

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

Untersuchung zur Lebensqualität bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und Myelodysplastischem Syndrom

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

vorgelegt von
Robert Kühnbach
aus Ulm
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Schelling

Prof. Dr. med. J. Bogner

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Februar 2008

Zusammenfassung

Untersuchung zur Lebensqualität bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und Myelodysplastischem Syndrom.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Lebensqualität von 49 Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) und Myelodysplastischem Syndrom (MDS), die im Rahmen der AMLCG99-Therapiestudie an der Medizinischen Klinik III am Universitätsklinikum München, Standort Großhadern, behandelt wurden.

Als Instrument zur Erfassung der Lebensqualität diente der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der zeitlichen Veränderungen der Lebensqualität der Patienten, der Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung und die Beschreibung von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität.

Zu Beginn der Therapie war die Lebensqualität der Patienten in fast allen Skalen deutlich schlechter als die der Normalbevölkerung. Im weiteren Therapieverlauf kam es jedoch zu einer Verbesserung der Lebensqualität in den meisten Skalen. Dennoch zeigten die Patienten ein Jahr nach abgeschlossener stationärer Therapiephase in vielen Skalen statistisch signifikant schlechtere Werte und klinisch noch mäßig bis sehr große Unterschiede zur Normalbevölkerung. Einzig der allgemeine Gesundheitsstatus, die physische Funktion sowie wenige Symptomskalen unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr von der Normalbevölkerung.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass ein Jahr nach Beendigung der stationären Therapiephase ältere Patienten Lebensqualitätswerte erreichten, die sich von der Normalbevölkerung entweder nicht mehr unterschieden oder sogar besser waren. Auch nicht allogene transplantierte Patienten zeigten in beinahe allen Skalen Werte, die sich nicht mehr von der Normalbevölkerung unterschieden. Jüngere und allogene transplantierte Patienten wiesen hingegen eine teilweise deutlich eingeschränkte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung auf.

Die im Rahmen der AMLCG99-Studie untersuchte Therapieintensivierung in der Induktionstherapie hatte keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Die Skala allgemeiner Gesundheitsstatus im QLQ-C30-Fragebogen misst vor allem körperliche Aspekte der Lebensqualität, da sie am besten mit der physischen Funktion und physischer Fatigue korreliert.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Universitätsklinikum München, Standort Großhadern, danke ich für seine Anregung für die vorliegende Untersuchung und für seine Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Frau PD Dr. Schumacher, Medizinische Klinik und Poliklinik A am Universitätsklinikum Münster, danke ich für die Konzeption großer Teile der Lebensqualitätsstudie im Rahmen der AMLCG99-Studie und für die Überlassung zahlreicher Unterlagen.

Für ihre Zusammenarbeit bin ich all meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Universitätsklinikum München, Standort Großhadern, sehr dankbar, insbesondere Herrn PD Dr. Jan Braess und Herrn PD Dr. Wolfgang Kern für die rechtzeitige Meldung von neu eingeschlossenen Patienten und Herrn Prof. Dr. Dr. Torsten Haferlach für die Überlassung von Statistiken und Abbildungen.

Ich danke den Mitarbeitern der AMLCG-Studienzentrale in Münster, vor allem Frau Dipl.-Math. Cristina Sauerland, für die Überlassung der Randomisationsdaten.

Meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen des Interdisziplinären Zentrums für Palliativmedizin am Universitätsklinikum München, Standort Großhadern, danke ich für deren Unterstützung während meiner zwei Jahre als Assistenzarzt auf der Palliativstation.

Für viele wertvolle Tipps und fürs Korrekturlesen danke ich Herrn Dr. Martin Fegg, Herrn Karl Haunschild und Herrn Dr. Jürgen Steinberger.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern Jürgen, Matthias, Caroline und Johannes, meinen Tanten Theresia und Marianne und meiner Frau Lydia Kühnbach für deren nicht enden wollende Unterstützung.

Allen voran aber gilt mein Dank allen hier untersuchten Patienten, die durch ihre Teilnahme diese Lebensqualitätsstudie erst ermöglicht haben.

Für meine Großeltern.

Requiem aeternam dona eis, Domine, et lux perpetua luceat eis.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Akute myeloische Leukämie (AML)	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.1.3. Pathogenese	2
1.1.4. Klassifikation	3
1.1.5. Prognosefaktoren	4
1.1.6. Klinische Symptomatik	5
1.1.7. Diagnostik	6
1.1.8. Therapie	7
1.1.8.1. Therapiestrategien	7
1.1.8.2. Induktionstherapie	8
1.1.8.3. Remissionstherapie	9
1.1.8.4. Zytostatische Konsolidierungstherapie	9
1.1.8.5. Myelosuppressive zyklische Erhaltungstherapie	9
1.1.8.6. Autologe Knochenmark- oder Stammzelltransplantation	9
1.1.8.7. Allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation	10
1.1.8.8. G-CSF- und GM-CSF-Priming	10
1.2. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	10
1.2.1. Epidemiologie	10
1.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	11
1.2.3. Pathogenese	12
1.2.4. Klassifikation und Stadieneinteilung	12
1.2.5. Prognosefaktoren	13
1.2.6. Diagnostik	13
1.2.7. Therapie	13
1.2.7.1. Hormontherapie	14
1.2.7.2. Differenzierungsinduktoren	14
1.2.7.3. Erythropoetin	14
1.2.7.4. G-CSF und GM-CSF	15
1.2.7.5. Niedrigdosierte Chemotherapie	15
1.2.7.6. Standardchemotherapie	15
1.2.7.7. Allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation	15
1.3. Die AMLCG99-Studie	16
1.4. Lebensqualität	19
1.4.1. Definition	19
1.4.2. Messinstrumente in der Lebensqualitätsforschung	19
1.4.3. Lebensqualitätsforschung in der Medizin	22
2. Fragestellung	23

3. Methoden	24
3.1. Konzeption und Stichprobenbildung.....	24
3.2. Fragebogen	24
3.3. Erhebungszeitpunkte	24
3.4. Patientenbezogene Daten	25
3.5. Durchführung der Lebensqualitätsstudie	26
3.6. Auswertung	26
3.7. Fehlende Daten	26
3.8. Statistik.....	27
3.9. Referenzdaten der Normalbevölkerung.....	29
4. Ergebnisse	31
4.1. Deskriptive Ergebnisse	31
4.1.1. Beschreibung der Stichprobe	31
4.1.2. Soziodemographische Daten	32
4.1.3. Medizinische Daten	33
4.1.4. Randomisation	34
4.1.5. Aufenthaltsdauer, Umkehrisolation und G-CSF	34
4.1.6. Ausscheiden aus der Studie.....	39
4.2. Übersicht Lebensqualitätsdaten	41
4.3. Lebensqualitätsdaten im zeitlichen Verlauf	41
4.3.1. Therapiebeginn	44
4.3.2. Vergleich von Lebensqualitätsdaten	44
4.3.3. Veränderungen während der stationären Phase	45
4.3.4. Sechs Monate nach Ende der stationären Phase	46
4.3.5. Ein Jahr nach Ende der stationären Phase	48
4.4. Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung	51
4.4.1. Therapiebeginn	51
4.4.2. Ende der stationären Phase	53
4.4.3. Sechs Monate nach dem Ende der stationären Phase	54
4.4.4. Ein Jahr nach dem Ende der stationären Phase	55
4.5. Subgruppenanalyse	57
4.5.1. Patientencharakteristika	57
4.5.1.1. Alter	57
4.5.1.2. Geschlecht	61
4.5.2. Medizinische Charakteristika	61
4.5.2.1. Erkrankung	61
4.5.2.2. Karyotyp.....	62
4.5.2.3. Initiale Laktat-Dehydrogenase	62

4.5.3. Therapie.....	63
4.5.3.1. Induktionstherapie.....	63
4.5.3.2. Doppelinduktion bei älteren Patienten (60+).....	64
4.5.3.3. G-CSF	64
4.5.3.4. Autologe Transplantation	65
4.5.3.5. Allogene Transplantation	65
4.6. Stationäre Aufenthaltsdauer und Dauer der Umkehrisolierung.....	70
4.7. Einflussfaktoren innerhalb des QLQ-C30.....	72
4.7.1. Allgemeiner Gesundheitsstatus	72
4.7.2. Sonstige Skalen	74
5. Diskussion.....	78
5.1. Fehlende Daten	78
5.2. Stichprobencharakteristika	79
5.3. Lebensqualität im zeitlichen Verlauf.....	79
5.3.1. Studienbeginn.....	79
5.3.2. Ende der stationären Phase	80
5.3.3. Poststationäre Phase	83
5.4. Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung	84
5.4.1. Studienbeginn.....	84
5.4.2. Ende der stationären Phase	86
5.4.3. Poststationäre Phase	86
5.5. Subgruppenanalyse	87
5.5.1. Subgruppen ohne Unterschiede	87
5.5.2. Subgruppen mit Unterschieden	88
5.5.2.1. Alter.....	88
5.5.2.2. Allogene Transplantation	90
5.6. Einflussfaktoren innerhalb des QLQ-C30.....	91
5.6.1. Allgemeiner Gesundheitsstatus.....	91
5.6.2. Sonstige Skalen	92
5.7. Abschließende Beurteilung.....	93
6. Literaturverzeichnis.....	94
7. Anhang	103
7.1. Einverständniserklärung.....	103
7.2. EORTC QLQ-C30 Fragebogen	105
7.3. Prüfung auf Normalverteilung	107
7.4. Lebenslauf.....	108

1. Einleitung

1.1. Akute myeloische Leukämie (AML)

Erstmals wurde 1845 von Rudolf Virchow (Virchow 1845) ein Patient mit „Weissem Blut“ beschrieben, was wenig später zur Einführung des Begriffes „Leukämie“, ebenfalls durch Virchow (Virchow 1847), führte. Im Jahr 1913 unterschied die Hämatologie bereits eine akute myeloische Leukämie (AML) von einer akuten lymphatischen Leukämie und eine chronisch lymphatische von einer chronisch myeloischen Leukämie (Reschad and Schilling-Torgau 1913).

Heute geht man davon aus, dass es sich bei der AML um eine klonale Erkrankung auf dem Boden erworbener somatischer Mutationen einer hämatopoetischen Vorläuferzelle handelt. Diese Mutationen führen schließlich zu einer Fehlregulationen in Zelldifferenzierung und -proliferation (Lowenberg, Downing et al. 1999).

1.1.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der AML liegt in den USA für alle Altersgruppen bei 2,7/100.000 und war in den letzten Jahrzehnten stabil (Cartwright and Staines 1992). Das mediane Erkrankungsalter aller Patienten liegt bei über 70 Jahren, die in Studien behandelten Patienten zeigen, mit beispielsweise in der AMLCG99-Studie 57,1 Jahren (Stand 11/04), ein deutlich jüngeres medianes Alter.

Durch die Verbesserung der Therapie wurde innerhalb von 20 Jahren ein signifikanter Anstieg der Fünfjahresüberlebensrate von knapp 6% auf über 14% erreicht (Tabelle 1.1).

Die Fünfjahresüberlebensrate bei jüngere Patienten ist dabei deutlich besser als bei ältere Patienten (Tabelle 1.2).

Jahr der Diagnose	Fünfjahres-Überlebensrate
1974 - 1976	5,8%
1977 - 1979	8,4%
1980 - 1982	7,9%
1983 - 1985	10,8%
1986 - 1988	11,3%
1989 - 1996	14,6%

Tabelle 1.1. Entwicklung der Fünfjahresüberlebensrate bei der AML von 1974 bis 1996 (aus Hiddemann, Huber et al.: Die Onkologie. 2004).

Alter in Jahren	Fünfjahres-Überlebensrate
unter 45	35,9%
45 - 54	21,2%
55 - 64	10,0%
65 - 74	4,2%
über 74	1,3%
unter 65	24,8%
über 65	2,9%

Tabelle 1.2. Altersabhängigkeit der Fünfjahresüberlebensrate in den Jahren 1989 – 1996 nach Altersgruppen (aus Hiddemann, Huber et al.: Die Onkologie. 2004).

1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie der AML ist in der Mehrzahl der Fälle nicht bekannt. 6% der Fälle sind mit einer vorausgegangenen Chemo- oder Strahlentherapie assoziiert und 8% der Fälle entwickeln sich auf dem Boden eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS) (Leone, Mele et al. 1999).

Ein leukämogenes Potential für alkylierende Zytostatika (z.B. Melphalan) und für Topoisomerase II-Inhibitoren (z.B. Etoposid) wurde eindeutig belegt (Curtis, Boice et al. 1992). Die Dauer bis zum Auftreten einer sekundären AML (sAML) nach Alkylanzien liegt zwischen einem und 16, im Mittel bei fünf Jahren (Rowley, Golomb et al. 1981; Whitlock, Greer et al. 1991; Pedersen-Bjergaard, Philip et al. 1993; Michelson, Bolund et al. 2000).

Die sAML als Folge einer Behandlung mit Etoposid tritt in der Regel früher auf (nach 0,3 – 5,6 Jahren) und Patienten haben sechs Jahre nach einer Etoposidhaltigen Behandlung ein Risiko zwischen 0,7% und 3,3% an einer sAML zu erkranken (Smith, Rubinstein et al. 1993; Smith, Rubinstein et al. 1999). Auch nach einer Strahlentherapie erhöht sich das Risiko einer sAML auf das Zwei- bis Zehnfache (Curtis, Hoover et al. 1985; Shapiro and Recht 1994).

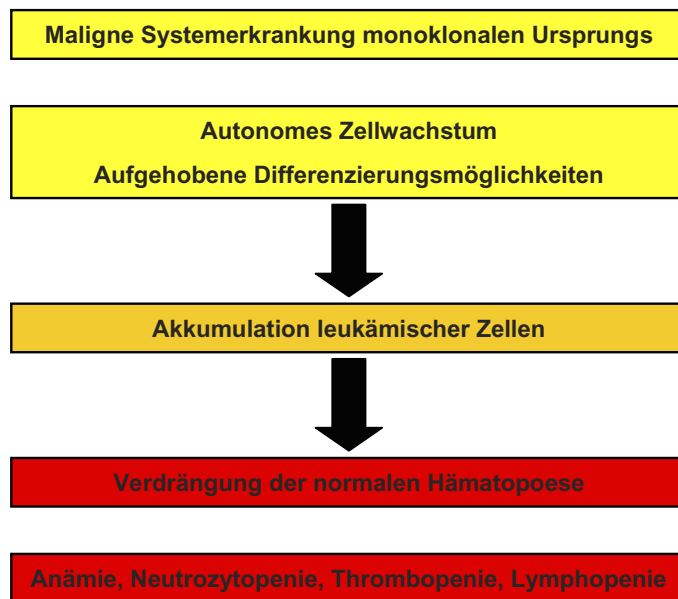
Des Weiteren zählt eine Exposition gegenüber Benzol zu den gesicherten Risikofaktoren für eine AML (Hayes, Yin et al. 1997), ebenso, wenn auch nur in geringem Maße, der Tabakrauch (Risiko 1,3-fach erhöht) (Brownson, Novotny et al. 1993).

Schließlich haben Patienten mit verschiedenen kongenitalen Erkrankungen ein zum Teil exorbitant erhöhtes Risiko, an einer AML zu erkranken (z.B. Fanconi-Anämie, Down-Syndrom, kongenitale Neutropenie) (Hiddemann, Huber et al. 2004).

1.1.3. Pathogenese

Bei der AML handelt es sich um eine maligne Systemerkrankung monoklonalen Ursprungs. Dabei kommt es zur malignen Transformation früher hämatopoetischer Stammzellen der myeloischen Linie und zur Expansion des malignen Zellklons (Lowenberg, Downing et al. 1999). Dies führt schließlich zur Verdrängung der normalen Hämatopoese (Abbildung 1.1).

Mit Hilfe molekularbiologischer und zytogenetischer Methoden konnten in den vergangenen Jahren zunehmend Einblicke in die genetischen Fehlregulationen gewonnen werden, die der AML zugrunde liegen. Hierbei kommt eine Vielzahl von chromosomalen und molekularen Aberrationen in Frage, die eine Unterscheidung in genetisch definierte Subgruppen erlaubt (Hiddemann, Huber et al. 2004). Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich bezüglich Prognose und Therapieempfindlichkeit (Hiddemann, Huber et al. 2004). So zeigt sich in der AMLCG99-Studie bei Patienten mit einem günstigen Karyotyp ein mittleres Überleben von 25 Monaten, bei ungünstigem Karyotyp beträgt das mittlere Überleben hingegen nur sechs Monate (Stand 05/2004).

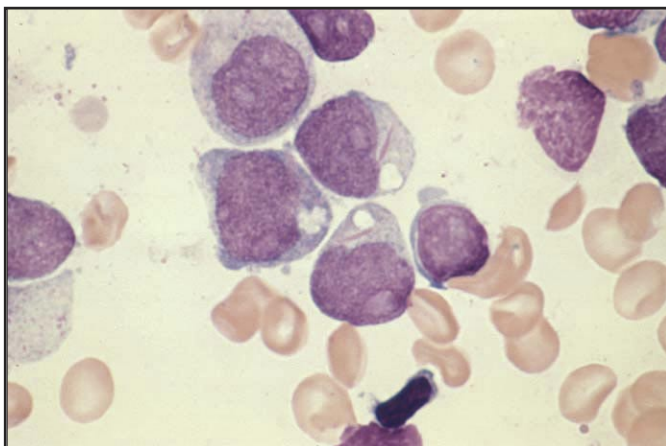
**Abbildung 1.1.**

Pathogenese akuter Leukämien
(aus Hiddemann, Huber et al.: Die
Onkologie. 2004).

Für die AML FAB M3 (Promyelozytenleukämie) konnte als erste AML-Subgruppe eine spezifische Therapie entwickelt werden. Die AML FAB M3 geht mit einer Translokation $t(15;17)$ einher. Durch die Einführung von All-trans-Retinolsäure in die Therapie der akuten Promyelozytenleukämie, die zum Proliferationsstopp und schließlich zur Differenzierung der malignen Zellen führt, wurde der Wandel von einer sehr schlechten Prognose (aufgrund der hohen Frühletalität) zu einer sehr guten Prognose (über 80% Komplettremission, teilweise über 80% erkrankungsfreies Überleben) (Hiddemann and Haferlach 2003) vollzogen.

1.1.4. Klassifikation

Die Grundlage der AML-Klassifikation stellt die zytomorphologische Beurteilung von Blut- und Knochenmarkausstrichen in der Pappenheim-Färbung (Abbildung 1.2) zusammen mit zytochemischen Analysen dar. Hiernach unterteilt die seit 1976 etablierte und 1985 revidierte FAB-Klassifikation (French-American-British) die AML in 11 morphologisch unterscheidbare Subgruppen (Tabelle 1.3) (Bennett, Catovsky et al. 1976; Bennett, Catovsky et al. 1985).

**Abbildung 1.2.**

AML-Blasten in der Pappenheim-Färbung.

Bild: T. Haferlach, München.

FAB	Relative Häufigkeit in %	Bezeichnung
AML M0	3,9	undifferenziert
AML M1	18,8	unreife Myeloblastenleukämie
AML M2	33,9	Myeloblastenleukämie mit Ausreifung
AML M3	3,8	Promyelozyten-Leukämie
AML M3v	0,9	mikrogranuläre Promyelozyten-Leukämie
AML M4	18,0	akute myelomonozytäre Leukämie
AML M4Eo	5,8	mit Eosinophilie
AML M5a	4,8	unreife Monoblastenleukämie
AML M5b	5,4	Monoblastenleukämie mit Ausreifung
AML M6	4,3	akute Erythroleukämie
AML M7	0,2	Megakaryoblastenleukämie

Table 1.3. Relative Häufigkeit der AML-Subgruppen nach FAB (n=1477).
Quelle: T. Haferlach, München.

Die neuere WHO-Klassifikation orientiert sich hingegen an der Zytogenetik und Biologie der Leukämie-Zelle (Harris, Koscick et al. 1999) und definiert somit biologische Subgruppen. Im klinischen Bereich wird die WHO-Klassifikation ihre Aussagekraft zukünftig unter Beweis stellen müssen.

1.1.5. Prognosefaktoren

Klassische Prognoseparameter wie Patientenalter, initiale Leukozytenzahl und sekundäre Genese werden neuerdings durch die prognostisch bedeutendere Karyotypaberration vervollständigt. In zahlreichen multivariaten Analysen wurde der Karyotyp des leukämischen Blasten als wichtigster unabhängiger Prognosefaktor beschrieben (Hiddemann and Haferlach 2003).

Auch das Alter spielt eine wichtige Rolle als Prognosefaktor der AML. Zum einen nimmt das Überleben von Patienten mit einer AML mit zunehmendem Alter ab (Sorensen, Gerald et al. 1993), zum anderen ist das Alter auch ein unabhängiger Prognosefaktor für das Erreichen einer Komplettremission (CR) und für die Remissionsdauer (Zittoun, Jehn et al. 1989; Archimbaud, Jehn et al. 1999).

Die sekundäre Genese der AML scheint ebenfalls ein starker prognostischer Faktor für das Erreichen einer CR. Bei der sAML liegt das Erreichen einer CR bei ca. 40% und damit deutlich niedriger als bei der de novo AML (zwischen 50% und über 80%) (Keating, Smith et al. 1982; Gajewski, Ho et al. 1989; Hoyle, de Bastos et al. 1989; Hiddemann and Haferlach 2003). Werden aber zytogenetische Veränderungen bei den Blasten mitanalysiert, so haben diese wiederum eine größere prognostische Bedeutung als die Tatsache einer sekundären Genese (Leith, Kopecky et al. 1997).

Im Gegensatz zum Erreichen einer CR ist die sekundäre Genese alleine kein unabhängiger Faktor bezüglich des Überlebens (Samdani, Vijapurkar et al. 1996; Borg, Burgess et al. 1998; Aguayo, Estey et al. 1999).

Eine hohe initiale Leukozytenzahl zeigte sich in multivariaten Analysen als unabhängiger Faktor bezüglich des Erreichens einer CR (Geller, Zahurak et al. 1990), der Remissionsdauer und des Gesamtüberlebens (Slingerland, Minden et al. 1991; Melillo, Cascavilla et al. 1992; Ferrara and Mirto 1996).

Ähnlich wie bei der Erstdiagnose, scheinen Karyotypaberrationen die größte prognostische Bedeutung im Falle eines Rezidivs zu haben (Walters, Kantarjian et al. 1988; O'Brien, Kantarjian et al. 1991; Kern, Schoch et al. 2000). Eine weitere, wenn auch geringere prognostische Bedeutung haben im Rezidivfall die Dauer der ersten Remission, eine hohe Leukozytenzahl, ein höheres Alter und ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten (Hiddemann, Martin et al. 1990; Uhlman, Bloomfield et al. 1990; Archimbaud, Leblond et al. 1991; Carella, Carlier et al. 1993; Archimbaud, Thomas et al. 1995; Karanes, Kopecky et al. 1999; Thomas, Fenaux et al. 1999; Kern, Schoch et al. 2000).

Bei der autologen Knochenmark- und Stammzelltransplantation im Rahmen der AML-Therapie zeigt sich ebenfalls der Karyotyp als ein wichtiger prognostischer Faktor (Gorin, Aegerter et al. 1990; Gorin, Labopin et al. 1991; Ferrant, Doyen et al. 1995; Ferrant, Labopin et al. 1997).

Im Falle einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation (im Folgenden allogene Transplantation genannt) spielen sowohl patienten- und leukämiespezifische Parameter (erste oder zweite CR, Rezidiv, Refraktärität) (Copelan, Biggs et al. 1991; Brown, Wolff et al. 1996) als auch transplantationsassoziierte Faktoren (Familien- oder Fremdspender, Konditionierungsregime und Auftreten einer akuten Graft-versus-Host-Reaktion) (Snyder, Chao et al. 1993; Brown, Wolff et al. 1996) eine wichtige Rolle.

Auch eine initial hohe Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) wurde als prognostischer Faktor für das Erreichen einer CR, für das rezidivfreie Überleben und für das Gesamtüberleben identifiziert (Buchner, Hiddemann et al. 2001; Haferlach, Schoch et al. 2003; Kern, Haferlach et al. 2003).

1.1.6. Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der AML ist unspezifisch und tritt aufgrund des raschen Verlaufs der Erkrankung in der Regel wenige Wochen vor Diagnosestellung auf. Bei 40% der Patienten beträgt die Dauer der Anamnese weniger als einen Monat (Hiddemann, Huber et al. 2004). Die häufigsten Symptome sind in Tabelle 1.4 zusammengefasst.

Viele der in Tabelle 1.4 dargestellten Symptome sind durch das Wachstum des malignen Zellklons und die damit verbundene Verdrängung der normalen Hämatopoese bedingt. Hierzu zählen Fieber und Infektionen (Neutrozytopenie), Petechien, Ecchymosen und andere Blutungen (Thrombozytopenie). Abgeschlagenheit, Schwäche, Belastungsdyspnoe und Tachykardie scheinen hingegen stärker ausgeprägt als ausschließlich durch die meist bestehende Anämie erklärbar.

Symptom/ Befund	Häufigkeit in %
Abgeschlagenheit, Schwäche	häufig
Belastungsdyspnoe, Tachykardie, Blässe	häufig
Fieber, Infektion	30-40
Knochenschmerz	25
Lymphadenopathie/ Hepatosplenomegalie	10-20
Petechien	17
Ecchymosen	17
Zahnfleischbluten	13
Gewichtsverlust	13
Kutane Infiltration durch AML	10
Appetitlosigkeit	7
Zerebrale und pulmonale Symptome durch Hyperleukozytose	5
Nachtschweiß	5
Gingiva-Hyperplasie	3
Chlorom	2
Epistaxis	2

Tabelle 1.4.

Klinische Symptomatik der AML
(aus Hiddemann, Huber et al.:
Die Onkologie. 2004).

