funktion (Fragen 6+7), die Funktion in kognitiven (Fragen 20+25), emotionalen (Fragen 21-24) und

sozialen (Frage 26+27) Bereiche. Drei dieser Skalen sind Symptomskalen, die Erschöpfung (Fragen 10, 12+18), Schmerz (Fragen 9+19) und Übelkeit/Erbrechen (Fragen 14+15) abfragen. Die neunte Skala prüft den gesamten Gesundheitszustand und die Lebensqualität (Fragen 29+30) [Aronson 1993].

Außerdem werden noch sechs einzelne Gebiete abgefragt, die in keine der oben genannten Skalen einzuschließen sind, bei denen es sich jedoch um Symptome handelt, die häufig bei Krebspatienten beobachtet werden, wie Atemnot (Frage 8), Appetitverlust (Frage 13), Schlaflosigkeit (Frage 11), Obstipation (Frage 16) oder Diarrhoe (Frage 17) und eine, in Zusammenhang mit der Krankheit stehende, finanzielle Belastung der Patienten (Frage 28) [Fayers 2002].

Zu jeder Frage gibt es vier Antwortmöglichkeiten:

- 1) überhaupt nicht
- 2) wenig
- 3) mäßig
- 4) sehr

Ausnahmen stellen die Fragen Gesundheitszustand und Lebensqualität dar, bei denen die Antwortmöglichkeiten von 1) sehr schlecht, bis 7) ausgezeichnet reichen und die Fragen zur Körperfunktion, bei denen die Patienten zwischen „Ja/Nein“ wählen können.

Zu den 30 Kernfragen wurden noch 20 Fragen hinzugefügt, die anhand von Erfahrungswerten, bezüglich der Beschwerden unter denen CLL-Patienten häufig leiden, erstellt worden sind. Da diese jedoch nicht dem internationalen Standard entsprechen, wurden sie bei der Auswertung der Daten nicht miteinbezogen.

### 3.2.3 *Statistische Auswertung*

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Computer-Software SPSS (Statistical Package for Social Sciences; Version 11.5 für Windows) durchgeführt. Dabei wurden die folgenden Tests zur Datenanalyse verwendet:

**H-Test** nach Kruskal und Wallis: Dabei werden mehr als zwei unabhängige Stichproben verglichen, die nicht aus normal verteilten Grundgesamtheiten zu stammen brauchen.

**U-Test** von Mann und Whitney: Dieser Test dient zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, die nicht die Voraussetzung der Normalverteilung erfüllen müssen.

**Wilcoxon Test:** Test für Paardifferenzen, der zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben dient, wobei die Differenzen zusammengehöriger Messwertpaare nicht aus einer normal verteilten Grundgesamtheit stammen müssen.

Der **Chi-Quadrat-Test** wird zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen eingesetzt, also bei Variablen mit nominalem Skalenniveau. Dabei wird die Hypothese überprüft, ob die zwei Merkmale voneinander unabhängig sind. Da beim Chi-Quadrat-Test nur Häufigkeiten verglichen werden, ist es bei diesen Tests egal, was als unabhängige und was als abhängige Variable gilt.

Folgende Chi-Quadrat-Tests wurden angewendet: Pearson Chi-Quadrat, Likelihood ratio, Fisher's exact Test und linear-by-linear Association. Bei allen Tests waren p-Werte zweiseitig berechnet worden.

Bei Multivarianz-Analysen wie Pillai's Trace, Wilks' Lambda, Hotelling's Trace und Roy's Largest Root, wirken mehrere Faktoren auf die Messwerte ein. Voraussetzung für die Varianzanalyse sind Normalverteilung der Grundgesamtheiten und Varianzhomogenität der Stichproben [Zöfel 1988].

Wie oben bereits erwähnt, ist bei der Testauswertung die Validität und Reliabilität wichtig. Reliabilität oder interne Konsistenz wird mit Hilfe des Crohnbach's Alpha, auch coefficient alpha genannt, bestimmt. Der theoretische Bereich des Crohnbach's Alpha liegt zwischen 0 und 1. Richtlinien für dessen Interpretation sind wie folgt: < 0,60 unakzeptabel, 0,60-0,65 unerwünscht, 0,65-0,70 akzeptabel, 0,70-0,80 respektabel, 0,80-0,90 sehr gut. Liegt der Wert über 0,90 sollte eine Kürzung der Skala durch Reduzierung der Items erwogen werden [Armitage 1998].

Die Berechnung der einzelnen Skalen des Fragebogens erfolgte gemäß dem Handbuch der EORTC-Quality-of-life-study-group [Fayers 1999].

Dabei erhalten die Skalen und Einzel-Gebiete Werte zwischen 0 und 100. Ein hoher Wert entspricht höherer Zustimmung. Dementsprechend bedeutet ein hoher Funktionsskalen-Wert ein hohes Niveau der Funktion und ein hoher „quality of life“ (QL)-Wert eine hohe Lebensqualität. Bei den Symptomskalen allerdings ist ein hoher Wert Ausdruck für starke Ausprägung der Symptome. Um die genannten Werte zu errechnen, wird zuerst ein so

genannter „raw score“ (RS) ermittelt, der sich aus einem ungefähren Durchschnittswert der Einzelwerte ergibt, die eine Skala ausmachen. Wären also die Werte  $W_1, W_2, \dots, W_n$  eingeschlossen, würde sich der „raw score“ folgendermaßen errechnen:

$$RS = (W_1 + W_2 + \dots + W_n) / n.$$

Dann erfolgt eine lineare Transformation, um den „raw score“ zu standardisieren, so dass die Werte zwischen 0 und 100 liegen. Für die funktionalen Skalen sieht die Berechnung dann folgendermaßen aus:  $S (\text{Score}) = \{1 - (RS - 1) / \text{range}\} \times 100$

Für die Symptomskalen, die Einzelfragen und den gesamten Gesundheitszustand erfolgt die Berechnung nach folgender Formel:  $S = \{(RS - 1) / \text{range}\} \times 100$

Dabei steht range für die Differenz des maximal möglichen und des mindestens möglichen Wertes. Gibt es für eine Frage zum Beispiel bei den Antwortmöglichkeiten Werte von eins bis vier, liegt „range“ bei drei. Die klinische Relevanz für den Grad der Veränderung ist variabel. Als Richtlinien wurden folgende Werte ermittelt: 5-10 Punkte geringe (small) Veränderung, 10-20 moderate Veränderung und mehr als 20 starke (large) Veränderung der Lebensqualität [Osoba 1998].

Bei nicht beantworteten Fragen wäre es theoretisch wichtig, zu unterscheiden, warum diese nicht beantwortet wurden. Wurde die Frage versehentlich nicht beantwortet oder absichtlich, weil zum Beispiel Sexualität angesprochen wurde, oder ein Patient hat sich in Hinsicht auf einen gewissen Aspekt zu krank gefühlt und es deshalb lieber vermieden, die Frage zu beantworten. In der Praxis ist es nicht möglich, diese Unterscheidung zu treffen. Bei fehlenden Daten wurde deshalb entsprechend der Empfehlung des Handbuchs verfahren: sind mehr als die Hälfte der Fragen innerhalb einer Skala vorhanden, wird angenommen, dass der Wert für die fehlenden Fragen dem Durchschnittswert der vorhandenen Fragen entspricht. Sind weniger als die Hälfte beantwortet, oder Einzelfragen nicht beantwortet, werden diese Daten als nicht vorhanden behandelt.

Bei fehlenden Bögen wäre es von Nutzen den Grund für das Fehlen zu identifizieren. Wird ein Bogen zum Beispiel nicht zurückgeschickt, weil der Patient sich zu krank fühlt, um ihn auszufüllen, könnte das zu einer Veränderung der Ergebnisse führen [Fayers 1999].

## 4. Ergebnisse

### 4.1. *Beschreibung des Patientenkollektivs und Compliance der Patienten*

Von den 835 CLL-Patienten, die bis April 2004 in die Studie eingeschlossen und dokumentiert worden waren, lag zum Auswertungszeitpunkt (Juli 2004) bei 650 Patienten eine Risikostratifizierung vor und davon bei 485 außerdem ein prätherapeutischer Bericht. Diese verteilen sich folgendermaßen auf die drei untersuchten Gruppen: 68 Hochrisikopatienten im Therapiearm, 69 Hochrisikopatienten im Beobachtungsarm und 348 Patienten mit niedrigem Risiko, die beobachtet werden.

Von den 68 in den Therapiearm randomisierten Patienten gab es bei 52 Patienten Angaben zur Anzahl der Zyklen. Die mittlere Anzahl der verabreichten Zyklen lag bei der Gruppe, bei der ein erster Fragebogen vorlag bei 5,33 (SD 1,17). Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne Fragebogen eins, bei denen die mittlere Zyklen-Anzahl im Schnitt 4,94 (SD 1,53) betrug. Im Hinblick auf die absolute Dosis an Fludarabin konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei den Patienten mit und ohne erstem Fragebogen festgestellt werden: 1182,29 mg über 6 Zyklen (SD 360,19) respektive 1041,42mg (SD 406,63) waren verabreicht worden.

Patienten bei denen der 1. Fragebogen vorlag, beziehungsweise nicht vorlag, wurden miteinander verglichen, ob eventuell die kränkeren Patienten nicht an der Lebensqualitäts-Evaluation teilgenommen haben. Weder bei Alter, noch bei Geschlecht konnte ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne 1. Fragebogen festgestellt werden. Auch bei Allgemeinzustand, Binet-Stadium und Begleiterkrankungen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten im Hinblick auf eingegangenen ersten Fragebogen.

334 Patienten wurden in die eigentliche Auswertung der Fragebögen eingeschlossen, d. h. bei ihnen lag der 1. Fragebogen und außerdem mindestens ein weiterer vor. Wie die Verteilung der Fragebögen 2-4 ausfällt, zeigt Abbildung 3.

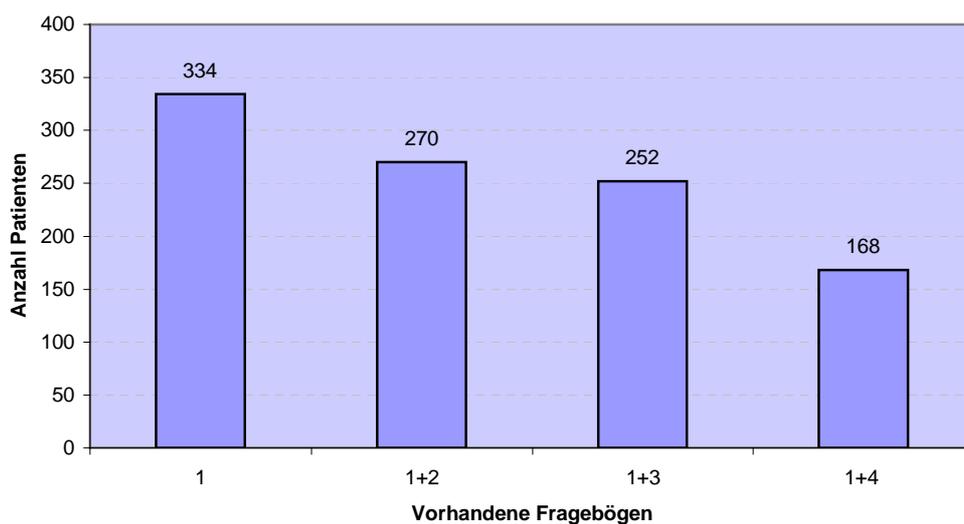


Abb. 3: Anzahl Patienten mit 1. Fragebogen und mindestens einem weiteren Fragebogen

Die Patienten wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status), Binet-Stadium und Begleiterkrankungen untersucht. Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 60,2 (SD 8,9) Jahren mit einer Altersverteilung zwischen 32,9 und 77,4 Jahren. Angaben zum Alter fehlten bei einem Patienten.

98 Patienten konnten der Hochrisikogruppe zugerechnet werden. Jeweils die Hälfte davon wurde dem Therapiearm und dem Beobachtungsarm zugeteilt (siehe Tab. 5).

Risikogruppen	Anzahl	Alter (Standardabweichung)	Geschlecht (Anzahl)	
			M	W
HR (Hohes Risiko)/ Fludarabintherapie (F)	49	60,5 (9,3)	30	19
HR (Hohes Risiko)/ Beobachtung	49	60,4 (10,0)	36	13

NR (Niedriges Risiko)/ Beobachtung	235	60,1 (8,6)	127	108
Gesamt	333	60,2 (8,9)	193	140

Tab. 5: Altersverteilung und Risikogruppen

Von den 333 Patienten waren 193 Männer und 140 Frauen (siehe Abb. 4). Bei einem Patienten lag keine Angabe zum Geschlecht vor. Ein Vergleich zwischen den Geschlechtern wies mit  $p = 0,038$  einen signifikanten Unterschied auf.

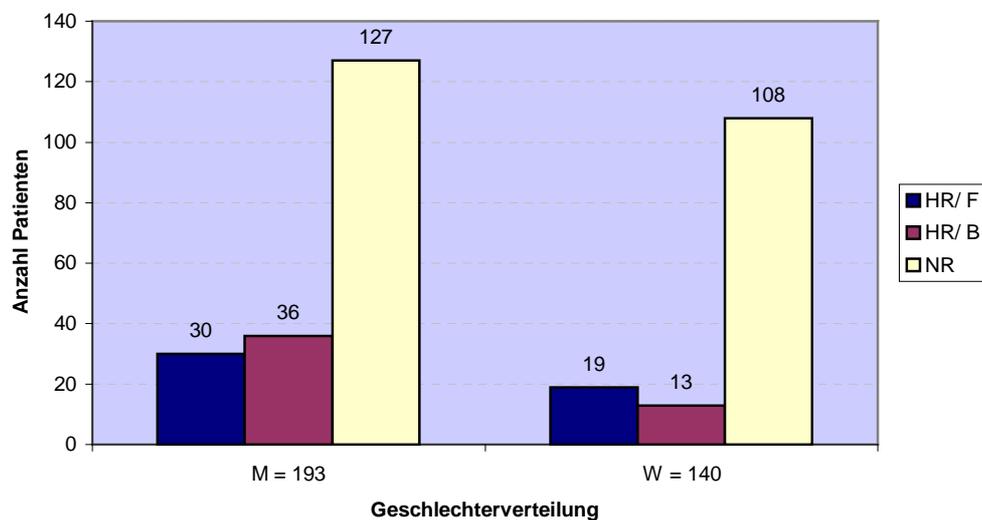


Abb. 4: Verteilung der Geschlechter um Zeitpunkt Null

Bei 273 Patienten gab es Angaben zum Allgemeinzustand ECOG zum Zeitpunkt Null. Die Verteilung auf die Gruppen lässt sich aus Abbildung 5 ersehen.

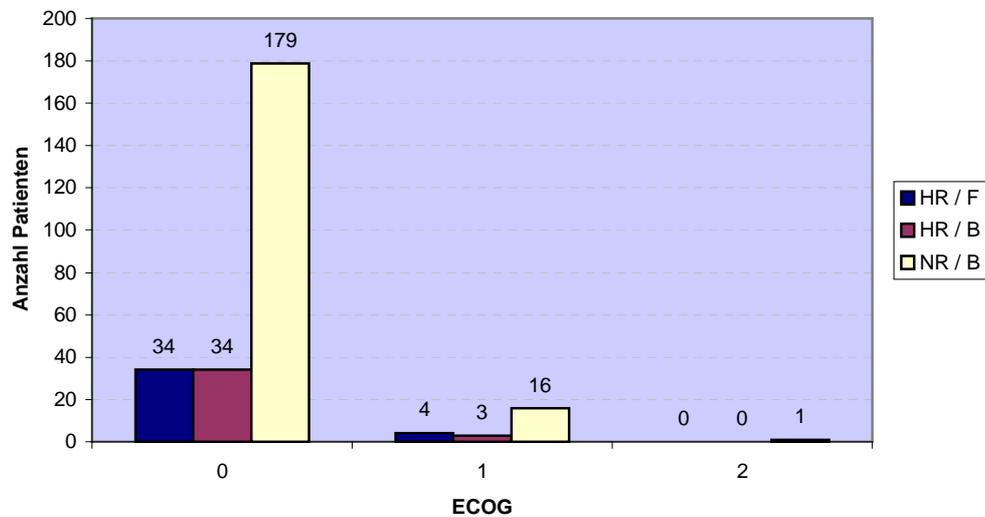


Abb. 5: Allgemeinzustand (ECOG) zum Zeitpunkt Null

Etwaige Begleiterkrankungen waren bei 276 Patienten dokumentiert worden.

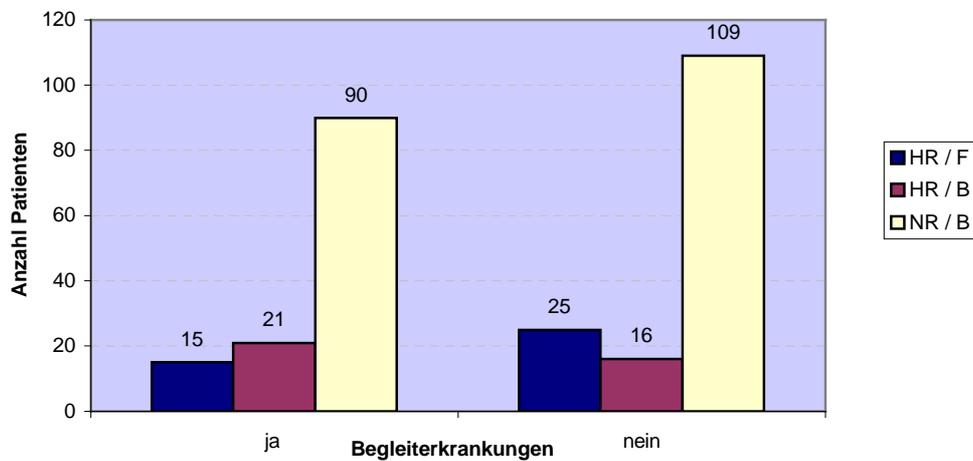


Abb.6: Anzahl der Patienten mit Begleiterkrankungen

Anzahl der Zyklen und Gesamtdosis Fludarabin war bei 34 Patienten dokumentiert worden. Die Mittlere Zykluszahl lag bei 5,38 (SD 1,129), mittlere Dosis bei 1195,22 mg (SD 342,04).

Komplette Remission beziehungsweise Teilremission nach Ende der Behandlung mit Fludarabin war, wie in Tabelle 6 zu ersehen, dokumentiert worden:

		Hohes Risiko / Fludarabin
CR	CR	8
	Non-CR	32
CR oder PR	PR	22
NON-RESPONDER		10

Tab. 6: Ansprechrate bei Hochrisikopatienten mit Fludarabin

Angaben zu Infektionen und Nebenwirkungen gab es bei 33 Patienten. Bei 2 Patienten davon waren leichte Infektionen beobachtet worden. Infektionen Grad 3 und 4, sowie gastrointestinale und neurologische Nebenwirkungen Grad 3 und 4 waren nicht beobachtet worden. Nebenwirkungen Grad 3 und 4, Myelotoxizität nicht miteingeschlossen, traten bei 3 Patienten auf. Myelotoxizität wurde bei 2 der 33 Patienten festgestellt.

## 4.2 Die Evaluation der Funktionsskalen

Die Reliabilität oder interne Konsistenz wurde mit Hilfe des Koeffizienten Cronbach Alpha ermittelt. Die Werte für den Cronbach's Alpha lagen mit Ausnahme von zwei Zeitpunkten bei der körperlichen Funktion und drei Zeitpunkten bei Übelkeit und Erbrechen über 0,6.

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4
Körperliche Funktion	0,48	0,63	0,54	0,63
Rollenfunktion	0,89	0,93	0,93	0,93
Emotionale Funktion	0,83	0,87	0,84	0,84
Kognitive Funktion	0,64	0,65	0,71	0,74
Soziale Funktion	0,84	0,88	0,89	0,83
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,95	0,96	0,97	0,98
Fatigue	0,89	0,89	0,90	0,89
Übelkeit/Erbrechen	0,33	0,58	0,33	0,62
Schmerz	0,89	0,89	0,90	0,95

Tab. 7: Werte für Cronbach' s Alpha

#### 4.2.1 Körperliche Funktion (PF)

Abbildung 7 zeigt wie viele von den 334 Patientenfragebögen in die Auswertung zur körperlichen Funktion (PF, physical function) eingeschlossen werden konnten.

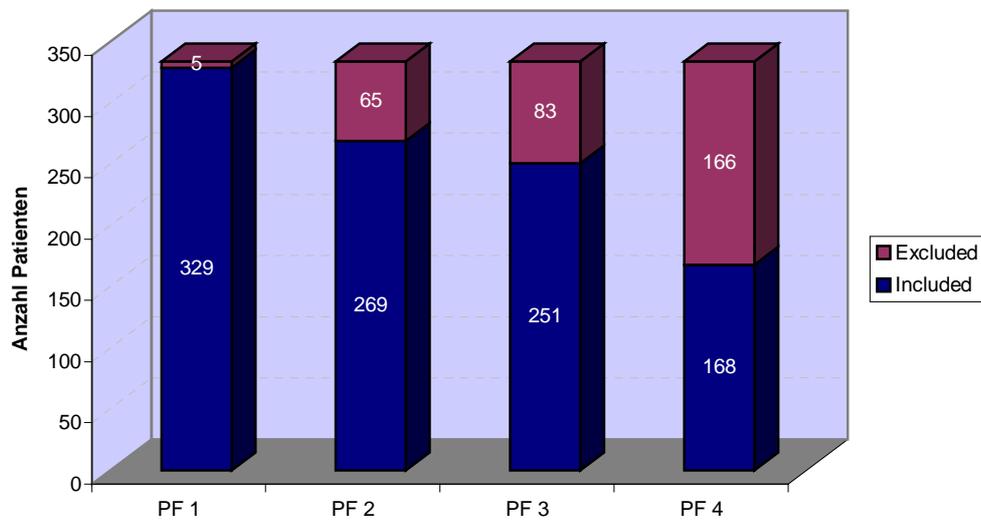


Abb.7: Anzahl der Patienten mit Angaben zur PF zu verschiedenen Zeitpunkten

Dabei ergaben sich für die „physical function“ zu den einzelnen Zeitpunkten für die verschiedenen Patientengruppen folgende Werte:

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
PF1	Mittelwert	89,2	89,6	92,0	91,3
	SD	17,5	16,0	14,4	15,1
	N	48	48	233	329
PF2	Mittelwert	89,0	86,2	90,1	89,4
	SD	18,8	21,9	17,2	18,2
	N	42	38	189	269
PF3	Mittelwert	88,5	92,3	90,6	90,6
	SD	17,8	12,3	16,5	16,2
	N	34	31	186	251

PF4	Mittelwert	87,6	89,1	87,7	87,9
	SD	22,3	16,0	20,0	19,7
	N	21	22	125	168

Tab. 8: Mittlere Werte der Körperlichen Funktion (PF) in den Risikogruppen zu den vier verschiedenen Zeitpunkten; (PF1 = Monat 0, PF2 = Monat 6; PF3 = Monat 12; PF4 = Monat 24)

Wie Tabelle 8 zeigt, konnte zwischen den drei Risikogruppen kein signifikanter Unterschied in der körperlichen Funktion festgestellt werden. Anhand dieser Werte wurde eine Verbesserung der körperlichen Funktion über den Verlauf von 6, 12 und 24 Monaten evaluiert.

Bei 264 Patienten lagen Daten vor, die eine Aussage über eine Veränderung der körperlichen Funktion zwischen Zeitpunkt des 1. Fragebogen und des 2. Fragebogen, also 6 Monate später, zulassen.

Dabei ließen sich 77 Patienten der Hochrisikogruppe zuordnen (40 werden mit Fludarabin behandelt, 37 werden beobachtet) und 187 der Gruppen mit niedrigem Risiko. Unterschiede in der körperlichen Funktion wurden nach 12 Monaten bei 246 Patienten, nach 24 Monaten bei 166 Patienten evaluiert. Einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen gab es zu keinem der 3 Zeitpunkte. Wird die Verbesserung als gering bezeichnet, liegt der Punkteunterschied zwischen 5 und < 20, große Verbesserung bedeutet > 20 Punkte.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	37 (92,5)	33 (89,2)	174 (93,0)
	Geringe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
	Große	3 (7,5)	4 (10,8)	12 (6,4)
12 Monate	Keine	30 (90,9)	28 (93,3)	166 (90,7)
	Geringe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Große	3 (9,1)	2 (6,7)	17 (9,3)

24 Monate	Keine	19 (90,5)	20 (95,2)	117 (94,4)
	Geringe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Große	2 (9,5)	1 (4,8)	6 (4,8)

Tab. 9: Verbesserung der PF der Risikogruppen nach 6, 12 und 24 Monaten. HR / F = Hochrisiko + Fludarabintherapie; HR / B = Hochrisiko + Beobachtung; NR / B = Niedrigrisiko + Beobachtung

Die körperlichen Funktion wurde gesondert für die therapierte Hochrisikogruppe betrachtet und zwar im Hinblick auf ein Ansprechen (Responder) oder Nicht-Ansprechen (Non-Responder) auf die Fludarabintherapie. Bei 30 der angeführten Patienten lag nach der Behandlung eine Komplet- oder Teilremission vor. Die Tabelle (Tab. 10) fasst die Ergebnisse zusammen.

Zeitpunkt		Responder (HR / F)	Non-Responder (HR / F)
PF1	Mittelwert	91,7	88,0
	SD	14,7	21,5
	n	29	10
PF2	Mittelwert	91,2	86,0
	SD	18,3	16,5
	n	25	10
PF3	Mittelwert	89,6	95,0
	SD	16,9	10,0
	n	23	4
PF4	Mittelwert	90,0	80,0
	SD	24,5	24,5
	n	16	5

Tab. 10: Mittelwerte für PF bei Responder und Non-Responder

Einen signifikanten Unterschied in der körperlichen Funktion zwischen den Gruppen gab es nicht. Zuletzt wurde noch eine Verteilung der Werte zur körperlichen Funktion auf die beiden Geschlechter betrachtet (siehe Tab. 11). Dabei zeigte sich, dass auch zwischen Frauen und Männern kein signifikanter Unterschied bestand:

<b>Geschlecht</b>		<b>PF1</b>	<b>PF2</b>	<b>PF3</b>	<b>PF4</b>
m	Mittelwert	92,6	89,7	92,0	88,9
	SD	14,8	19,7	15,2	20,2
	n	191	153	144	97
w	Mittelwert	89,4	89,1	88,6	86,5
	SD	15,3	15,9	17,4	19,1
	n	139	117	107	71
Gesamt	Mittelwert	91,3	89,4	90,6	87,9
	SD	15,1	18,1	16,2	19,7
	n	330	270	251	168

Tab. 11: Mittelwerte zu PF verteilt auf Männer (m) und Frauen (w) zu den vier Zeitpunkten

Die gleichen Untersuchungen wurden auch für die restlichen Funktionsskalen durchgeführt.

#### 4.2.2 Kognitive Funktion (CF)

Aus Abbildung 8 lässt sich ersehen, bei wie vielen Patienten Angaben zur kognitive Funktion ausgewertet werden konnten.

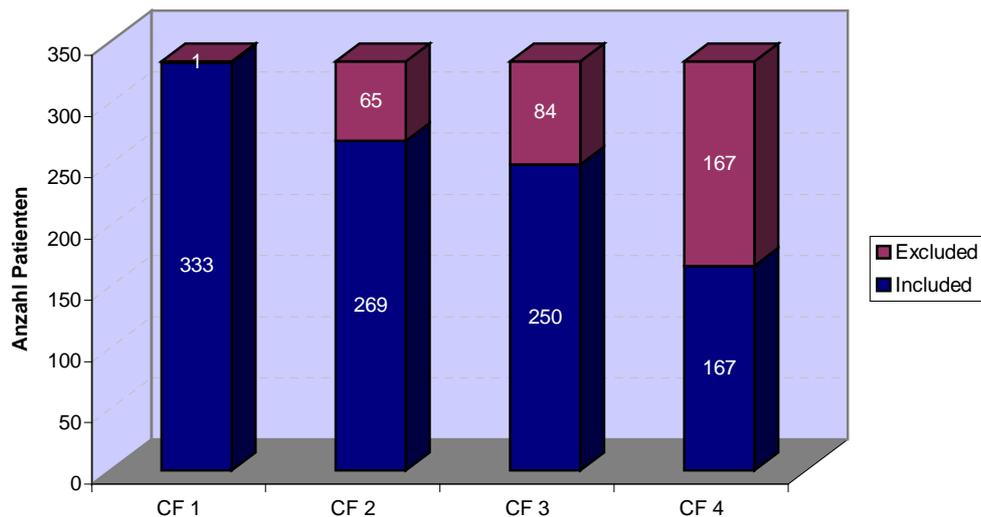


Abb.8: Anzahl der Patienten mit Angaben zu CF zu den verschiedenen Zeitpunkten

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Risikogruppen zur kognitiven Funktion lassen sich aus Tabelle 12 ersehen.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
CF1	Mittelwert	86,7	82,7	85,9	85,6
	SD	18,6	19,8	18,8	18,9
	n	49	49	235	333
CF2	Mittelwert	85,3	80,7	83,2	83,2
	SD	21,8	19,2	20,1	20,2
	n	42	38	189	269

CF3	Mittelwert	76,8	85,5	83,2	82,6
	SD	22,0	21,4	21,2	21,4
	n	33	31	186	250
CF4	Mittelwert	85,8	78,8	82,7	82,5
	SD	19,7	25,3	20,9	21,3
	n	20	22	125	167

Tab. 12: Werte für die kognitive Funktion (CF) zu den vier erhobenen Zeitpunkten

Nach 12 Monaten zeigte sich für die Gruppe der Hochrisikopatienten, die mit Fludarabin behandelt wurden, zwar eine geringere kognitive Funktion. Ebenso war dies nach 24 Monaten der Fall für die Patienten in der beobachteten Hochrisikogruppe. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Anhand dieser Werte ließ sich errechnen, ob die Patienten eine Veränderung der kognitiven Funktion im Verlauf der Zeit bemerkt haben.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	36 (85,7)	32 (84,2)	167 (88,4)
	Geringe	5 (11,9)	5 (13,2)	16 (8,5)
	Große	1 (2,4)	1 (2,6)	6 (3,2)
12 Monate	Keine	30 (90,9)	23 (74,2)	159 (85,5)
	Geringe	3 (9,1)	6 (19,4)	22 (11,8)
	Große	0 (0,0)	2 (6,5)	5 (2,7)
24 Monate	Keine	18 (90,0)	18 (81,8)	105 (84,0)
	Geringe	2 (10,0)	2 (9,1)	13 (10,4)
	Große	0 (0,0)	2 (9,1)	7 (5,6)

Tab. 13: Verbesserung der CF nach 6, 12 und 24 Monaten

Bei der Ermittlung der Unterschiede der kognitiven Funktion konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auch für die kognitive Funktion wurden die Werte für die behandelten Hochrisikopatienten bestimmt, die nach Ansprechen und Nicht-Ansprechen unterteilt wurden (siehe Tabelle 14).

<b>Zeitpunkt</b>		<b>Responder (HR / F)</b>	<b>Non-Responder (HR / F)</b>
CF1	Mittelwert	87,8	83,3
	SD	17,5	20,8
	n	30	10
CF2	Mittelwert	89,3	78,3
	SD	17,3	28,4
	n	25	10
CF3	Mittelwert	75,0	83,3
	SD	24,0	19,2
	n	22	4
CF4	Mittelwert	88,9	76,7
	SD	16,3	27,9
	n	15	5

Tab. 14: Mittelwerte für CF bei Respondern und Non-Respondern der mit Fludarabin therapierten Hochrisikopatienten

Zwischen der Responder- und Non-Responder-Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied.

Aus Tabelle 15 lassen sich die Werte für die kognitive Funktion verteilt auf die Geschlechter ansehen.

<b>Geschlecht</b>		<b>CF1</b>	<b>CF2</b>	<b>CF3</b>	<b>CF4</b>
m	Mittelwert	83,7	80,6	80,0	77,1
	SD	19,3	21,2	23,2	23,7
	n	194	153	143	96
w	Mittelwert	88,0	86,3	86,1	89,9
	SD	18,0	18,4	18,2	14,8
	n	140	117	107	71
Gesamt	Mittelwert	85,5	83,1	82,6	82,5
	SD	18,9	20,2	21,4	21,3
	n	334	270	250	167

Tab. 15: Mittelwerte zu CF für Männer (m) und Frauen (w)

Bei der Betrachtung der kognitiven Funktion bei Männern und Frauen konnten zu allen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Zum Zeitpunkt 1 ergab sich dabei ein p-Wert von 0,04. Für die anderen Zeitpunkte wurden folgende Werte errechnet: CF2:  $p=0,021$ ; CF3:  $p=0,023$ ; CF4:  $p=0,000$ .

Die Ergebnisse zeigen, dass Frauen mit CLL an allen gemessenen Zeitpunkten eine signifikant bessere kognitive Funktion hatten als Männer mit CLL.

#### 4.2.3 Emotionale Funktion (EF)

Folgende Abbildung (Abb. 9) zeigt die Anzahl der Patienten, deren Fragebögen zur Auswertung der emotionalen Funktion ausgewertet wurden.

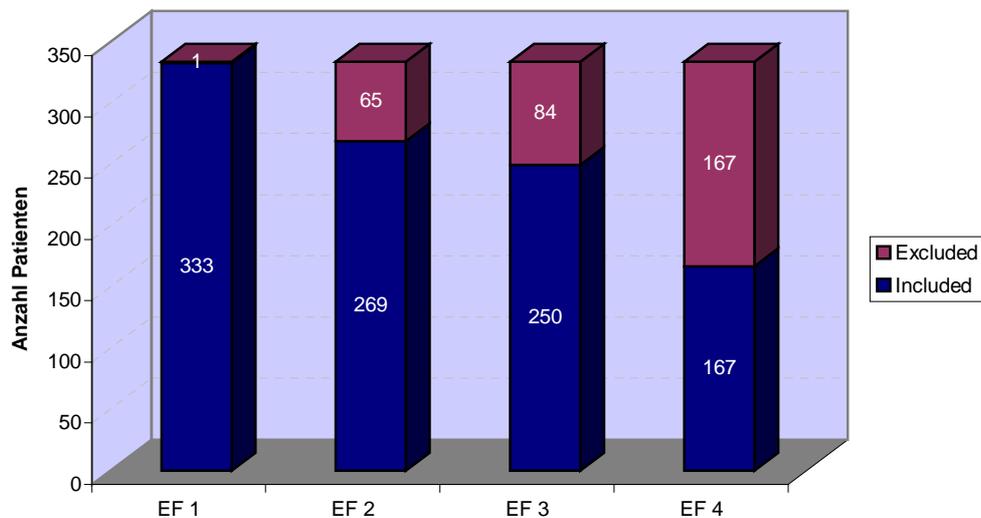


Abb.9: Anzahl der Patienten mit Angaben zu EF zu den erhobenen Zeitpunkten

Wie Tabelle 16 zeigt, wurde zum Zeitpunkt 2 ein signifikanter Unterschied der emotionalen Funktion zwischen der Hochrisikogruppe, die beobachtet wurde (64,3) und der Niedrigrisikogruppe (74,3) errechnet ( $p = 0,026$ ).

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
EF1	Mittelwert	67,0	68,6	73,1	71,3
	SD	23,3	23,6	23,7	23,7
	n	49	49	235	333
EF2	Mittelwert	73,2	64,3	74,3	72,7
	SD	24,1	31,1	24,0	25,3
	n	42	38	189	269
EF3	Mittelwert	73,1	70,6	74,4	73,7
	SD	22,5	21,9	22,7	22,5
	n	33	31	186	250

EF4	Mittelwert	79,6	74,2	74,0	74,7
	SD	21,5	18,0	22,2	21,6
	n	20	22	125	167

Tab. 16: Mittelwerte der EF der einzelnen Risikogruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten

In Tabelle 17 werden die Ergebnisse der Analyse zur Veränderung der emotionalen Funktion präsentiert.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F	n (%)	HR / B	n (%)	NR / B	n (%)
6 Monate	Keine		20 (47,6)	21 (55,3)		127 (67,2)	
	Geringe		8 (19,0)	7 (18,4)		29 (15,3)	
	Moderate		5 (11,9)	6 (15,8)		11 (5,8)	
	Große		9 (21,4)	4 (10,5)		22 (11,6)	
12 Monate	Keine		13 (39,4)	23 (74,2)		114 (61,3)	
	Geringe		8 (24,2)	2 (6,5)		37 (19,9)	
	Moderate		6 (18,2)	4 (12,9)		13 (7,0)	
	Große		6 (18,2)	2 (6,5)		22 (11,8)	
24 Monate	Keine		7 (35,0)	13 (59,1)		84 (67,2)	
	Geringe		5 (25,0)	3 (13,6)		10 (8,0)	
	Moderate		7 (35,0)	3 (13,6)		11 (8,8)	
	Große		1 (5,0)	3 (13,6)		20 (16,0)	

Tab. 17: Anzahl (n) der Patienten mit Verbesserung der EF nach 6, 12 und 24 Monaten

Wird die Verbesserung als moderat bezeichnet, liegt der Punktwert zwischen 10 und 20. Mit Hilfe des Fisher's exact Tests konnte ein signifikanter Unterschied ( $p$  nach zwölf Monaten: 0,032, nach 24 Monaten: 0,006) zwischen den drei Gruppen im Hinblick auf die Verbesserung der EF über die Zeit errechnet werden.

Auch bei der emotionalen Funktion wurde untersucht, wie sich ein Ansprechen oder Nicht-Ansprechen der Fludarabintherapie auswirkt.

<b>Zeitpunkt</b>		<b>Responder (HR / F)</b>	<b>Non-Responder (HR / F)</b>
EF1	Mittelwert	67,7	59,2
	SD	23,6	24,4
	n	30	10
EF2	Mittelwert	80,3	55,8
	SD	18,9	30,9
	n	25	10
EF3	Mittelwert	72,9	70,8
	SD	23,5	17,3
	n	22	4
EF4	Mittelwert	82,2	71,7
	SD	22,5	18,3
	n	15	5

Tab. 18: Werte zu EF bei Responder und Non-Responder Gruppe

Zum Zeitpunkt 2 konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,026$ ) zwischen der Gruppe der Responder (80,3) und der Non-Responder (5,8) errechnet werden.

Tabelle 19 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen für die emotionale Funktion der Patienten unterteilt nach Männern und Frauen.