Besonders bei der AML FAB M4 und M5, wo der Großteil der nicht-erythrozytären Zellen monozytären Ursprungs ist, kann sich eine teilweise ausgeprägte Gingivahyperplasie manifestieren.

Laborchemisch zeigt sich neben den oben beschriebenen Veränderungen im peripheren Blutbild (Anämie, Thrombozytopenie und Neutrozytopenie) eine Erhöhung der LDH und Harnsäure als Marker für einen erhöhten Zellumsatz. Zudem findet sich zu Beginn der Therapie in 10-15% der Fälle ein sogenanntes Tumorlysesyndrom mit Hyperurikämie und begleitender Niereninsuffizienz, einer Hyperkaliämie, einer Hypocalcämie (durch eine Hyperphosphatämie bedingt) und dadurch bedingt teilweise Herzrhythmusstörungen. Eine für eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) typische Laborkonstellation zeigt sich vor allem bei der AML FAB M3 und M5.

1.1.7. Diagnostik

Nach einem initialen klinischen Verdacht, der sich durch eine eventuelle Leukozytose im peripheren Blutbild verstärken kann, steht an erster Stelle der Diagnostik die Aspiration von Knochenmarkblut im Rahmen der Knochenmarkpunktion.

Zur Diagnosestellung nach den FAB-Kriterien dienen anschließend die Zytomorphologie und Zytochemie von Knochenmarkausstrichen. Zudem werden zur Prognoseabschätzung zytogenetische und meist auch molekulargenetische Analysen durchgeführt, die einen genaueren Einblick in die Biologie der AML zulassen. In Abbildung 1.3 sind die diagnostischen Schritte der AML und der differentialdiagnostisch abzugrenzenden akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und der biphenotypischen akuten Leukämie (BAL) dargestellt.

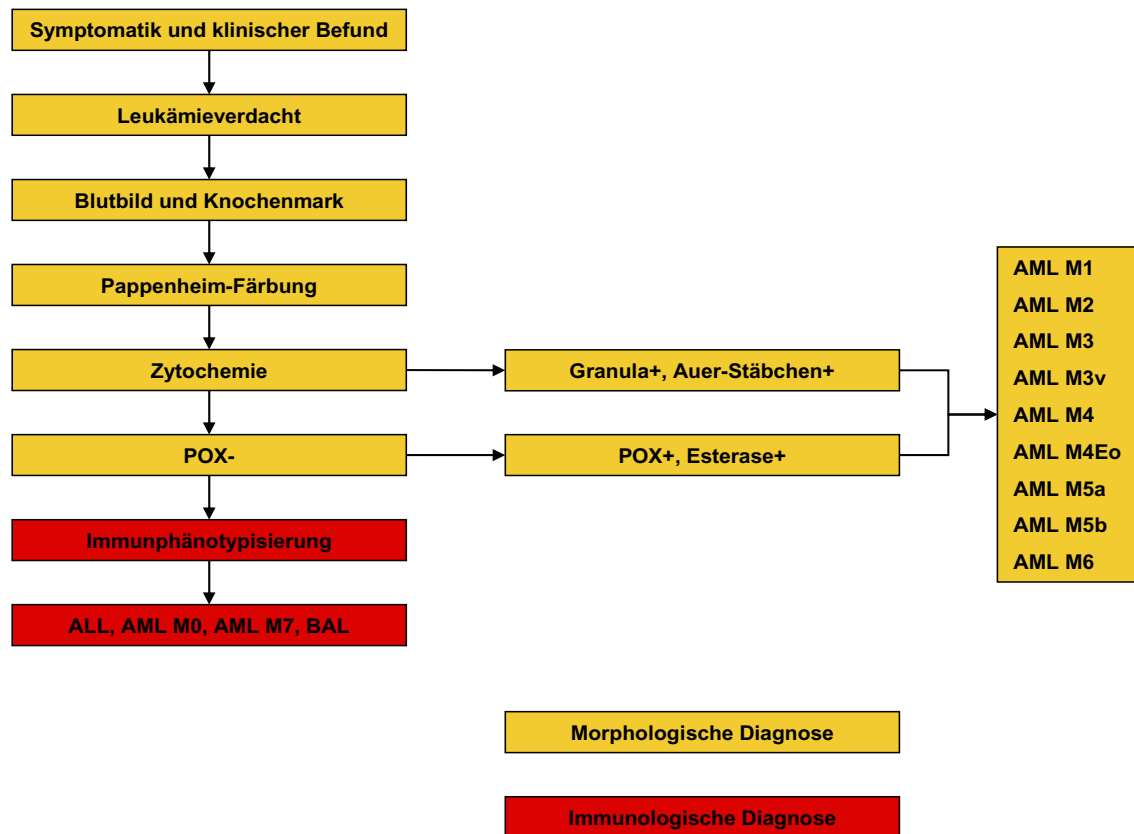


Abbildung 1.3. Labordiagnostik der AML und differentialdiagnostische Schritte. Man unterscheidet die akuten lymphatischen (ALL) von der bilineären akuten (BAL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML) (aus Hiddemann, Huber et al.: Die Onkologie. 2004).

1.1.8. Therapie

Die Therapie der AML sollte unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen, um die Dauer der durch die AML selbst und durch die Chemotherapie prolongierte Neutrozytopenie mit dem damit verbundenen Risiko vor allem lebensbedrohlicher Infektionen und Blutungen möglichst kurz zu halten.

Da es sich bei der AML um eine seltene Erkrankung handelt und die Therapiefortschritte der letzten Jahrzehnte zwar bedeutend, aber immer noch nicht zufrieden stellend sind, sollte jeder Patient im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Zudem sollte die Behandlung aufgrund der häufig auftretenden und potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen in einem darauf spezialisierten Zentrum erfolgen (Hiddemann, Huber et al. 2004).

Da es sich bei der AML um eine systemische Erkrankung handelt, ist die einzige kurative Therapiemöglichkeit eine systemische Chemotherapie mit eventuell nachfolgender autologer oder allogener Transplantation.

1.1.8.1. Therapiestrategien

Ziel einer jeden AML-Therapie sollte die Elimination des malignen Zellklons und die Wiederherstellung einer normalen Hämatopoese sein. Die Therapie sollte möglichst aggressiv sein, um den malignen Zellklon zu beseitigen. Andererseits

darf die normale Hämatopoese durch die Therapie nicht irreversibel geschädigt werden (Hiddemann, Huber et al. 2004). Dieser Gradwanderung versuchen moderne Therapiekonzepte gerecht zu werden.

Im Allgemeinen wird die Therapie in zwei Phasen durchgeführt. Das Ziel der ersten Phase, der sogenannten Induktionstherapie, ist das Erreichen einer kompletten Remission. Diese ist definiert als eine Reduktion der Leukämiezellpopulation bis unter die Nachweisgrenze konventioneller Methoden bei gleichzeitiger vollständiger Regeneration der normalen Hämatopoese (Hiddemann, Huber et al. 2004).

Das Erreichen dieses Ziels ist nicht gleichbedeutend mit der kompletten Elimination des malignen Zellklons. In einer zweiten Therapiephase, der sogenannten Remissionstherapie, soll die endgültige Elimination der Leukämiezellen, die langfristige Krankheitsfreiheit und, wenn möglich, die endgültige Heilung erreicht werden.

1.1.8.2. Induktionstherapie

Erst durch den Einsatz von Cytosinarabinosid (AraC) und Daunorubicin konnten seit Ende der 60er Jahre regelmäßig Remissionen erreicht werden (Ellison, Holland et al. 1968; Boiron, Weil et al. 1969). Seither gilt die kombinierte Gabe von AraC und Daunorubicin in unterschiedlichen Regimen als Standard der Induktionstherapie (Hiddemann, Huber et al. 2004).

Ende der 80er Jahre legten Ergebnisse aus verschiedenen Phase-II-Studien nahe, dass durch den Einsatz von hochdosiertem AraC (HD AraC) die Effektivität der Induktionstherapie verbessert werden könnte (Burke, Karp et al. 1989; Phillips, Reece et al. 1991). Tatsächlich zeigten verschiedene randomisierte Studien zum Einsatz von HD AraC bei in den Studienarmen vergleichbaren CR-Raten (zwischen 50% und 71%) teilweise signifikant höhere rezidivfreie Überlebensraten bei tendenziell höheren medianen Überlebensraten in der HD AraC-Gruppe (Bishop, Matthews et al. 1996; Weick, Kopecky et al. 1996; Buchner, Hiddemann et al. 1999). Als Alternative zu Daunorubicin zeigte Mitoxantron in zwei Studien eine vergleichbare langfristige Effektivität bei etwas höheren CR-Raten (Arlin, Case et al. 1990; Pavlovsky, Gonzalez Llaven et al. 1994).

Durch die Einführung der Doppelinduktion (erstmalig in der AMLCG86), also einer zweimaligen Gabe der Induktions-Chemotherapie, konnte im historischen Vergleich zur einmaligen Gabe eine längere Remissionsdauer beobachtet werden (Buchner, Hiddemann et al. 1991). Die Intensivierung der Doppelinduktion zeigte jedoch keine weitere Verbesserung der Remissionsdauer und des Gesamtüberlebens (Buchner, Berdel et al. 2006).

1.1.8.3. Remissionstherapie

Zur Erhaltung der Remission kommen unterschiedliche Therapieansätze, teilweise in Kombination, zur Anwendung:

1. eine ein- oder mehrmalige intensive zytostatische Kombinationstherapie (Konsolidierung)
2. eine myelosuppressive zyklische Erhaltungstherapie über mehrere Monate bzw. Jahre
3. eine myeloablative Therapie (Chemo- mit oder ohne Strahlentherapie) mit anschließender autologer oder allogener KMT

1.1.8.4. Zytostatische Konsolidierungstherapie

Eine Konsolidierungstherapie mit im Vergleich zur Induktion weniger intensiven Regimen konnte in vielen Studien keinen Vorteil gegenüber nicht durchgeführter Konsolidierungstherapie aufzeigen (Cassileth, Begg et al. 1984; Maldonado, Gardella et al. 1989).

Ende der 80er Jahre konnte jedoch durch den Einsatz von HD AraC auch in der Konsolidierung ein deutlicher therapeutischer Fortschritt erreicht werden (Cassileth, Begg et al. 1987; Tallman, Appelbaum et al. 1987; Tricot, Boogaerts et al. 1987; Wolff, Herzig et al. 1989). So konnte in einer 1994 publizierten Studie zum Vergleich verschiedener AraC-Dosierungen im Rahmen der Konsolidierung eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (nach vier Jahren) bei höherer Dosierung erreicht werden (Mayer, Davis et al. 1994), wenngleich diese Unterschiede lediglich bei Patienten unter 60 Jahren zu beobachten waren.

1.1.8.5. Myelosuppressive zyklische Erhaltungstherapie

Die Ergebnisse einer zusätzlichen myelosuppressiven zyklischen Erhaltungstherapie in, im Vergleich zur Induktions- und Konsolidierungstherapie, weniger intensiven Regimen, sind zurzeit widersprüchlich, was auch auf sehr heterogen konzipierte Studien zurückzuführen ist (Dauer der Erhaltungstherapie zwischen sechs Monaten und fünf Jahren) (Hiddemann, Huber et al. 2004).

1.1.8.6. Autologe Knochenmark- oder Stammzelltransplantation

Ziel der autologen Knochenmark- bzw. neuerdings Stammzelltransplantation ist die Eradikation residueller maligner Zellen durch eine myeloablative Chemotherapie, zum Teil in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung. Die Gefahr, durch das Transplantat residuelle Leukämiezellen zu transfundieren, konnte durch das sogenannte „Purging“, also das zytostatische und immunochemische Reinigen des Transplantats, vermindert werden (Hammert and Ball 1997; Gorin 1998). Der Stellenwert der autologen Transplantation ist jedoch weiterhin unklar und

Gegenstand zahlreicher Studien. So konnte in der aktuellen AMLCG99-Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich Remissionsdauer und Gesamtüberleben zwischen einer zyklischen Erhaltungstherapie und einer autologen Transplantation festgestellt werden (Buchner, Berdel et al. 2006).

1.1.8.7. Allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation

Neben der Eradikation residueller Leukämiezellen durch eine myeloablative Therapie ist der so genannte Graft-versus-Leukemia-Effekt (GvL), ein durch die transplantierten Stammzellen vermittelter immunologischer Effekt, das wirksame Prinzip der allogenen Transplantation. Bisherige Studien zeigen zum Teil sehr gute Verbesserungen des rezidivfreien Überlebens bei einer jedoch verminderten medianen Überlebenszeit (Zittoun, Mandelli et al. 1995; Harousseau, Cahn et al. 1997; Cassileth, Harrington et al. 1998). Dies ist vor allem auf eine hohe transplantationsassoziierte Mortalität in den ersten 12 Monaten nach Transplantation zurückzuführen. Neuere Therapiekonzepte mit nicht-myeloablativen Konditionierungsregimen zeigen aufgrund der erniedrigten Toxizität geringere Frühletalitäten und insgesamt ein besseres Überleben bei Patienten, die in erster CR transplantiert wurden (Wong, Giralt et al. 2003).

Auch im Falle einer therapierefraktären AML zeigt der Einsatz der allogenen Transplantation ein erfreuliches 2-Jahres-Überleben von 62-87% (Schmid, Schleuning et al. 2006).

1.1.8.8. G-CSF- und GM-CSF-Priming

Durch die Gabe von Wachstumsfaktoren (Granulozyten koloniestimulierender Faktor, G-CSF bzw. Granulozyten und Makrophagen koloniestimulierender Faktor, GM-CSF) vor bzw. während der Induktionstherapie sollen die leukämischen Blasten stimuliert werden. Dieses sogenannte „Priming“ soll, in der Theorie, Blasten empfindlicher für die Chemotherapie machen. Die meisten Publikationen zeigen jedoch bisher keinen zusätzlichen Effekt durch die Zugabe von G-CSF oder GM-CSF. Buchner et al. konnten anhand der AMLCG99-Studie zeigen, dass die Zugabe von G-CSF zu keiner Verbesserung weder im Gesamtüberleben noch im erkrankungsfreien Überleben führt (Buchner, Berdel et al. 2004; Buchner, Berdel et al. 2006). Dasselbe gilt für die Verwendung von GM-CSF in einer anderen Arbeit (Uyl-de Groot, Lowenberg et al. 1998).

1.2. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

1.2.1. Epidemiologie

Der Begriff Myelodysplastisches Syndrom (MDS) wurde im Jahr 1982 von der FAB geprägt (Bennett, Catovsky et al. 1982) und fasst verschiedene hämatologische Erkrankungen zusammen, die zum Teil schon Ende der 30er Jahre beschrieben wurden (Rhoads and Barker 1938).

Die Inzidenz des MDS liegt bei 2,1-4,1 pro 100.000 Einwohner und Jahr (Aul, Gattermann et al. 1992; Williamson, Kruger et al. 1994; Radlund, Thiede et al. 1995) und steigt mit zunehmendem Alter. Eine Zunahme der Inzidenz in den vergangenen Jahren wurde in einem Register beschrieben (Aul, Gattermann et al. 1992), wofür ursächlich neben dem Anstieg des Durchschnittsalters der Bevölkerung, eine ansteigende Exposition gegenüber Risikofaktoren und vor allem die besseren diagnostischen Möglichkeiten genannt werden (Hiddemann, Huber et al. 2004). Männer erkranken 1,2- bis 1,9-fach häufiger an einem MDS als Frauen.

Grundsätzlich wird zwischen primärem und sekundärem MDS (sMDS) unterschieden, wobei das erstere ohne erkennbare Ursache auftritt, während das sMDS nach zytostatischen oder zytotoxischen Therapien auftritt.

Beim MDS handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Alters mit einem Altersmedian zwischen 60 und 75 Jahren (Linman and Bagby 1978).

Risikofaktoren für ein sMDS sind eine vorausgehende Behandlung mit Zytostatika oder eine Strahlentherapie, meist aufgrund einer onkologischen Erkrankung. Vor allem Patienten nach autologer Stammzelltransplantation haben ein ca. 300-fach erhöhtes Risiko, an einem sMDS zu erkranken (Baker, DeFor et al. 2003). Die Gabe von Alkylanzien während der konditionierenden Chemotherapie scheint dabei besonders risikoreich (Metayer, Curtis et al. 2003).

1.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Ein MDS im Kindesalter ist selten (Inzidenz 0,05-0,40) (Hasle, Kerndrup et al. 1995; Emanuel 1999) und weniger als 2% der MDS-Fälle sind auf hereditäre Faktoren zurückzuführen.

Etwa 5-10% der MDS-Fälle entwickeln sich nach vorausgegangener zytostatischer Chemo- oder Strahlentherapie (Park and Koeffler 1996). Ähnlich wie bei der sAML können insbesondere alkylierende Substanzen nach einer Latenzzeit von 3-10 Jahren zunächst zu einem sMDS führen und in 50% der Fälle später in eine sAML übergehen, während Topoisomerase-II-Inhibitoren typischerweise bereits nach ein bis drei Jahren direkt zu einer sAML führen können (Hiddemann, Huber et al. 2004).

Ca. 7-15% der Patienten, die aufgrund eines malignen Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhalten haben, erkranken an einem sMDS oder einer sAML (Armitage 2000; Micallef, Lillington et al. 2000; Armitage, Carbone et al. 2003).

Auch die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und gegenüber Chemikalien (insbesondere Lösungsmittel) gilt als Risikofaktor für die Entstehung eines MDS, wenn auch in geringerem Maße (Hiddemann, Huber et al. 2004).

1.2.3. Pathogenese

Laut Definition der FAB müssen beim MDS 10% der Zellen einer Zellreihe Dysplasien aufweisen (Bennett, Catovsky et al. 1982).

Auffällig beim MDS ist die Diskrepanz zwischen einer in 85% der Patienten erhöhten Zellularität im Knochenmark bei gleichzeitiger Zytopenie im peripheren Blut.

Ähnlich wie bei der AML handelt es sich beim MDS um eine klonale Erkrankung auf der Ebene der multipotenten myeloischen Stammzelle, bei der auch die nicht-klonale Hämatopoese ausreift (Asano, Ohashi et al. 1994).

Beim MDS ist eine große Zahl an genetischen und chromosomalen Aberrationen bekannt, die zur Entstehung des MDS beitragen. Die mögliche Entwicklung einer sAML aus einer gesunden Stammzelle ist in Abbildung 1.4 dargestellt.

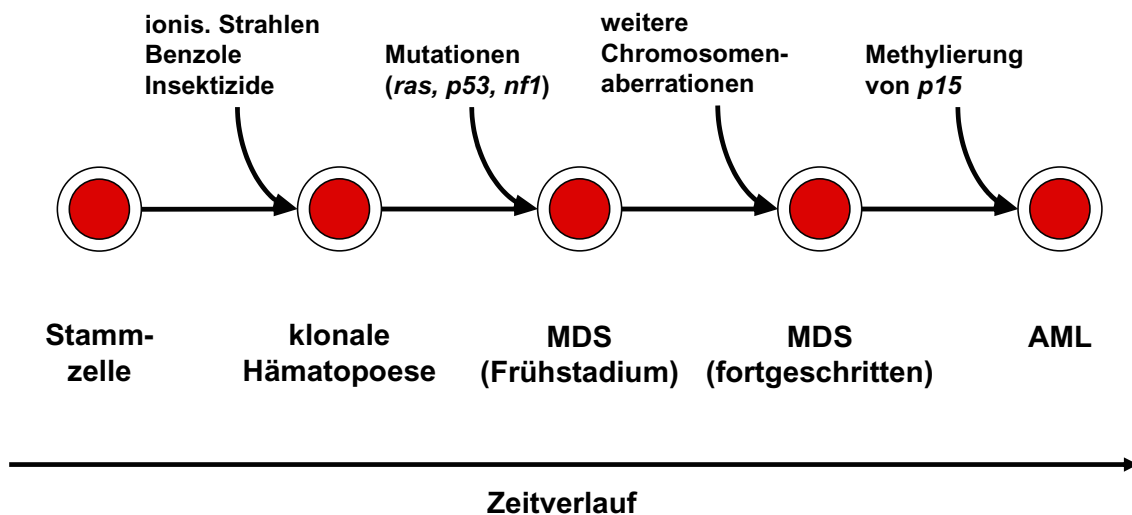


Abbildung 1.4. Evolution des Myelodysplastischen Syndroms. (aus Hiddemann, Huber et al.: Die Onkologie. 2004).

1.2.4. Klassifikation und Stadieneinteilung

Das MDS wird nach FAB in fünf Untergruppen unterteilt. Neben zwei Subgruppen ohne Blasten (refraktäre Anämie [RA] und RA mit Ringsideroblasten [RARS]) finden sich Subgruppen mit Blastenvermehrung (refraktäre Anämie mit Blastenexzess [RAEB] und RAEB in Transformation [RAEB-T]) und die chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML), die mit oder ohne Blastenvermehrung einhergehen kann und klinisch eher einer myeloproliferativen Erkrankung entspricht (Bennett, Catovsky et al. 1982). Die Einteilung des MDS sowohl nach FAB als auch nach WHO-Kriterien ist in Tabelle 1.5 zusammengefasst. Dort finden sich auch klinisch-prognostische Daten bezüglich Verteilung, medianem Überleben und der Wahrscheinlichkeit der Transformation in eine AML.

Zur Einteilung des sMDS, das immerhin 5-10% des MDS ausmacht, ist die FAB-Klassifikation wenig hilfreich. Beim sMDS finden sich viele unreife Vorstufen

FAB-Subtyp	WHO-Subtyp	Anteil der Patienten in %	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Transformation zur AML in %
RA	RA	25	37 (19-64)	11 (0-20)
RARS	RARS	15	49 (21-76)	5 (0-15)
RAEB	RAEB	35	9 (7-15)	23 (11-50)
CMML	CMML	10	22 (8-60)	20 (3-55)
RAEB-T	AML	15	6 (5-12)	48 (11-75)

Tabelle 1.5. Morphologische Klassifikation des MDS und Prognose.
(aus Hiddemann, Huber et al.: Die Onkologie. 2004)

und häufig eine trilineäre Dysplasie (Hiddemann, Huber et al. 2004). Sekundäre MDS haben eine äußerst schlechte Prognose mit kurzer Überlebenszeit (Josting, Wiedenmann et al. 2003).

1.2.5. Prognosefaktoren

Der Anteil der Blasten im Knochenmark, die zytogenetischen Aberrationen und die Schwere der Zytopenie stellen die wichtigsten prognostischen Faktoren bei einem MDS dar und werden im Internationalen Prognostischen Scoring System (IPSS) berücksichtigt (Greenberg, Cox et al. 1997).

Eine große Zahl krankheits- und patientenspezifischer Charakteristika, die mit einer schlechten Prognose des MDS einhergehen, wurde beschrieben. Hierzu zählt ein Alter größer 60 Jahre, männliches Geschlecht und das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen (Hiddemann, Huber et al. 2004).

1.2.6. Diagnostik

Ähnlich wie bei der AML dient die initiale Diagnostik zur Diagnosesicherung, zur Bestimmung des Subtyps nach WHO, zur Erhebung von prognostischen Faktoren (IPSS) und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung.

Dazu dienen unter anderem die Zytomorphologie aus Knochenmark (in Abbildung 1.5 ist eine Dyserythropoese dargestellt) und peripherem Blut, die Histologie, eine Chromosomenanalyse, fakultativ molekularbiologische Untersuchungen und die Immunophänotypisierung.

1.2.7. Therapie

Anders als bei der AML folgt nach der Diagnosesicherung nicht zwingend eine zytostatische Chemotherapie. Zeigt sich in regelmäßigen Blutbildkontrollen keine oder eine geringe Progressionsgeschwindigkeit, so kann bei Hämoglobin-Werten <8 g/dl, Granulozytenzahlen $>500/\mu\text{l}$ und Thrombozytenwerten $>50.000/\mu\text{l}$ zunächst abgewartet und rein supportiv behandelt werden. Ist dies nicht der Fall, so sollte eine Therapie eingeleitet werden.

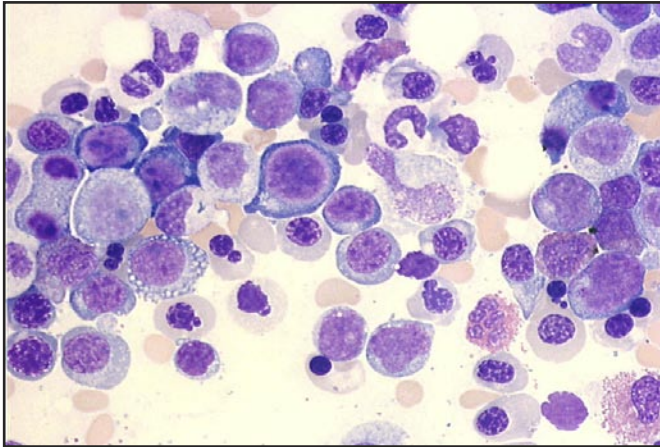


Abbildung 1.5.
Dyserythropoese in der Pappenheim-Färbung.
Bild: T. Haferlach, München.

1.2.7.1. Hormontherapie

Bei ca. 10% der Patienten ist eine passagere Therapie mit Kortikosteroiden zur Behandlung der Zytopenie wirksam (Bagby, Gabourel et al. 1980), zudem kann eine sechswöchige Therapie mit Danazol, einem Steroid mit nur schwacher androgen-anaboler, aber verhältnismäßig starker antigonadotroper Wirkung, die Thrombozytenzahlen verbessern (Chan, DiVenuti et al. 2002).

1.2.7.2. Differenzierungsinduktoren

Ähnlich wie bei der AML FAB M3 kommen beim MDS zur Induktion einer Zelldifferenzierung Retinoide (13-cis-Retinolsäure, All-trans-Retinsäure) zum Einsatz. Durch 13-cis-Retinolsäure wurde bei bis zu 50% der Patienten ein Anstieg der Granulozyten beobachtet, was allerdings in randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil brachte (Koeffler, Heitjan et al. 1988). Auch All-trans-Retinsäure scheint weitgehend wirkungslos (Aul, Runde et al. 1993; Ohno, Naoe et al. 1993; Cambier, Wattel et al. 1996).