<b>Geschlecht</b>		<b>EF1</b>	<b>EF2</b>	<b>EF3</b>	<b>EF4</b>
m	Mittelwert	70,6	69,8	71,6	73,1
	SD	24,7	26,6	22,6	22,2
	n	194	153	143	96

w	Mittelwert	72,4	76,1	76,6	76,8
	SD	22,7	23,3	22,2	20,7
	n	140	117	107	71
Gesamt	Mittelwert	71,4	72,5	73,7	74,7
	SD	23,9	25,4	22,5	21,6
	n	334	270	250	167

Tab. 19: Werte zur EF bei Männern (m) und Frauen (w)

Bei Betrachtung von Männern (69,8) und Frauen (76,1) ergab sich ein signifikanter Unterschied nach 6 Monaten ( $p = 0,045$ ). Frauen hatten also nach 6 Monaten eine signifikant bessere emotionale Funktion.

#### 4.2.4 Rollenfunktion (RF)

Wie viele Patienten in die Auswertung der Rollenfunktion eingeschlossen werden konnten, zeigt nachstehende Abbildung (Abb. 10).

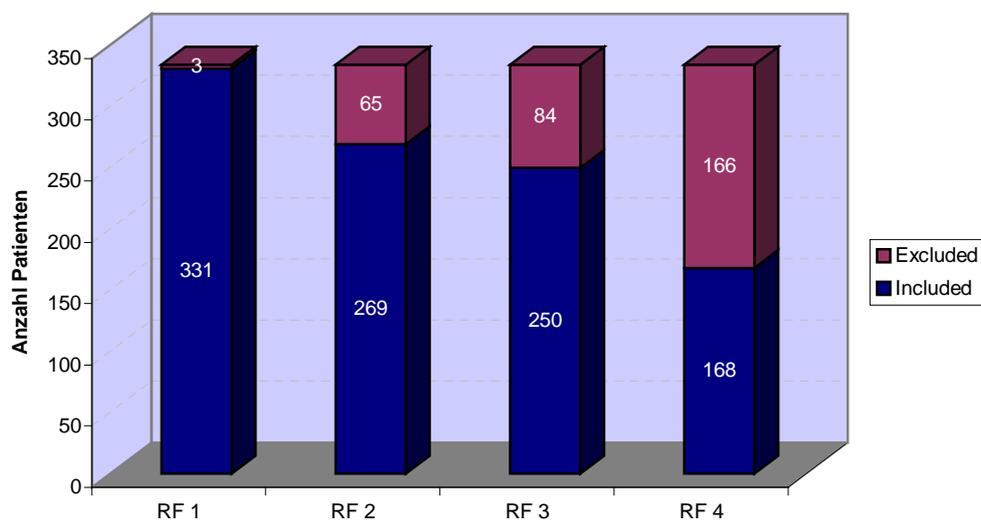


Abb.10: Anzahl der Patienten mit Angabe zu RF zu erhobenen Zeitpunkten

Folgende Mittelwerte und Standardabweichungen konnten für die Rollenfunktion der Risikogruppen zu den vier Zeitpunkten errechnet werden (siehe Tab. 20):

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
RF1	Mittelwert	78,9	78,2	85,0	83,1
	SD	29,0	27,9	22,2	24,3
	n	49	49	233	331
RF2	Mittelwert	74,6	70,2	81,0	78,5
	SD	30,0	31,0	24,1	26,3
	n	42	38	189	269
RF3	Mittelwert	71,6	78,5	79,9	78,6
	SD	32,7	22,8	24,8	25,8
	n	34	31	185	250
RF4	Mittelwert	75,4	72,0	76,9	76,1
	SD	30,1	27,4	27,3	27,6
	n	21	22	125	168

Tab. 20: Mittlere Werte der Risikogruppen zur RF an den verschiedenen Zeitpunkten

Dabei wurde zum Zeitpunkt 2 eine Signifikanz zwischen der Rollenfunktion für die beobachtete Hochrisikogruppe und die Niedrigrisikogruppe errechnet (HR / B: 70,2; NR / B: 81,0;  $p = 0,02$ ), das heißt die Patienten im Niedrigrisikoarm hatten eine deutlich bessere Rollenfunktion als die Hochrisikopatienten.

Der Vergleich der Veränderungen in der Rollenfunktion zwischen den Risikogruppen zeigt zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Verbesserung</b>	<b>HR / F</b>	<b>n (%)</b>	<b>HR / B</b>	<b>n (%)</b>	<b>NR / B</b>	<b>n (%)</b>
6 Monate	Keine		38 (90,5)		31 (81,6)		163 (86,7)
	Moderate		2 (4,8)		2 (5,3)		17 (9,0)
	Große		2 (4,8)		5 (13,2)		8 (4,3)
12 Monate	Keine		27 (79,4)		25 (80,6)		158 (85,9)
	Moderate		2 (5,9)		2 (6,5)		14 (7,6)
	Große		5 (14,7)		4 (12,9)		12 (6,5)
24 Monate	Keine		19 (90,5)		19 (86,4)		108 (86,4)
	Moderate		2 (9,5)		1 (4,5)		9 (7,2)
	Große		0 (0,0)		2 (9,1)		8 (6,4)

Tab. 21: Verbesserung der Werte zur Rollenfunktion nach 6, 12 und 24 Monaten

Die Rollenfunktion wurde auch in Hinblick auf Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf die Therapie der mit Fludarabin behandelten Hochrisikopatienten betrachtet (siehe Tab. 22).

<b>Zeitpunkt</b>		<b>Responder (HR / F)</b>	<b>Non-Responder (HR / F)</b>
RF1	Mittelwert	83,3	76,7
	SD	29,0	28,5
	n	30	10
RF2	Mittelwert	81,3	65,0
	SD	27,4	35,5
	n	25	10
RF3	Mittelwert	71,0	91,7
	SD	33,8	16,7
	n	23	4

RF4	Mittelwert	78,1	66,7
	SD	29,6	33,3
	n	16	5

Tab. 22: Mittelwerte zu RF bei Responder und Non-Responder-Gruppe zu den vier Zeitpunkten

Hierbei zeigte sich, dass alle behandelten Hochrisikopatienten mit Ansprechen auch bezüglich ihrer Rollenfunktion deutlich profitierten (Responder 81,3; Non-Responder 65,0;  $p = 0,032$ ).

Tabelle 23 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen zur Rollenfunktion der Patienten unterteilt nach Männern und Frauen.

Geschlecht		RF1	RF2	RF3	RF4
m	Mittelwert	80,7	76,7	79,1	73,9
	SD	26,0	28,2	26,5	28,1
	n	193	153	144	97
w	Mittelwert	86,6	81,1	78,0	79,1
	SD	21,4	23,5	25,0	26,7
	n	139	117	106	71
Gesamt	Mittelwert	83,1	78,6	78,6	76,1
	SD	24,3	26,3	25,8	27,6
	n	332	270	250	168

Tab. 23: Mittelwerte für RF bei Männern (m) und Frauen (w)

Zwischen Männern (80,7) und Frauen (86,6) konnte zum Zeitpunkt 1 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,028$ ), Frauen hatten also zum Ausgangszeitpunkt eine signifikant bessere Rollenfunktion.

## 4.2.5. Soziale Funktion (SF)

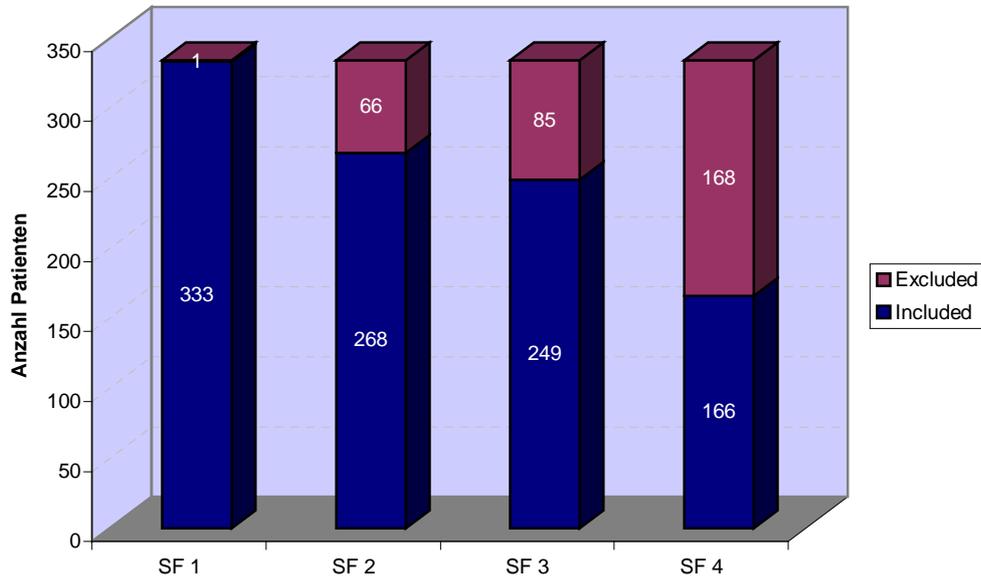


Abb.11: Anzahl der Patienten mit Angaben zu SF zu den vier Zeitpunkten

In Tabelle 24 werden die daraus errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
SF1	Mittelwert	83,0	85,4	90,0	88,2
	SD	27,3	22,0	18,4	20,6
	n	49	49	235	333
SF2	Mittelwert	80,6	79,4	88,6	86,0
	SD	27,2	26,4	20,7	23,0
	n	42	38	188	268
SF3	Mittelwert	78,3	80,6	88,0	85,7
	SD	30,2	21,6	20,4	22,3

	n	33	31	185	249
SF4	Mittelwert	82,5	82,6	87,2	86,0
	SD	28,9	23,3	20,8	22,2
	n	20	22	124	166

Tab. 24: Mittelwerte und Standardabweichungen zu SF, verteilt auf Risikogruppen und Zeitpunkte

Für die Werte zur sozialen Funktion konnte zu drei Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Für den Zeitpunkt 1 betrug der p-Wert 0,032 beim Vergleich der mit Fludarabin behandelten Hochrisikogruppe (83,0) und der Niedrigrisikogruppe (90,0). Zum Zeitpunkt 2 gab es signifikante Unterschiede zwischen der behandelten Hochrisikogruppe (80,6) und der Niedrigrisikogruppe (88,6;  $p = 0,039$ ), sowie zwischen beobachteter Hochrisikogruppe (79,4) und Niedrigrisikogruppe (88,6;  $p = 0,023$ ). Ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,022$ ) zwischen der behandelten Hochrisikogruppe (78,3) und der Niedrigrisikogruppe (88,0) bestand auch zum Zeitpunkt 3.

Die Niedrigrisiko-Gruppe hatte also im Vergleich zur behandelten Hochrisiko-Gruppe sowohl initial, als auch nach 6 und 12 Monaten eine signifikant bessere soziale Funktion. Anhand dieser Werte wurde analysiert, ob im Verlauf der Monate eine Veränderung der sozialen Funktion von den Patienten empfunden wurde (siehe Tab. 25).

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	37 (88,1)	34 (89,5)	164 (87,2)
	Moderate	2 (4,8)	1 (2,6)	15 (8,0)
	Große	3 (7,1)	3 (7,9)	9 (4,8)
12 Monate	Keine	30 (90,9)	27 (87,1)	154 (83,2)
	Moderate	2 (6,1)	2 (6,5)	19 (10,3)
	Große	1 (3,0)	2 (6,5)	12 (6,5)

24 Monate	Keine	18 (90,0)	20 (90,9)	103 (83,1)
	Moderate	1 (5,0)	2 (9,1)	13 (10,5)
	Große	1 (5,0)	0 (0,0)	8 (6,5)

Tab. 25: Verbesserung der SF nach 6, 12 und 24 Monaten

Hier trat zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf.

Die Werte zur sozialen Funktion wurden außerdem für die Gruppen Responder/Non-Responder (siehe Tab. 26) und Männer/Frauen (siehe Tab. 27) ausgewertet.

Zeitpunkt		Responder (HR / F)	Non-Responder (HR / F)
SF1	Mittelwert	87,8	78,3
	SD	25,1	24,9
	n	30	10
SF2	Mittelwert	87,3	70,0
	SD	23,7	33,1
	n	25	10
SF3	Mittelwert	78,8	87,5
	SD	29,6	16,0
	n	22	4
SF4	Mittelwert	85,6	73,3
	SD	30,1	25,3
	n	15	5

Tab. 26: Mittelwerte und Standardabweichung zu SF, verteilt auf Risikogruppen und Zeitpunkte

Zwischen den Gruppen bestand zum Zeitpunkt 2 ein signifikanter Unterschied (Responder: 87,3, Non-Responder 70,7;  $p = 0,044$ ), das heißt Patienten mit Ansprechen

auf die Therapie profitierten nach Ende der Therapie noch 6 Monate bezüglich der sozialen Funktion.

<b>Geschlecht</b>		<b>SF1</b>	<b>SF2</b>	<b>SF3</b>	<b>SF4</b>
m	Mittelwert	84,9	81,8	82,4	83,0
	SD	23,5	26,7	24,6	25,6
	n	194	152	142	95
w	Mittelwert	92,4	90,7	90,2	90,1
	SD	16,0	17,2	18,0	15,8
	n	140	117	107	71
Gesamt	Mittelwert	88,0	85,7	85,7	86,0
	SD	20,9	23,5	22,3	22,2
	n	334	269	249	166

Tab. 27: Mittelwerte und Standardabweichung für SF bei Männern und Frauen

Für die SF konnte zu allen Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied für die Werte bei Männern und Frauen nachgewiesen werden. (SF1:  $p = 0,001$ ; SF2:  $p = 0,002$ ; SF3:  $p = 0,006$ ; SF4:  $p = 0,039$ ). Wie Tabelle 27 zeigt hatten Frauen mit CLL an allen gemessenen Zeitpunkten eine bessere soziale Funktion im Vergleich zu Männern mit CLL.

### **4.3 Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität (QL)**

Von den 334 Patienten wurden zum Zeitpunkt 1 in die Bewertung zum allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensqualität 325 Patienten eingeschlossen. Zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 wurden 266, 246 beziehungsweise 162 eingeschlossen (Abb. 12).

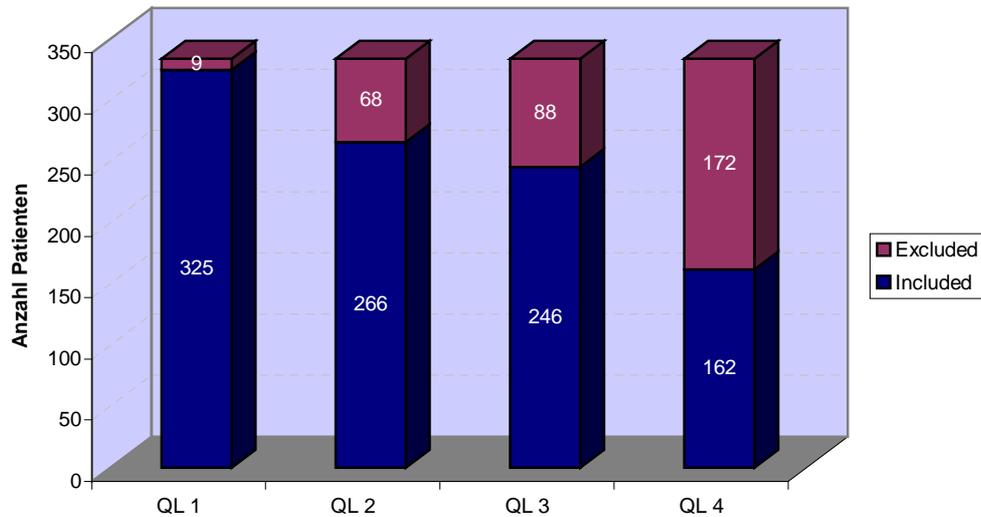


Abb.12: Anzahl der Patienten mit Angaben zur QL zu den vier Zeitpunkten

Folgende Mittelwerte konnten daraus abgeleitet werden.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
QL1	Mittelwert	74,1	74,7	74,2	74,3
	SD	20,1	16,7	19,3	19,0
	n	48	49	228	325
QL2	Mittelwert	68,5	69,5	74,3	72,7
	SD	26,1	23,5	20,0	21,6
	n	42	38	186	266
QL3	Mittelwert	71,3	72,5	72,6	72,4
	SD	24,6	18,6	21,1	21,3
	n	34	30	182	246
QL4	Mittelwert	71,0	70,5	70,5	70,6
	SD	26,4	21,6	21,7	22,2
	n	21	22	119	162

Tab. 28: Werte zu allgemeinem Gesundheitszustand und Lebensqualität verteilt auf Risikogruppen

Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gab es nicht.

Aus den Werten zu allgemeinem Gesundheitszustand und Lebensqualität wurde analysiert, ob eine Veränderung über die Zeit festgestellt werden konnte.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Verbesserung</b>	<b>HR / F</b>	<b>n (%)</b>	<b>HR / B</b>	<b>n (%)</b>	<b>NR / B</b>	<b>n (%)</b>
6 Monate	Keine		32 (78,0)		27 (71,1)		132 (73,3)
	Geringe		3 (7,3)		6 (15,8)		14 (7,8)
	Moderate		5 (12,2)		4 (10,5)		26 (14,4)
	Große		1 (2,4)		1 (2,6)		8 (4,4)
12 Monate	Keine		26 (76,5)		21 (70,0)		131 (73,2)
	Geringe		5 (14,7)		4 (13,3)		25 (14,0)
	Moderate		1 (2,9)		4 (13,3)		12 (6,7)
	Große		2 (5,9)		1 (3,3)		11 (6,1)
24 Monate	Keine		18 (85,7)		19 (86,4)		90 (78,3)
	Geringe		0 (0,0)		1 (4,5)		10 (8,7)
	Moderate		1 (4,8)		1 (4,5)		7 (6,1)
	Große		2 (9,5)		1 (4,5)		8 (7,0)

Tab. 29: Verbesserung der Lebensqualität nach 6, 12 und 24 Monaten

Zwischen den Gruppen war kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität zu erkennen.

Auch für allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensqualität wurden Ergebnisse für die Gruppen Responder/Non-Responder und Männer/Frauen zu den vier Erhebungszeitpunkten ausgewertet.

<b>Zeitpunkt</b>		<b>Responder (HR / F)</b>	<b>Non-Responder (HR / F)</b>
QL1	Mittelwert	78,6	67,6
	SD	17,9	25,2

	n	30	9
QL2	Mittelwert	69,3	63,3
	SD	28,6	25,8
	n	25	10
QL3	Mittelwert	73,2	68,8
	SD	27,1	17,2
	n	23	4
QL4	Mittelwert	71,9	68,3
	SD	28,5	20,7
	n	16	5

Tab. 30: Mittelwerte und Standardabweichung zur QL bei Respondern und Non-Respondern

Zwischen der Responder- und der Non-Responder-Gruppe ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im allgemeinen Gesundheitszustand.

<b>Geschlecht</b>		<b>QL1</b>	<b>QL2</b>	<b>QL3</b>	<b>QL4</b>
m	Mittelwert	73.4	70.2	70.1	67.7
	SD	18.4	22.8	21.3	24.3
	n	189	153	141	96
w	Mittelwert	75.4	76.0	75.5	74.7
	SD	19.7	19.4	20.9	18.1
	n	137	114	105	66
Gesamt	Mittelwert	74.3	72.7	72.4	70.6
	SD	19.0	21.5	21.3	22.2
	n	326	267	246	162

Tab. 31: QL-Werte für Männer und Frauen

Für die Werte zu den Fragen nach Allgemeinem Gesundheitszustand und Lebensqualität gab es zum Zeitpunkt 2 (m: 70,2, w: 76,0;  $p = 0,031$ ) und 4 (m: 67,7, w: 74,7;  $p = 0,047$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen, mit einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand der Frauen, die an CLL in frühen Stadien erkrankt sind.

## 4.4 Die Symptomskalen

### 4.4.1 Fatigue (FA)

Angaben zur Fatigue gab es beim 1. Fragebogen von 332 Patienten, beim 2. von 269 Patienten, beim 3. von 251 und beim 4. Fragebogen von 168 Patienten.

Die Auswertung dieser Angaben zeigt die nächste Tabelle (Tab. 32).

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
FA1	Mittelwert	27,7	33,6	25,1	26,7
	SD	30,4	28,0	23,9	25,6
	n	49	49	234	332
FA2	Mittelwert	29,6	37,7	28,9	30,3
	SD	26,0	28,9	25,4	26,1
	n	42	38	189	269
FA3	Mittelwert	33,5	36,2	29,7	31,0
	SD	29,9	23,1	25,7	26,0
	n	34	31	186	251
FA4	Mittelwert	23,3	30,3	31,6	30,4
	SD	27,2	25,2	25,2	25,4
	n	21	22	125	168

Tab. 32: Mittelwerte für FA zu den vier Zeitpunkten verteilt auf die verschiedenen Risikogruppen

Dabei zeigte sich, dass die Hochrisikopatienten im Beobachtungsarm deutlich mehr unter Fatigue litten, als die Niedrigrisikopatienten (27,7 versus 33,6;  $p = 0,036$ ).

Welche Veränderungen es bei den Patienten im Verlauf der Monate im Hinblick auf Fatigue gab, lässt sich aus Tabelle 33 ersehen. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	23 (54,8)	23 (60,5)	113 (59,8)
	Moderate	8 (19,0)	6 (15,8)	35 (18,5)
	Große	11 (26,2)	9 (23,7)	41 (21,7)
12 Monate	Keine	21 (61,8)	21 (67,7)	105 (56,8)
	Moderate	6 (17,6)	4 (12,9)	31 (16,8)
	Große	7 (20,6)	6 (19,4)	49 (26,5)
24 Monate	Keine	16 (76,2)	16 (72,7)	65 (52,0)
	Geringe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Moderate	2 (9,5)	2 (9,1)	27 (21,6)
	Große	3 (14,3)	4 (18,2)	32 (25,6)

Tab. 33: Verbesserung der Fatigue nach 6, 12 und 24 Monaten

Eine Übersicht der Werte zu Fatigue bei Männern und Frauen gibt Tabelle 34.

Geschlecht		FA1	FA2	FA3	FA4
m	Mittelwert	27,3	31,6	32,2	32,4
	SD	26,2	26,7	25,4	26,0
	n	193	153	144	97
w	Mittelwert	25,8	28,3	29,4	27,6
	SD	24,9	25,3	26,8	24,6

	n	140	117	107	71
Gesamt	Mittelwert	26,7	30,2	31,0	30,4
	SD	25,6	26,1	26,0	25,4
	n	333	270	251	168

Tab. 34: Fatigue bei Männern und Frauen

Auch zwischen Männern und Frauen gab es bei der Fatigue keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.4.2 Übelkeit/Erbrechen (NV)

Angaben zu Übelkeit und Erbrechen haben im Fragebogen 1 333 Patienten, im Fragebogen 2, 3 und 4 269, 250 respektive 167 Patienten gemacht.

Aus Tabelle 35 lassen sich Mittelwerte und Standardabweichung der Fragen zu Übelkeit und Erbrechen (NV) ersehen.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
NV1	Mittelwert	4,1	3,1	3,0	3,2
	SD	9,3	6,5	9,3	8,9
	n	49	49	235	333
NV2	Mittelwert	7,5	3,5	4,2	4,6
	SD	17,3	7,9	12,7	13,0
	n	42	38	189	269
NV3	Mittelwert	6,1	4,8	4,4	4,7
	SD	13,1	7,7	10,8	10,8
	n	33	31	186	250

NV4	Mittelwert	2,5	1,5	6,4	5,3
	SD	8,2	4,9	15,0	13,5
	n	20	22	125	167

Tab. 35: Werte zu NV zu den verschiedenen Zeitpunkten verteilt auf die drei Risikogruppen

Für die Werte zu Übelkeit/Erbrechen gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Risikogruppen.

Auch für die Symptomskala Übelkeit/Erbrechen wurde eine Veränderung im Laufe der Zeit untersucht.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	32 (76,2)	36 (94,7)	171 (90,5)
	Moderate	7 (16,7)	1 (2,6)	12 (6,3)
	Große	3 (7,1)	1 (2,6)	6 (3,2)
12 Monate	Keine	28 (84,8)	25 (80,6)	170 (91,4)
	Moderate	2 (6,1)	6 (19,4)	11 (5,9)
	Große	3 (9,1)	0 (0,0)	5 (2,7)
24 Monate	Keine	19 (95,0)	21 (95,5)	104 (83,2)
	Geringe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Moderate	1 (5,0)	1 (4,5)	13 (10,4)
	Große	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,6)

Tab. 36: Veränderung der Werte zu NV nach 6, 12 und 24 Monaten

Nach zwölf Monaten war ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen im Hinblick auf eine Verbesserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen zu erkennen ( $p = 0,031$ ).

Tabelle 37 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen für Übelkeit/Erbrechen bei Männern und Frauen.

<b>Geschlecht</b>		<b>NV1</b>	<b>NV2</b>	<b>NV3</b>	<b>NV4</b>
m	Mittelwert	2,7	5,4	3,6	4,2
	SD	7,4	15,3	9,1	9,8
	n	194	153	143	96
w	Mittelwert	3,8	3,7	6,1	6,8
	SD	10,6	9,3	12,6	17,3
	n	140	117	107	71
Gesamt	Mittelwert	3,1	4,7	4,7	5,3
	SD	8,9	13,0	10,8	13,5
	n	334	270	250	167

Tab. 37: Werte zu Übelkeit und Erbrechen bei Männern und Frauen

Für Übelkeit und Erbrechen konnte zwischen Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

#### 4.4.3 Schmerz (PA)

Über Schmerz hatten zum Zeitpunkt 1 333 Patienten Angaben gemacht. Zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 waren es 269, 252 beziehungsweise 168.

Wie Tabelle 38 zeigt konnte zum Zeitpunkt 1 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden zwischen behandelter Hochrisikogruppe (25,2) und Beobachtungsarm, sowohl dem der Hochrisikogruppe (12,9), als auch der Niedrigrisikogruppe (16,7). Die p-Werte waren dafür 0,023, respektive 0,042.

<b>Zeitpunkt</b>		<b>Hochrisiko / Fludarabin</b>	<b>Hochrisiko / Beobachtung</b>	<b>Niedrigrisiko / Beobachtung</b>	<b>Gesamt</b>
PA1	Mittelwert	25,2	12,9	16,7	17,4
	SD	32,7	19,6	26,3	26,7

	n	49	49	235	333
PA2	Mittelwert	21,0	12,3	17,9	17,6
	SD	26,3	19,3	26,6	25,7
	n	42	38	189	269
PA3	Mittelwert	21,6	14,5	16,0	16,5
	SD	29,5	23,9	26,0	26,2
	n	34	31	187	252
PA4	Mittelwert	20,6	17,4	21,5	20,8
	SD	30,2	29,3	27,0	27,6
	n	21	22	125	168

Tab. 38: Schmerz zu den erhobenen Zeitpunkten verteilt auf die Risikogruppen

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	31 (73,8)	30 (78,9)	148 (78,3)
	Geringe	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
	Moderate	7 (16,7)	6 (15,8)	20 (10,6)
	Große	4 (9,5)	2 (5,3)	20 (10,6)
12 Monate	Keine	25 (73,5)	23 (74,2)	148 (79,1)
	Moderate	5 (14,7)	5 (16,1)	20 (10,7)
	Große	4 (11,8)	3 (9,7)	19 (10,2)
24 Monate	Keine	15 (71,4)	18 (81,8)	89 (71,2)
	Moderate	2 (9,5)	1 (4,5)	15 (12,0)
	Große	4 (19,0)	3 (13,6)	21 (16,8)

Tab. 39: Verbesserung der PA nach 6, 12 und 24 Monaten

Zu keinem Zeitpunkt konnte ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der Schmerzsymptomatik zwischen den Gruppen errechnet werden.

Welche Angaben zu Schmerzen die Patienten unterteilt nach Männer und Frauen machten, zeigt Tabelle 40.

<b>Geschlecht</b>		<b>PA1</b>	<b>PA2</b>	<b>PA3</b>	<b>PA4</b>
m	Mittelwert	16,8	17,2	15,5	21,0
	SD	4	25,5	25,7	25,9
	n	194	153	144	97
w	Mittelwert	18,2	18,1	17,9	20,7
	SD	27,0	25,9	26,8	29,8
	n	140	117	108	71
Gesamt	Mittelwert	17,4	17,6	16,5	20,8
	SD	26,6	25,6	26,2	27,6
	n	334	270	252	168

Tab. 40: Werte zu Schmerz bei Männern (m) und Frauen (w)

Für das Symptom Schmerz gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

## 4.5 Einzelne Symptome

### 4.5.1. Dyspnoe (DY)

Angaben zum Symptom Dyspnoe gab es im Fragebogen 1 bei 331 Patienten, in den Fragebogen 2,3 und 4 bei 269, 251 respektive 167 Patienten.

Wie die Verteilung innerhalb der einzelnen Gruppen erfolgt, stellt Tabelle 41 dar.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
DY1	Mittelwert	25,2	19,0	18,2	19,3
	SD	30,1	26,4	24,5	25,7
	n	49	49	233	331
DY2	Mittelwert	24,6	20,2	18,5	19,7
	SD	27,6	28,5	26,3	26,8
	n	42	38	189	269
DY3	Mittelwert	29,4	19,4	20,3	21,4
	SD	28,1	24,0	27,8	27,5
	n	34	31	186	251
DY4	Mittelwert	25,4	19,7	23,4	23,2
	SD	31,5	26,5	28,2	28,3
	n	21	22	124	167

Tab. 41: Werte zu DY (Dyspnoe) zu den verschiedenen Zeitpunkten

Auch wenn im, mit Fludarabin behandelten Hochrisikoarm die Patienten etwas höhere Werte bezüglich des Symptoms Dyspnoe angaben, bestanden zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Eine Aussage zur Verbesserung der Dyspnoe kann für die Zeiträume 6, 12 und 24 Monate bei 268, 250 und 167 Patienten gemacht werden.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F	n (%)	HR / B	n (%)	NR / B	n (%)
6 Monate	Keine		34 (81,0)		28 (73,7)		156 (83,0)
	Große		8 (19,0)		10 (26,3)		32 (17,0)
12 Monate	Keine		24 (70,6)		24 (77,4)		151 (81,6)
	Große		10 (29,4)		7 (22,6)		34 (18,4)
24 Monate	Keine		16 (76,2)		18 (81,8)		95 (76,6)
	Große		5 (23,8)		4 (18,2)		29 (23,4)

Tab. 42: Verbesserung der Dyspnoe nach 6, 12 und 24 Monaten

Ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung des Symptoms Dyspnoe zwischen den Gruppen konnte in keinem der Tests nachgewiesen werden.

Unter Berücksichtigung des Geschlechts ergaben sich für die Dyspnoe zu den verschiedenen Zeitpunkten folgende Werte:

Geschlecht		DY1	DY2	DY3	DY4
m	Mittelwert	17,6	17,9	19,0	22,3
	SD	26,1	25,1	26,0	27,9
	n	193	153	144	97
w	Mittelwert	21,6	21,9	24,6	24,3
	SD	25,0	28,8	29,1	28,9
	n	139	117	107	70
Gesamt	Mittelwert	19,3	19,6	21,4	23,2
	SD	25,7	26,8	27,5	28,3
	n	332	270	251	167

Tab. 43: Werte zu Dyspnoe bei Männern und Frauen

Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

## 4.5.2. Schlafstörungen (SL)

Aussagen zur Schlafstörungen machten im 1. Fragebogen 329 Patienten, im 2. 269, im 3. 250 und im 4. 168 Patienten. Welche Werte bei den einzelnen Risikogruppen errechnet wurden, lässt sich aus Tabelle 44 ersehen.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
SL1	Mittelwert	29,2	31,3	25,8	27,1
	SD	33,4	29,5	30,4	30,7
	n	48	48	233	329
SL2	Mittelwert	31,7	30,7	28,4	29,2
	SD	29,4	29,4	30,5	30,1
	n	42	38	189	269
SL3	Mittelwert	23,2	30,1	28,3	27,9
	SD	30,6	30,3	30,6	30,5
	n	33	31	186	250
SL4	Mittelwert	23,8	19,7	33,3	30,4
	SD	28,2	26,5	30,8	30,3
	n	21	22	125	168

Tab. 44: Werte zu Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Zeitpunkten verteilt auf die Risikogruppen

Signifikante Unterschiede bezüglich des Symptoms Schlafstörung zwischen den Gruppen gab es zu keinem Zeitpunkt.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	34 (82,9)	29 (76,3)	140 (74,5)
	Große	7 (17,1)	9 (23,7)	48 (25,5)

12 Monate	Keine	28 (84,8)	25 (80,6)	142 (76,8)
	Große	5 (15,2)	6 (19,4)	43 (23,2)
24 Monate	Keine	16 (76,2)	17 (81,0)	83 (66,9)
	Große	5 (23,8)	4 (19,0)	41 (33,1)

Tab. 45: Verbesserung der Schlaflosigkeit nach 6, 12 und 24 Monaten

Auch in der Verbesserung des Symptoms Schlaflosigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen errechnet werden.

<b>Geschlecht</b>		<b>SL1</b>	<b>SL2</b>	<b>SL3</b>	<b>SL4</b>
m	Mittelwert	23,0	26,6	25,2	28,9
	SD	28,3	30,4	28,3	28,7
	n	191	153	143	97
w	Mittelwert	32,9	33,3	31,5	32,4
	SD	33,1	30,1	33,0	32,4
	n	139	117	107	71
Gesamt	Mittelwert	27,2	29,5	27,9	30,4
	SD	30,7	30,4	30,5	30,3
	n	330	270	250	168

Tab. 46: Werte zur Schlaflosigkeit bei Männern und Frauen

Zum Zeitpunkt 1 konnte für das Symptom Schlaflosigkeit ein signifikanter Unterschied zwischen Männern (23,0) und Frauen (32,9) festgestellt werden ( $p = 0,004$ ).

#### 4.5.3. Appetitlosigkeit (AP)

Angaben der Patienten zu Appetitlosigkeit lagen in den Fragebögen 1. - 4. wie folgt vor: AP1: 332, AP2: 269, AP3: 251 und AP4: 168. Wie sich die errechneten Werte zu AP auf die Risikogruppen verteilen, zeigt Tabelle 47.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
AP1	Mittelwert	6,1	6,8	4,7	5,2
	SD	16,2	18,0	14,5	15,3
	n	49	49	234	32
AP2	Mittelwert	7,9	12,3	6,0	7,2
	SD	16,1	26,2	17,8	19,0
	n	42	38	189	269
AP3	Mittelwert	11,8	12,9	7,0	8,4
	SD	27,1	22,2	17,5	19,7
	n	34	31	186	251
AP4	Mittelwert	4,8	6,1	8,3	7,5
	SD	15,9	16,7	20,6	19,5
	n	21	22	125	168

Tab. 47: Werte zu AP zu den verschiedenen Zeitpunkten verteilt auf die Risikogruppen

Bezüglich des Symptoms Schlaflosigkeit gab es also zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F	n (%)	HR / B	n (%)	NR / B	n (%)
6 Monate	Keine		34 (81,0)		34 (89,5)		172 (91,0)
	Große		8 (19,0)		4 (10,5)		17 (9,0)
12 Monate	Keine		29 (85,3)		26 (83,9)		168 (90,8)
	Große		5 (14,7)		5 (16,1)		17 (9,2)
24 Monate	Keine		19 (90,5)		21 (95,5)		109 (87,2)
	Große		2 (9,5)		1 (4,5)		16 (12,8)

Tab. 48: Verbesserung der AP nach 6, 12 und 24 Monaten

Zwischen den Gruppen lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verbesserung der Symptomatik vor.

Zusammenfassend ist bei Appetitlosigkeit auch kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen festzustellen.

#### 4.5.4. Obstipation (CO)

Über Obstipation hatten in den Fragebögen eins und zwei 333 respektive 269 Patienten Angaben gemacht, in den Bögen drei und vier 249 beziehungsweise 165. Daraus ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen (siehe Tabelle 49):

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
CO1	Mittelwert	8,2	4,1	6,5	6,4
	SD	19,9	14,6	17,6	17,5
	n	49	49	235	333
CO2	Mittelwert	12,7	6,1	7,9	8,4
	SD	25,5	15,2	20,7	20,8
	n	42	38	189	269
CO3	Mittelwert	15,2	7,5	5,4	7,0
	SD	25,1	16,6	14,6	16,8
	n	33	31	185	249
CO4	Mittelwert	3,5	3,0	10,8	8,9
	SD	15,3	14,2	22,3	20,9
	n	19	22	124	165

Tab. 49: Werte zu CO (Obstipation)

Zum Zeitpunkt 3 ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Werte zur Obstipation zwischen der Gruppe der Hochrisiko-CLL mit Fludarabintherapie (15,2) und der Niedrigrisikogruppe (5,4;  $p = 0,002$ ).

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F n (%)	HR / B n (%)	NR / B n (%)
6 Monate	Keine	35 (83,3)	33 (86,8)	175 (92,6)
	Große	7 (16,7)	5 (13,2)	14 (7,4)
12 Monate	Keine	27 (81,8)	28 (90,3)	176 (95,1)
	Große	6 (18,2)	3 (9,7)	9 (4,9)
24 Monate	Keine	18 (94,7)	21 (95,5)	104 (83,9)
	Große	1 (5,3)	1 (4,5)	20 (16,1)

Tab. 50: Veränderung des Symptoms Obstipation

Nach zwölf Monaten konnte bei der Verbesserung des Symptoms Obstipation mit Hilfe des Fisher's exact Test ein signifikanter Unterschied zwischen allen 3 Gruppen errechnet werden ( $p = 0,19$ ).

Beim Vergleich der Werte für Obstipation konnte zwischen Frauen und Männern kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

#### 4.5.6. Diarrhoe (DI)

Die Frage zum Symptom Diarrhoe hatten im 1. Fragebogen 333 Patienten beantwortet, zu den darauf folgenden Zeitpunkten 268, 248 respektive 164. Mittelwerte und Standardabweichungen dazu lassen sich aus Tabelle 51 ersehen; signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es zu keinem Zeitpunkt.

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
DI1	Mittelwert	5,4	10,9	6,2	6,8
	SD	12,4	18,5	14,7	15,1

	n	49	49	235	333
DI2	Mittelwert	7,9	9,9	7,9	8,2
	SD	17,7	20,6	16,5	17,3
	n	42	37	189	268
DI3	Mittelwert	9,1	5,6	9,7	9,1
	SD	17,2	12,6	22,0	20,5
	n	33	30	185	248
DI4	Mittelwert	10,0	3,0	11,3	10,0
	SD	19,0	9,8	22,5	20,9
	n	20	22	122	164

Tab. 51: Werte zu Diarrhoe

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F	n (%)	HR / B	n (%)	NR / B	n (%)
6 Monate	Keine		36 (87,5)		33 (89,2)		166 (87,8)
	Moderate		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)
	Große		6 (14,3)		4 (10,8)		23 (12,2)
12 Monate	Keine		27 (81,8)		28 (93,3)		165 (89,2)
	Moderate		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)
	Große		6 (18,2)		2 (6,7)		20 (10,8)
24 Monate	Keine		18 (90,0)		22 (100,0)		103 (84,4)
	Moderate		0 (0,0)		0 (0,0)		1 (0,8)
	Große		2 (10,0)		0 (0,0)		18 (14,8)

Tab. 52: Verbesserung der Diarrhoe nach 6, 12 und 24 Monaten

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es bezüglich der Verbesserung des Symptoms Diarrhoe nicht.