In einer prospektiven randomisierten Studie mit 5-Azacytidin vs. supportive Therapie, konnte die mediane Zeit bis zur leukämischen Progression signifikant um zehn Monate (22 vs. 12 Monate) verlängert und bei ca. 50% der Patienten eine Verbesserung der Hämatopoese erreicht werden (Silverman, Demakos et al. 2002). Zwar konnte in der genannten Studie keine Verbesserung der Überlebenszeit gezeigt werden, dafür berichteten Patienten über eine Verbesserung der Lebensqualität (Kornblith, Herndon et al. 2002).

1.2.7.3. Erythropoetin

Ca. 15-20% der Patienten sprechen auf die hochdosierte Gabe von Erythropoetin an, allerdings sprechen überwiegend jene Patienten an, die noch nicht transfusionspflichtig sind (Ganser and Hoelzer 1992).

1.2.7.4. G-CSF und GM-CSF

Durch den Einsatz von G-CSF konnte im Rahmen einer Phase-I/II-Studie bei den meisten Patienten die Granulozytopenie behoben werden (Negrin, Haeuber et al. 1989; Ganser and Hoelzer 1992). Allerdings kam es in der Langzeittherapie über 30 Monate durch eine Verstärkung der Thrombozytopenie vermehrt zu thrombopenischen Blutungen und dadurch zu einer erhöhten Todesrate (Larson, Dodge et al. 1998). Auch mit GM-CSF konnten Granulozytopenien in einer Studie gebessert werden, allerdings war hier studienbedingt keine Aussage über einen Überlebensvorteil möglich (Hiddemann, Huber et al. 2004).

1.2.7.5. Niedrigdosierte Chemotherapie

Eine (wenn auch nur kurzzeitige) komplette Remission lässt sich bei den meisten Patienten durch die Gabe von niedrigdosiertem AraC erreichen (Cheson and Simon 1987). Da es auch hier durch eine Verstärkung der Thrombozytopenie zur Zunahme an blutungsbedingten Todesfällen kommen kann, empfiehlt sich eine Vorselektion der Patienten (u.a. Thrombozyten >150 G/l) (Hellstrom-Lindberg, Robert et al. 1992). Zur Symptomkontrolle kommt zudem bei der CMML orales Hydroxyurea zum Einsatz (Wattel, Guerci et al. 1996).

1.2.7.6. Standardchemotherapie

Ähnlich wie bei der AML ist das Ziel der Chemotherapie bei einem MDS die Eradikation des malignen Zellklons und die Etablierung einer möglichst lang anhaltenden Remission. Durch eine verbesserte Selektion der Patienten konnte im historischen Vergleich eine deutliche Absenkung der Frühmortalität erreicht werden (Hiddemann, Huber et al. 2004).

Die Remissionsraten nach Standardchemotherapie betragen heute üblicherweise 55-65%, allerdings ist die Remissionsdauer relativ kurz und beträgt meist nur wenige Jahre. Aber auch durch das Erreichen einer partiellen Remission konnte eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden (Hiddemann, Huber et al. 2004). Zum Einsatz kommen neben AraC, Topotecan, 6-Thioguanin, Daunorubicin, Idarubicin auch Etoposid und Mitoxantron.

1.2.7.7. Allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation

Anders als bei der Chemotherapie und im Gegensatz zur Therapie der AML, stellt die allogene Transplantation zum gegenwärtigen Zeitpunkt die einzige kurative Therapiemaßnahme beim MDS dar (Hiddemann, Huber et al. 2004). Dabei ist allerdings zu beachten, dass der Altersmedian bei der Diagnosestellung eines MDS zwischen 60 und 75 Jahren liegt und oftmals nur Patienten unter 60 Jahren aufgrund der in höherem Alter stark zunehmenden transplantationsassoziierten Mortalität eine allogene Transplantation angeboten wird.

Beim Großteil der Transplantationen sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt Transplantate von Familienspendern eingesetzt worden, die Daten zur allogenen

Fremdspondertransplantation sind bisher noch spärlich (Hiddemann, Huber et al. 2004).

Bei der Verwendung von Transplantaten von Familienspendern überleben nach mittlerer Beobachtungsdauer von 11 Monaten bis 6 Jahren 41% rezidivfrei. Weitere 22% der Patienten waren rezidiviert und 37% an transplantationsassoziierten Komplikationen verstorben. Dabei galten ein höheres Lebensalter und längere Krankheitsdauer als ungünstige Faktoren bezüglich der transplantationsassoziierten Mortalität (Andersson, Carstensen et al. 1993). Der Risikofaktor der längeren Krankheitsdauer wurde in einer neueren Studie nicht bestätigt (Sutton, Chastang et al. 1996).

In den USA ist vor einer Transplantation keine Induktionschemotherapie üblich und die Ergebnisse vergleichbar denen in Europa, wo üblicherweise eine remissionsinduzierende Chemotherapie verabreicht wird. Deshalb kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt bei Patienten mit MDS ohne Transformation in eine AML eine Induktionschemotherapie vor allogener Transplantation nicht empfohlen werden (Hiddemann, Huber et al. 2004).

1.3. Die AMLCG99-Studie

Die Studie AMLCG99 der German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AMLCG) geht der Frage nach der gegenseitigen Beeinflussung von Biologie und Therapie in der AML nach (AMLCG 1999). Sie befasst sich mit der AML im weitesten Sinne, nämlich der primären AML (de novo AML), der sAML und den Hochrisiko-Formen der Myelodysplasie mit einem International Prognostic Score >1. Patienten mit einer AML FAB M3 und einer Translokation t(15;17) werden im Rahmen einer gesonderten Studie therapiert.

An den Studienzentren der AMLCG werden nach Möglichkeit alle Patienten ab dem 16. Lebensjahr ohne obere Altersgrenze und bei fehlenden Ausschlusskriterien in die AMLCG99-Studie eingeschlossen. Die Therapie im Rahmen des Studienprotokolls gliedert sich in Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (siehe Abbildung 1.6).

Im Normalfall dauert die Induktionsphase inklusive anschließender Aplasie und Regeneration der Hämatopoese zwischen sechs und acht Wochen. Danach werden die Patienten für einen Zeitraum von ca. 2-4 Wochen nach Hause entlassen, bevor die Konsolidierungstherapie startet, die üblicherweise im Rahmen eines erneuten stationären Aufenthaltes von 4-5 Wochen verabreicht wird.

Nach Wiedererreichen einer CR und der Erholung der Hämatopoese wird die Erhaltungstherapie gestartet. Die zyklische Erhaltungstherapie wird monatlich verabreicht und dauert insgesamt drei Jahre. Dabei wird der Beginn des ersten Zyklus üblicherweise stationär durchgeführt, alle weiteren Zyklen können ambulant verabreicht werden.

Alternativ hierzu wird als Erhaltungstherapie eine autologe Stammzelltransplantation nach Erreichen einer CR, jedoch frühestens acht Wochen nach Beginn der Konsolidierungstherapie durchgeführt.

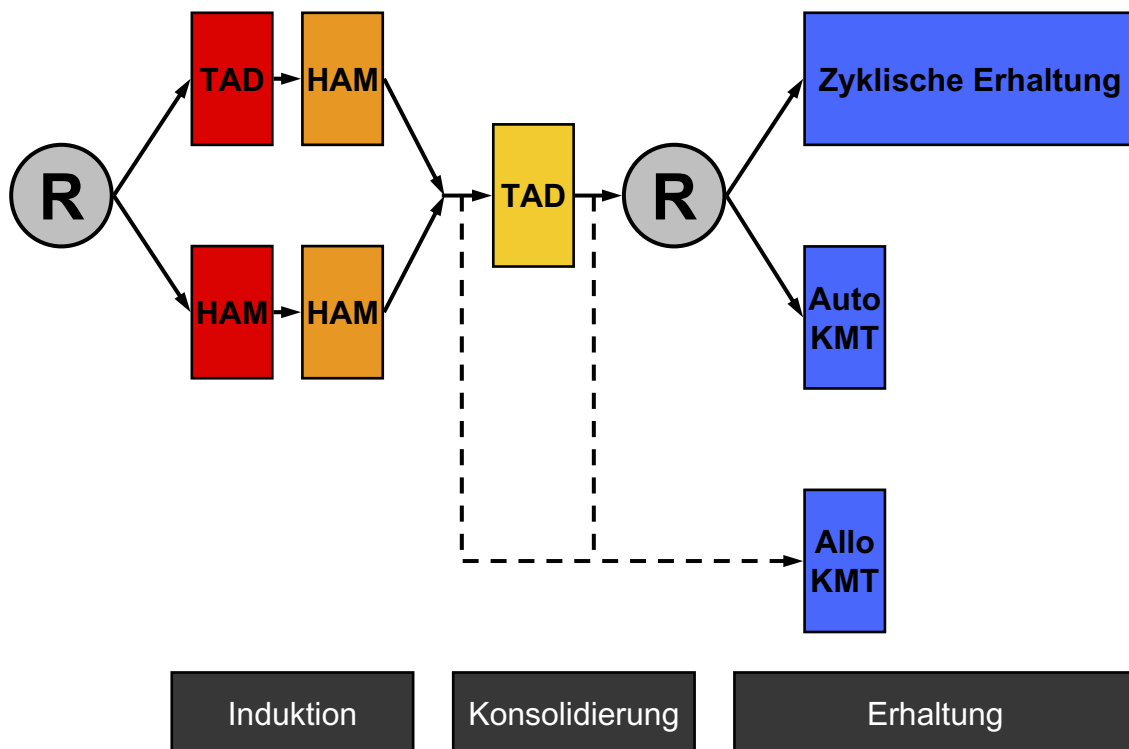


Abbildung 1.6. Flussdiagramm der AMLCG99-Studie. ® bedeutet Randomisation. Am Anfang erfolgt eine Randomisation für die Induktionstherapie (TAD-HAM vs. HAM-HAM). Die einheitliche Konsolidierungstherapie erfolgt nach dem TAD-Schema. Vor der Erhaltungstherapie erfolgt eine erneute Randomisation für eine zyklische Chemotherapie oder alternativ eine autologe Transplantation. Bei passendem Familienspender wird dem Patienten nach Erreichen einer CR eine allogene Transplantation empfohlen. Bei der 2. Induktion (HAM) und der Erhaltungstherapie ergeben sich für Patienten über 60 Jahren Besonderheiten (siehe Text).

Neben der Therapie im Rahmen des AMLCG99-Protokolls werden 10% der Patienten aus den AMLCG-Studienzentren und den Zentren von vier weiteren deutschlandweiten Studiengruppen (AML HD, OSHO, SHG Dresden und SHG Hannover) in einen gemeinsamen Studienarm, den sogenannten Intergroup-Arm randomisiert. Die Therapie im Intergroup-Arm beinhaltet eine Induktions- und eine Postremissionstherapie.

Sowohl in der AMLCG99 als auch im Intergroup-Arm wird jedem Patienten bis zur Vollendung des 60. Lebensjahrs nach Erreichen einer CR und beim Vorliegen eines HLA-(human leucocyte antigen)-identischen Geschwisterspenders eine allogene Transplantation in erster Remission vorgeschlagen. Sie erfolgt so früh wie möglich.

Die im AMLCG99-Protokoll vorgesehenen Chemotherapien sind Hochdosis Cytarabin + Thioguanin (HAM, Induktionstherapie), Thioguanin + Cytarabin + Daunorubicin (TAD, Induktions- und Konsolidierungstherapie), Cytarabin + Daunorubicin (AD, zyklische Erhaltung), Cytarabin + Thioguanin (AT, zyklische Erhaltung), Cytarabin + Cyclophosphamid (AC, zyklische Erhaltung) und Busulfan + Cyclophosphamid (Bu/Cy, myeloablative Therapie im Rahmen der autologen Transplantation).

In der Studienzentrale erfolgt bei Meldung eines neuen Patienten die Randomisation in folgende Studienarme:

1. HAM-HAM vs. TAD-HAM in der Induktionstherapie (Doppelinduktion)
2. Chemotherapie mit und ohne G-CSF-Priming (vor und während der Induktions-, der Konsolidierungs- und im ersten Jahr der Erhaltungstherapie)
3. Zyklische Erhaltungstherapie vs. autologe Blutstammzelltransplantation

Bei Patienten über 60 Jahren ergeben sich folgende Besonderheiten:

1. Dosisreduktion von Cytarabin im HAM-Zyklus auf 1 g/m² Körperoberfläche anstatt 3 g/m²
2. der am Tag 21 beginnende zweite Induktionskurs wird nur im Falle von residualen Blasten im Knochenmark (≥5% am Tag 16 der Induktionstherapie) verabreicht
3. eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation ist nicht vorgesehen

Eine gleichmäßige Stratifikation in die verschiedenen Studienarme erfolgt anhand folgender Kriterien:

1. Alter: jünger als 60 Jahre (<60) vs. 60 Jahre und älter (60+)
2. Karyotyp: günstig vs. intermediär vs. ungünstig
3. Initiale LDH: <700 U/l vs. ≥700 U/l
4. Erkrankung: de novo AML vs. sAML vs. Hochrisiko-MDS

In der Intergroup-Studie gibt es nur einen Therapiearm, es erfolgt also keine Randomisation. Alle Patienten erhalten im Rahmen der Induktionstherapie zwei Zyklen der so genannten „7+3“-Chemotherapie (AraC + Daunorubicin) im Abstand von 21 Tagen.

1.4. Lebensqualität

1.4.1. Definition

Die Lebensqualität eines Menschen ist nicht direkt beobachtbar, sondern in der psychologischen Terminologie ein Konstrukt, d.h. ein Gegenstand individueller Erfahrung.

Der Begriff Lebensqualität wurde erstmals in den späten 50er Jahren in den USA im Rahmen der empirischen Sozialforschung verwendet (Pukrop 1997). Sie gilt in diesem Zusammenhang „[...] als Maß für die Güte der Lebenssituation und Versorgung einer definierten Population [...]“ (Bullinger 1997).

In der medizinisch-onkologischen Forschung taucht der Begriff der Lebensqualität erstmals im Jahre 1975 auf (Aaronson 1990) und umfasst im Unterschied zur soziologischen Forschung keine materielle und spirituelle Dimension, sondern primär gesundheitsbezogene Qualitäten. Diese reduktionistische Verwendung des Begriffs wird in der medizinischen Forschung dadurch kenntlich gemacht, dass von gesundheitsbezogener Lebensqualität („Health Related Quality of Life“) gesprochen wird (Bullinger 2002).

Die Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann, so Bullinger (Bullinger 2002), Gegenstand wissenschaftlicher Bearbeitung sein, wenn zumindest folgende vier Bereiche in die Beurteilung der Lebensqualität eingehen:

1. die körperliche Verfassung,
2. das psychische Wohlbefinden,
3. die sozialen Beziehungen,
4. die Funktionsfähigkeit im Alltag der Patienten.

1.4.2. Messinstrumente in der Lebensqualitätsforschung

Zu Beginn der Lebensqualitätsforschung in der Onkologie standen Globalmaße und Funktionsindizes, die vom behandelnden Arzt erhoben wurden. Karnofsky et al. führten als erste neben objektiven Parametern wie Lebenszeitverlängerung, Tumorregression und rezidivfreiem Überleben auch subjektive Parameter wie seelische Verfassung und Allgemeinbefinden ein (Karnofsky, Abelmann et al. 1948). Der vom behandelnden Arzt bestimmte Karnofsky-Index, ein Aktivitätsindex, findet bis heute Verwendung in der Onkologie.

Erst 20 Jahre später rückte die Beurteilung durch den Patienten selbst in den Vordergrund. Dies erscheint sinnvoll, da Patienten, als unmittelbar Betroffene, die besten Experten für die Beurteilung ihrer Verfassung sind (Bullinger 2002).

Dieser Wechsel von der Fremd- zur Selbstbeurteilung ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass zahlreiche Untersuchungen bestätigten, dass eine Beurteilung durch die Behandelnden einerseits und eine Selbstbeurteilung durch den Patienten andererseits zu diskrepanten Ergebnissen führen (Kramm 2003). Pukrop zählt zahlreiche empirische Befunde auf, die zeigen, dass sich objektive

Urteile des Arztes über den Gesundheitszustand des Patienten nur in geringem Maße mit der subjektiven Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten decken (Pukrop 1997).

1976 wurden durch Priestmann et al. so genannte LASA-Skalen (Linear Analogue Self Assessment) eingeführt (Priestman, Baum et al. 1978). Sie sollten dazu dienen, den subjektiven Gewinn der Patientinnen unter verschiedenen zytostatischen und hormonellen Therapien bei fortgeschrittenem Brustkrebs messbar zu machen. Visuelle Analogskalen (VAS) sind heute noch vor allem in der Schmerztherapie bei der subjektiven Angabe der Schmerzstärke durch den Patienten weit verbreitet.

Die heute gebräuchlichsten psychometrischen Verfahren zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität orientieren sich an der sehr weit reichenden Gesundheitsdefinition der WHO von 1948: „[...] Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity [...]“ (WHO 1948). Hiernach wird Gesundheit nicht als bloße Abwesenheit von Krankheit, sondern als Zustand vollständigen körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens definiert.

Den heute verwendeten Instrumenten ist gemeinsam, dass sie von einer mehrdimensionalen Operationalisierung der Lebensqualität ausgehen, krankheitsspezifisch messen und den Anspruch erheben, psychometrischen Gütekriterien zu genügen. Dies bedeutet, dass für jedes Messinstrument das theoretische Konzept dargelegt und die methodische Qualität mit Hilfe der psychologischen Testtheorie (Klassische Testtheorie) im Hinblick auf Reliabilität, interne und externe Validität sowie Sensitivität überprüft wird. Zudem wird die Akzeptanz und Compliance durch den Patienten und die Anwenderfreundlichkeit des Messinstruments untersucht und berücksichtigt.

Die heute gebräuchlichen Erhebungsinstrumente der Lebensqualität haben den Anspruch, die krankheitsassoziierte Lebensqualität mehrdimensional und umfassend zu messen (Kramm 2003). Zu diesen Instrumenten gehört der „Functional Living Index – Cancer“ (FLIC) (Schipper, Clinch et al. 1984), der von Cella et al. entwickelte „Functional Assessment of Cancer Therapy“-Fragebogen (FACT) (Cella, Tulsky et al. 1993) und der 1993 von der EORTC Quality of Life Group veröffentlichte QLQ-Fragebogen („Quality of Life Questionnaire“) (Aaronson, Ahmedzai et al. 1993).

Einen anderen Ansatz verfolgt die 1989 veröffentlichte TWiST-Methode („Time Without Symptoms of Disease and Toxicity“) (Goldhirsch, Gelber et al. 1989). Dabei wird von der Gesamtüberlebenszeit die Zeit abgezogen, während der der Patient unter therapie- bzw. tumorassoziierten Beschwerden leidet. Als Ergebnis erhält man eine „bereinigte“ Überlebenszeit, die als Vergleich für therapeutische Wirksamkeit herangezogen werden kann. Die Idee der TWiST-Methodik wurde später in der Medizinischen Ökonomik übernommen.

In Tabelle 1.6 findet sich eine Zusammenstellung der oben beschriebenen Erhebungsinstrumente. Der Vollständigkeit halber wird dort auch der 1981 veröffentlichte Spitzer-Index (Spitzer, Dobson et al. 1981) erwähnt.

	Erhebungs-Instrument	Autoren	Dimensionen	Art der Erhebung
1948	Karnofsky-Index	Karnofsky et al.	Seelische Verfassung Allgemeinbefinden Selbständigkeit Unabhängigkeit von ärztlicher/ pflegerischer Hilfe	Selbst- und Fremdbeurteilung
1976	L.A.S.A.	Priestmann & Baum	Physische Fähigkeiten Sozialer Bereich Psychischer Bereich Persönliche Beziehungen	Selbstbeurteilung mit visueller Analogskala
1981	Spitzer-Index	Spitzer et al.	Aktivität Selbständigkeit Gesundheit Unterstützung Zukunftsperspektive	Interview, Fremdbeurteilung
1984	FLIC	Schipper et al.	Physisches Wohlbefinden Psychologischer Status Soziale Fähigkeiten Familieninteraktion Symptome	Selbstbeurteilung, Likert-Skala
1993	FACT	Cella et al.	Physischer Bereich Funktioneller Bereich Sozialer Bereich Emotionaler Bereich Beziehung zum Arzt	Selbstbeurteilung, Likert-Skala
1993	QLQ	Aaronson et al.	Physische Funktion Rollenfunktion Soziale Funktion Kognitive Funktion Emotionale Funktion Finanzielle Belastung Symptome	Selbstbeurteilung, Likert-Skala, Ordinalskala
1994	TWIST	Goldhirsch et al.	Symptome	Fremdbeurteilung

Tabelle 1.6. Historische Übersicht über die gebräuchlichsten Lebensqualitäts-Instrumente in der Onkologie.

1.4.3. Lebensqualitätsforschung in der Medizin

Wie im vorhergehenden Kapitel bereits beschrieben, entwickelte sich die Lebensqualitätsforschung erst nach dem Zweiten Weltkrieg und zunächst auch nur sehr langsam.

In PubMed finden sich zum Stichwort „quality of life“ bis 1970 gerade einmal sieben Publikationen. In den darauf folgenden Jahren scheint die Zahl der Publikationen von Jahr zu Jahr exponentiell zuzunehmen und im Jahr 2006 finden sich immerhin 9119 Publikationen.

Eine Untersuchung von Sanders et al. belegt, dass von 1980-1997 in allen Teilgebieten der Medizin der Anteil der klinischen Studien, in denen auch die Lebensqualität mit untersucht wurde, von 0,6% auf 4,2% zugenommen hatte (Sanders, Egger et al. 1998). Betrachtet man nur onkologische Studien, so erfolgte eine Zunahme von 1,5% auf 8,2%.

Dies verdeutlicht, dass trotz zunehmendem Interesse die Lebensqualität immer noch viel zu selten im Rahmen von klinischen Studien erhoben wird (Batel-Copel, Kornblith et al. 1997). Ein Grund hierfür ist möglicherweise die Tatsache, dass es sich im Gegensatz zu klar definierten und damit „harten“ Endpunkten wie Remissionsdauer, ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei der Lebensqualität um einen nicht einfach zu interpretierenden „weichen“ Endpunkt handelt (Frost and Sloan 2002).

Gerade in Zeiten von immer kleineren Unterschieden bei den „harten“ Endpunkten in randomisierten klinischen Studien kann die Mitberücksichtigung des sekundären Endpunktes Lebensqualität zur Entscheidung für oder wider eine gewisse Therapie beitragen.

Bei der AML und beim MDS haben Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten dank einer aggressiven Therapie das Überleben betroffener Patienten verlängert. Ob die Patienten von den ihnen quantitativ geschenkten Jahren auch qualitativ profitieren, ist ohne eine Erhebung der Lebensqualität nicht zu beantworten (Montazeri, Gillis et al. 1996).

Vor diesem Hintergrund macht die Erhebung von Lebensqualitätsdaten im Rahmen von Therapiestudien Sinn und liefert zudem wertvolle Erkenntnisse für die Bewertung neuer Therapien (Osoba 1994; Osoba 1995; Montazeri, Gillis et al. 1996; Schwartz and Sprangers 2002; Sprangers 2002).

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Lebensqualität von Patienten mit AML und MDS untersucht werden, die im Rahmen der AMLCG99-Studie therapiert werden.

Die Erhebung der Lebensqualität soll zu Beginn der Therapie und im weiteren zeitlichen Verlauf erfolgen.

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Wie entwickelt sich die Lebensqualität der Patienten im zeitlichen Verlauf der Therapie und wie sind diese Ergebnisse im Vergleich zu anderen Publikationen einzuordnen?
2. Unterscheiden sich die Patienten in ihrer Lebensqualität von der Normalbevölkerung und wenn ja, wie stark?
3. Gibt es Subgruppen innerhalb der Patienten, die sich in Bezug auf die Lebensqualität unterscheiden?
4. Haben stationäre Aufenthaltsdauer und die Dauer der Umkehrisolation einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Lebensqualitätsskalen und wenn ja, wie stark ist dieser ausgeprägt?

3. Methoden

3.1. Konzeption und Stichprobenbildung

Allen Patienten, die vom 01.04.2003 bis zum 01.09.2004 an der Medizinischen Klinik III am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, in die AMLCG99-Therapiestudie eingeschlossen wurden, wurde die Teilnahme an der begleitenden Lebensqualitätsstudie angeboten. Vor Aufnahme in die Lebensqualitätsstudie wurden die Patienten über Durchführung und Ziele in einem Einzelgespräch aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis eingeholt (siehe Anhang).

3.2. Fragebogen

Zur Durchführung der Lebensqualitätsstudie wurde der QLQ-C30 Fragebogen der EORTC verwendet (siehe Anhang).

Beim QLQ-C30 handelt es sich um die Weiterentwicklung des 1987 veröffentlichten QLQ-C36. Der spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte, multidimensionale und interkulturell einsetzbare Fragebogen (Aaronson, Ahmedzai et al. 1993) ist vom Patienten selbst auszufüllen. Die dafür benötigte Zeit beträgt zwischen 5 und 10 Minuten. Die psychometrischen Eigenschaften und die Validität des QLQ-C30 waren zufriedenstellend (Aaronson, Ahmedzai et al. 1993; Kaasa, Bjordal et al. 1995) und die Test-Retest-Reliabilität hoch (Hjermstad, Fossa et al. 1995). Der Fragebogen bezieht sich auf die der Befragung vorausgegangene Woche und umfasst 30 likertskalierte Fragen. Die Fragen beziehen sich auf eine Skala allgemeiner Gesundheitsstatus [q], auf fünf Funktionsskalen (physische Funktion [pf], Rollenfunktion [rf], emotionale [ef], soziale [sf], kognitive [cf] und soziale Funktion [sf]) und auf neun Symptomskalen (Fatigue [fa], Übelkeit und Erbrechen [nv], Schmerzen [pa], Dyspnoe [dy], Schlaflosigkeit [sl], Appetitverlust [ap], Verstopfung [co], Diarrhoe [di] und finanzielle Schwierigkeiten [fi]).