Ebenso konnte beim Vergleich der Männer und Frauen hinsichtlich der Diarrhoe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

#### 4.5.7. Finanzielle Auswirkung (FI)

Zu finanziellen Auswirkungen hatten sich zu den Zeitpunkten eins bis vier, 332, 267, 248 beziehungsweise 166 Patienten geäußert.

Folgende Ergebnisse – unterteilt auf die einzelnen Risikogruppen – ergaben sich daraus:

Zeitpunkt		Hochrisiko / Fludarabin	Hochrisiko / Beobachtung	Niedrigrisiko / Beobachtung	Gesamt
FI1	Mittelwert	6,8	6,8	6,1	6,3
	SD	20,4	22,5	20,1	20,5
	n	49	49	234	332
FI2	Mittelwert	11,9	10,5	7,7	8,7
	SD	25,3	22,1	22,3	22,7
	n	42	38	187	267
FI3	Mittelwert	16,2	8,6	7,6	8,9
	SD	29,0	17,1	21,8	22,5
	n	33	31	184	248
FI4	Mittelwert	13,3	16,7	7,5	9,4
	SD	19,9	24,7	20,3	21,0
	n	20	22	124	166

Tab. 53: Werte zu den finanziellen Auswirkungen

Zum Zeitpunkt 3 gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der behandelten Hochrisiko- und der Niedrigrisikogruppe ( $p = 0,044$ ), das heißt CLL-Patienten die eine Chemotherapie erhalten hatten, sahen sich 6 Monate nach Therapieende häufiger finanziellen Schwierigkeiten ausgesetzt.

Zeitpunkt	Verbesserung	HR / F	n (%)	HR / B	n (%)	NR / B	n (%)
6 Monate	Keine		34 (81,0)		34 (89,5)		176 (94,1)
	Große		8 (19,0)		4 (10,5)		11 (5,9)
12 Monate	Keine		24 (72,7)		26 (83,9)		167 (91,3)
	Große		9 (27,3)		5 (16,1)		16 (8,7)
24 Monate	Keine		15 (75,0)		17 (77,3)		109 (88,6)
	Große		5 (25,0)		5 (22,7)		14 (11,4)

Tab. 54: Veränderung der finanziellen Auswirkung nach 6, 12 und 24 Monaten

Bei der Verbesserung der finanziellen Auswirkung konnte nach sechs und zwölf Monaten ein signifikanter Unterschied zwischen allen 3 Gruppen festgestellt werden (Fisher's exact Test  $p_6$ : 0,023 und  $p_{12}$ : 0,009).

Wie die Verteilung der Werte für finanzielle Auswirkungen zwischen Männern und Frauen aussah, zeigt Tabelle 55.

Geschlecht		FI1	FI2	FI3	FI4
m	Mittelwert	8,9	12,7	12,3	13,3
	SD	24,9	26,8	26,3	24,5
	n	194	152	141	95
w	Mittelwert	2,6	3,7	4,4	4,2
	SD	10,7	14,4	15,2	13,7
	n	139	116	107	71
Gesamt	Mittelwert	6,3	8,8	8,9	9,4
	SD	20,5	22,7	22,5	21,0
	n	333	268	248	166

Tab. 55: Werte für FI bei Männern und Frauen

Zwischen den beiden Gruppen konnte zu jedem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied errechnet werden. Folgende P-Werte ergaben sich: FI1:  $p = 0,005$ ; FI2:  $p = 0,001$ ; FI3:  $p = 0,006$ ; FI4:  $p = 0,005$ . Wie Tabelle 55 zeigt, litten vor allem Männer unter der finanziellen Auswirkung durch die Krankheit.

#### 4.6 Gesunde Vergleichspopulation

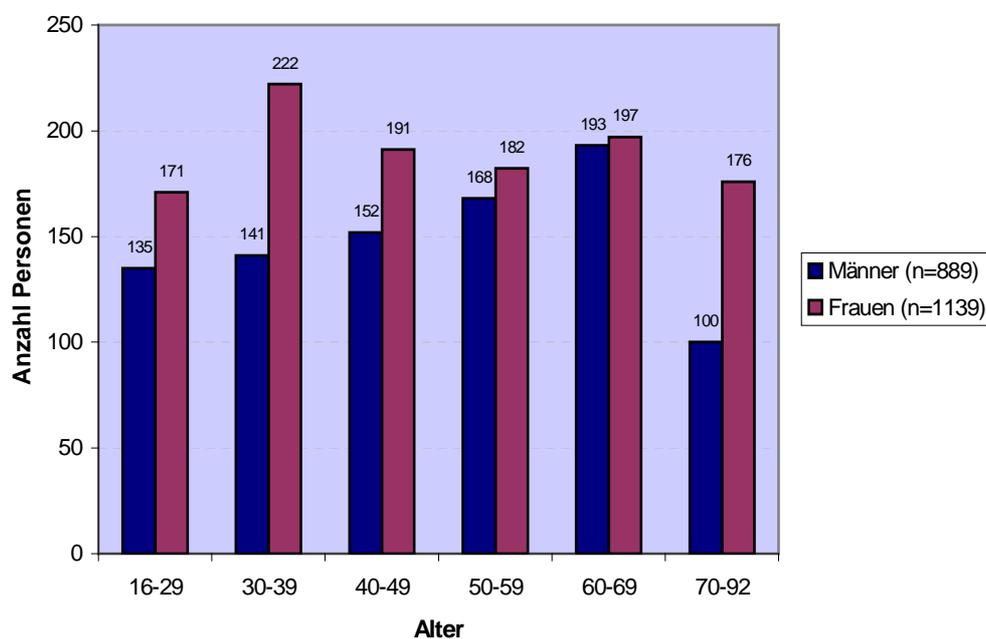


Abb.13: Altersverteilung der Vergleichspopulation

Da nur wenig Vergleichsdaten zur Lebensqualität in der Normalbevölkerung zu Verfügung standen, wurde 2001 von Schwarz und Hinz eine Studie zur Erfassung von Referenzdaten durchgeführt. Diese Daten wurden durch Auswertung der EORTC QLQ-C30 Fragebögen in Version 3.0 gewonnen, die von einer, bezüglich Alter und Geschlecht ausgewählten Gruppe Deutscher im Erwachsenenalter, von der man annahm, dass sie für die Bevölkerung Deutschlands repräsentativ sei, beantwortet worden waren [Schwarz 2001].

Die Anzahl der in der Studie vollständig ausgefüllten Fragebögen belief sich auf 2028, dabei waren 889 von Männern und 1139 von Frauen ausgefüllt worden. Das mittlere

Alter betrug 49,4 Jahre (S.D. 17,2), bei den Männern 49,5 (S.D. 16,7) und bei den Frauen 49,4 (S.D. 17,6). Die Altersverteilung geht aus Abbildung 13 hervor.

Die Gruppen wurden außerdem nach Ausbildung und Beruf unterteilt, was jedoch für diese Untersuchung nicht relevant ist, da die Kriterien im CLL-Gesamtkollektiv nicht berücksichtigt worden waren.

In Tabelle 56 werden die Ergebnisse der Fragebogenauswertung für das Gesamtkollektiv dargestellt.

<b>Gesamt</b>	<b>Mittelwerte</b>	<b>S.D.</b>
<b>Funktionsskalen</b>		
Körperliche Funktion	90,1	16,7
Rollenfunktion	88,0	22,9
Emotionale Funktion	78,7	21,0
Kognitive Funktion	91,2	17,0
Soziale Funktion	91,0	19,4
Global QoL	70,8	22,1
<b>Symptomskalen</b>		
Fatigue	17,1	22,0
Übelkeit/Erbrechen	2,8	9,9
Schmerz	15,4	24,4
<b>Single items</b>		
Dyspnoe	8,1	20,3
Schlafstörungen	16,4	27,2
Appetitlosigkeit	5,4	16,0
Konstipation	3,6	13,7

Diarrhoe	2,8	11,7
Finanzielle Schwierigkeiten	6,0	18,2

Tab. 56: Lebensqualität der gesamten Studiengruppe von Schwarz et al. [Schwarz 2001]

Von den Autoren war eine Tabelle erstellt worden, um anhand von Regressions-Koeffizienten die erwarteten Werte für eine Gruppe angepasst an Alter und Geschlecht errechnen zu können. So konnten die entsprechenden Werte für eine Vergleichspopulation, die in Bezug auf Alter und Geschlecht dem CLL-Gesamtkollektiv entspricht, wie in Tabelle 57 dargestellt, errechnet werden. Um die Gruppen besser miteinander vergleichen zu können, wurden die Werte der Vergleichspopulation für jeden Auswertungszeitpunkt der CLL-Studie entsprechend an die CLL-Studiengruppe angepasst.

Zeitpunkt	Vergleichspopulation				CLL-Gesamtkollektiv			
	1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Funktionsskalen</b>								
Körperliche Funktion	87,5	87,2	88,0	87,1	91,3	89,4	90,6	87,9
Rollenfunktion	85,2	85,0	85,4	84,9	83,1	78,5	78,6	76,1
Emotionale Funktion	78,7	78,6	78,7	78,6	71,5	72,7	73,7	74,7
Kognitive Funktion	90,0	89,9	90,1	89,8	85,5	83,1	82,6	82,5
Soziale Funktion	89,6	89,6	89,7	89,5	88,2	86,0	85,7	86,0
Global QoL	67,2	67,0	67,3	67,1	74,3	72,7	72,4	70,6
<b>Symptomskalen</b>								
Fatigue	19,3	19,5	19,2	19,6	26,7	30,3	31,0	30,4
Übelkeit/Erbrechen	2,8	2,9	2,8	2,8	3,2	4,6	4,6	5,3
Schmerz	18,8	19,0	18,7	19,1	17,4	17,6	16,5	20,8

Single items								
Dyspnoe	10,5	10,6	10,4	10,7	19,3	19,7	21,4	23,2
Schlafstörungen	20,4	20,6	20,2	20,7	27,1	29,2	27,9	30,4
Appetitlosigkeit	5,1	5,2	5,1	5,2	5,2	7,2	8,4	7,5
Obstipation	4,1	4,1	4,0	4,1	6,4	8,4	7,0	8,9
Diarrhoe	2,5	2,5	2,5	2,5	6,8	8,2	9,1	10,0
Finanzielle Schwierigkeiten	7,6	7,7	7,6	7,7	6,3	8,7	8,9	9,4

Tab. 57: Lebensqualität der Vergleichspopulation angepasst an CLL1-Gesamtkollektiv

In den folgenden Abbildungen werden die jeweiligen Punktwerte der Vergleichspopulation und des Studiengesamtkollektivs für die verschiedenen Funktionen zu den vier Erhebungszeitpunkten dargestellt. Mittels T-Test wurden diese Werte dann miteinander verglichen und die Ergebnisse in den dazu gehörenden Tabellen aufgeführt.

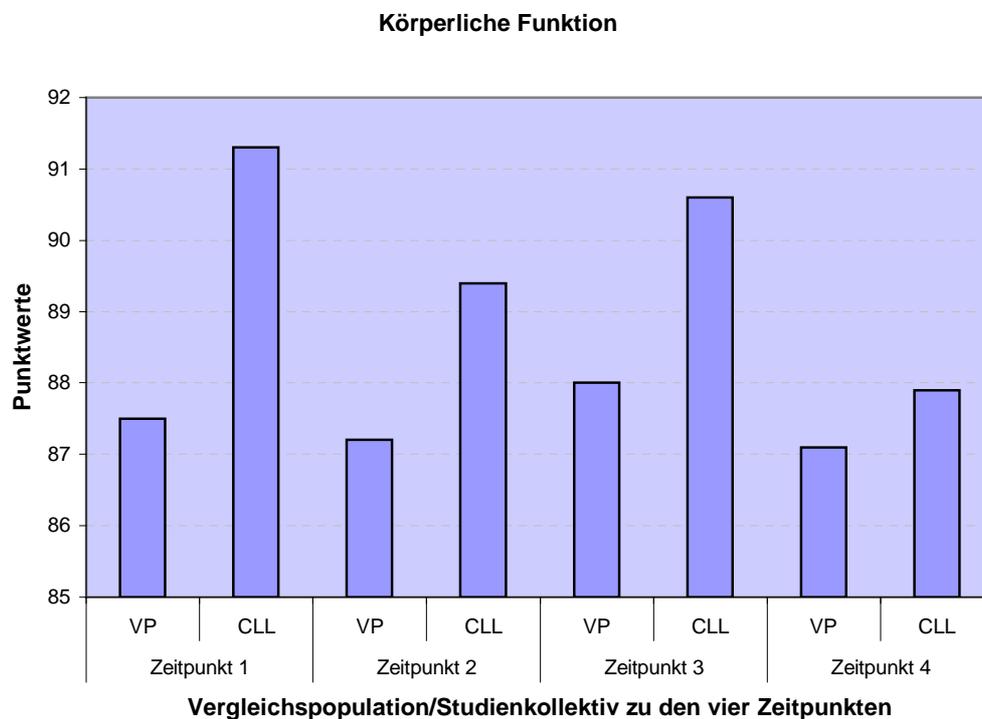


Abb. 14: Körperliche Funktion bei Vergleichspopulation vs. CLL1-Gesamtkollektiv

p-Werte	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4
Körperliche Funktion	0,0001	0,052	0,004	0,624

Tab. 58: p-Werte für den Vergleich der körperlichen Funktion

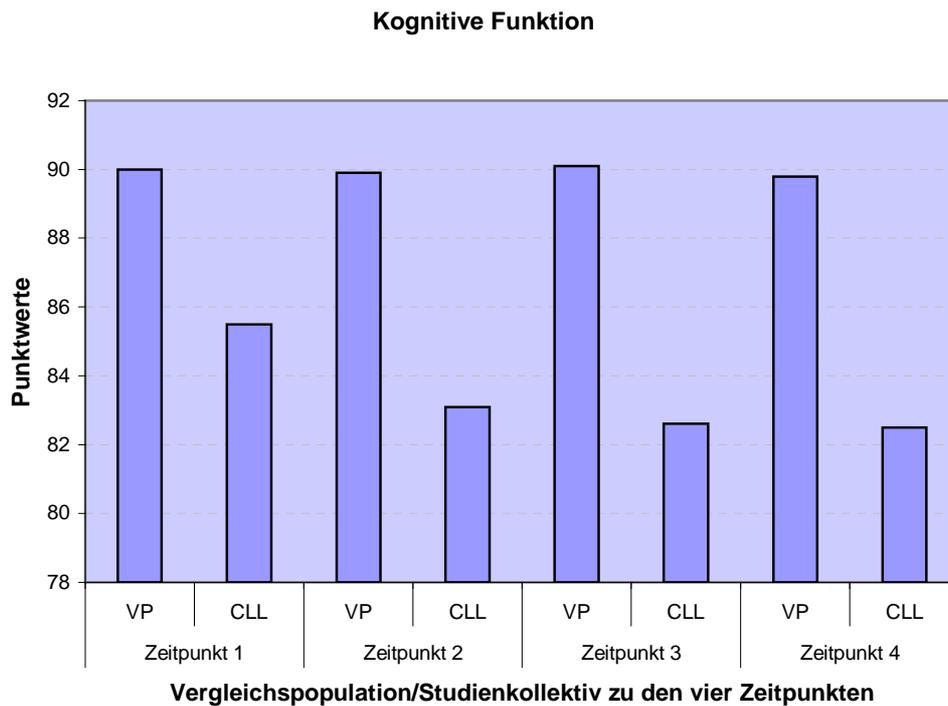


Abb. 15: Kognitive Funktion bei Vergleichspopulation vs. CLL1-Gesamtkollektiv

p-Werte	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4
Kognitive Funktion	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Tab. 59: p-Werte für den Vergleich der kognitiven Funktion

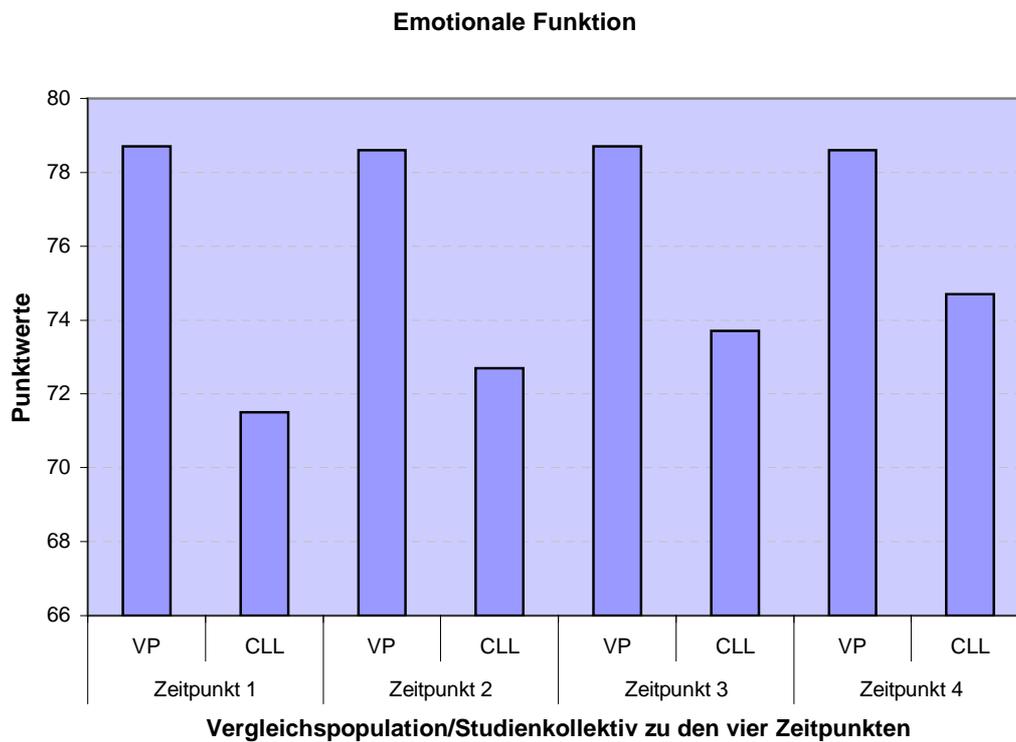


Abb. 16: Emotionale Funktion bei Vergleichspopulation vs. CLL1-Gesamtkollektiv

<b>p-Werte</b>	<b>Zeitpunkt 1</b>	<b>Zeitpunkt 2</b>	<b>Zeitpunkt 3</b>	<b>Zeitpunkt 4</b>
Emotionale Funktion	0,0001	0,0001	0,0001	0,023