In den meisten Fällen wurde in der vorliegenden Arbeit der QLQ-C30 in der Version 1 auf Deutsch benutzt. Von der EORTC autorisierte Übersetzungen sind inzwischen nur noch in der Version 3 des Fragebogens erhältlich (Bjordal, de Graeff et al. 2000). Aufgrund von Sprachschwierigkeiten wurde der in die jeweilige Muttersprache übersetzte Fragebogen (Version 3) bei zwei Patienten auf Griechisch und bei einem Patienten auf Serbokroatisch benutzt. Auf Unterschiede in der Auswertung der beiden Versionen wird später eingegangen.

3.3. Erhebungszeitpunkte

Die Lebensqualität während der Therapie im Rahmen der AMLCG99-Studie wurde an acht verschiedenen Erhebungszeitpunkten (t1-t8) gemessen (Abbildung 3.1).

Bei t1 handelt es sich um den Beginn der Induktionstherapie, t2 stellt das Ende des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Induktionstherapie dar. Bei t3 und

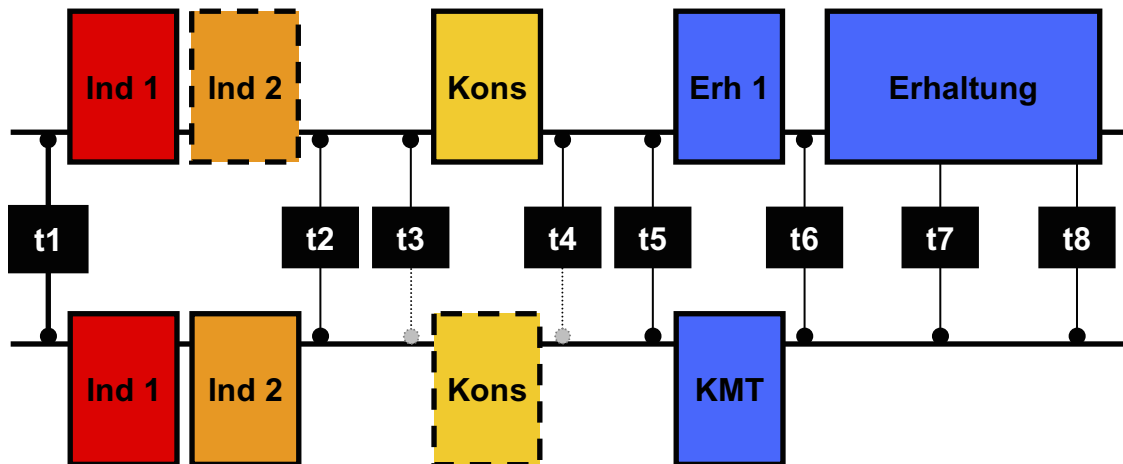


Abbildung 3.1. Therapieabschnitte und Erhebungszeitpunkte der Lebensqualität in der AMLCG99-Studie. Die oberen Therapieabschnitte (Ind = Induktion, Kons = Konsolidierung, Erh = Erhaltung) gelten für nicht allogene transplantierte Patienten, die unteren Therapieabschnitte für allogene transplantierte Patienten. Ein Teil der nicht allogenen transplantierten Patienten erhielt anstatt einer Erhaltungstherapie eine autologe Stammzelltransplantation (nicht dargestellt). Nur zwei von zehn allogenen transplantierten Patienten hatten zuvor eine Konsolidierungstherapie erhalten und die Fragebögen bei t3 und t4 ausfüllen können. Bei über 59-jährigen entfällt die 2. Induktion, falls am Tag 16 weniger als 5% Knochenmarksblasten nachweisbar sind.

t4 handelt es sich um Beginn bzw. Ende des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Bei t5 und t6 handelt es sich um Beginn und Ende des stationären Aufenthaltes im Rahmen des ersten Zyklus Erhaltungstherapie. Danach wurde die Lebensqualität im halbjährlichen Abstand (t7 und t8) erhoben.

Patienten, die einer allogenen Transplantation unterzogen wurden, wurden meist im Anschluss an die Induktionstherapie transplantiert. Lediglich zwei Patienten wurden erst im Anschluss an die Konsolidierungstherapie allogene transplantiert und konnten somit auch zu den Zeitpunkten t3 und t4 evaluiert werden.

3.4. Patientenbezogene Daten

Medizinische Daten, die üblicherweise im Rahmen der AMLCG99-Therapiestudie erhoben werden, wurden auch für die Lebensqualitätsstudie verwendet. Hierzu zählen neben initialen Erhebungsdaten wie Alter, Geschlecht, Höhe der initialen LDH, Typ der Erkrankung (AML, sAML, MDS) auch Randomisationsdaten, wie Studiengruppe (AMLCG99 oder Intergroup), Therapiesequenz in der Induktionstherapie (TAD-HAM oder HAM-HAM), G-CSF-Priming und Randomisation für eine autologe Stammzelltransplantation anstatt einer zyklischen Erhaltungstherapie.

Zu den Zeitpunkten t1-t4 und bei allogenen transplantierten Patienten zusätzlich bei t5 und t6 wurde die stationäre Aufenthaltsdauer und die Dauer der Umkehrisolation erfasst.

Die Dauer der Umkehrisolation wurde mit der Dauer der Leukozytopenie gleichgesetzt. Der Beginn der Leukozytopenie wurde als erster von mindestens drei konsekutiven Tagen mit weniger als 1 G/l Leukozyten definiert. Das Ende der Leukozytopenie war definiert als erster von mindestens drei konsekutiven Tagen mit mehr als 1 G/l Leukozyten. Sowohl die Aufenthaltsdauer (falls ein Patient zwischen dem ersten und zweiten Induktionszyklus nach Hause entlassen wurde) als auch die Leukozytopeniedauer konnten sich aus mehreren Teilen zusammensetzen.

3.5. Durchführung der Lebensqualitätsstudie

Da sich die Fragen im QLQ-C30 auf die vorausgegangene Woche beziehen, wurde der Fragebogen dem Patienten innerhalb einer Woche nach Aufnahme bzw. kurz vor Entlassung persönlich ausgehändigt und zu einem späteren Zeitpunkt wieder eingesammelt. War der Patient bereits entlassen, so wurde ihm der QLQ-C30 zusammen mit einem Anschreiben und einem frankierten Rückumschlag innerhalb einer Woche nach Entlassung zugeschickt. Fragebögen zu den Zeitpunkten t7 und t8 wurden den Patienten ausschließlich zugeschickt.

3.6. Auswertung

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte gemäß den Richtlinien im „Scoring Manual“ der EORTC (Fayers, Aaronson et al. 2001) und mit Hilfe von Microsoft® Excel 2002.

Den Anweisungen entsprechend wurde zunächst eine Rohwertsumme (RW) für die einzelnen Skalen gebildet. Der linear transformierte Skalenwert (S; 0-100) errechnet sich für die Funktionsskalen nach der Formel

$$S = \left\{ 1 - \frac{(RW - 1)}{range} \right\} \times 100$$

für die Funktionsskalen und für den allgemeinen Gesundheitsstatus nach $S = \{(RW - 1)/(range)\} \times 100$. Der range ist die Differenz zwischen dem maximal und minimal möglichen Wert von RW (bei einer Skalierung von 1 bis 4 ist der range = 3).

Die Zuordnung der einzelnen Items zu den ausgewerteten Skalen, die Anzahl der Items und der Item range sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

3.7. Fehlende Daten

Bei fehlenden Daten handelt es sich entweder um fehlende Fragebögen oder um fehlende Items (ein oder mehrere fehlende Items, die in eine Skala eingehen).

Bezüglich fehlender Items wurde die im „Scoring Manual“ der EORTC (Fayers, Aaronson et al. 2001) empfohlene Methode benutzt, wenn mindestens die Hälfte

QLQ-C30 Fragebogen				
	Skala	Anzahl der Items	Item range Version 1 (Version 3)	Nummer der Items
Allgemeiner Gesundheitsstatus				
Allgemeiner Gesundheitsstatus	ql	2	6	29, 30
Funktionsskalen				
Physische Funktion	pf	5	1 (3)	1 - 5
Rollenfunktion	rf	2	1 (3)	6, 7
Emotionale Funktion	ef	4	3	21 - 24
Kognitive Funktion	cf	2	3	20, 25
Soziale Funktion	sf	2	3	26, 27
Symptomskalen				
Fatigue	fa	3	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	nv	2	3	14, 15
Schmerzen	pa	2	3	9, 19
Dyspnoe	dy	1	3	8
Schlaflosigkeit	sl	1	3	11
Appetitverlust	ap	1	3	13
Verstopfung	co	1	3	16
Diarrhoe	di	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	fi	1	3	28

Tabelle 3.1. Die Skalen des QLQ-C30. Hinter jeder Skala findet sich die Anzahl und Nummern der Items (Fragen), die zu dieser Skala beitragen. Die Version 3 des QLQ-C30 unterscheidet sich lediglich im Item range bei zwei Skalen (physische und Rollenfunktion) von der Version 1.

der Items einer Skala beantwortet war. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass die fehlenden Items denselben Wert haben, wie der Durchschnitt der beantworteten Items der Skala. Fehlten mehr als die Hälfte der Items einer Skala, so wurde, falls möglich, zwischen den Skalen zum vorausgegangenen und nachfolgenden Messzeitpunkt linear interpoliert. Fehlte eine Skala zum Zeitpunkt t1, so wurde diese dem Zeitpunkt t2 gleichgesetzt, um so statistische Unterschiede zwischen t1 und t2, die lediglich durch die lineare Interpolation zustande gekommen wären, zu vermeiden.

Im Scoring Manual der EORTC findet sich kein Hinweis darauf, wie mit fehlenden Fragebögen umzugehen ist (außer dem Hinweis darauf, dass dies vermieden werden sollte). In der vorliegenden Studie wurden fehlende Fragebögen ebenfalls, falls möglich, durch lineare Interpolation ersetzt. Wie bei fehlenden Fragen wurde auch für fehlende Fragebögen zwischen dem vorausgegangenen und dem nachfolgenden Fragebogen linear interpoliert. Fehlte der Fragebogen zum Zeitpunkt t1, so wurde dieser dem Fragebogen zum Zeitpunkt t2 gleichgesetzt.

3.8. Statistik

Die statistische Auswertung der Skalen erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) in der Version 11.5.

In Abhängigkeit vom Skalenniveau und den Verteilungscharakteristika der Daten kamen parametrische und nichtparametrische Verfahren zum Einsatz.

Das ereignisfreie Überleben wurde in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Hier erfolgte ein Test auf signifikante Unterschiede mit der Log-Rank-Methode.

Zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen bei intervallskalierten und normalverteilten Daten wurden t-Test-Vergleiche der Stichprobenmittelwerte (bei zwei verbundenen bzw. unverbundenen Stichproben) vorgenommen (Zöfel 1992; Bortz 1993; Sachs 1999). Unterschiede wurden auf dem 5%-igen Fehlerniveau als signifikant interpretiert.

Die Voraussetzung der Normalverteilung wurde mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test (Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) überprüft (Bortz 1993) (siehe Anhang), nicht normalverteilte Skalen wurden in Tabellen und Abbildungen mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Unterschiedshypothesen bei ordinalskalierten oder nicht normalverteilten Daten wurden mit dem U-Test nach Mann-Whitney (zwei unabhängige Stichproben) oder dem Wilcoxon-Test (zwei abhängige Stichproben) geprüft (Bortz 1993; Brosius 2004).

Bei der Untersuchung auf Unterschiede zwischen zwei Erhebungszeitpunkten wurde nur dann der t-Test verwendet, sofern die Daten bei beiden Stichproben normalverteilt waren.

Die graphische Darstellung erfolgte als Fehlerbalken-Diagrammen auf 95%-igem Konfidenzintervall, auch wenn nicht alle Skalen die Bedingung einer Normalverteilung erfüllten.

Korrelationen wurden mit Hilfe aller vorliegenden Werte einer Skala bei intervallskalierten Variablen mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt (Zöfel 1992). War mindestens eine der Variablen ordinalskaliert, so wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet (Zöfel 1992). Signifikante Ergebnisse wurden in den Tabellen mit (*) für $p < 0,05$ und mit (**) für $p < 0,01$ gekennzeichnet. Mittlere ($0,5 < r < 0,7$) und hohe Korrelationen ($0,7 < r < 1$) wurden in den Tabellen grau hinterlegt. Die graphische Darstellung von Korrelationen erfolgte in Streudiagrammen mit einer Anpassungslinie, die gemäß der linearen Regression berechnet wurde.

Auf eine Anpassung der statistischen signifikanten Ergebnisse an die Anzahl der durchgeführten Tests („Multiple Comparison“) wurde bewusst verzichtet. Hierfür existieren verschiedene Methoden (Bonferroni-Methode, Newman-Keuls-Methode, Methode der kleinsten Signifikanzdifferenz), deren Anwendung jedoch umstritten und in der statistischen Literatur kritisch beurteilt wird (Perneger 1998; Curran-Everett 2000; Ludbrook 2000). Die genannten Methoden verringern zwar die Wahrscheinlichkeit für statistische Fehler erster Art („Die Nullhypothese trifft zu, wird aber vom Test verworfen.“), dafür werden aber gleichzeitig Fehler zweiter Art („Die Nullhypothese trifft nicht zu, wird aber vom Test als zutreffend bewertet.“) wahrscheinlicher. Statt der (rechnerischen) Anpassung an die Anzahl der durchgeführten Tests wurden die durch multiple Tests gewonnenen signifikanten

Ergebnisse kritisch in Bezug auf Fehler erster Art interpretiert, wie von Perneger (Perneger 1998) empfohlen.

3.9. Referenzdaten der Normalbevölkerung

Den Referenzdaten der deutschen Normalbevölkerung liegen die Ergebnisse der Studie von Schwarz und Hinz (Schwarz and Hinz 2001) zugrunde.

Diese hatten die Lebensqualität von 2028 Deutschen mit Hilfe des QLQ-C30 erhoben und anschließend ein Regressionsmodell erstellt. Hierbei zeigt sich, dass die Skalen des QLQ-C30 durch Alter und Geschlecht der Patienten, vom Produkt aus Alter und Geschlecht sowie von einer Konstanten beeinflusst werden (Tabelle 3.2).

Für eine 60-jährige Frau berechnet sich die erwartete physische Funktion [pf] beispielhaft wie folgt:

$$[pf] = (60 \times 0,77) + (1 \times 1,41) + (60 \times 1 \times -0,09) + (60 \times 60 \times -1,17 / 100) + 85,8$$

$$[pf] = 85,9$$

Anhand dieses Regressionsmodells wurden die Ergebnisse einer Normalbevölkerung berechnet, die dieselbe Alters- und Geschlechtsverteilung wie die hier untersuchten Patienten aufweist.

Skala	Alter	Geschlecht	Alter x Geschlecht	Alter ²	Konstante	Mult. R	Adjusted R ²
ql	-0,14	-3,41	0	-0,31	88,2	0,36	0,13*
pf	0,77	1,41	-0,09	-1,17	85,8	0,51	0,26*
rf	0,59	-0,8	-0,04	-0,99	87,4	0,34	0,12*
ef	-0,16	-6,77	0,03	0,05	88,5	0,15	0,02*
cf	0,53	-3,95	0,03	-0,81	88,8	0,31	0,09*
sf	0,06	-7,98	0,13	-0,34	98,5	0,2	0,04*
fa	-0,65	5,51	0	1,07	16,8	0,37	0,14*
nv	-0,22	2,41	-0,01	0,26	5,7	0,13	9,02*
pa	-0,21	5,08	-0,02	0,7	4,2	0,35	0,12*
dy	-0,48	2,53	-0,01	0,84	7,7	0,32	0,10*
sl	-0,13	0,15	0,12	0,6	3,2	0,36	0,13*
ap	-0,41	1,9	0	0,51	10,2	0,16	0,02*
co	-0,16	4,02	-0,05	0,31	1,9	0,18	0,03*
di	-0,06	3,15	-0,05	0,08	3,1	0,05	0
fi	0,04	2,8	-0,04	0,17	-1,1	0,18	0,03*

Tabelle 3.2. Regressionskoeffizienten nach Schwarz und Hinz für den QLQ-C30-Fragebogen bei der deutschen Normalbevölkerung. Der Ausdruck Alter x Geschlecht verdeutlicht die Interaktion zwischen dem Alter und dem Geschlecht. Das Alter (in Jahren) muss zunächst durch 100 dividiert und anschließend mit 0 (für Männer) bzw. 1 (für Frauen) multipliziert werden.

Die so errechneten Referenzwerte (Normwerte) wurden in den Fehlerbalken- und Streudiagrammen als gestrichelte Referenzlinien dargestellt.

Der Vergleich zwischen der Studienpopulation und einer nach oben genannter Methode errechneten Vergleichspopulation erfolgte mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben (normalverteilte Skala) bzw. U-Test (nicht normalverteilte Skalen).

Um bei den Subgruppenanalysen geschlechts- und altersbedingte Unterschiede, wie sie auch bei der Normalbevölkerung auftreten, zu minimieren, wurden die Skalenwerte der einzelnen Subgruppen um die Werte der entsprechenden Normalbevölkerung korrigiert.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Ergebnisse

4.1.1. Beschreibung der Stichprobe

Im Untersuchungszeitraum vom 01.04.2003 bis zum 01.09.2004 wurden insgesamt 59 Patienten der Medizinischen Klinik III am Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, in die AMLCG99-Studie eingeschlossen.

Von diesen 59 Patienten haben 49 (86,0%) mindestens einen Lebensqualitätsfragebogen ausgefüllt und somit an der begleitenden Lebensqualitätsstudie teilgenommen.

Die zehn Patienten, die nicht an der Lebensqualitätsstudie teilnahmen, taten dies aus folgenden Gründen:

- zwei Patientinnen (3,4%) zogen noch vor Beginn der Chemotherapie ihre Teilnahme an der AMLCG99-Studie zurück,
- zwei Patienten (3,4%) wollten an der begleitenden Lebensqualitätsstudie nicht teilnehmen,
- eine Patientin (1,7%) war nach einem Schlaganfall aufgrund ihrer kognitiven Einschränkungen nicht in der Lage, die Fragebögen auszufüllen,
- fünf Patienten (8,5%) verstarben bereits in der Induktionstherapie noch bevor sie den ersten Fragebogen ausfüllen konnten.

Die Anzahl der auswertbaren Fragebögen ist in Abbildung 4.1 dargestellt.

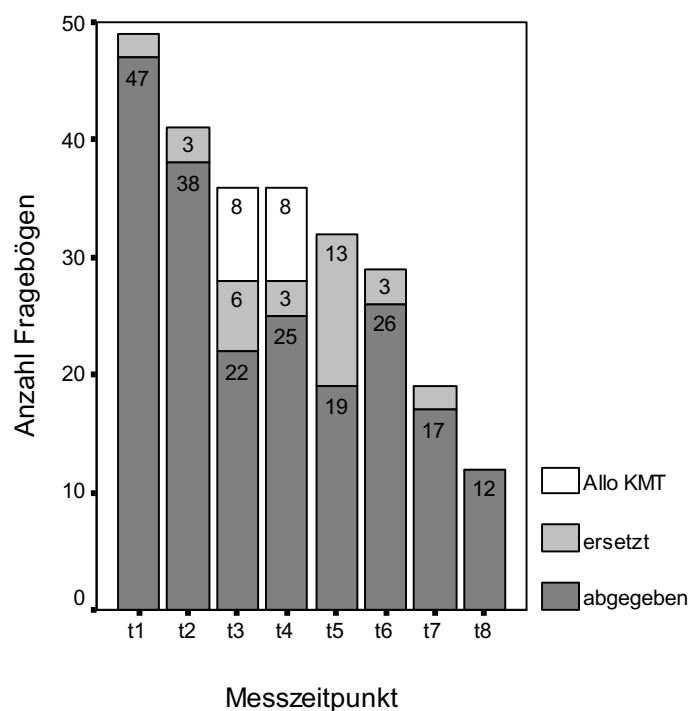


Abbildung 4.1.

Zeitlicher Verlauf der auswertbaren Fragebögen. Die durch lineare Interpolation ersetzten fehlenden Fragebögen sind mittelgrau dargestellt. Weiß dargestellt sind fehlende Fragebögen von Patienten, die zwischen den Zeitpunkten t5 und t6 allogent transplantiert wurden und keine Konsolidierungstherapie erhielten (n=8).

Von den Patienten wurden insgesamt 210 Fragebögen ausgefüllt und zurückgegeben. Weitere 28 Fragebögen (11,8% aller auswertbaren Fragebögen) konnten durch lineare Interpolation ersetzt werden, so dass insgesamt 238 auswertbare Fragebögen in die folgende Untersuchung eingingen. Von den 6300 Fragen in den 210 abgegebenen und auswertbaren Fragebögen wurden von den Patienten 6238 (99,0%) beantwortet.

4.1.2. Soziodemographische Daten

In der Lebensqualitätsstudie waren 25 der 49 Patienten männlich (51,0%) und 24 weiblich (49,0%). Das Durchschnittsalter betrug 56,6 Jahre (23-77 Jahre, Median 58,7), wobei 24 Patienten (49,0%) jünger als 60 Jahre (<60) und 25 Patienten (51,0%) 60 Jahre oder älter (60+) waren (Abbildung 4.2).

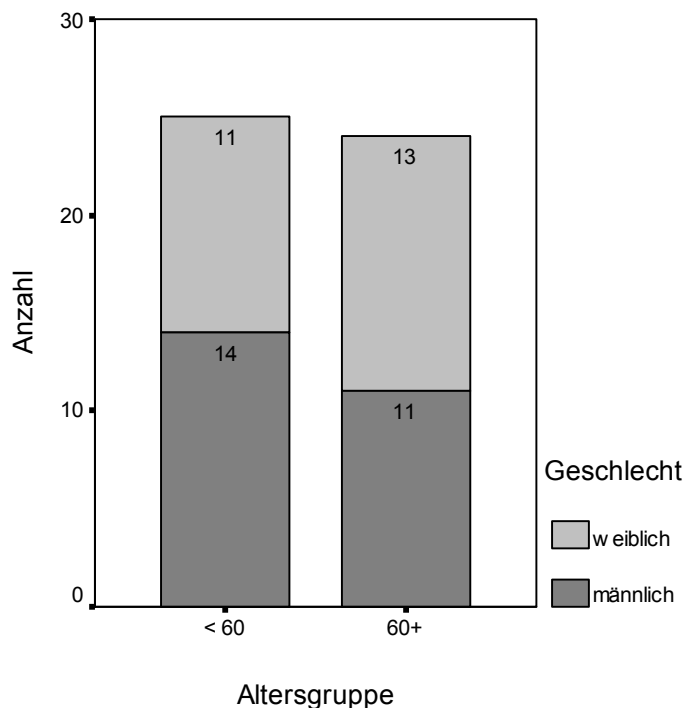


Abbildung 4.2.

Anzahl der Teilnehmer an der Lebensqualitätsstudie nach Altersgruppen und Geschlecht.

4.1.3. Medizinische Daten

Von den 49 Patienten hatten 37 (75,5%) eine de novo AML, elf (22,4%) eine sekundäre AML und lediglich ein Patient ein behandlungsbedürftiges MDS (Abbildung 4.3).

Der Karyotyp der AML war bei drei Patienten (6,1%) günstig, bei 31 (63,3%) intermediär und wurde bei 15 Patienten (30,6%) als ungünstig bewertet (Abbildung 4.4).

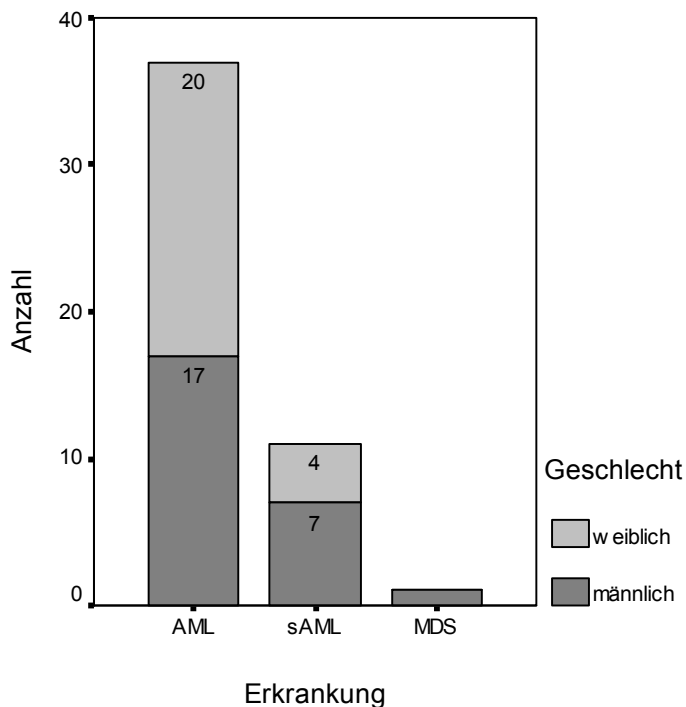


Abbildung 4.3. Erkrankungen in der Lebensqualitätsstudie nach Geschlecht.

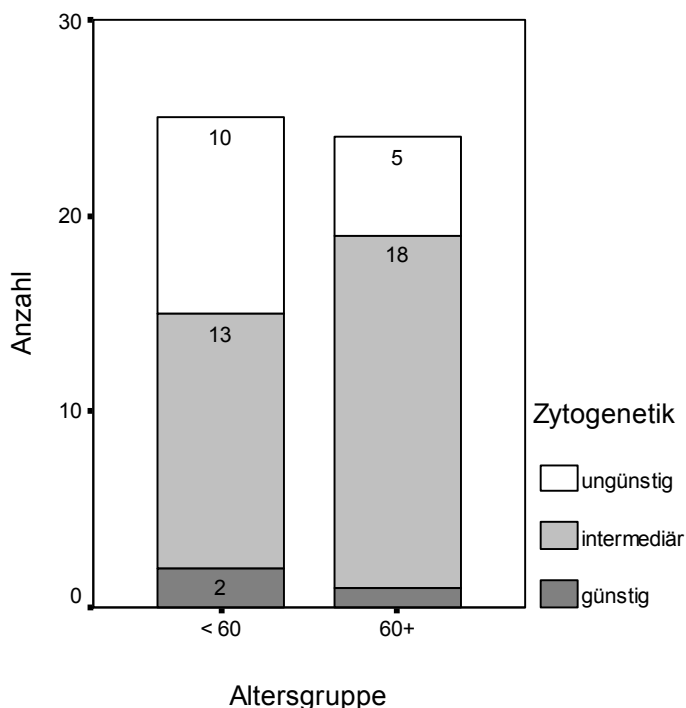


Abbildung 4.4. Beurteilung des Karyotyps der Patienten nach Altersgruppen.

Die initiale LDH war bei 40 Patienten (81,6%) kleiner als 700 U/l (<700) und bei den restlichen neun Patienten (18,4%) betrug die LDH 700 U/l und mehr (700+).

4.1.4. Randomisation

Vier der 49 Patienten (8,2%) wurden dem Intergroup-Arm zugeteilt, 22 (44,9%) wurden für TAD und 23 Patienten (46,9%) für HAM als erste Induktionstherapie randomisiert.

Eine Randomisation für ein G-CSF-Priming wurde bei denjenigen Patienten vorgenommen, die nicht dem Intergroup Arm zugeteilt worden waren. 24 von 45 Patienten (53,3%) wurden für dieses G-CSF-Priming randomisiert.

Von insgesamt 49 Patienten wurden acht Patienten (16,3%) für eine autologe Blutstammzelltransplantation anstatt einer zyklischen Erhaltungstherapie randomisiert.

Lediglich drei dieser acht Patienten (37,5%) wurden tatsächlich autolog transplantiert. Die restlichen fünf Patienten wurden aus folgenden Gründen nicht autolog transplantiert:

- eine Patientin ließ sich nach der Induktionstherapie nicht mehr im Rahmen der AMLCG99-Studie behandeln,
- bei einer anderen Patientin war eine Stammzellmobilisation trotz mehrerer Versuche nicht möglich und sie wurde nachfolgend mit einer zyklischen Erhaltungstherapie behandelt,
- ein Patient wurde bei passendem Familienspender allogent transplantiert,
- ein Patient erlitt nach der Induktionstherapie ein Rezidiv und wurde nachfolgend ebenfalls allogent transplantiert,
- ein Patient verstarb bereits in der Induktionstherapie an einer Sepsis.

Insgesamt wurden zehn Patienten im Rahmen der AMLCG99-Studie allogent transplantiert. Diese nahmen alle an der begleitenden Lebensqualitätsstudie teil.

4.1.5. Aufenthaltsdauer, Umkehrisolation und G-CSF

In der vorliegenden Arbeit wurden die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Dauer der Umkehrisolation, also der Leukozytopenie, als mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität untersucht. Beide wurden während der Induktions- und Konsolidierungstherapie und während der allogenen Transplantation erfasst.

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer im Rahmen der Induktionstherapie betrug 59,6 Tage (Spannweite 27-148 Tage). Die Aufenthaltsdauer während der Konsolidierungstherapie betrug durchschnittlich 34,6 Tage (22-64 Tage) und war damit signifikant kürzer als die während der Induktionstherapie ($p < 0,001$) (Abbildung 4.5). Der stationäre Aufenthalt während der allogenen Transplantation dauerte im Durchschnitt 67,5 Tage (43-135) und ist ebenfalls in Abbildung 4.5 dargestellt.

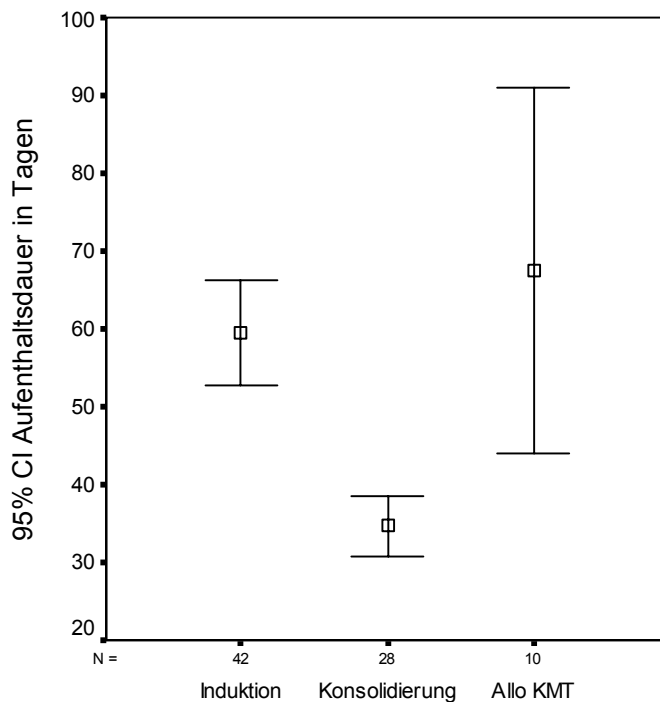


Abbildung 4.5.

Stationäre Aufenthaltsdauer und Therapieabschnitte (Induktion, Konsolidierung und allogene Transplantation). Der Aufenthalt während der Induktionstherapie ist signifikant länger als während der Konsolidierungstherapie.

Patienten, die 60 Jahre und älter waren (60+) und nicht im Intergroup-Arm behandelt wurden ($n=24$), erhielten nur dann eine zweite Induktionstherapie, wenn sich am Tag 16 in der Knochenmarkaspiration mindestens 5% Blasten zeigten. Dies war bei 12 älteren Patienten (50%) der Fall. Bei diesen Patienten verlängerte sich durch die zweite Induktionstherapie im Vergleich zu den älteren Patienten ohne Doppelinduktion die Induktionsaufenthaltsdauer signifikant um 24,1 Tage (65,3 vs. 41,2 Tage, $p=0,007$).

Die Leukozytopeniedauer (und damit die Dauer der Umkehrisolation) in Induktion betrug im Durchschnitt 35,5 Tage (13-83 Tage), die während der Konsolidierung 16,9 Tage (6-36 Tage). Damit war die Aufenthaltsdauer während der Konsolidierung signifikant kürzer als die Aufenthaltsdauer während der Induktion ($p < 0,001$) (Abbildung 4.6). Die Leukozytopenie im Rahmen einer allogenen Transplantation dauerte durchschnittlich 27,3 (19-53 Tage).

Die stationäre Aufenthaltsdauer während der Induktion korrelierte in hohem Maße mit der Leukozytopeniedauer ($r=0,778^{**}$, Abbildung 4.7), dasselbe gilt für Aufenthalts- und Leukozytopeniedauer in Konsolidierung ($r=0,832^{**}$, Abbildung 4.8).

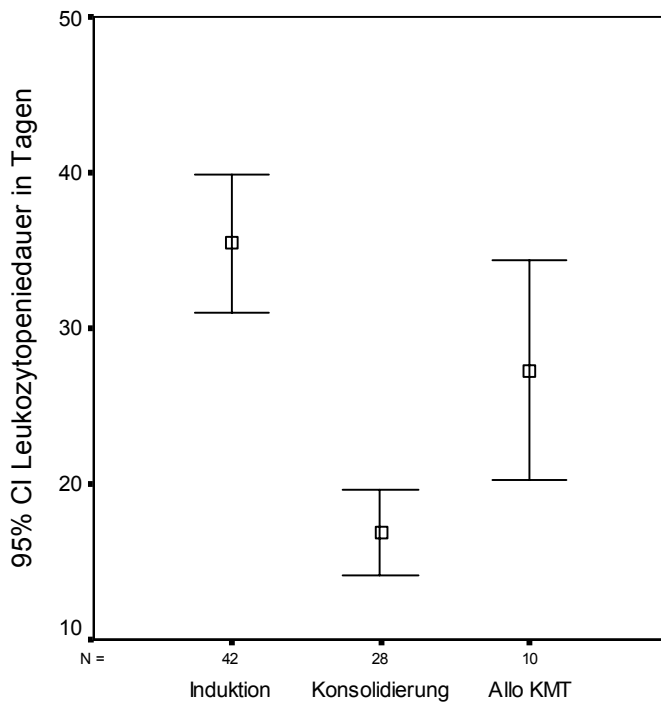


Abbildung 4.6.

Leukozytopeniedauer in den verschiedenen Therapieabschnitten (Induktion, Konsolidierung und allogene Transplantation).

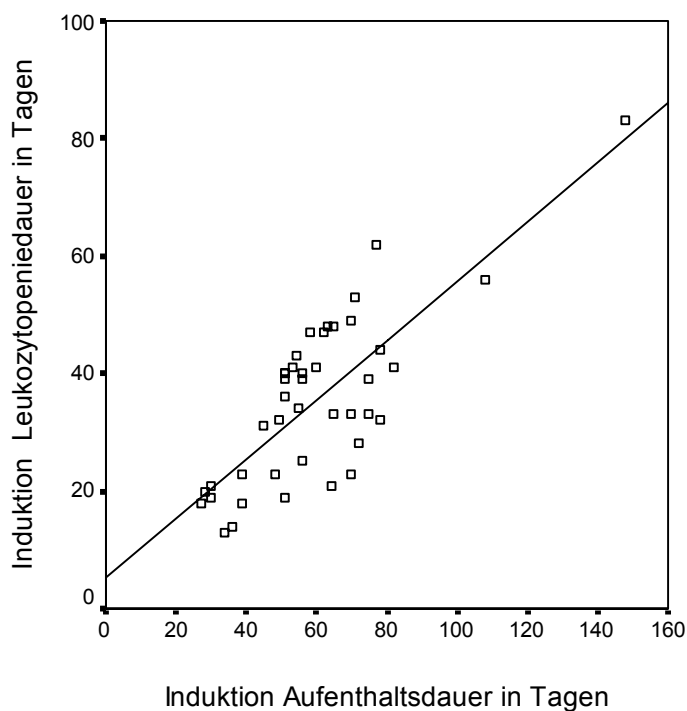


Abbildung 4.7.

Korrelation zwischen Leukozytopeniedauer und stationärer Aufenthaltsdauer in Induktion ($r=0,778^{**}$).

Zwischen der Aufenthaltsdauer während der allogenen KMT und der Leukozytopeniedauer besteht lediglich eine mittlere Korrelation ($r=0,638^*$, Abbildung 4.9).

Patienten, die für ein G-CSF-Priming randomisiert wurden, unterschieden sich weder während der Induktion (33,4 vs. 36,7 Tage, $p=0,492$) noch während der Konsolidierung (17,9 vs. 16,1 Tage, $p=0,538$) in der Leukozytopeniedauer von den restlichen Patienten (Abbildung 4.10).

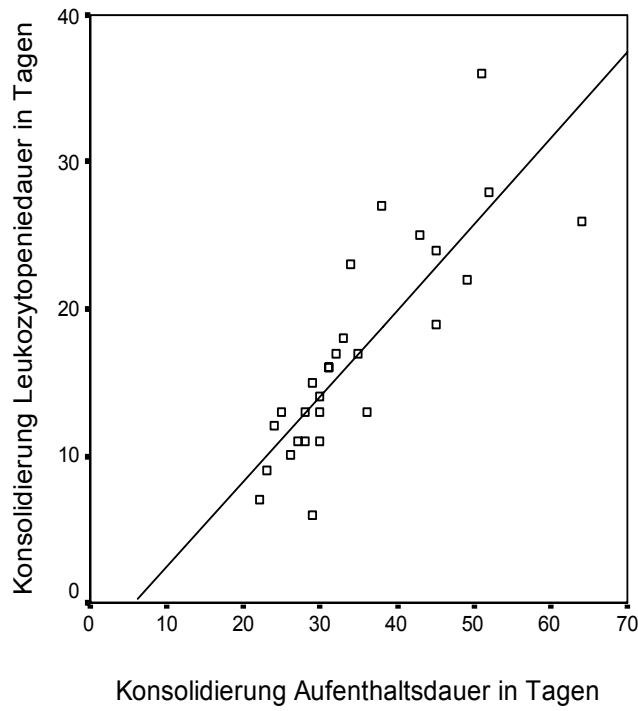


Abbildung 4.8.
Korrelation zwischen Leukozytopeniedauer und stationärer Aufenthaltsdauer während der Konsolidierung ($r=0,832^{**}$).

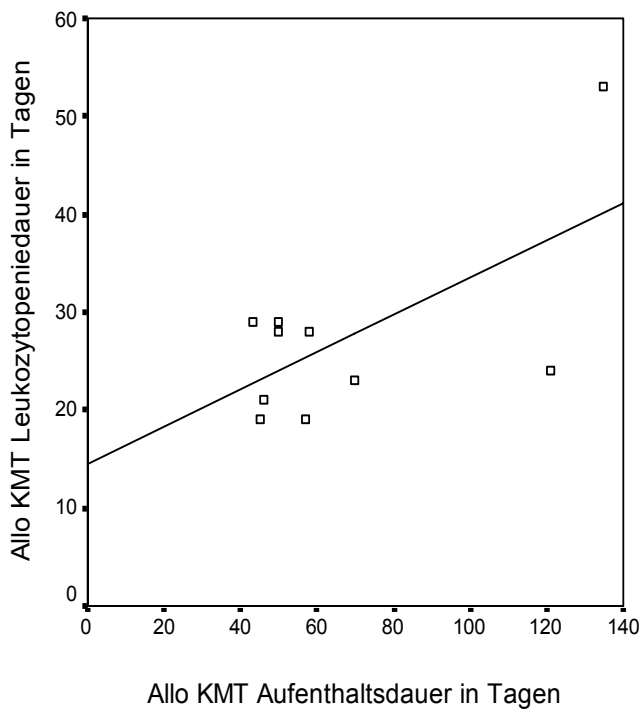


Abbildung 4.9.
Korrelation zwischen der Leukozytopeniedauer und der stationären Aufenthaltsdauer während der allogenen Transplantation ($r=0,638^*$).

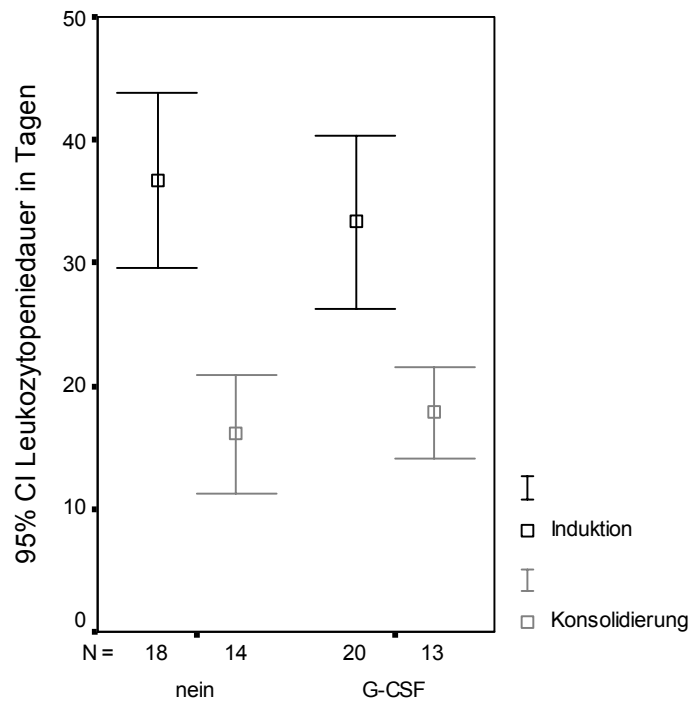


Abbildung 4.10. Aufenthalts- bzw. Leukozytopeniedauer in Tagen in der Induktion abhängig von einem G-CSF-Priming.

4.1.6. Ausscheiden aus der Studie

Am 01.05.2005 waren noch 26 Patienten (53,1%) aktiv in der Lebensqualitätsstudie. Die Gründe für das Ausscheiden der restlichen 23 Patienten (46,9%) waren die folgenden:

- 12 Patienten (24,5% aller Patienten) hatten ein Rezidiv erlitten,
- acht Patienten (16,3%) waren verstorben,
- zwei Patienten (4,1%) wollten im weiteren Verlauf nicht mehr an der Lebensqualitätsstudie teilnehmen,
- ein Patient (2,0%) hatte sich in der ambulanten Phase auf mehrere Anschreiben hin nicht gemeldet.

Der zeitliche Verlauf des Ausscheidens aus der Lebensqualitätsstudie ist in Abbildung 4.11, einer Kaplan-Meier-Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS), dargestellt. Als Ereignis wurden Rezidiv, Tod oder sonstiges Ausscheiden aus der Lebensqualitätsstudie gewertet. Das mediane EFS beträgt 461 Tage (1 Jahr 3 Monate 21 Tage).

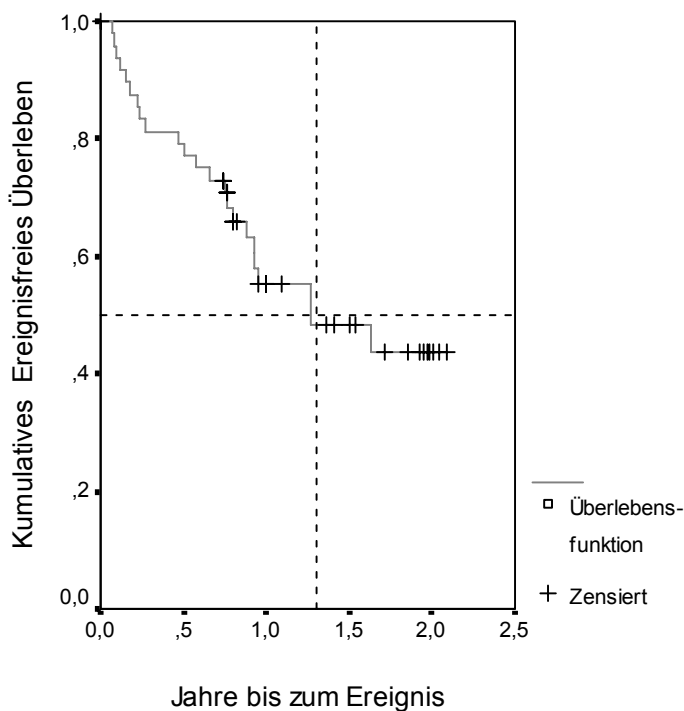


Abbildung 4.11. Ereignisfreies Überleben in der Lebensqualitätsstudie. Das mittlere EFS beträgt 461 Tage (Stand 01.05.2005).

Am 01.05.2005 waren noch 26 Patienten aktiv in der Lebensqualitätsstudie. Diese 26 Patienten waren unterschiedlich weit in der Therapie und damit auch in der Lebensqualitätsstudie vorangekommen und hatten zuletzt folgende Erhebungszeitpunkte erreicht:

- t2 – zwei Patienten
- t3 – ein Patient
- t4 – ein Patient
- t6 – acht Patienten
- t7 – fünf Patienten
- t8 – neun Patienten

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 4.12, einer adaptierten Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens, dargestellt. Die Zeitachse wurde durch eine Achse mit den Erhebungszeitpunkten t1-t8 ersetzt.

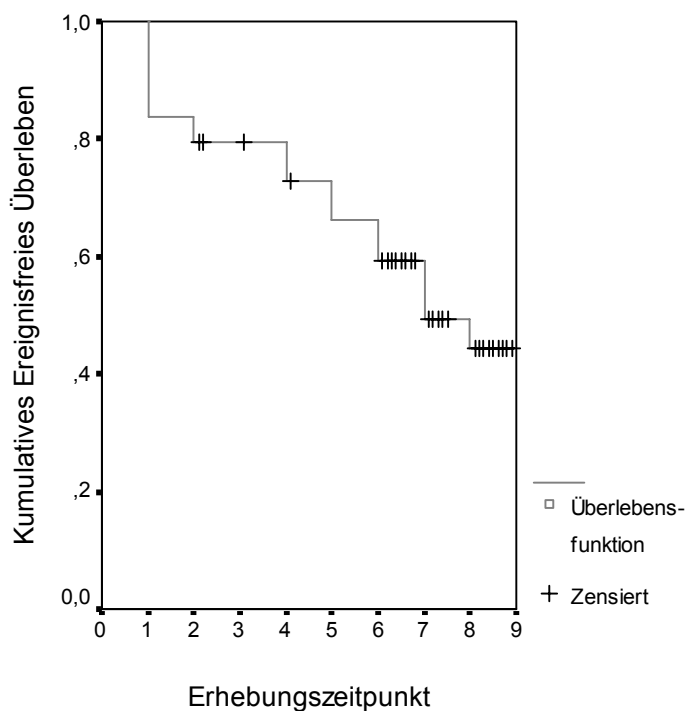


Abbildung 4.12.

Ereignisfreies Überleben in der Lebensqualitätsstudie nach maximal erreichtem Erhebungszeitpunkt (Stand 01.05.2005).

4.2. Übersicht Lebensqualitätsdaten

Alle 15 Skalen sind im zeitlichen Verlauf in Tabelle 4.1 und in Abbildung 4.13a-o dargestellt.

4.3. Lebensqualitätsdaten im zeitlichen Verlauf

Zur Beurteilung des Verlaufs der Lebensqualität während der Therapie werden die Lebensqualitätsdaten von folgenden vier Erhebungszeitpunkten herangezogen:

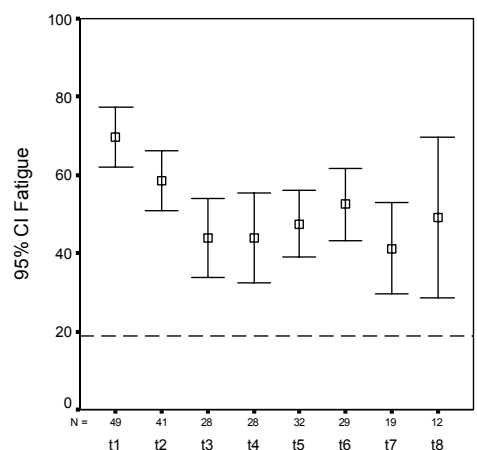
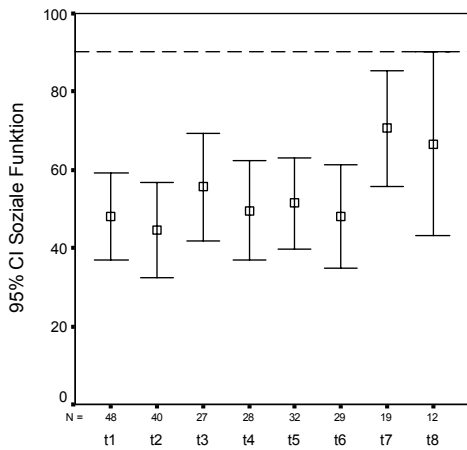
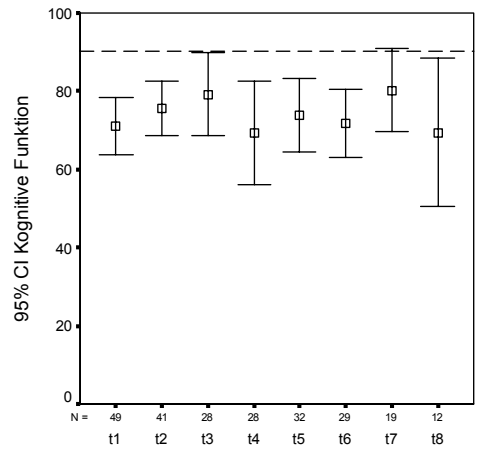
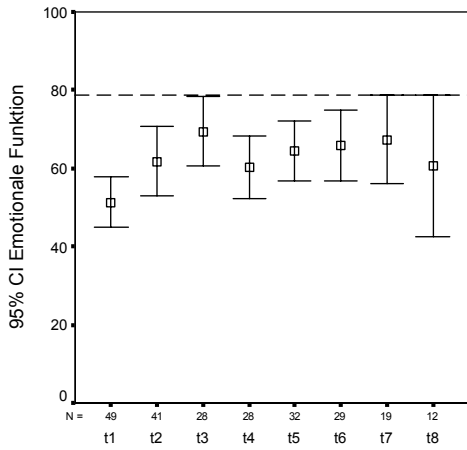
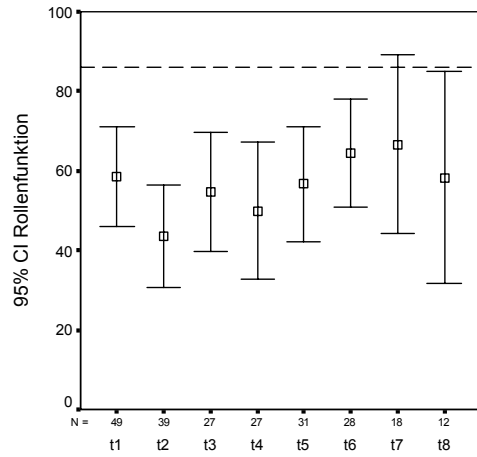
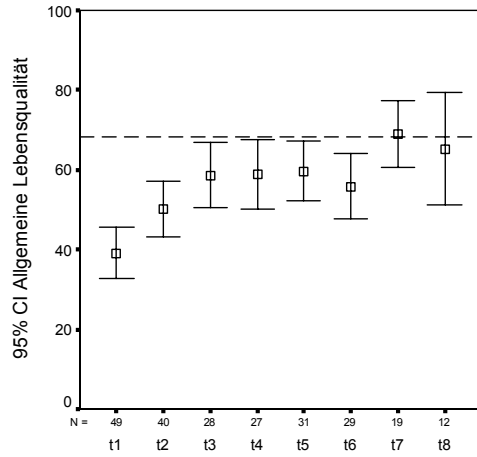
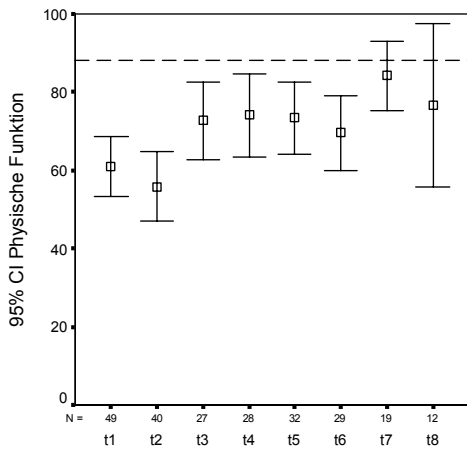
1. Zeitpunkt t1 Therapiebeginn
2. Zeitpunkt t6 Abschluss der stationären Therapie
3. Zeitpunkt t7 6 Monate nach Zeitpunkt t6
4. Zeitpunkt t8 12 Monate nach Zeitpunkt t6

	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
n	49	40	28	27	31	29	19	12
ql	39,1	50,2	58,6	58,9	59,7	55,8	68,9	65,3
pf	61,0	55,9	72,7	74,1	73,4	69,5	84,2	76,7
rf	58,5	43,6	54,6	50,0	56,7	64,6	66,7	58,3
ef	51,4	61,8	69,5	60,4	64,5	65,9	67,3	60,6
cf	71,1	75,7	79,3	69,3	73,9	71,9	80,3	69,4
sf	48,1	44,5	55,6	49,6	51,5	48,2	70,6	66,7
fa	69,6	58,5	43,8	44,0	47,5	52,5	41,2	49,1
nv	21,1	18,0	11,1	11,3	13,8	12,6	10,5	4,2
pa	26,9	18,1	15,0	20,9	18,4	24,5	16,2	19,4
dy	49,3	30,9	19,6	33,3	28,6	27,6	22,8	27,8
sl	44,2	42,0	31,6	28,0	30,4	39,5	23,7	22,2
ap	49,7	51,2	36,3	35,7	24,5	39,1	23,7	11,1
co	15,6	11,4	11,9	17,9	14,6	9,2	7,0	8,3
di	28,6	14,6	7,7	8,7	16,1	18,6	11,4	16,7
fi	22,2	28,4	32,4	36,6	41,1	37,0	33,3	41,7

Tabelle 4.1. Ergebnisse der 15 Lebensqualitätsskalen und Zahl der teilnehmenden Patienten (n) im zeitlichen Verlauf.