Tab. 60: p-Werte für den Vergleich der emotionalen Funktion

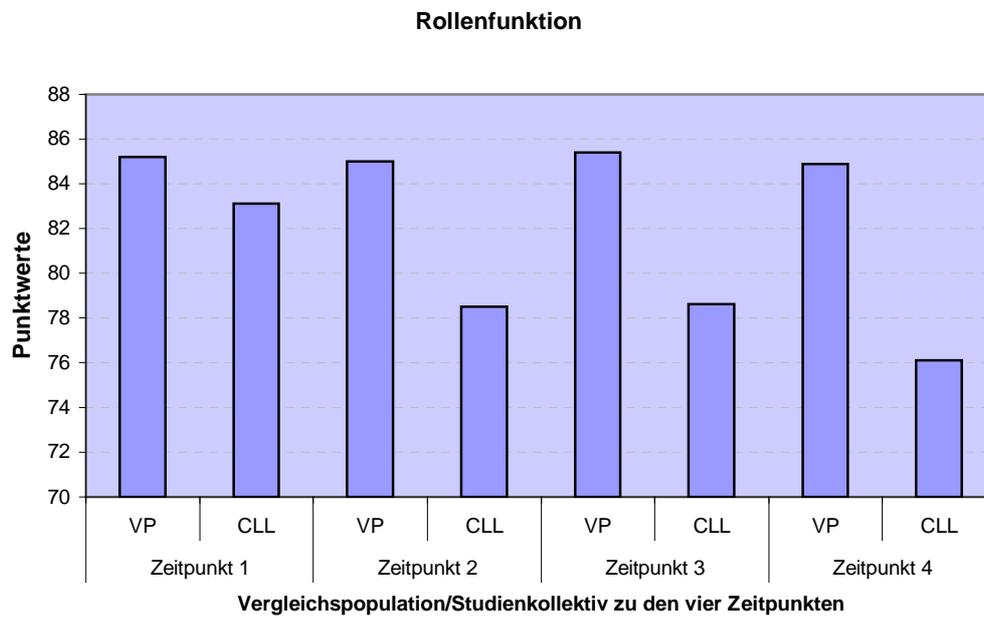


Abb. 17: Rollenfunktion bei Vergleichspopulation vs. CLL1-Gesamtkollektiv

p-Werte	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4
Emotionale Funktion	0,0001	0,0001	0,0001	0,023

Tab. 61: p-Werte für den Vergleich der emotionalen Funktion

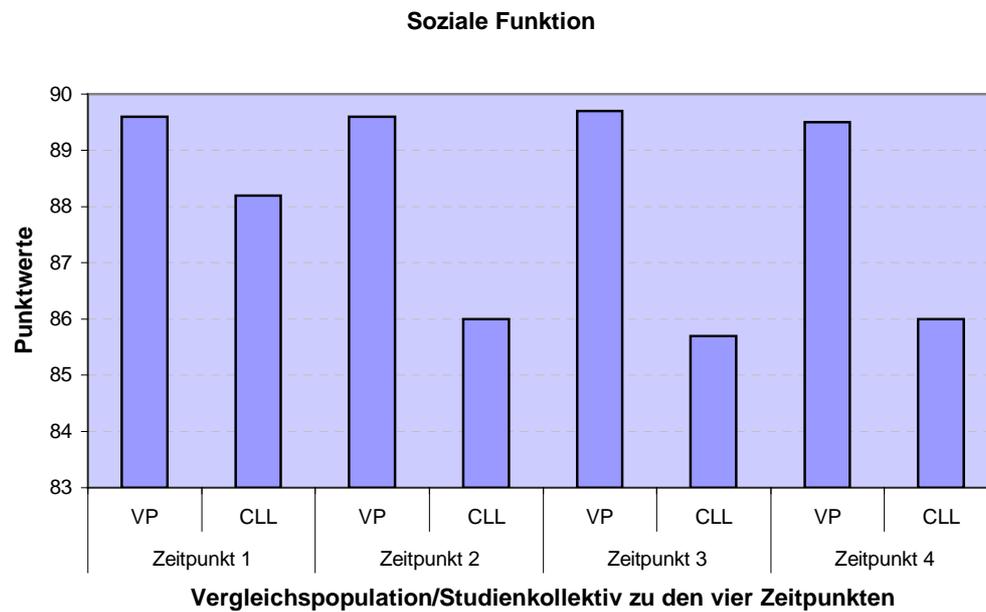


Abb. 18: Soziale Funktion bei Vergleichspopulation vs. CLL1-Gesamtkollektiv

<b>p-Werte</b>	<b>Zeitpunkt 1</b>	<b>Zeitpunkt 2</b>	<b>Zeitpunkt 3</b>	<b>Zeitpunkt 4</b>
Soziale Funktion	0,222	0,012	0,005	0,045

Tab. 62: p-Werte für den Vergleich der sozialen Funktion

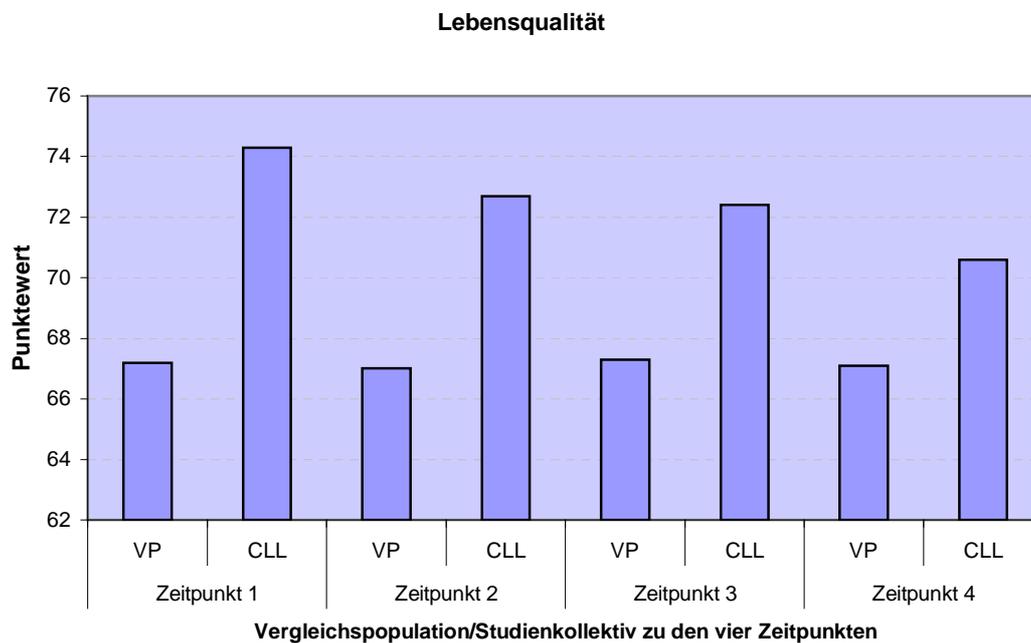


Abb. 19: Lebensqualität bei Vergleichspopulation vs. CLL1-Gesamtkollektiv

<b>p-Werte</b>	<b>Zeitpunkt 1</b>	<b>Zeitpunkt 2</b>	<b>Zeitpunkt 3</b>	<b>Zeitpunkt 4</b>
Lebensqualität	0,0001	0,0001	0,0001	0,051

Tab. 63: p-Werte für den Vergleich der Lebensqualität

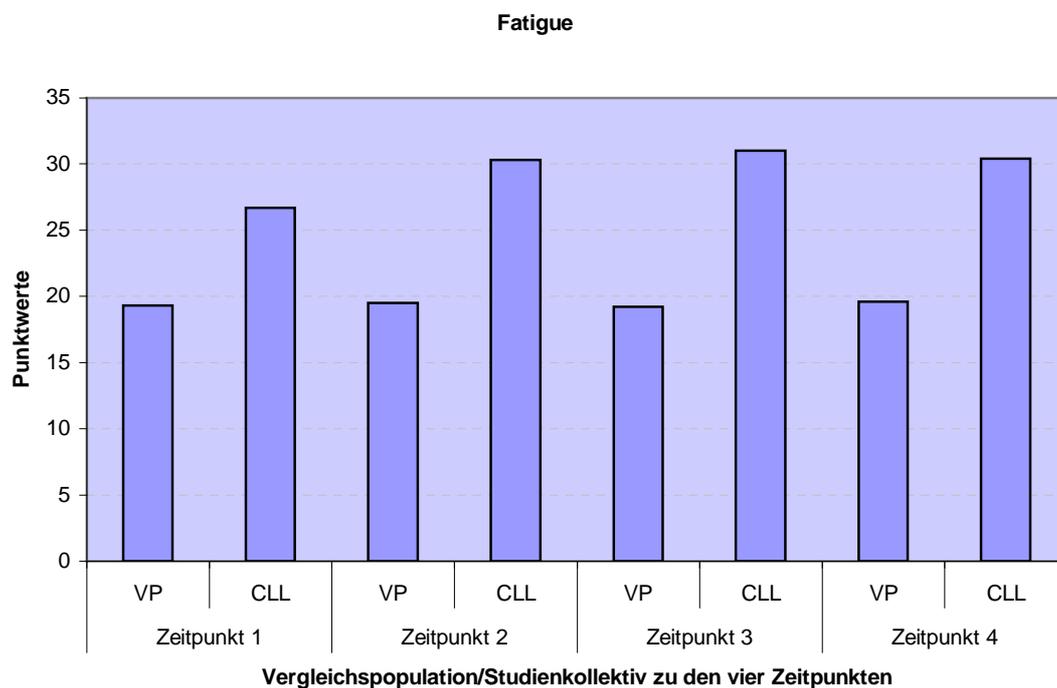


Abb. 20: Lebensqualität bei Vergleichspopulation vs. CLL1-Gesamtkollektiv

p-Werte	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4
Fatigue	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Tab. 64: p-Werte für den Vergleich der Fatigue

Wie erwartet hatte dabei die Vergleichspopulation bei den einzelnen Funktionskalen (zu mindestens drei Zeitpunkten) signifikant höhere Werte angegeben, als das CLL1-Gesamtkollektiv. Allerdings gaben die CLL1-Patienten zum Zeitpunkt eins und drei bei der körperlichen Funktion signifikant höhere Werte an als die Vergleichspopulation. Ebenso war die Gesamtlebensqualität von den CLL1-Patienten zu allen vier Zeitpunkten signifikant besser eingeschätzt worden als von der Vergleichspopulation.

Bei der Symptomskala Schmerz gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei Fatigue hatte das Studienkollektiv zu allen, bei

Übelkeit/Erbrechen zu den Zeitpunkten zwei bis vier signifikant höhere Werte, also mehr Symptome angegeben.

Der Vergleich der Einzelsymptome zeigte wie zu erwarten signifikant höhere Werte und damit mehr Beschwerden für die CLL1-Patienten bei Dyspnoe, Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe zu allen vier Zeitpunkten. Bei finanziellen Schwierigkeiten gab es zu keinem, bei Appetitlosigkeit nur zum Zeitpunkt drei einen signifikanten Unterschied.

## 5. Diskussion

Die Bedeutung der Lebensqualitätsevaluation im Rahmen klinischer Studien besteht darin, dass deren Erfassung bei Diagnosestellung und während des weiteren Verlaufs der Erkrankung erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann [Steer 2002]. So gab es in den vergangenen Jahren immer mehr Veröffentlichungen zum Thema Lebensqualität; als sekundärer Endpunkt bei Phase-III-Studien ist die Lebensqualität nicht mehr wegzudenken [Bottomley 2003]. Gerade für eine Krankheit wie die CLL, die immer noch als unheilbar angesehen werden muss, ist sie von großer Wichtigkeit, da diese Patienten oft eine relativ lange Überlebenszeit haben. Die Lebensqualität kann durch Symptome der Erkrankung, die psychische Belastung durch das Wissen um dieselbige und eine mögliche Therapie, die Krankenhausaufenthalte und Nebenwirkungen mit sich bringt, gemindert sein. Dennoch befassen sich bisher nur wenige Studien explizit mit diesem Thema. Holzner et al. haben 2004 eine Longitudinalstudie veröffentlicht, die CLL-Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 auf ihre Lebensqualität untersuchte. Ausgewertet wurden die Fragebögen von 76 Patienten mit einem mittleren Alter von 68 Jahren (41-89 Jahre). Dabei waren 41 % der Patienten weiblich und 59 % männlich. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhielt keiner der Patienten eine Therapie. Die Studie ergab, dass CLL-Patienten verglichen mit einer Kontrollgruppe Gesunder in fast allen Bereichen eine schlechtere Lebensqualität angaben. Kein Unterschied ergab sich zwischen den Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten und den noch unbehandelten Patienten. Die an CLL erkrankten Frauen der Studie hatten auffallend häufiger eine Verschlechterung in den Bereichen soziale und emotionale Funktion als die Männer [Holzner 2004].

Die Erhebung von Lebensqualität umfasst vielfältige Aspekte, wie krankheitsbezogene Symptome, durch Chemotherapie verursachte Toxizität, funktionale, emotionale, soziale Funktion und andere Faktoren, die das körperliche Wohlbefinden des Patienten beeinflussen [Muldoon 1998]. Für die Beurteilung der Ergebnisse ist es außerdem wichtig, Alter und Geschlecht zu berücksichtigen. Anders als bei Holzer et al. wurden in der CLL1-Studie soziodemographische Aspekte wie Beruf, Einkommen, Ausbildung und Familienstand nicht näher betrachtet. Dass diese für die Beurteilung der Lebensqualität

auch nur zu einem gewissen Grad relevant sind, belegte eine Studie von Jordhøy et al. [Jordhøy 2001]. Auch in einer Studie von Parker et al. lässt sich feststellen, dass die Patienten, die mehr soziale Unterstützung erhielten, weniger ängstlich und depressiv waren und eine bessere Lebensqualität in diesem Bereich angaben, unabhängig von demographischen (Alter, Geschlecht, Bildung) oder medizinischen (Stadium, Zeit seit Diagnosestellung) Variablen [Parker 2003].

In den frühen Stadien der Erkrankung treten oft nur wenige Symptome auf. CLL-Patienten können daher unter Umständen durch die Nebenwirkungen einer Chemotherapie stärker als durch die Krankheit an sich beeinträchtigt sein [Molica 2005]. Chemotherapie kann in fortgeschrittenen Stadien zwar oft Ansprechraten steigern und das krankheitsfreie Überleben erhöhen, aber nur in einem gewissen Maße die Lebenserwartung verbessern [Oscier 2004].

Im Rahmen der CLL1-Studie wurde die Lebensqualität von mit Fludarabin behandelten Patienten im Binet-Stadium A als sekundärer Endpunkt erfasst. In dieser Studie lagen bei 33 Patienten Angaben zu Infektionen und Nebenwirkungen vor. Infektionen Grad 3/4, sowie gastrointestinale und neurologische Nebenwirkungen Grad 3/4 waren nicht beobachtet worden. Dies stimmt mit der Beobachtung verschiedener Studien überein, in denen Fludarabin als ein Chemotherapeutikum beurteilt wird, das im Allgemeinen den Behandelten relativ wenig belastet [Chun 1991; Clavio 1998]. Myelotoxizität und Infektionen gehören zu den häufiger beobachteten Nebenwirkungen. Verglichen mit fortgeschrittenen Stadien traten in frühen Stadien deutlich weniger schwere Myelotoxizität auf [Keating 1994]. Neurotoxizität ist abhängig von der Dosierung und tritt bei einer Dosierung, wie sie zur Therapie der CLL üblich ist, nur selten auf. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind selten zu beobachten [Keating 1994; Tsimberidou 2004]. Eine Arbeit konnte zeigen, dass die Lebensqualität von CLL-Patienten in frühen Stadien durch die Behandlung mit Fludarabin kaum negativ beeinträchtigt wird und durch das Ansprechen sogar verbessert werden kann [Levy 2001].

Angesichts der oben genannten geringen Fallzahlen bei Nebenwirkungen, wurden in der vorliegenden Arbeit die einzelnen Skalen zur Lebensqualität nicht in Bezug zum Auftreten der Infektionen und Toxizität gesetzt, da die Werte nicht als aussagekräftig

angesehen werden können. Ein Vergleich der Werte zur Lebensqualität und ihrer Unterskalen erfolgte für die Hochrisikogruppe und die Niedrigrisikogruppe, für die behandelten und nicht-behandelten Patienten der Hochrisikogruppe und für die behandelten Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten oder nicht. Außerdem wurde die Lebensqualität der Patienten unterteilt nach Geschlecht betrachtet. Die signifikanten Ergebnisse dieser Vergleiche werden im Folgenden nochmals einzeln diskutiert.

### **5.1 Lebensqualitätserfassung**

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde in dieser Studie der EORTC-QLQ-C30 verwendet. Wie oben schon erläutert handelt es sich dabei um einen „Health-related quality of life“-Fragebogen, der sich mit den Aspekten der Lebensqualität bei Krebspatienten befasst. C30 bedeutet dabei, dass es sich um ein 30 Fragen beinhaltendes Kernstück handelt, das zunächst einmal für alle Krebspatienten angewendet wird und dann je nach Art der Erkrankung um ein spezifisches Modul ergänzt werden kann. Ein solches Modul für die CLL war zu Beginn der Studie noch in Entwicklung und ist inzwischen bei der EORTC erhältlich. Dabei handelt es sich um 16 Fragen, die sich mit 6 Bereichen der Lebensqualität, die für die CLL wichtig sind, befassen. Im Einzelnen handelt es sich dabei um 2 Fragen zur Fatigue/Müdigkeit, 3 Fragen zu Nebenwirkungen, 5 Fragen zu Symptomen der Erkrankung, 4 Fragen zu Infektionen und jeweils eine Frage zu sozialen Aktivitäten und Sorgen um die zukünftige Gesundheit ([http://groups.eortc.be/qol/qolg\\_projects.htm#leukaemia](http://groups.eortc.be/qol/qolg_projects.htm#leukaemia)). Durch so ein Modul kann nochmals genauer auf die spezifischen Probleme der Patienten eingegangen und somit die Lebensqualitätserfassung verbessert werden.

Neben dem EORTC-Fragebogen existieren, wie bereits erwähnt zahlreiche weitere Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie. Diese sind über die Jahre immer weiter entwickelt worden und können heute als valide und reliable angesehen werden. Auch wenn diese verschiedenen Bögen ähnliche (EORTC, SF-36 und FLIC) oder sogar die gleichen Unterpunkte (EORTC und FACT) abfragen, würde ein direkter

Vergleich zu widersprüchlichen Ergebnissen führen, da sich diese Unterpunkte aus unterschiedlichen Fragen zusammensetzen. Im Vergleich der Bögen hat sich gezeigt, dass die körperlichen und emotionalen Bereiche moderat bis stark miteinander korrelieren, anders als zum Beispiel die Unterpunkte, die sich mit den sozialen Bereichen befassen. Solche Unterschiede können zum einen aus feinen Nuancen in der Übersetzung entstehen oder ihre Ursache in der unterschiedlichen Fragestellung haben [Kuenstner 2002]. Im Vergleich der Fragebögen von EORTC und FACT hatten zum Beispiel CLL-Patienten bei der körperlichen Funktion mit dem EORTC-Fragebogen schlechter abgeschnitten als beim FACT. Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass der EORTC-Fragebogen die allgemeine körperliche Funktion und Leistungsfähigkeit abfragt, wohingegen beim FACT körperliche Symptome gemeint sind [Kemmler 1999]. So könnte es also sein, dass CLL-Patienten, die aufgrund ihres Alters von vornherein in der Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind, schlechter abschneiden. Ebenso hatten die CLL-Patienten mit dem EORTC-Fragebogen bei der Rollenfunktion niedrigere Werte. Die Rollenfunktion setzt sich dabei aus Arbeit und Freizeitaktivitäten zusammen, anders als beim FACT, wo die Fähigkeit sich zu freuen, zu arbeiten und mit der Erkrankung fertig zu werden miteinbezogen werden und man wieder davon ausgehen kann, dass das Alter der Patienten zu den niedrigeren Punktwerten beiträgt [Holzner 2001]. Da bei der CLL das mittlere Erkrankungsalter bei 65-70 Jahren liegt, ist es wahrscheinlich, dass diese Patienten in Bezug auf die beschriebenen Funktionen bereits aufgrund des Alters weniger Punkte erzielen und somit ein schlechteres Ergebnis bei der Lebensqualitätserfassung haben können. Oben genannte Punkte zeigen die Notwendigkeit von Umrechnungstabellen, wie sie z. B. von Holzner et al. schon erstellt wurden, um sinnvolle Vergleiche anstellen zu können [Holzner 2006].