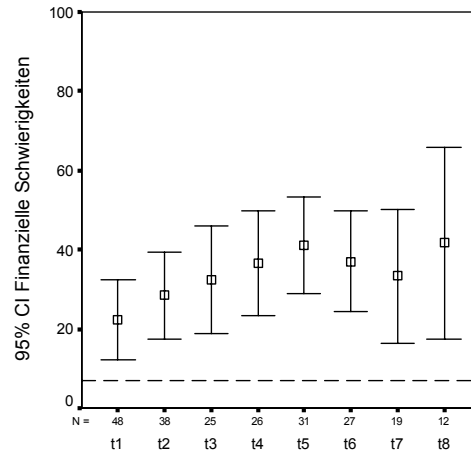
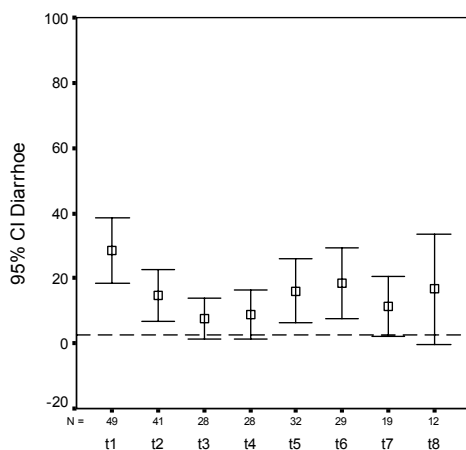
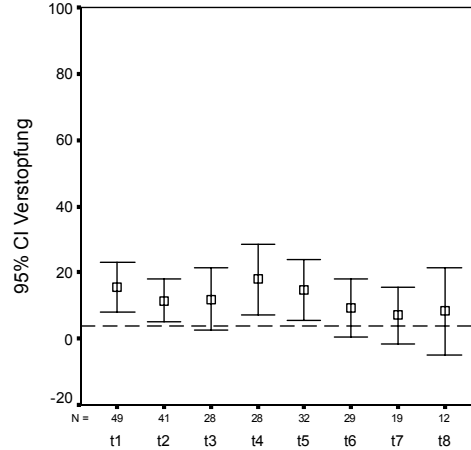
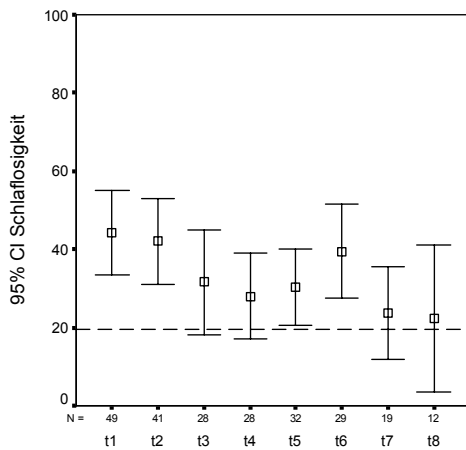
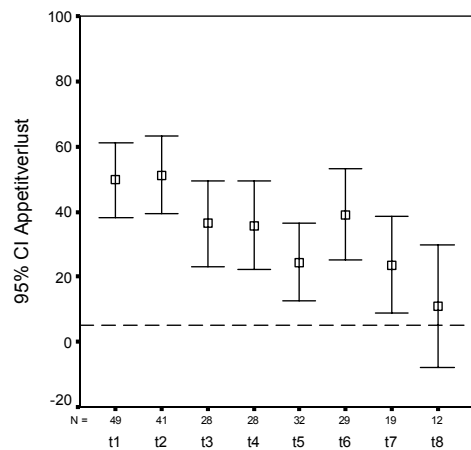
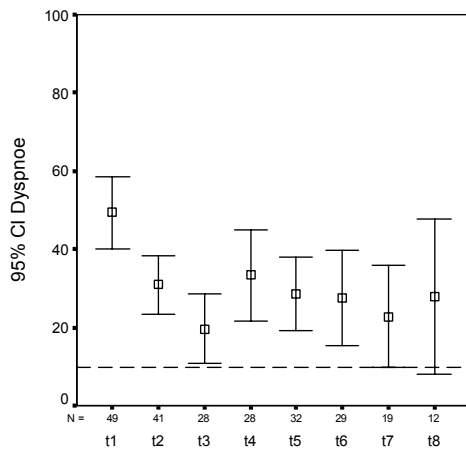
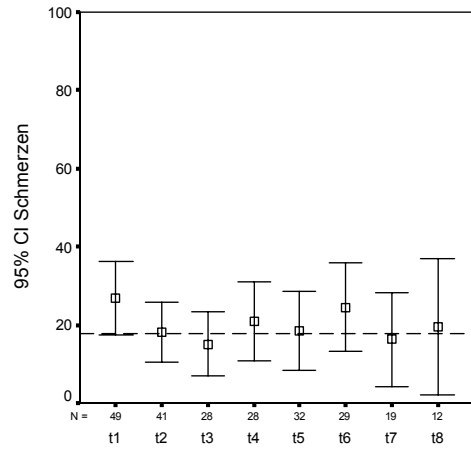
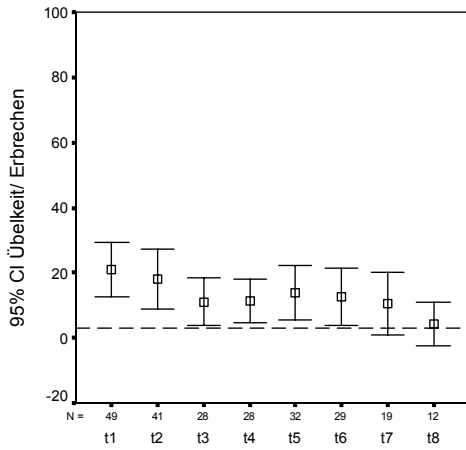
Abbildung 4.13a-o.

Die 15 Lebensqualitätsskalen im zeitlichen Verlauf. Als horizontale Referenzlinie (gestrichelt) ist der Vergleichswert der Normalbevölkerung zum Erhebungszeitpunkt t1 dargestellt. Der Übersicht halber sind alle Ergebnisse als Fehlerbalkendiagramme dargestellt, auch wenn nicht alle Skalen zu allen Erhebungszeitpunkten normalverteilt waren (siehe Anhang).



Erhebungszeitpunkt

Erhebungszeitpunkt



Erhebungszeitpunkt

Erhebungszeitpunkt

4.3.1. Therapiebeginn

Diagnose und Therapie einer akuten myeloischen Leukämie und eines MDS stellen ein einschneidendes Ereignis im Leben aller Patienten dar. Die Konfrontation mit einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung, ein ungewisser Erfolg der Therapie und die Aussicht auf eine wochenlange stationäre Therapie (schon stationärer Aufenthalt und Umkehrisolation während der Induktionstherapie dauern durchschnittlich 58,7 beziehungsweise 33,5 Tage) beeinflussen die Lebensqualität der Patienten in allen Bereichen.

Zu Therapiebeginn zeigt sich beim allgemeinen Gesundheitsstatus [ql] ein Wert von 39,1, die Werte der funktionellen Skalen liegen zwischen 48,1 (soziale Funktion [sf]) und 71,1 (kognitive Funktion [cf]) und die Werte der Symptomskalen zwischen 15,6 (Verstopfung [co]) und 69,6 (Fatigue [fa]) (Abbildung 4.14).

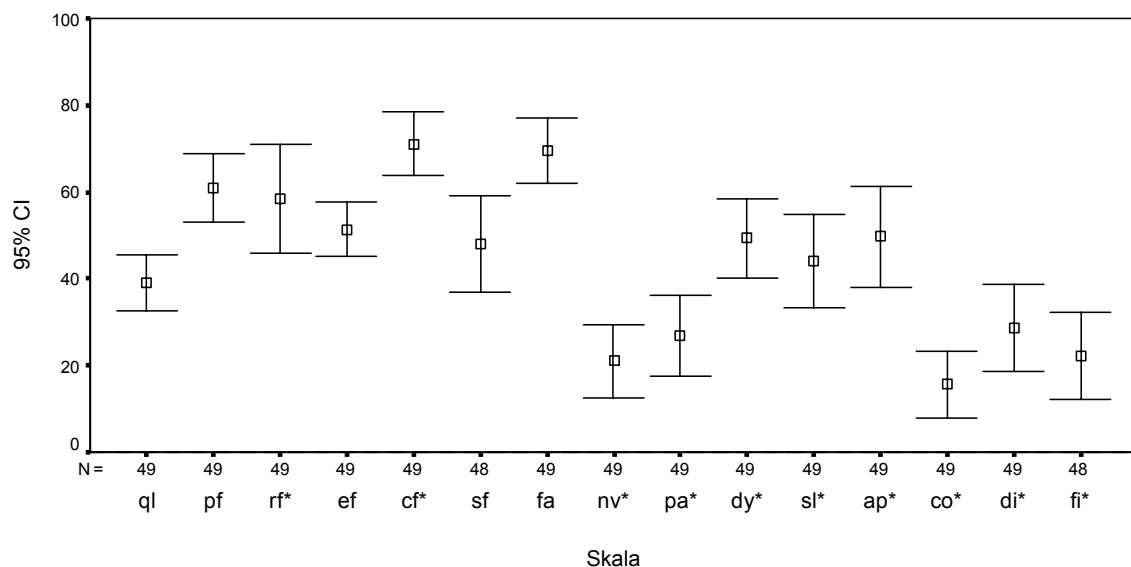


Abbildung 4.14. Die 15 Lebensqualitätsskalen zu Therapiebeginn (t1).

4.3.2. Vergleich von Lebensqualitätsdaten

Ein grundlegendes Problem bei der Interpretation von Lebensqualitätsdaten stellt die Frage nach der klinischen Signifikanz dar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen oder innerhalb einer Patientengruppe im zeitlichen Verlauf sagen noch nichts über die klinische Signifikanz der Veränderung aus. So können vor allem bei Studien mit großen Patientenzahlen bereits kleine Unterschiede im zeitlichen Verlauf statistisch signifikant sein, für den einzelnen Patienten aber nicht zwangsläufig mit einer wahrgenommenen Veränderung einhergehen.

Viele Publikationen haben sich mit dem Problem der klinischen Signifikanz von Lebensqualitätsdaten befasst, ein Konsens zwischen den verschiedenen Methoden ist bisher nicht erreicht (Sloan, Cella et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit soll für die Interpretation der klinischen Signifikanz die Methode von Osoba et al. (Osoba, Rodrigues et al. 1998) benutzt werden. Osoba

untersuchte die Lebensqualität von Patientinnen mit einem Mammakarzinom im zeitlichen Verlauf. Die Patientinnen mussten zum einen den QLQ-C30-Fragebogen in regelmäßigen Abständen ausfüllen, zum anderen die Veränderungen im Vergleich zum vorausgehenden Fragebogen mit „gering“ („little“), „mäßig“ („moderate“) und „sehr groß“ („very much“) beurteilen. Osoba fand hierbei heraus, dass ein Unterschied zwischen 5 und 10 Punkten im QLQ-C30 von den Patientinnen als gering, ein Unterschied zwischen 10 und 20 Punkten als mäßig und ein Unterschied größer 20 Punkte im QLQ-C30 von den Patientinnen als sehr groß bewertet wurde.

4.3.3. Veränderungen während der stationären Phase

Zum Ende der stationären Phase (t6) zeigen alle Skalen außer soziale Funktion [sf], Schmerzen [pa] und finanzielle Schwierigkeiten [fi] im Vergleich zum Ausgangsbefund eine Verbesserung (Abbildung 4.15, Tabelle 4.2).

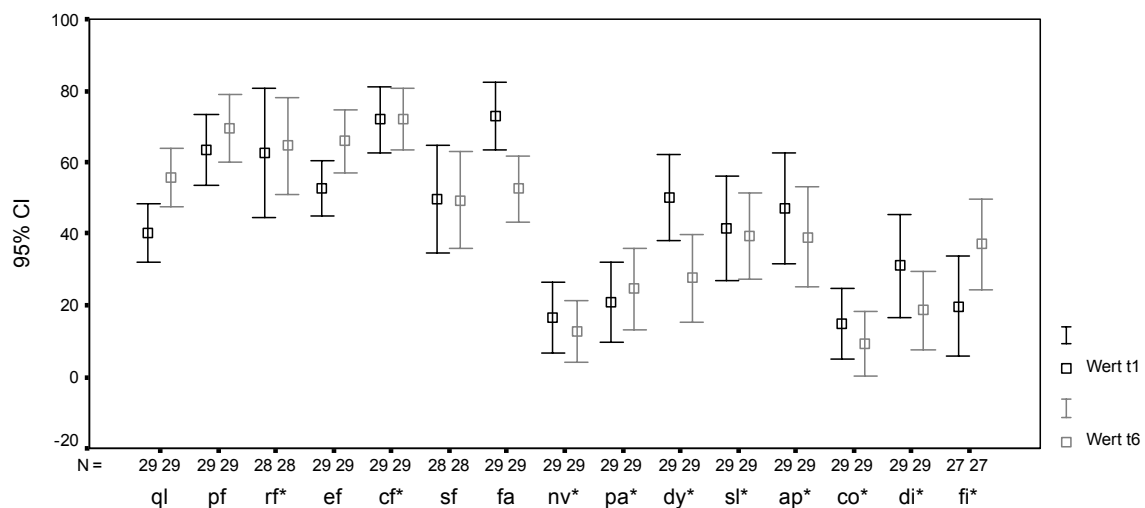


Abbildung 4.15. Die 15 Lebensqualitätsskalen zu Therapiebeginn (t1) und zum Ende der stationären Therapie (t6).

Die Verbesserungen in vier Skalen sind statistisch signifikant: sowohl Fatigue [fa] als auch Dyspnoe [dy] zeigen beide eine sehr große klinische Besserung, die Besserung beim allgemeinen Gesundheitsstatus [ql] und der emotionalen Funktion [ef] fällt klinisch mäßig aus.

Einzig die Skala finanzielle Schwierigkeiten [fi] zeigt eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangsbefund (klinisch mäßig).

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	29	15,6	<0,01	mäßig
pf	29	5,9	0,42	gering
rf*	28	2,1	0,77	
ef	29	13,3	0,01	mäßig
cf*	29	0,1	0,98	
sf	28	-0,4	0,94	
fa	29	-20,3	<0,01	sehr groß
nv*	29	-4,0	0,26	
pa*	29	3,8	0,55	
dy*	29	-22,4	0,01	sehr groß
sl*	29	-1,9	0,61	
ap*	29	-8,0	0,29	gering
co*	29	-5,7	0,25	gering
di*	29	-12,5	0,12	mäßig
fi*	27	17,3	0,02	mäßig

Tabelle 4.2. Vergleich der Ergebnisse der Skalen zwischen t1 und t6. Dargestellt sind Fallzahl n, Mittelwertdifferenz, Signifikanzniveau p und klinische Interpretation nach Osoba. Skalen mit signifikanten Unterschieden sind grau hinterlegt.

4.3.4. Sechs Monate nach Ende der stationären Phase

Ein halbes Jahr nach Entlassung aus der stationären Therapie (t7) zeigen sich im Vergleich zum Ende der stationären Therapie (t6) weitere statistisch signifikante Verbesserungen bei folgenden vier Skalen: allgemeiner Gesundheitsstatus [ql], soziale Funktion [sf], Fatigue [fa] und Schlaflosigkeit [sl]. Alle genannten Skalen

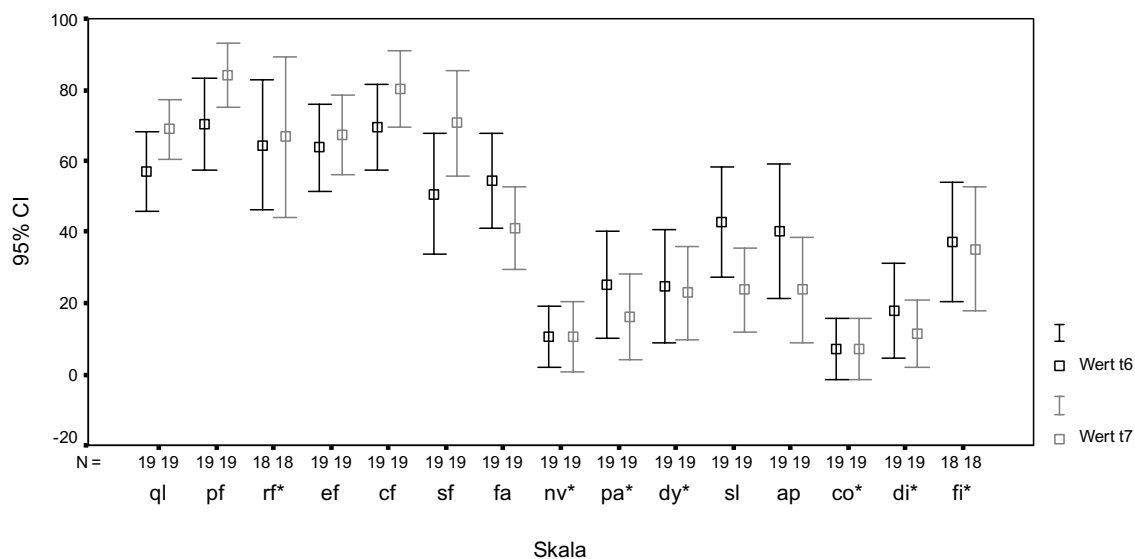


Abbildung 4.16. Die 15 Lebensqualitätsskalen zum Ende der stationären Therapie (t6) und ein halbes Jahr später (t7).

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	19	11,7	0,04	mäßig
pf	19	13,9	0,06	mäßig
rf*	19	2,3	0,93	
ef	19	3,7	0,54	
cf	19	10,8	0,05	mäßig
sf	19	19,9	0,01	mäßig
fa	19	-13,2	0,03	mäßig
nv*	19	0,0	0,92	
pa*	19	-8,9	0,18	gering
dy*	19	-1,8	0,89	
sl	19	-19,0	0,01	mäßig
ap	19	-16,7	0,10	mäßig
co*	19	0,0	1,00	
di*	19	-6,4	0,37	gering
fi*	18	-1,9	0,92	

Tabelle 4.3. Vergleich der Ergebnisse der Skalen zwischen t6 und t7.

zeigen im Vergleich zu t6 klinisch eine mäßige Besserung (Abbildung 4.16 und Tabelle 4.3).

Beim Vergleich zum Ausgangsbefund (t1) zeigen bei t7 alle Skalen außer finanzielle Schwierigkeiten [fi] Verbesserungen. Die Verbesserungen in neun der 15 Skalen sind statistisch signifikant. Klinisch ausgeprägte Verbesserungen zeigen allgemeiner Gesundheitsstatus [ql], physische Funktion [pf], soziale Funktion [sf], Fatigue [fa], Dyspnoe [dy], Appetitverlust [ap] und Diarrhoe [di]. Die Veränderungen bei den Skalen emotionale Funktion [ef] und kognitive Funktion [cf] sind klinisch

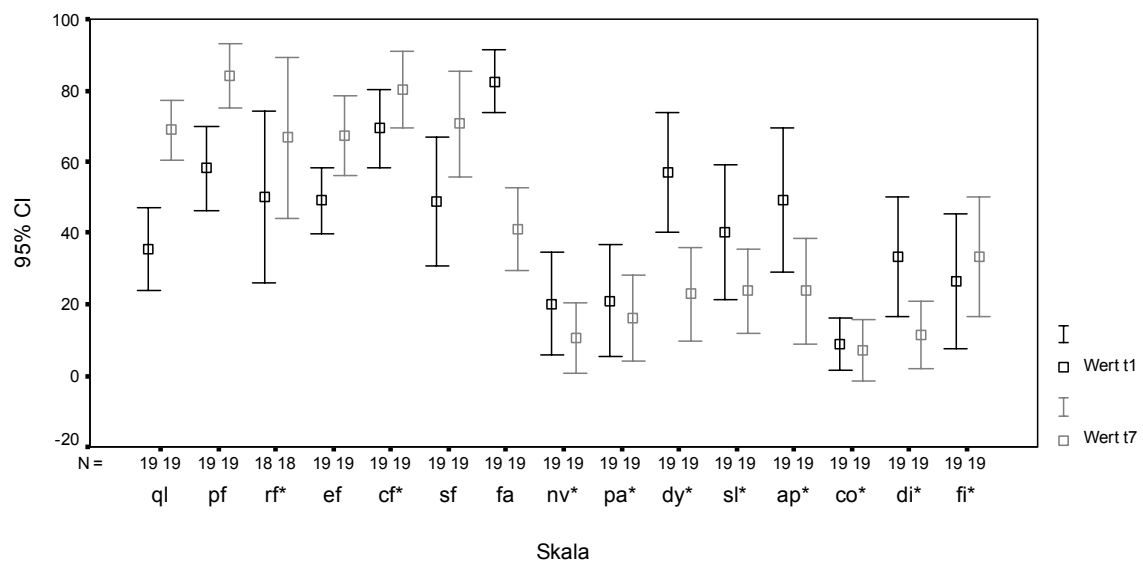


Abbildung 4.17. Die 15 Lebensqualitätsskalen zu Therapiebeginn (t1) und ein halbes Jahr nach Ende der stationären Therapie (t7).

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	19	33,3	<0,01	sehr groß
pf	19	26,1	<0,01	sehr groß
rf*	18	16,7	0,20	mäßig
ef	19	18,2	<0,01	mäßig
cf*	19	11,0	0,04	mäßig
sf	19	21,9	0,01	sehr groß
fa	19	-41,2	<0,01	sehr groß
nv*	19	-9,7	0,17	gering
pa*	19	-4,8	0,72	
dy*	19	-34,2	<0,01	sehr groß
sl*	19	-16,7	0,06	mäßig
ap*	19	-25,4	0,03	sehr groß
co*	19	-1,8	0,74	
di*	19	-21,9	0,04	sehr groß
fi*	19	7,0	0,44	gering

Tabelle 4.4. Vergleich der Ergebnisse der Skalen zwischen t1 und t7.

mäßig. Alle anderen Skalen zeigen statistisch keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 4.17 und Tabelle 4.4).