## **5.2 Hochrisikopatienten versus Niedrigrisikopatienten**

Die Patienten wurden auf Grund ihrer Prognoseparameter in eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikogruppe eingeteilt. Bei den Funktionsskalen konnte im Vergleich dieser beiden Gruppen für das Fortschreiten der Erkrankung zu verschiedenen Zeitpunkten ein

höherer Wert, also eine bessere Bewertung der jeweiligen Funktionen bei der Niedrigrisikogruppe gefunden werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hochrisikopatienten der CLL1-Studie bei der emotionalen, sozialen und Rollen-Funktion, sowie bei den Symptomen Fatigue, Schmerz, Obstipation und Belastung durch finanzielle Auswirkung eine schlechtere Lebensqualität als die Patienten der Niedrigrisikogruppe angaben. Zum Teil ist dies durch die Therapie der Hochrisikopatienten zu erklären, welche zu einer schlechteren Bewertung der Funktionsskalen und einer stärkeren Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen führt. Wie bereits oben erwähnt konnte z. B. in der Studie von Levy et al., in der mehrere Therapieregime verglichen wurden, dargelegt werden, dass Patienten, die mit Fludarabin behandelt wurden, in Bezug auf die Lebensqualität am wenigsten beeinträchtigt wurden [Levy 2001].

In die Gruppe der Hochrisikopatienten sind allerdings auch diejenigen eingeschlossen, die keine Therapie erhalten. Die vorliegenden Daten zeigen, dass das hohe Progressionsrisiko und damit Aspekte der Krankheit selbst, wie rasche Lymphknotenschwellung oder B-Symptomatik zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen.

### **5.3 Vergleich behandelte versus beobachtete Hochrisikopatienten**

Bei einem Vergleich von behandelten und beobachteten Hochrisikopatienten konnten, außer bei der Symptomskala des Schmerzes, keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt werden.

Daraus lässt sich schließen, dass die behandelten Patienten durch die Chemotherapie mit Fludarabin nicht signifikant in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt werden. Dies korreliert mit der Studie von Holzner et. al., in der CLL-Patienten, die in der Vergangenheit eine Chemotherapie erhalten hatten, mit nicht-therapierten Patienten verglichen wurden, ohne dass ein Unterschied in Bezug auf die Lebensqualität festgestellt werden konnte [Holzner 2004].

Allerdings zeigte sich auch keine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, welche durch die häufigeren Remissionen zu erwarten gewesen wäre. Mögliche Gründe dafür sind eine zu kurze Beobachtungszeit und das Erreichen lediglich partieller Remissionen. Aufgrund der geringen Fallzahl der chemo-therapierten Patienten in dieser Studie wurde keine Korrelation der Lebensqualität mit dem Auftreten von kompletten Remissionen durchgeführt.

#### **5.4 Vergleich Responder versus Non-Responder**

Innerhalb der Gruppe der Hochrisikopatienten, die mit Fludarabin behandelt worden waren, wurden die Patienten danach unterschieden, ob sie auf die Therapie angesprochen hatten, oder nicht. Im Hinblick auf die Funktionsskalen konnte beim Vergleich der Responder mit der Non-Responder Gruppe bei drei der Skalen jeweils nach 6 Monaten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: emotionale Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion.

Das bedeutet also, dass die Patienten, bei deren Krankheit ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt werden konnte, nach 6 Monaten, also nach Therapieende, ihre emotionale und soziale, sowie ihre Rollen-Funktion besser bewerteten, als die Patienten, bei denen kein Ansprechen auf die Therapie verzeichnet werden konnte. Für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität lag jedoch in der CLL1-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor. Darin unterscheidet sich diese Studie von anderen Studien, in denen die Patienten, die auf die Therapie ansprachen, auch ihre Lebensqualität besser beurteilten [Catovsky 2007].

#### **5.5 Vergleich männliche versus weibliche Patienten**

Vergleicht man die Lebensqualität-Werte der männlichen und weiblichen Patienten, so kann man bei fast allen Funktionsskalen signifikante Unterschiede erkennen. Bei der

kognitiven Funktion unterschieden sich zu allen vier Zeitpunkten die Mittelwerte signifikant, ebenso bei der sozialen Funktion.

Anders als in der Studie von Holzner et.al., in der österreichische Patienten untersucht worden waren, hatten die weiblichen Patienten der CLL1-Studie signifikant bessere Ergebnisse in den Funktionsskalen der Lebensqualitätsmessung. Dies lässt sich wohl vor allem dadurch erklären, dass ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von Frauen und Männern auf die Risikogruppen vorlag. So waren die Patienten der Hochrisikogruppe zu 32,7 % weiblich und 67,3 % männlich. Eine andere Erklärung dafür könnte sein, dass Frauen in Deutschland grundsätzlich eine höhere soziale und emotionale Funktion haben als in Österreich.

Die weiblichen Patienten hatten in vier der fünf Funktionsskalen ein signifikant besseres Ergebnis, beurteilten ihre allgemeine Lebensqualität besser und litten weniger unter finanziellen Auswirkungen als die männlichen. Dieses Ergebnis überrascht, da sowohl in gesunden, wie auch in, an CLL-erkrankten Vergleichsgruppen die Frauen ihre Lebensqualität eher schlechter einschätzten und häufiger über Symptome klagten [Holzner 2004]. Allerdings gehörten in dieser Studie signifikant mehr Frauen der Niedrigrisikogruppe an, die in vielen Bereichen eine bessere Lebensqualität angab.

## **5.6 Vergleichspopulation versus CLL-Gesamtkollektiv**

Da der EORTC-Fragebogen für Krebspatienten entwickelt worden ist, standen nur wenig Vergleichsdaten mit der Normalbevölkerung zur Verfügung. Um diesen Mangel zu beheben, führte Schwarz [Schwarz 2001] eine Studie durch, um Referenzdaten zum EORTC C30-Fragebogen zu gewinnen. Bei der Auswertung der Lebensqualitätsbögen der deutschen Vergleichspopulation zeigte sich bei allen Lebensqualitäts-Skalen, mit Ausnahme der für Diarrhoe, eine Abhängigkeit des Wertes vom Alter und/oder Geschlecht. So war in allen Funktionsskalen (bis auf emotionale Funktion), sowie auch bei der Lebensqualität insgesamt mit zunehmendem Alter ein deutlicher Punkteabfall zu bemerken. Die Männer hatten bei den Funktionsskalen und der Lebensqualität insgesamt

deutlich höhere Werte. Dafür wurde bei den Frauen im Bereich aller Symptomskalen höhere Werte (also mehr Symptome) erfasst. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in der Vergleichspopulation das mittlere Alter der Frauen etwas höher lag als das der Männer [Schwarz 2001]. Im Hinblick auf diese Ergebnisse ist daher beim Vergleich mit einer Studienpopulation die Anpassung an deren Alters- und Geschlechterverteilung unumgänglich. Dies erfolgte im Rahmen der zitierten Studie mittels der Regressions-Koeffizienten. Um die zwei Gruppen besser vergleichen zu können, wurde mittels des eben genannten Regressions-Koeffizienten die Vergleichspopulation zu allen vier Erhebungszeitpunkten an die Studienpopulation angepasst. Die Werte der einzelnen Skalen wurden dann zu den verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen.

Man würde erwarten, dass eine zufällig ausgewählte Gruppe der deutschen Normalbevölkerung höhere Werte für die Funktionsskalen und die gesamte Lebensqualität, insgesamt also eine bessere Lebensqualität angeben würde. Überraschender Weise wurde allerdings die körperliche Funktion und die gesamte Lebensqualität von den CLL1-Patienten signifikant besser bewertet. Über die Ursache dafür kann man nur mutmaßen. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Patienten aus unserer Studie, die sich ja alle in einem niedrigen Stadium der Erkrankung befinden, gerade vor dem Hintergrund des Wissens um die Erkrankung ihre Lebensqualität noch als relativ gut einschätzen.

Signifikant schlechtere Werte hatten die Patienten unserer Studie zu allen vier Erhebungszeitpunkten in Bezug auf die emotionale und die kognitive Funktion, sowie zu den Erhebungszeitpunkten zwei bis vier bei der sozialen Funktion angegeben. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sich die Patienten durch das Wissen um die Erkrankung in diesen Bereichen beeinträchtigt sehen.

Da ein Vergleich mit dem Gesamtkollektiv der CLL1-Studie erfolgte, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob ein vermehrtes Auftreten der Symptome Dyspnoe, Schlafstörungen, Obstipation, Diarrhoe, Fatigue, sowie Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zur Normalbevölkerung durch Krankheit oder Therapie verursacht wurde. Keinen Unterschied gab es zwischen den Gruppen im Hinblick auf Appetitlosigkeit und Schmerz. Erfreulicher Weise sahen sich die Patienten der CLL1-Studie durch die Erkrankung auch nicht in finanziellen Schwierigkeiten.

## **5.7 Zusammenschau und Ausblick**

Die Lebensqualität der CLL-Patienten in dieser Studie hat sich insgesamt im Verlauf der 2 Jahre des Untersuchungszeitraums wenig verändert. Zusammenfassend ist also festzustellen, dass sich eine Fludarabintherapie im Binet-Stadium A nicht negativ auf die Lebensqualität der Patienten ausgewirkt hat. Die Therapie hat sogar, bei den Patienten, die darauf angesprochen haben, in den Bereichen emotionale, soziale und Rollenfunktion zu einer Verbesserung der Ergebnisse geführt.

Ausblickend bleibt zu sagen, dass die Lebensqualität gerade bei der Behandlung von Patienten mit unheilbaren Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen sollte. Weitere Entwicklung ist auch bei der Erfassung von Lebensqualität erforderlich, die wegen ihres subjektiven Charakters nicht leicht zu standardisieren ist.

Als Nachfolgestudie der CLL1-Studie wurde im Oktober 2005 die CLL7-Studie begonnen, eine randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich einer frühen Behandlung mit Fludarabin/Cyclophosphamid plus Rituximab versus einer verzögerten Behandlung bei unbehandelten Patienten im Stadium Binet A mit hohem Progressionsrisiko. Die Erfassung der Lebensqualität in dieser Studie wird weiterhin zu einem besseren Verständnis der Bedeutung dieses sekundären Endpunktes führen.

## 6. Zusammenfassung

Bei der CLL1-Studie der DCLLSG handelt es sich um eine multizentrische, risikostratifizierte, randomisierte Phase-III-Studie, die sich mit Therapie und Prognosefaktoren der CLL im Binet-Stadium A befasst. Bis Ende 2004 wurden etwa 900 Patienten in die Studie eingebracht. Diejenigen mit niedrigem Progressionsrisiko wurden dem Beobachtungsarm der Studie zugeführt, Patienten mit hohem Progressionsrisiko wurden randomisiert entweder beobachtet oder erhielten eine Therapie mit Fludarabin. Primärer Endpunkt der Studie war progressionsfreies Überleben. Zu den sekundären Endpunkten zählte auch die Lebensqualität, mit der sich diese Arbeit, die als erste systematische Analyse der Lebensqualität bei CLL betrachtet werden kann, befasst. Zur Erhebung der Lebensqualität wurden die an der Studie teilnehmenden Patienten nach Einverständniserklärung dazu aufgefordert, den EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 2.0) auszufüllen. Dieses geschah zu vier verschiedenen Zeitpunkten: nach Risikostratifizierung und vor Beginn einer möglichen Therapie, nach 6 Monaten beziehungsweise abgeschlossener Therapie, nach 12 und 24 Monaten. Der EORTC QLQ-C30 ist ein europäisches Standardinstrument zur Erfassung von Lebensqualität in der Onkologie. Damit werden 5 Funktionsskalen, 3 Symptomskalen und der gesamte Gesundheitszustand mit Lebensqualität abgefragt. Von den 835 Patienten, die bis April 2004 in die Studie eingeschlossen worden waren, konnten 334 der eigentlichen Auswertung der Fragebögen zugeführt werden. Aus den Ergebnissen kann man schließen, dass die Hochrisikopatienten durch physische und psychische Auswirkungen der Erkrankung mehr belastet werden als Patienten, deren Risiko für einen Krankheitsprogress geringer ist. Betrachtet man nur die Hochrisikogruppe, zeigt sich, dass die Behandlung mit Fludarabin die Patienten nicht wesentlich beeinträchtigt. Vergleicht man die Antworten der behandelten Hochrisikopatienten, die auf die Therapie ansprachen (Responder), mit denen die nicht ansprachen (Non-Responder), zeigt sich, dass sich ein Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie nicht nur in klinischen Parametern, sondern auch in Aspekten der Lebensqualität widerspiegelt. Im Hinblick auf die Fragen zu allgemeinem Gesundheitszustand und Lebensqualität gab es keinen signifikanten Unterschied. Im Vergleich mit den Gesunden war die gesamte Lebensqualität von den CLL1-Patienten sogar signifikant besser bewertet worden. Zusammenfassend ist also festzustellen, dass sich eine Fludarabintherapie im Binet-Stadium A nicht negativ auf die Lebensqualität der Patienten ausgewirkt hat.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
CF	Cognitive function/kognitive Funktion
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Komplette Remission
DCLLSG	Deutsche CLL-Studiengruppe
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ C-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
Hb	Hämoglobin
HR	Hochrisiko Gruppe
HRQOL	Health-related quality of life
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LVZ	Lymphozytenverdopplungszeit
NCI	National cancer institute
NR	Niedrigrisiko Gruppe
PD	Progressive disease/Progression
PF	Physical function/körperliche Funktion
PR	Partielle Remission
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RS	raw score
RF	Role function/Rollenfunktion
SD	Standardabweichung
SF	Social Function/soziale Funktion
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

## 8. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.

Journal of National Cancer Institute 1993; 85: 365-376

Anaissie E, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, Keating M: Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia who were treated with fludarabine and prednisone. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 559-566

Armitage P, Colton T: *Encyclopedia of Biostatistics, Volume 2 Cra-G*, John-Wiley & Sons 1998: 1026-1028

Aulbert E, Niederle N (Hrsg): *Die Lebensqualität des chronisch Krebskranken*. Georg Thieme Verlag 1990; 1-26

Bertero C, Eriksson BE, Ek AC: A substantive theory of quality of life of adults with chronic leukaemia. *Int j Nurs Stud.* 1997 Feb; 34(1): 9-16

Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206

Boggs DR, Sofferman SA, Wintrobe MM, Cartwright GE: Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Amer J Med* 1966; 40: 243-254

Bottomley A, Vanvoorden V, Flechtner H, Therasse: The challenges and achievements involved in implementing Quality of Life research in cancer clinical trials. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 275-285

Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, Shepherd L, Hines JD, Schiffer CA, Larson RA: Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105 (1): 49-53

Byrd JC, Rai KR, Sausville EA, Grever MR: Old and new therapies in chronic lymphocytic leukaemia: now is the time for reassessment of therapeutic goals. *Sem Oncology* 1998; 25: 65-74

Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJS, Bezares RF, Prtitt AR, Hamblin T, Milligan DW, Child JA, Hamilton MS, Dearden CE, Smith AG, Bosanquet AG, Davis Z, Brito-Babapulle, Else M, Wade R, Hillmen P: Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 July; 370 (9583): 230-9.

Cella D, Hahn EA, Dineen K: Mittelwertingful change in cancer-specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. *Quality of Life Research* 2002; 11: 207-221

Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai RK: National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukaemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87 (12): 4990-4997

Cheson BD, Bennett JM, Rai RK, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, Oken MM, Keating MJ, Boldt DH, Kempin S, Foon DA: Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Recommendations of NCI-sponsored working group. *Am J Hematol* 1998; 29: 153

Chun HG, Leyland-Jones B, Cheson BD: Fludarabine phosphate: a synthetic purine antimetabolite with significant activity against lymphoid malignancies. *J Clin Oncol.* 1991 Jan; 9 (1): 175-88

Clavio M, Miglino M, Spriano M, Pietrasanta D, Vallebella E, Celesti L, Canepa L, Pierri I, Cavaliere M, Ballerini F, Beltrami G, Rossi E, Vimercati R, Bruni R, Congiu M, Nati S, Damasio E, Santini G, Gobbi M: First line Fludarabine treatment of symptomatic chronic lymphoproliferative Diseases: clinical results and molecular analysis of minimal residual disease. *Eur J Haematol.* 1998 Sep; 61 (3): 197-203

Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, Marcé S, López-Guillermo A, Campo E, Montserrat E: ZAP-70 Expression as a Surrogate for Immunoglobulin-Variable-Region Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2003 May; 348 (18): 1764-1775

Cull AM: Cancer-specific quality of life questionnaires: The state of the art in Europe. *European Journal of Cancer* 1997; 33 (suppl. 6): S3-S7

Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Koltz J, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N: Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999 Sep 15; 94 (6): 1840-7

Diehl LF, Karnell LH, Menck HR: The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1999 Dec 15; 86 (12): 2684-92

Diehl LF, Ketchum LH: Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 1998 Feb; 25 (1): 80-97

Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, Leporrier M, Jaubert J, Lepeu G, Dreyfus B, Binet JL, Travade P, for the French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia: Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506-1514

- DiGuseppe JA, Borowitz MJ: Clinical utility of flow cytometry in the chronic lymphoid leukemias. *Semin Oncol* 1998; 25: 6-10
- Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, Fischer K, Hunstein W, Lichter P: 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood*. 1997 Apr 1; 89 (7): 2516-22
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P: Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28; 343 (26): 1910-6.
- Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, Wiktor-Jedrzejczak W, Niederwieser D, Hallek M, Montserrat E: Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007 Jan; 21(1): 12-7. Epub 2006 Nov 16.
- Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, Siehl S, Jager U, Bergmann M, Stilgenbauer S, Schweighofer C, Wendtner CM, Döhner H, Brittinger G, Emmerich B, Hallek M; German CLL Study Group: Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006 Feb 1; 107 (3): 885-91
- Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, Jensen M, Staib P, Schinkothe T, Stutzer H, Rech J, Gramatzki M, Aulitzky W, Hasan I, Josting A, Hallek M, Engert A: Fludarabine in Combination With Alemtuzumab Is Effective and Feasible in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 6
- Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J: Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *British Journal of Cancer* 2001; 84 (8): 1011-1015
- Fayers PM: Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 1331-1334
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (2<sup>nd</sup> Edition)*. Published by: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels 1999
- Fayers P, Bottomley A on behalf of the EORTC Quality of Life Group and of the Quality of Life Unit: Quality of Life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30 *European Journal of Cancer* 2002; 38: 125-133
- Flechtner H: Lebensqualität in onkologischen Studien. *Onkologie* 2001; 24 (suppl 5): 22-27
- Geisler CH, Philip P, Christensen BE, Hou-Jensen K, Pedersen NT, Jensen OM, Thorling K, Andersen E, Birgens HS, Driysholm A, Ellegaard J, Larsen JK, Plesner T, Brown P, Andersen PK, Hansen MM: In B-cell chronic lymphocytic leukaemia chromosome 17 abnormalities and not trisomy 12 are the single most important cytogenetic abnormalities for the prognosis: a cytogenetic and immunophenotypic study of 480 unselected newly diagnosed patients. *Leuk Res*. 1997 Nov-Dec; 21 (11-12): 1011-23

- Grumann M, Schlag PM: Assessment of Quality of Life in Cancer patients: Complexity, Criticism, Challenges. *Onkologie* 2001; 24: 10-15
- Haley SM, McHorney CA, Ware JE Jr: Evaluation of the MOS SF-36 physical functioning scale (PF-10): I. Unidimensionality and reproducibility of the Rasch Item scale, *Journal of Clinical Epidemiology* 1994; 47 (6): 671-684
- Hallek M, Bergmann M, Emmerich B, GCLLSG: Chronic Lymphocytic Leukaemia: Up-dated recommendations on diagnosis and treatment. *Onkologie* 2004; 27: 97-104
- Hallek M, Emmerich B (Hrsg): *Chronisch lymphatische Leukämie*. Bremen, Uni-Med, 2001; 76-92
- Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, Ostwald M, Busch R, Kuhn-Hallek I, Thiel E, Emmerich B : Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Mar 1; 93 (5): 1732-7.
- Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M, Busch R, Kröber A, Fostitsch H-P, Sezer O, Herold M, Knauf W, Wendtner C, Kuse R, Freund M, Franke A, Schriever F, Nerl C, Döhner H, Thiel E, Hiddemann, Brittinger G, Emmerich B and the German CLL Study group: Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL): result of a phase II study of the German CLL Study Group. 2001; 114: 342-348
- Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, Schick HD, Kuhn-Hallek I, Emmerich B: Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*. 1996 Aug; 22 (5-6): 439-47
- Hallek M, Wanders L, Strohmeyer S, Emmerich B: Thymidine kinase: a tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications. *Ann Hematol*. 1992 Jul; 65 (1): 1-5
- Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK: Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15; 94 (6): 1848-54
- Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson Fk, Oscier DG: CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002 Feb 1; 99 (3): 1023-9
- Herishanu Y, Polliack A: Chronic lymphocytic leukemia: a review of some new aspects of the biology, factors influencing prognosis and therapeutic options. *Transfus Apher Sci*. 2005 Feb; 32 (1): 85-97
- Hinotsu A, Miyanaga N, Akaza H: [The significance of assessment of quality of life as a cancer treatment]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2002 Jul; 29 (7): 1319-24
- Hjermstad M, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S: Health-related Quality of Life in the General Norwegian Population Assessed by the European Organization for Research and Treatment of

Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: The QLQ-C30 (+3). *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16 (3): 1188-1196

Hjermstad M, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S: Using reference data on Quality of Life-the importance of adjusting age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *European Journal of Cancer* 1998; 34 (9): 1381-1389

Holzner B, Bode RK, Hahn EA, Cella D, Kopp M, Sperner-Unterweger B, Kemmler G: Equating EORTC QLQ-C30 and FACT-G scores and its use in oncological research. *Eur J Cancer*. 2006 Dec; 42 (18): 3169-77. Epub 2006 Oct 11.

Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R: Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *European Journal of Haematology* 2004, 72: 381-389

Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, Kopp M, Dünser M, Margreiter R, Marschitz I, Nachbaur D, Fleischhacker WW, Greil R: Quality of life measurement in oncology-a matter of the assessment instrument? *European Journal of Cancer* 2001; 37: 2349-2356

Johnson S, Smith AG, Löffler H, Ösby E, Juliusson G, Emmerich B, Wyld PJ, Hiddemann W: Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet* 1996; 347: 1432-1438

Jordhøy MS, Fayers P, Loge JH, Saltness T, Ahlner-Elmqvist M, Kaasa S: Quality of life in advanced cancer patients: the impact of sociodemographic and medical characteristics. *British Journal of Cancer* 2001; 85 (10), 1478-1485

Keating MJ, Estey E, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson LE, Plunkett W: Clinical experience with fludarabine in leukaemia. *Drugs*. 1994; 47 Suppl 6: 39-49. Review.

Keating MJ, Kantarjian H, O'Brien S, Koller C, Talpaz M, Schachner J, Childs CC, Freireich EJ, McCredie KB: Fludarabine: A New Agent With Marked Cytoreductive Activity in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9 (1): 44-49

Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, Redman J, Koller C, Barlogie B, Velasquez W, Plunkett W, Freireich EJ, McCredie KB: Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 1989; 74 (1): 19-25

Keating MJ, McLaughlin P, Plunkett W, Robertson LE, O'Brien S, Gandhi V, Gregoire V, Yang L, Cabanillas F: Fludarabine-present status and future developments in chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma. *Ann oncol*. 1994; 5 Suppl 2: 79-83

Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A, Kantarjian H: Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (18): 1-10

Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, Plunkett W, Estey E, Koller C, Beran M, Freireich EJ: Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993; 81 (11): 2878-2884

Keating MJ, O'Brien S, Lerner S et al.: Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998; 92: 1165-1171

Kemmler G, Holzner B, Kopp M, Dünser M, Margreiter R, Greil R, Sperner-Unterweger B: Comparison of two Quality-of-Life instruments for cancer patients: The Functional Assessment of Cancer Therapy-General and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17 (9): 2932-2940

Klee M, Groenvold M, Machin D: Quality of life of Danish women: Population-based norms for the EORTC QLQ-C30. *Quality of Life Research* 1997; 6: 27-34

Knauf WU, Ehlers B, Mohr B, Thiel E, Langenmayer I, Hallek M, Emmerich B, Adorf D, Nerl C, Zwingers T: Prognostic impact of the serum levels of soluble CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1997 Jun 1; 89 (11): 4241-2

Korte W, Cogliatti S: Neues und Altes zur Chronisch Lymphatischen Leukämie/Chronic Lymphocytic Leukemia - the old and the new, *Therapeutische Umschau* © Verlag Hans Huber, Bern 2004 , 61 (2): 151-156

Krischke NR: *Lebensqualität und Krebs, Quintessenz*, München 1996

Küchler T, Flechtner H, Herschbach P: Zum Stand der Lebensqualität in der Onkologie. *Forum DKG* 2000; 34-39

Kuenstner S, Langelotz C, Budach V, Possinger K, Krause B, Sezer O: The comparability of quality of life scores: a multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 339-348

Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, Rapp MJ, Jaubert J, Autrand C, Divine M, Dreyus B, Maloum K, Travade P, Dighiero G, Binet JL, Chastang C; French Cooperation Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001 Oct 15; 98(8): 2319-25.

Levine M, Ganz P: Beyond the Development of Quality-of-Life instruments: Where do we go from here? *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (9): 2215-2216

Levy V, Porcher R, Delabarre F, Leporrier M, Cazin B, Chevret S; French Cooperative CLL Group: Evaluating treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia: use of quality-adjusted survival analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jul; 54 (7): 747-54

Löffler H, Rastetter J (eds): *Atlas der klinischen Hämatologie*. Springer Verlag 1999

- Mabed M, Aref S, Fouda M, El-Sharawy S: Chlorambucil plus Theophylline vs Chlorambucil alone as a Front Line Therapy for B-Cell Chronic Lymphatic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45 (10): 2029-2035
- Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, Crescenzi S, Pescarmona E, Sala R, Cerretti R, Mandelli F: Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*. 1999 Jul 15; 94 (2): 448-54
- Mavromatis BH, Cheson BD: Novel therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Blood Reviews* 2004; 18: 137-148
- Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y: Health-related Quality of Life Measured by the EORTC QLQ-C30; Reference values from a large sample of the Swedish population. *Acta Oncologica* 2000; 39 (4): 477-484
- Molica S: Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leuk Lymphoma*. 2005 Dec; 46 (12): 1709-14.
- Molica S: Progression and survival studies in early chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1991; 78 (4): 895-899
- Molica S, Tucci L, Levato D, Docimo C: Clinical and prognostic evaluation of bone marrow infiltration (biopsy versus aspirate) in early chronic lymphocytic leukemia. A single center study. *Haematologica*. 1997 May-Jun; 82 (3): 286-90
- Montillo M, Hamblin T, Hallek M, Montserrat E, Morra E: Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for riskadapted therapeutic strategies. *Haematologica*. 2005 Mar; 90 (3): 391-9
- Montserrat E, Sanchez BJ, Vinolas N, Rozman C: Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 1986; 62: 567-75
- Montserrat E, Rozman C: Chronic lymphocytic leukaemia: present status. *Ann Oncol*. 1995 Mar; 6 (3): 219-35
- Montserrat E, Vinolas N, Reverter JC, Rozman C: Chronic lymphocytic leukaemia in early stage: "Smoldering" and "active" forms. In: Cheson BD (Hrsg.): *Chronic lymphocytic leukaemia. Scientific advances and clinical developments*. New York u.a.: Marcel Dekker, Inc., 1993, 281-296
- Moynihan C: Patient "Non-compliance" and "Missing data" in quality of life research: where does the problem lie? *European Journal of Cancer* 1998; 34 (1): 9-11
- Muldoon MF, Barger SD, Flory JD, Manuck SB: What are quality of life measurements measuring? *BMJ*. 1998 Feb 14; 316 (7130): 542-5
- Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, Hamon MD, Oscier DG, Hamblin TJ: Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995 Oct; 91 (2): 341-4.

Neymark N, Kiebert W, Torfs K, Davies L, Fayers P, Hillner B, Gelber R, Guyatt G, Kind P, Machin D, Nord E, Osoba D, Revicki D, Schulmann K, Simpson K: Methodological and statistical issues of Quality of Life (QoL) and economic evaluation in cancer clinical trials: Report of a workshop. *European Journal of Cancer* 1998; 34 (9): 1317-1333

Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, Matutes E, Milligan D; Guidelines Working Group of the UK CLL Forum. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2004 May; 125 (3): 294-317.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J: Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16 (1): 139-144

Parker PA, Baile WF, De Moor C, Cohen L: Psychosocial and demographic predictors of Quality of Life in a large sample of cancer patients. *Psycho-Oncology* 2003; 12: 183-193

Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC: Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer*. 2002 Apr 1; 94 (7): 2033-9.

Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Sheperd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA: Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *N England Journal of Medicine* 2000; 343: 1750-1757

Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234

Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, Kantarjian H, Hirsch-Ginsberg C, Cork A, McLaughlin P, Cabanillas F, Keating MJ: Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol*. 1993 Oct; 11 (10): 1985-9.

Rossi JF, van Hoof A, de Boeck K, Johnson SA, Bron D, Foussard C, Lister TA, Berthou C, Kramer MH, Littlewood TJ, Macus RE, Deconinck E, Montillo M, Guibon O, Tollerfield SM: Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2004 Apr 1; 22 (7): 1260-7

Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, Rios A, Prados D, Morey M, Gomis F, et al: Bone marrow histologic pattern-the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*. 1984 Sep; 64 (3): 642-8

Rummel MJ, Kafer G, Pfreudschuh M, Jager E, Reinhardt U, Mitrou PS, Hoelzer D, Bergmann L: Fludarabine and epirubicin in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a German multicenter phase II study. *Ann Oncol*. 1999 Feb; 10 (2): 183-8

Sarfati M, Chevret S, Chastang C, Biron G, Stryckmans P, Delespesse G, Binet JL, Merle-Beral H, Bron D: Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1996 Dec 1; 88 (11): 4259-64

- Sawitzky A, Rai KR, Glidewell O, Silver RT: Comparison of daily use versus intermittend chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 1977; 50: 1049-1056
- Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M: Measuring the Quality of Life of Cancer Patients: The Functional Living Index-Cancer: Development and Validation. *Journal of Clinical Oncology* 1984 May; 2 (5): 472-483
- Schmitt B, Wendtner CM, Bergmann M, Busch R, Franke A, Pasold R, Schlag R, Hopfinger G, Hiddemann W, Emmerich B, Hallek M: Fludarabine combination therapy for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Lymphoma*. 2002 Jun; 3 (1): 26-35
- Schwarz R, Hinz A: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European Journal of Cancer* 2001; 37: 1345-1351
- Söllner W, DeVries A, Steixner E, Lukas P, Sprinzl G, Rumpold G, Maislinger S: How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support and need for psychological counselling? *British Journal of Cancer* 2001;84 (2): 179-185
- Steer CB, Marx GM, Galani E, Harper PG, Khayat D: Quality of Life: It's never too late. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (13): 2915-2917
- Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, Rahimi-Levene N, Lugassy G, Shpilberg O, Polliack A, Berrebi A; Israeli Study Group on CLL: Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma*. 2003 Nov; 44 (11): 1947-50
- Theml H: Chronische lymphatische Leukämie im klassischen Sinne (B-CLL). In Begemann H, Rastetter (Hrsg.): 3. Aufl. Stuttgart 1993: Thieme, 716-756
- Tsimberidou AM, Keating MJ, Giles FJ, Wierda WG, Ferrajoli A, Lerner S, Beran M, Andreeff, Kantarjian HM, O'Brien S: Fludarabine and Mitoxantrone for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Cancer* 2004; 100 (12): 2583-2591
- Vives Corrons JL, Rozman C, Pujades MA, Colomer D, Perez Vila E, Anegon I, Gallart T, Vives Puiggros J, Vinolas N, Montserrat E: Combined assay of adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase, and lactate dehydrogenase in the early clinical evaluation of B-chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 1988 Mar; 27 (3): 157-62
- Waldron D, O'Boyle CA, Kearney M, Moriarty M, Carney D: Quality-of-Life measurement in advanced cancer: assessing the individual. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17 (11): 3603-3611
- Waselenko JK, Flynn JM, Byrd JC: Stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the time for designing randomized studies has arrived. *Semin Oncol*. 1999 Feb; 26 (1): 48-61
- Webster K, Cella D: Quality of life in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 1998 May; 12 (5): 697-714; discussion 714, 717, 721

Wendtner CM, Eichhorst BF, Hallek MJ: Advances in chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *Semin Haematol.* 2004 Jul; 41 (3): 224-33

Wendtner CM, Schmitt B, Wilhelm M, Montserrat E, Emmerich B, Hallek M: Redefining the therapeutic goals in chronic lymphocytic leukaemia: Towards an evidence-based, risk-adapted therapy. *Ann Oncol* 1999; 10: 505-509

Wierda W, Kipps TJ, Keating MJ: Novel immune-based treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 10; 23 (26): 6325-32

Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, Do K-A, Cortes J, Koller C, Beran M, Ferrajoli A, Giles F, Lerner S, Albita M, Kantarjian H, Keating M: Chemoimmunotherapy With Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (18): 1-9

Wright EP, Selby PJ, Crawford M, Gillibrand A, Johnston C, Perren TJ, Rush R, Smith A, Velikova G, Watson K, Gould A, Cull A: Feasibility and compliance of automated measurement of Quality of Life in oncology practice. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (2): 374-382

Zöfel P: Statistik in der Praxis. 2. Auflage. Gustav Fischer Verlag-Stuttgart 1988

## 9. Anhang

- Fragebogen zur Lebensqualität
- Lebenslauf
- Danksagung

## Fragebogen zur Lebensqualität

### Fragebogen EORTC-QLQ-C30 (Version 2.0)

Name:

Befragungstermin:

Datum:

Geburtsdatum:

Gewicht:

	ja	nein
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. einen schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4

9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen	1	2	3	4

Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?				
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

<b>Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft.</b>						
29. Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			

## Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Alexandra Brück  
Wohnort: 94032 Passau  
E-Mail: alexandrabrueck@gmx.de  
Geburtstag: 20. Dezember 1975  
Geburtsort: München

### Schulbildung

1982 – 1986 Grundschule Pullach  
1986 – 1995 Gymnasium Pullach  
06/1995 Allgemeine Hochschulreife mit Note 1,8

### Berufsausbildung

11/1996 – 07/1998 Studium der Vorklinik/LMU München  
08/1998 Ärztliche Vorprüfung/Physikum  
08/1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung/1. Staatsexamen  
04/2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung/2. Staatsexamen  
10/2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung/3. Staatsexamen

### Berufserfahrung

02/2004 – 07/2004 Ärztin im Praktikum in Teilzeitarbeit bei Eva-Maria Ryck, Praktische Ärztin, Rotbuchenstr. 8, 81547 München  
08/2004 – 02/2005 Pre-Registration House Officer in Chirurgie (Brustchirurgie, Akutstation und Chirurgie für den oberen Gastrointestinaltrakt), Castle Hill Hospital und Hull Royal Infirmary, Hull and East Yorkshire Hospital Trust, UK  
02/2005 – 08/2005 Pre-Registration House Officer in Innerer Medizin (Innere Medizin mit Schwerpunkt Diabetologie, Endokrinologie und Rheumatologie), Dewsbury and District Hospital, Midyorkshire Hospital Trust, UK  
01/2006 – 01/2008 Assistenzärztin in der II. Medizinischen Klinik (Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin) des Klinikum Passau  
01/2008– 02/2009 Assistenzärztin in der I. Medizinischen Klinik (Gastroenterologie, Nephrologie, Stoffwechselerkrankungen, Ernährungsmedizin und Infektionskrankheiten) des Klinikum Passau

seit 03/2009 Assistenzärztin in der III. Medizinischen Klinik (Kardiologie und Pneumologie) des Klinikum Passau

#### Famulaturen

03/1999 Chirurgie / Charité Berlin  
04/2000 Gynäkologie / Krankenhaus München Schwabing  
08/2000 Praxis / Praktische Ärztin Frau Ryck, München  
09/2000 Pädiatrie / Universitäts-Kinderklinik, Freiburg  
08/2001 Anästhesie / Auckland Hospital, Neuseeland

#### Praktisches Jahr

10/2002 – 02/2003 Innere Medizin / Spital des Seebezirks, Murten, Schweiz  
02/2003 – 04/2003 Dermatologie / Selly Oak Hospital, Birmingham, England  
04/2003 – 06/2003 Dermatologie / Krankenhaus München Schwabing  
06/2003 – 08/2003 Chirurgie / Wexford General Hospital, Wexford, Irland

#### Nebentätigkeiten

07/1993– 06/2006 Ehrenamtliches Mitglied bei der Johanniter-Unfallhilfe  
07/1996 Aushilfstätigkeit in der Sana Klinik, München  
06/1998 – 01/2004 Studentische Aushilfskraft in Hausarztpraxis  
12/1998 Abschlussprüfung zur Rettungssanitäterin

#### Sprachen und Computerkenntnisse

Deutsch – Muttersprache  
Englisch – fließend in Wort und Schrift  
Französisch – gute Kenntnisse

PC, Windows, MS Office

## Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. Michael Hallek, Direktor der Klinik I für Innere Medizin des Klinikums der Universität zu Köln, bedanke ich mich ausdrücklich für die Überlassung des Themas.

Meinen herzlichen Dank spreche ich Frau Dr. Barbara Eichhorst, Leiterin des Studienzentrums der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln, für ihre kontinuierliche Betreuung dieser Arbeit, sowie die hilfreichen Anregungen aus.

Desweiteren danke ich Frau Dipl.- Math. Raymonde Busch vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. Ingrid Kuhn-Hallek, die mir zu Beginn dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Nicht zuletzt danke ich Guido von der Reith fürs Korrekturlesen und seinen computertechnischen Beistand.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und allen Freunden, die mich jederzeit geduldig motiviert haben.