4.3.5. Ein Jahr nach Ende der stationären Phase

Weitere sechs Monate später zum Zeitpunkt t8, also ein Jahr nach Abschluss der stationären Behandlung, zeigen lediglich die Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus [ql] und Schlaflosigkeit [sl] statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Ende der stationären Therapie (t6). Die Verbesserung beim allgemeinen Gesundheitsstatus [ql] ist mit 3,2 Punkten nicht klinisch signifikant, die

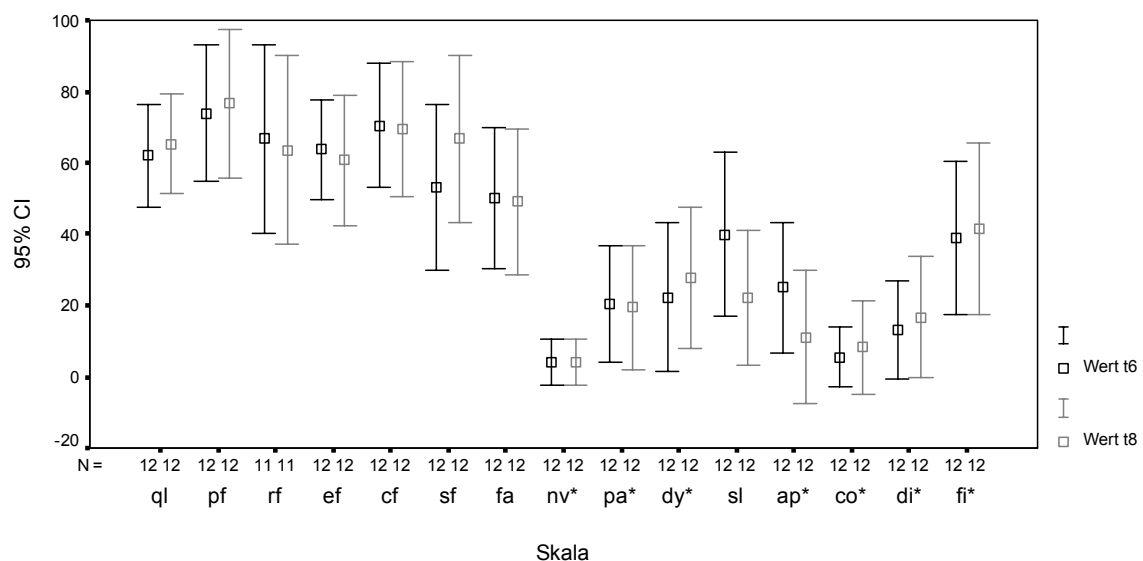


Abbildung 4.18. Die 15 Lebensqualitätsskalen zum Ende der stationären Therapie (t6) und ein Jahr später (t8).

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	12	3,2	0,03	
pf	12	2,8	0,15	
rf	11	-3,0	0,84	
ef	12	-3,0	0,49	
cf	12	-0,9	0,88	
sf	12	13,4	0,06	mäßig
fa	12	-0,9	0,87	
nv*	12	0,0	1,00	
pa*	12	-0,9	0,18	
dy*	12	5,6	0,85	gering
sl	12	-17,6	0,04	mäßig
ap*	12	-13,9	0,13	mäßig
co*	12	2,8	0,32	
di*	12	3,7	0,59	
fi	18	2,8	0,52	

Tabelle 4.5. Vergleich der Ergebnisse der Skalen zwischen t6 und t8.

Verbesserung bei der Schlaflosigkeit [sl] ist klinisch mäßig (Abbildung 4.18 und Tabelle 4.5).

Beim Vergleich mit den Lebensqualitätsskalen zu Beginn der Therapie (t1) zeigen alle Skalen außer der kognitiven Funktion [cf], Schmerzen [pa], Verstopfung [co] und finanzielle Schwierigkeiten [fi] bei t8 bessere Werte. Die genannten Skalen zeigen bis auf finanzielle Schwierigkeiten [fi] keine klinische Veränderung, finanzielle Schwierigkeiten [fi] nehmen mäßig zu, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Skalen mit Verbesserungen im Vergleich zu t1 zeigen mäßig bis sehr große klinische Verbesserungen, allerdings sind nur die klinisch sehr großen Verbesserungen beim allgemeinen Gesundheitsstatus [ql], Fatigue [fa] und Dyspnoe [dy] statistisch signifikant (Abbildung 4.19 und Tabelle 4.6).

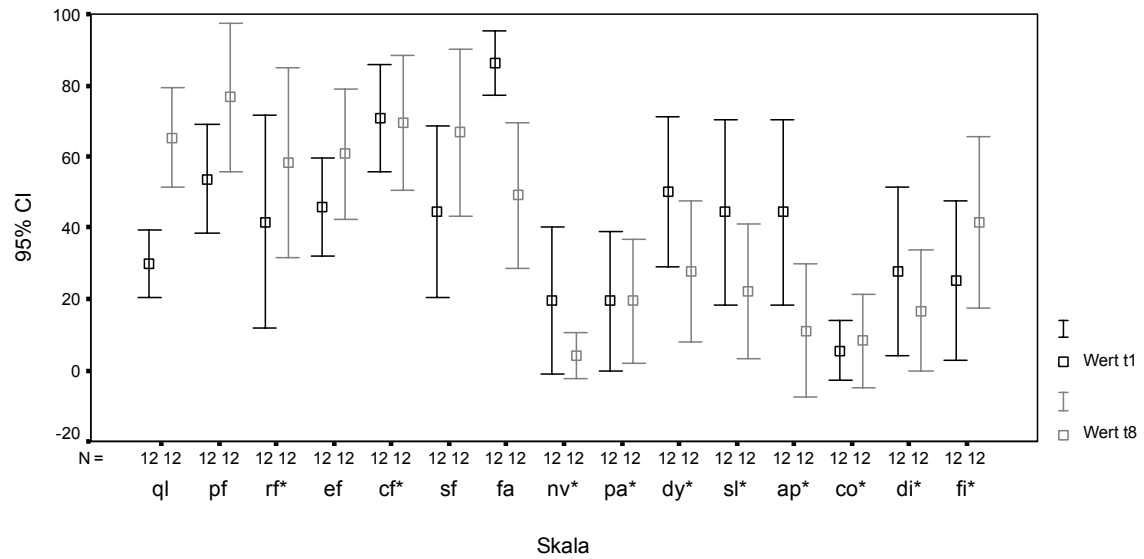


Abbildung 4.19. Die 15 Lebensqualitätsskalen zu Therapiebeginn (t1) und ein Jahr nach Ende der stationären Therapie (t8).

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	12	35,4	<0,01	sehr groß
pf	12	22,9	0,05	sehr groß
rf*	12	16,7	0,26	mäßig
ef	12	14,8	0,15	mäßig
cf*	12	-1,4	0,57	
sf	12	22,2	0,07	sehr groß
fa	12	-37,0	<0,01	sehr groß
nv*	12	-15,3	0,10	mäßig
pa*	12	0,0	0,93	
dy*	12	-22,2	0,05	sehr groß
sl*	12	-22,2	0,14	sehr groß
ap*	12	-33,3	0,06	sehr groß
co*	12	2,8	0,41	
di*	12	-11,1	0,39	mäßig
fi*	12	16,7	0,17	mäßig

Tabelle 4.6. Vergleich der Ergebnisse der Skalen zwischen t1 und t8.

4.4. Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung

Die oben aufgezeigten Veränderungen in verschiedenen Lebensqualitätsskalen im zeitlichen Verlauf erlauben per se keine Aussage darüber, inwieweit sich die Lebensqualitätsskalen im zeitlichen Verlauf normalisieren, also sich den Werten vor der Erkrankung angleichen. Da für die untersuchten Patienten keine Lebensqualitätsdaten vor der Erkrankung vorliegen, sollen im Folgenden Lebensqualitätsdaten einer gesunden Referenzbevölkerung zu Hilfe genommen werden. Da Lebensqualitätsdaten geschlechts- und altersabhängig sind (Frauen und Ältere zeigen üblicherweise schlechtere Werte) (Hjermstad, Fayers et al. 1998; Michelson, Bolund et al. 2000; Schwarz and Hinz 2001), wurden die Lebensqualitätsdaten geschlechts- und altersadaptiert. Als Referenzbevölkerung (im Weiteren „Normalbevölkerung“ genannt) dienen im Folgenden die Daten der deutschen Normalbevölkerung von Schwarz und Hinz (Schwarz and Hinz 2001).

4.4.1. Therapiebeginn

Vergleicht man die Lebensqualitätsdaten der hier untersuchten Patienten bei Therapiebeginn mit der geschlechts- und altersadaptierten Normalbevölkerung, so zeigen die Patienten in allen Skalen schlechtere Werte. Die größten Unterschiede zeigen sich in den Funktionsskalen bei der sozialen Funktion [sf] (42,0) und in den Symptomskalen bei Fatigue [fa] (50,9), Appetitverlust [ap] (45,5) und bei Dyspnoe

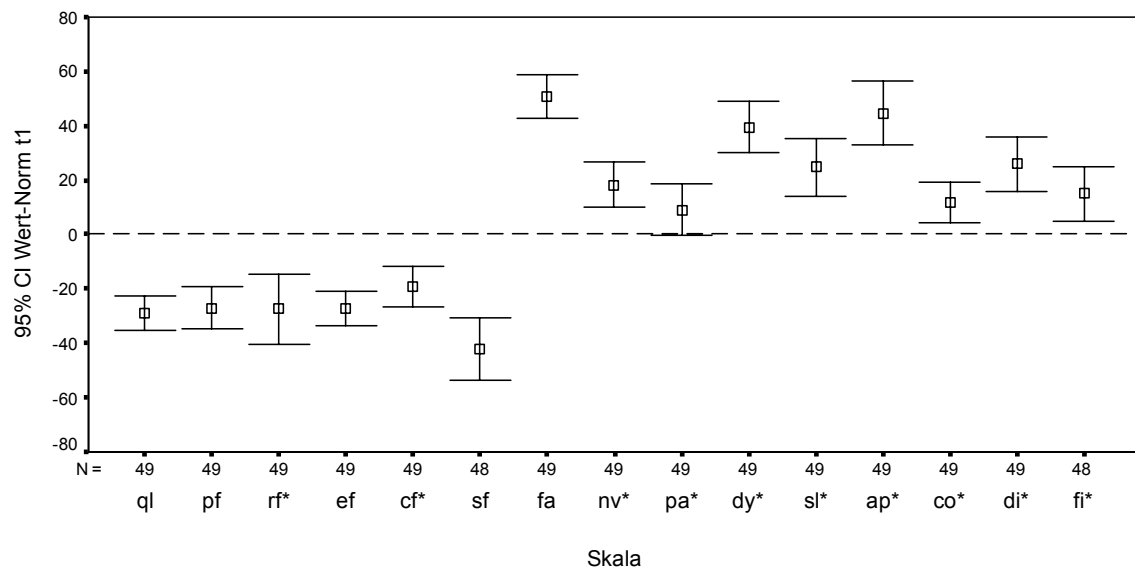


Abbildung 4.20. Die Differenz in den 15 Lebensqualitätsskalen zur Normalbevölkerung zum Erhebungszeitpunkt t1. Die gestrichelte horizontale Linie bei 0 entspricht dem Ergebnis der Normalbevölkerung.

[dy] (40,4). Der allgemeine Gesundheitsstatus [ql] weist einen Unterschied von 29,0 auf (Abbildung 4.20).

Im Vergleich der Patienten zur Normalbevölkerung zeigen die Patienten bei Therapiebeginn (t1) in 11 von 15 Skalen statistischen signifikant schlechtere Werte als die Normalbevölkerung. Lediglich in den Skalen Rollenfunktion [rf], Übelkeit und Erbrechen [nv], Schmerzen [pa] und Diarrhoe [di] zeigen sich keine statistischen Unterschiede. (Die vier genannten Skalen sind nicht normalverteilt – dadurch kam der U-Test beim Vergleich zweier gepaarter Variablen zum Einsatz. Dies erklärt auch, warum die vier Skalen trotz Mittelwert-Unterschieden zwischen 9,4 (Schmerzen [pa]) und 28,1 (Rollenfunktion [rf]) keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen).

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	49	-29,0	<0,01	sehr groß
pf	49	-27,1	<0,01	sehr groß
rf*	49	-27,4	0,60	sehr groß
ef	49	-27,3	<0,01	sehr groß
cf*	49	-19,4	<0,01	mäßig
sf	48	-42,0	<0,01	sehr groß
fa	49	50,8	<0,01	sehr groß
nv*	49	18,2	0,60	mäßig
pa*	49	9,0	0,69	gering
dy*	49	39,5	<0,01	sehr groß
sl*	49	24,7	<0,01	sehr groß
ap*	49	44,5	<0,01	sehr groß
co*	49	11,8	0,01	mäßig
di*	49	26,0	0,86	sehr groß
fi*	48	15,0	0,01	mäßig

Tabelle 4.7. Vergleich der Ergebnisse der Patienten und der Normalbevölkerung zu Beginn der Therapie (t1).

Die Unterschiede zwischen den Patienten und der Normalbevölkerung und deren Beurteilung nach Osoba finden sich in Tabelle 4.7.

Nach Osoba sind fast alle statistisch signifikanten Unterschiede als klinisch sehr große Unterschiede zu bewerten, einzig kognitive Funktion [cf], Verstopfung [co] und finanzielle Schwierigkeiten [fi] zeigen klinisch mäßig schlechtere Werte der Patienten.

4.4.2. Ende der stationären Phase

Auch bei t6 zeigen die Patienten in allen Skalen numerisch schlechtere Werte als die Normalbevölkerung, in den meisten Skalen (12 von 15) sind diese Unterschiede statistisch signifikant (Abbildung 4.21 und Tabelle 4.8).

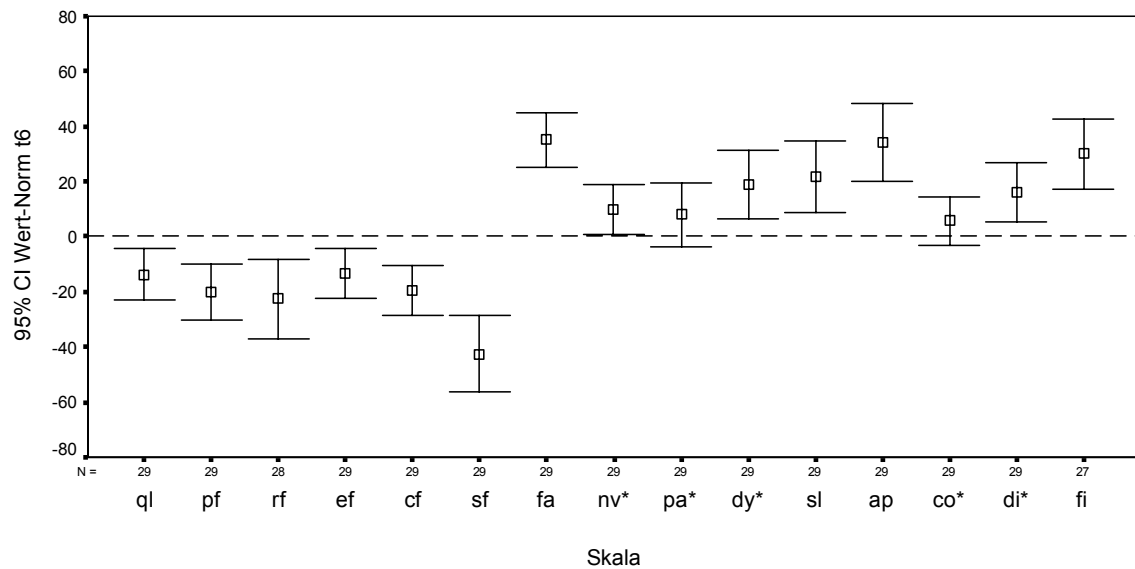


Abbildung 4.21. Die Differenz in den 15 Lebensqualitätsskalen zur Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t6.

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	29	-13,6	<0,01	mäßig
pf	29	-20,1	<0,01	sehr groß
rf	28	-22,5	<0,01	sehr groß
ef	29	-13,2	<0,01	mäßig
cf	29	-19,3	<0,01	mäßig
sf	29	-42,5	<0,01	sehr groß
fa	29	35,2	<0,01	sehr groß
nv*	29	9,9	0,04	gering
pa*	29	8,1	0,53	gering
dy*	29	18,9	0,82	mäßig
sl	29	21,8	<0,01	sehr groß
ap	29	34,4	<0,01	sehr groß
co*	29	5,7	<0,01	gering
di*	29	16,0	0,25	mäßig
fi*	27	30,2	<0,01	sehr groß

Tabelle 4.8. Vergleich der Ergebnisse der Patienten und der Normalbevölkerung am Ende der stationären Phase (t6).

Nicht signifikant unterschiedlich sind die drei nicht normalverteilten Skalen Schmerzen [pa], Dyspnoe [dy] und Diarrhoe [di].

Bei den anderen 12 Skalen zeigt die soziale Funktion [sf] (42,5) die größte Differenz zur Normalbevölkerung, gefolgt von Fatigue [fa] (35,2), Appetitverlust [ap] (34,4) und finanzielle Schwierigkeiten [fi] (30,2). Alle genannten Unterschiede sind nach Osoba klinisch sehr groß.

Der allgemeine Gesundheitsstatus [ql] zeigt nur noch einen mäßigen klinischen Unterschied zur Normalbevölkerung, die Symptome Übelkeit und Erbrechen [nv] und Verstopfung [co] zeigen nur noch gering schlechtere Werte.

4.4.3. Sechs Monate nach dem Ende der stationären Phase

Ein halbes Jahr nach Abschluss der stationären Therapie zeigt der allgemeine Gesundheitsstatus [ql] der Patienten nur noch ein gering schlechterer Wert als bei der Normalbevölkerung (Differenz 0,5 Punkte), die Patienten unterscheiden sich in dieser Skala auch klinisch nicht mehr von der Normalbevölkerung. Auch bei den Skalen physische Funktion [pf], Rollenfunktion [rf], Schmerzen [pa], Dyspnoe [dy], Schlaflosigkeit [sl] und Diarrhoe [di] zeigten sich inzwischen keine statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Skala Verstopfung [co] zeigt zwar einen statistischen ($p < 0,01$), aber keinen klinischen Unterschied (3,5) zur Normalbevölkerung (Abbildung 4.22 und Tabelle 4.9).

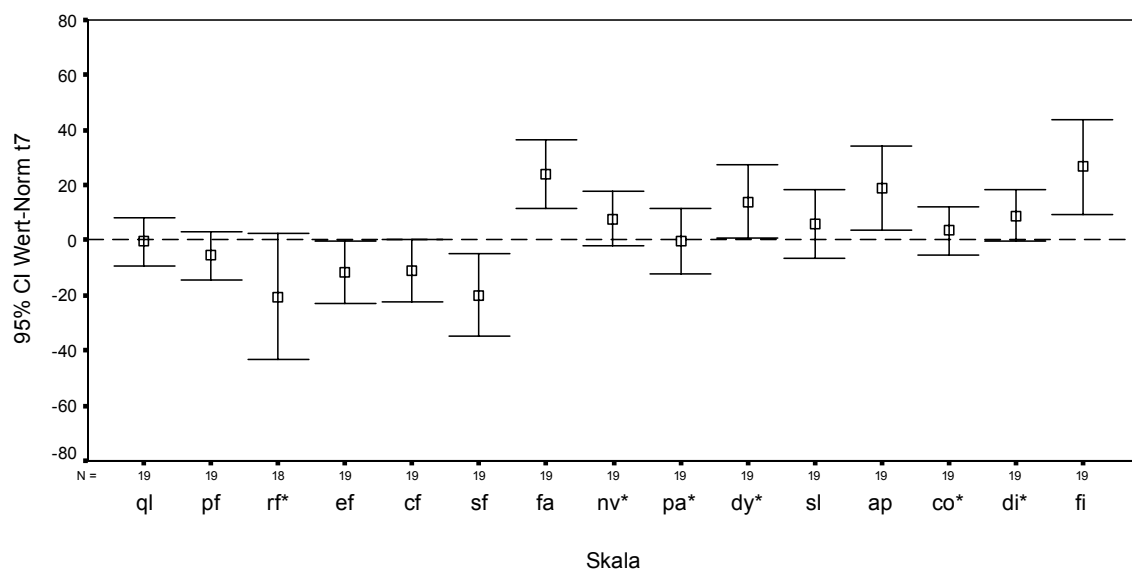


Abbildung 4.22. Die Differenz in den 15 Lebensqualitätsskalen zur Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t7.

Die sieben Skalen, die zum Zeitpunkt t7 weiterhin statistisch und klinisch signifikant schlechtere Werte als die Skalen der Normalbevölkerung zeigen, zeigen klinisch überwiegend mäßige Unterschiede. Einzig Übelkeit und Erbrechen [nv] zeigt klinisch geringere Unterschiede, während Fatigue [fa] und finanzielle

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	19	-0,5	0,90	
pf	19	-5,5	0,23	gering
rf*	18	-20,4	0,25	sehr groß
ef	19	-11,6	0,04	mäßig
cf	19	-11,0	0,04	mäßig
sf	19	-20,0	0,01	mäßig
fa	19	23,9	<0,01	sehr groß
nv*	19	7,8	0,01	gering
pa*	19	-0,2	0,07	
dy*	19	14,1	0,78	mäßig
sl	19	5,9	0,32	gering
ap	19	19,0	0,01	mäßig
co*	19	3,5	<0,01	
di*	19	8,8	0,05	gering
fi	19	26,6	<0,01	sehr groß

Table 4.9. Vergleich der Ergebnisse der Patienten und der Normalbevölkerung ein halbes Jahr nach Ende der stationären Phase (t7).

Schwierigkeiten [fi] weiterhin sehr große Unterschiede zur Normalbevölkerung zeigen.

4.4.4. Ein Jahr nach dem Ende der stationären Phase

Zum Ende des Beobachtungszeitraums und ein Jahr nach Abschluss der stationären Therapie zeigen die Patienten in folgenden 10 der 15 Skalen signifikant schlechtere Ergebnisse als die Normalbevölkerung (Abbildung 4.23 und Tabelle 4.10):

- Rollenfunktion [rf] (klinisch sehr groß)
- kognitive Funktion [cf] (klinisch sehr groß)
- soziale Funktion [sf] (klinisch sehr groß)
- Fatigue [fa] (klinisch sehr groß)
- finanzielle Schwierigkeiten [fi] (klinisch sehr groß)
- emotionale Funktion [ef] (klinisch mäßig)
- Dyspnoe [dy] (klinisch mäßig)
- Appetitverlust [ap] (klinisch gering)
- Übelkeit und Erbrechen [nv] (klinisch kein Unterschied)
- Verstopfung [co] (klinisch kein Unterschied)

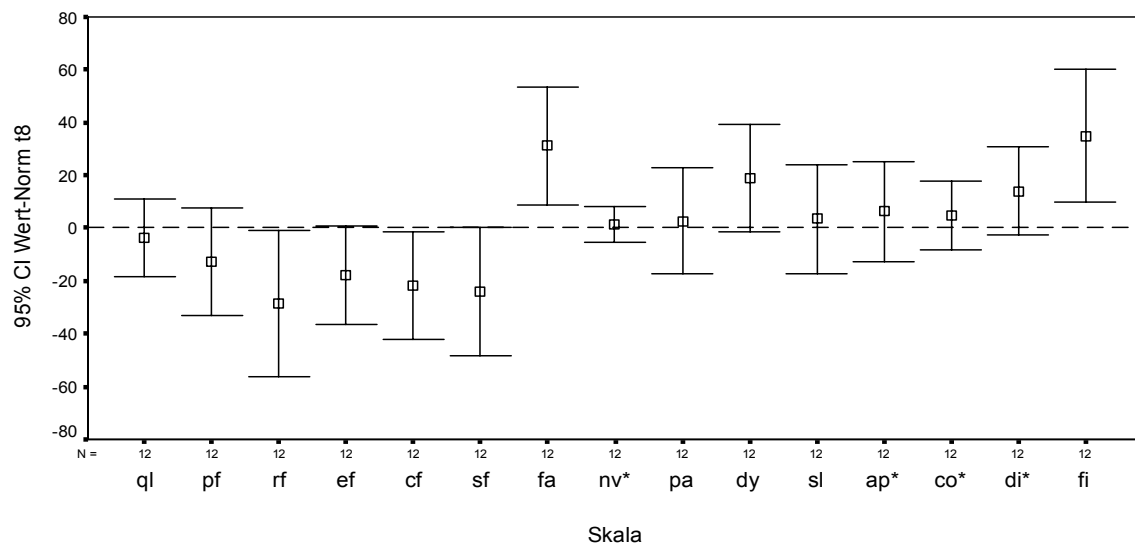


Abbildung 4.23. Die Differenz in den 15 Lebensqualitätsskalen zur Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t8.

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	12	-3,7	0,58	
pf	12	-12,7	0,20	mäßig
rf	12	-28,7	0,03	sehr groß
ef	12	-17,7	0,04	mäßig
cf	12	-21,7	0,02	sehr groß
sf	12	-24,0	0,04	sehr groß
fa	12	31,3	<0,01	sehr groß
nv*	12	1,3	<0,01	
pa	12	2,6	0,75	
dy	12	19,0	0,05	mäßig
sl	12	3,6	0,69	
ap*	12	6,3	<0,01	gering
co*	12	4,8	<0,01	
di*	12	14,1	0,16	mäßig
fi	12	35,0	<0,01	sehr groß

Tabelle 4.10. Vergleich der Ergebnisse der Patienten und der Normalbevölkerung ein Jahr nach Ende der stationären Phase (t8).

Die Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus [ql], physische Funktion [pf], Schmerzen [pa], Schlaflosigkeit [sl] und Diarrhoe [di] unterscheiden sich hingegen ein Jahr nach Ende der stationären Therapie nicht mehr von der Normalbevölkerung.

4.5. Subgruppenanalyse

4.5.1. Patientencharakteristika

4.5.1.1. Alter

Lebensqualitätsdaten werden auch bei der Normalbevölkerung von Alter und Geschlecht der Probanden beeinflusst. Um diesen Einflüssen in der Subgruppenanalyse begegnen zu können, wurden die Ergebnisse der Patienten zuerst um die Werte der alters- und geschlechtsidentischen Normalbevölkerung korrigiert.

In Tabelle 4.11 sind alle statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Altersgruppen (<60 vs. 60+) aufgeführt. Hierbei wurde für jeden Erhebungszeitpunkt und jede Skala jeweils die Gruppe aufgeführt, deren Ergebnis statistisch signifikant besser war als das der anderen. „Besser“ bedeutet dabei beim allgemeinen Gesundheitsstatus und bei den Funktionsskalen ein höherer Wert, während „besser“ bei den Symptomskalen einem niedrigeren Wert entspricht.

	ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi	n	n	
t1			19												18	t1	24	25
t2			35										1,8		15	t2	18	22
t3		18											0,1			t3	16	12
t4							23									t4	15	12
t5			38			35										t5	12	19
t6	21				20	36		16			35		9,5			t6	12	17
t7			17	23	23								14			t7	7	12
t8	30		54	39	53	48		40			18	15		54	t8	4	8	

60+
<60

Tabelle 4.11. Statistischer Vergleich zwischen der jüngeren (<60) und älteren (60+) Patientengruppe. Dargestellt sind statistisch signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen. Nicht signifikante Unterschiede wurden der Übersicht halber nicht abgebildet. Bei schwarz hinterlegten Erhebungszeitpunkten erzielte die ältere Gruppe bessere Ergebnisse, bei grau hinterlegten Zeitpunkten erzielte die jüngere Gruppe ein signifikant besseres Ergebnis. Die Zahl der untersuchten Patienten in der jeweiligen Gruppe und zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ist in den letzten beiden Spalten dargestellt.

Außer bei den Skalen Dyspnoe [dy] und Diarrhoe [di] zeigt sich in allen Skalen bei mindestens einem Erhebungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen.

Bei den meisten signifikanten Unterschieden (27 von 29) zeigt die ältere Patientengruppe (60+) bessere Werte als die jüngere (<60). Lediglich bei der physischen Funktion [pf] zum Zeitpunkt t3 und der Fatigue [fa] bei t4 zeigen jüngere Patienten signifikant bessere Werte.

Im zeitlichen Verlauf nimmt die Anzahl der Lebensqualitätsskalen zu, in denen die ältere Gruppe signifikant bessere Werte als die jüngere erzielt. Findet man bei

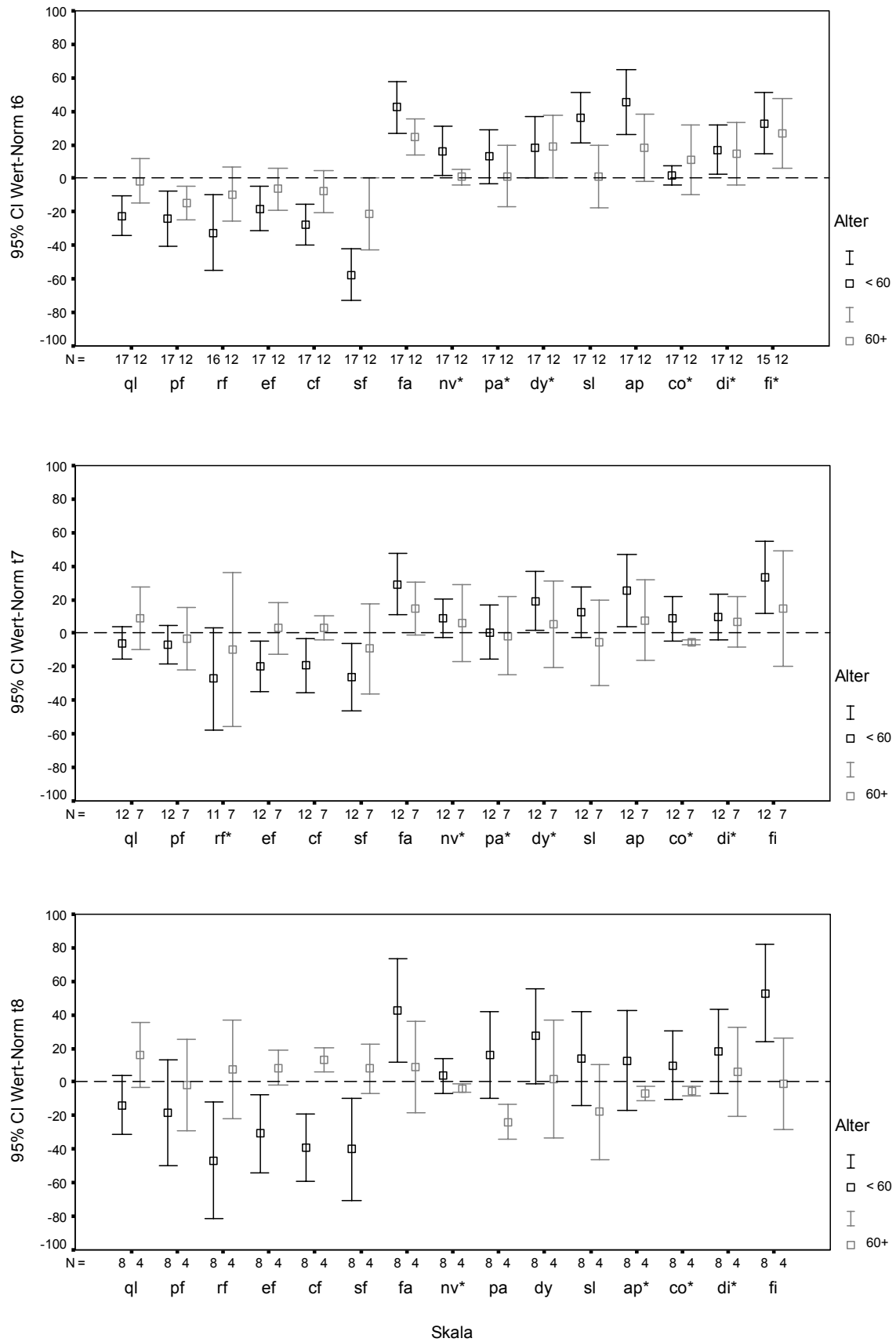


Abbildung 4.24a-c.

Vergleich der beiden Altersgruppen (<60 vs. 60+) zum Zeitpunkt t6 (a), t7 (b) und t8 (c).

t1 lediglich zwei Skalen (Rollenfunktion [rf] und finanzielle Schwierigkeiten [fi]), in denen die älteren Patienten signifikant bessere Ergebnisse als die jüngeren erzielen, so sind es bei t6 bereits sechs (Abbildung 4.24a), bei t7 vier (Abbildung 4.24b) und bei t8 gar neun (Abbildung 4.24c) der 15 Subskalen.

In Abbildung 4.24c fällt auf, dass sich die älteren Patienten ein Jahr nach Abschluss der stationären Phase (t8) in den meisten Skalen entweder nicht mehr von der Normalbevölkerung (gestrichelte Referenzlinie bei 0) unterscheiden oder sogar bessere Werte als die Normalbevölkerung zeigen.

Vier ältere Patienten haben den Zeitpunkt t8 erreicht und zeigen lediglich in den vier Skalen physische Funktion [pf], Fatigue [fa], Dyspnoe [dy] und Diarrhoe [di] schlechtere Werte als die Normalbevölkerung (Tabelle 4.12). In keiner dieser vier Skalen ist der Unterschied zwischen den älteren Patienten und der Normalbevölkerung statistisch signifikant.

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	4	16,2	0,10	mäßig
pf	4	-1,8	0,89	
rf	4	7,3	0,59	gering
ef	4	8,4	0,07	gering
cf	4	13,4	<0,01	mäßig
sf	4	8,2	0,10	gering
fa	4	8,8	0,41	gering
nv*	4	-3,6	0,01	
pa	4	-23,8	<0,01	sehr groß
dy	4	2,1	0,84	
sl	4	-17,8	0,11	mäßig
ap*	4	-6,8	0,01	gering
co*	4	-5,5	0,01	gering
di*	4	5,8	0,24	gering
fi	4	-1,0	0,91	

Tabelle 4.12. Statistischer Vergleich zwischen der älteren Patientengruppe (60+) und der Normalbevölkerung sowie klinische Interpretation der Differenz.

In allen anderen 11 Skalen zeigen die älteren Patienten bessere Werte als die Normalbevölkerung. Bei der kognitiven Funktion [cf] (Differenz 13,4; mäßiger klinischer Unterschied), Übelkeit und Erbrechen [nv] (-3,6; klinisch kein Unterschied), Schmerzen [pa] (-23,8; klinisch sehr großer Unterschied), Appetitverlust [ap] (-6,8; klinisch gering) und Verstopfung [co] (-5,5; klinisch gering) zeigen die Patienten statistisch signifikant bessere Werte als die Normalbevölkerung.

Bei den jüngeren Patienten (<60), von denen immerhin acht Patienten den Fragebogen bei t8 ausfüllen konnten, zeigen sich im Vergleich zur Norm in allen Skalen schlechtere Werte (Tabelle 4.13). In den sieben Skalen Rollenfunktion [rf], emotionale [ef], kognitive [cf] und soziale Funktion [sf] und Fatigue [fa], Dyspnoe [dy] und finanzielle Schwierigkeiten [fi] zeigen sich sogar statistisch signifikant schlechtere Werte als bei der Normalbevölkerung. Die Unterschiede in den genannten Skalen sind klinisch sehr groß.

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	8	-13,7	0,11	mäßig
pf	8	-18,2	0,20	mäßig
rf	8	-46,8	<0,01	sehr groß
ef	8	-30,8	<0,01	sehr groß
cf	8	-39,3	<0,01	sehr groß
sf	8	-40,1	<0,01	sehr groß
fa	8	42,5	<0,01	sehr groß
nv*	8	3,7	0,08	
pa	8	15,9	0,15	mäßig
dy	8	27,5	0,05	sehr groß
sl	8	14,3	0,25	mäßig
ap*	8	12,9	0,08	mäßig
co*	8	9,9	0,15	gering
di*	8	18,2	0,39	mäßig
fi	8	52,9	<0,01	sehr groß

Tabelle 4.13. Statistischer Vergleich zwischen der jüngeren Patientengruppe (<60) und der Normalbevölkerung sowie klinische Interpretation der Differenz.

4.5.1.2. Geschlecht

Im Gegensatz zum Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen, zeigen sich bei den Geschlechtern sehr wenige signifikante Unterschiede in den Skalen (Tabelle 4.14). Frauen zeigen teilweise in den Skalen physische Funktion [pf] Übelkeit und Erbrechen [nv] und bei Diarrhoe [di] bessere Werte, die Männer geben bei t7 weniger finanzielle Schwierigkeiten [fi] an.

	ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi	n	n
t1																24	25
t2														16		20	20
t3																15	12
t4																15	13
t5								6,2						14		14	18
t6		20														13	16
t7								0,8							-35	9	10
t8								0,5								7	5

weiblich
männlich

Tabelle 4.14. Statistischer Vergleich zwischen Frauen und Männern.

4.5.2. Medizinische Charakteristika

4.5.2.1. Erkrankung

Von den 49 untersuchten Patienten hatte lediglich einer ein behandlungsbedürftiges MDS. Daher werden in folgender Tabelle 4.15 lediglich Patienten mit einer de novo AML denjenigen mit einer sekundären AML gegenüber gestellt.

Beim Vergleich zeigen sich wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen (Schmerzen [pa] bei t2, Schlaflosigkeit [sl] bei t3 und Appetitverlust [ap] bei t2 und t3). Patienten mit einer de novo AML zeigen in den genannten Skalen jeweils signifikant bessere Werte.

	ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi	n	n
t1																37	11
t2									28						31	34	6
t3											43	40				24	3
t4																24	4
t5																26	6
t6																23	6
t7																16	3
t8																12	0

AML
sAML

Tabelle 4.15. Statistischer Vergleich zwischen Patienten mit de novo AML (AML) und sekundärer AML (sAML).

4.5.2.2. Karyotyp

Lediglich bei drei der 49 Patienten zeigte die AML bzw. das MDS einen günstigen Karyotyp. Aus diesem Grund wurde im nachfolgenden Vergleich Patienten mit einem günstigen und intermediären Karyotyp zusammengefasst und den Patienten mit einem ungünstigen Karyotyp gegenüber gestellt (Tabelle 4.16).

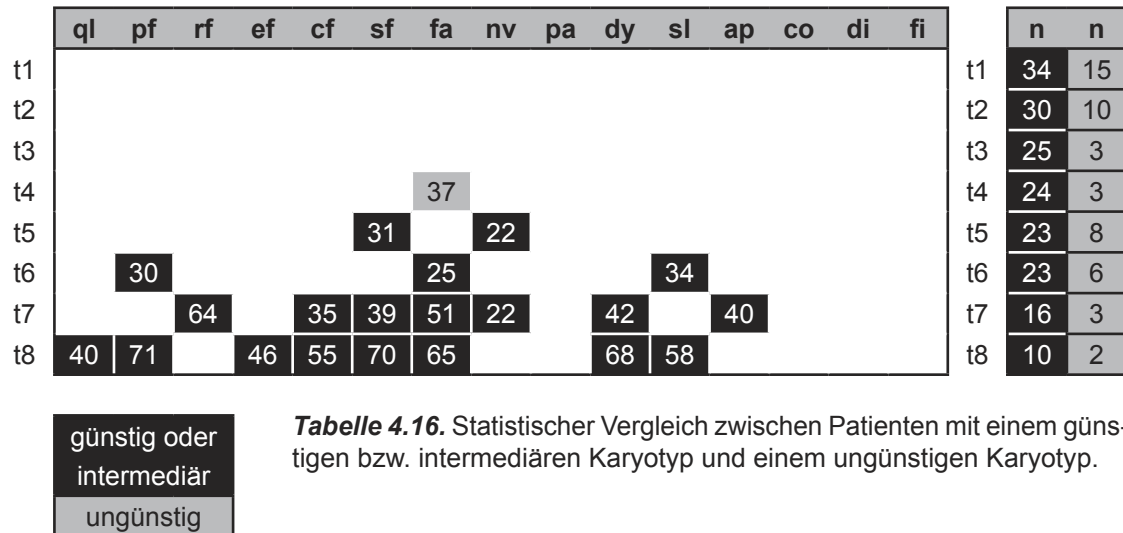


Tabelle 4.16. Statistischer Vergleich zwischen Patienten mit einem günstigen bzw. intermediären Karyotyp und einem ungünstigen Karyotyp.

Aus Tabelle 4.16 ist ersichtlich, dass nur wenige Patienten (n=6) mit ungünstigem Karyotyp das Ende der stationären Therapie (t6) erreichten und bei t7 konnten nur noch drei, bei t8 lediglich zwei Patienten evaluiert werden. Insgesamt wurden sechs der 15 Patienten mit ungünstigem Karyotyp allogene transplantiert. Die zwei Patienten mit ungünstigem Karyotyp bei t8 wurden beide allogene transplantiert.

Aufgrund der wenigen Patienten mit ungünstigem Karyotyp bei t3 (n=3), t4 (3), t7 (3) und t8 (2) ist bei diesen Erhebungszeitpunkten ein statistischer Vergleich nicht aussagekräftig. Bei t1 und t2 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, bei t5 und t6 zeigen die Patienten mit günstigem und intermediärem Karyotyp vereinzelt signifikant bessere Ergebnisse.

4.5.2.3. Initiale Laktat-Dehydrogenase

Patienten mit niedriger und hoher initialer LDH, einem Marker für die Proliferationsaktivität der AML und des MDS, unterscheiden sich nur vereinzelt signifikant voneinander (Tabelle 4.17). Patienten mit niedriger LDH (<700 U/l) zeigen bei t1 signifikant weniger Schlaflosigkeit [sl], bei t7 und t8 signifikant mehr Übelkeit und Erbrechen [nv] bei t3, t4 und t7 signifikant mehr Dyspnoe [dy] und bei t8 signifikant mehr Appetitverlust [ap].

	ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi	n	n
t1											27					40	9
t2																33	7
t3										20						21	7
t4										35						20	7
t5																25	6
t6																23	6
t7								15		33				19		15	4
t8								7,6								9	3

<700
700+

Tabelle 4.17. Statistischer Vergleich zwischen Patienten mit niedriger (<700 U/l) und hoher (700+ U/l) initialer Laktatdehydrogenase.

4.5.3. Therapie

4.5.3.1. Induktionstherapie

Die AMLCG99-Studie überprüft unter anderem, ob durch eine Intensivierung der Induktionstherapie mit der Gabe von HAM-HAM anstatt der Induktionssequenz TAD-HAM eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens erreicht werden kann.

Vergleicht man die Lebensqualität der Patienten mit intensiverer Induktionstherapie (HAM als erste Induktionschemotherapie) mit der Lebensqualität der Patienten mit weniger intensiver Induktion (TAD als erste Induktionschemotherapie), so zeigen sich nur bei der Skala Diarrhoe [di] bei t1 und bei der Skala soziale Funktion [sf] bei t6 signifikant bessere Werte der TAD-Gruppe (Tabelle 4.18).

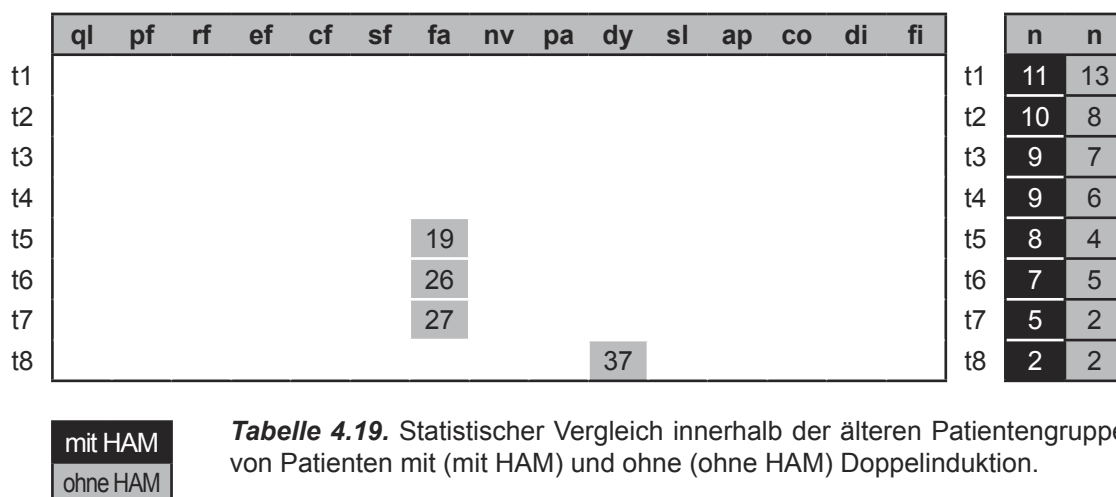
	ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi	n	n
t1														22		22	23
t2																20	16
t3																14	13
t4																14	12
t5																14	13
t6						29										14	12
t7																9	8
t8																4	6

HAM
TAD

Tabelle 4.18. Statistischer Vergleich zwischen den initialen Induktionschemotherapien TAD und HAM.

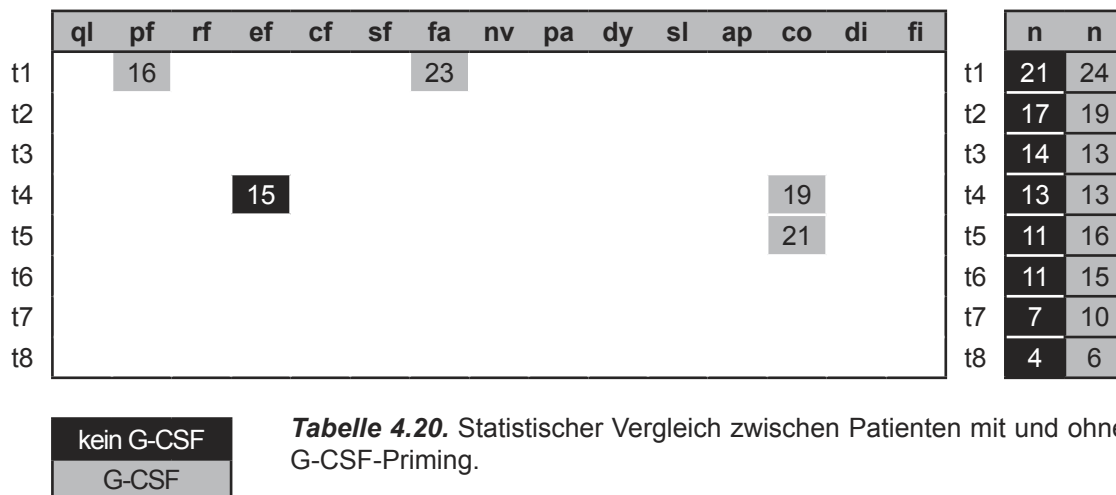
4.5.3.2. Doppelinduktion bei älteren Patienten (60+)

Ältere Patienten (60+) erhalten bei weniger als 5% Blasten im Knochenmark am Tag 16 keine zweite Induktionstherapie. Tabelle 4.19 zeigt signifikante Unterschiede innerhalb der älteren Patientengruppe zwischen Patienten mit (HAM) und ohne (kein HAM) zweiter Induktionstherapie. Zwischen t1 und t4 zeigen sich keinerlei Unterschiede bezüglich der Lebensqualität, bei t7 und t8 sind die Patientenzahlen mit 2 bzw. 5 Patienten pro Gruppe sehr gering. Ansonsten zeigen bei t5 und t6 ältere Patienten mit einer zweiten Induktionschemotherapie (HAM) weniger Fatigue [fa] als Patienten ohne Doppelinduktion.



4.5.3.3. G-CSF

24 von 45 Patienten wurden für ein Priming mit G-CSF randomisiert. Der statistische Vergleich erbrachte die in Tabelle 4.20 zusammengefassten signifikanten Unterschiede.



4.5.3.4. Autologe Transplantation

Zwar wurden zehn Patienten für eine autologe Transplantation randomisiert, letztendlich aber nur drei Patienten tatsächlich autolog transplantiert. Aufgrund der geringen Zahl autolog transplantierten Patientenzahl ist ein direkter Vergleich mit den anderen Postremissionstherapien (zyklische Chemotherapie und allogene Transplantation) nicht sinnvoll.

4.5.3.5. Allogene Transplantation

Insgesamt zehn der 49 Patienten wurden zwischen den Erhebungszeitpunkten t5 und t6 allogenen transplantiert. Eine allogene Transplantation wird laut Studienprotokoll jedem Patienten mit histokompatiblen Familienspender in erster Komplettremission angeboten. Acht der zehn Patienten wurden im Anschluss an die Induktionstherapie allogenen transplantiert, zwei Patienten erst nach der Konsolidierungstherapie.

Tabelle 4.21 zeigt die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen allogenen transplantierten (allo KMT) und nicht allogenen transplantierten (keine allo KMT) Patienten. Signifikante Unterschiede treten vor allem ab t5 (Beginn der Transplantation) auf und zeigen immer schlechtere Werte der allogenen transplantierten gegenüber den nicht allogenen transplantierten Patienten.

	ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi	n	n
t1																39	10
t2														25		30	10
t3														37		26	2
t4																25	2
t5		30					23	25								21	10
t6	24	34				33	26	16		43	32					20	9
t7	18						27	7,7				29	6,3	8,8		12	7
t8			57	35			51			51	23					8	4

keine allo KMT
allo KMT

Tabelle 4.21. Statistischer Vergleich zwischen Patienten mit (allo KMT) und ohne (keine allo KMT) allogener Transplantation.

Zu Beginn der allogenen Transplantation (t5) unterscheiden sich beide Patientengruppen in drei Skalen (physische Funktion [pf], Fatigue [fa] und Übelkeit und Erbrechen [nv]). Die genannten signifikanten Unterschiede können klinisch als sehr groß gewertet werden (Abbildung 4.25).

Der Erhebungszeitpunkt t6 zeigt bei allogenen transplantierten Patienten das Ende des Transplantationsaufenthaltes an (n=9), bei nicht transplantierten Patienten das Ende des stationären Aufenthaltes anlässlich der ersten Erhaltungchemotherapie (n=18) bzw. das Ende des stationären Aufenthaltes im Rahmen der autologen Transplantation (n=3).

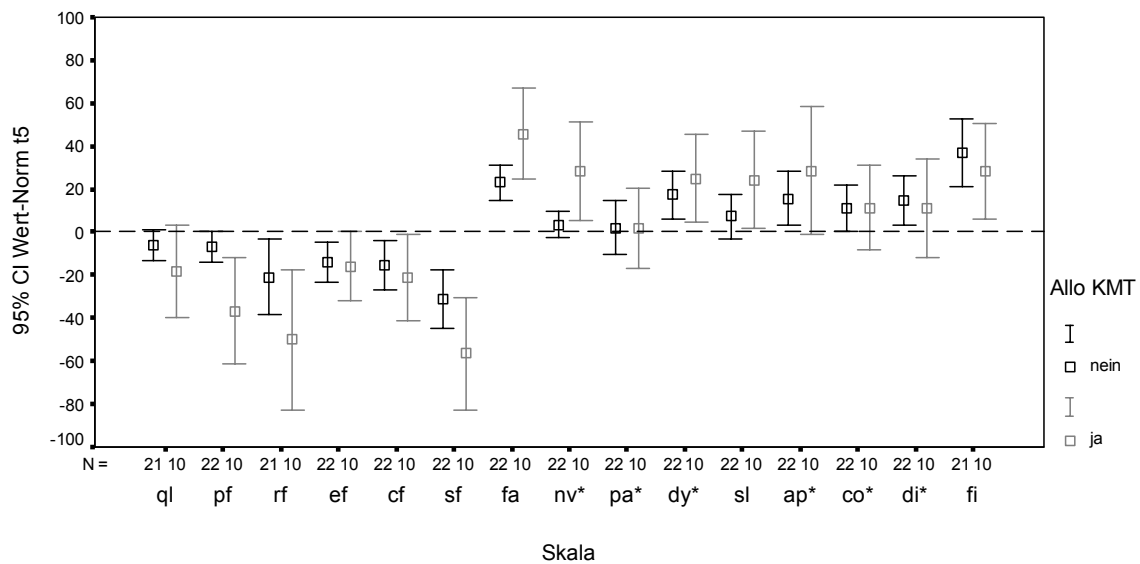


Abbildung 4.25. Differenz der Patienten mit und ohne allogener Transplantation zur Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t5 (Beginn der allogenen Transplantation).

Bei t6 zeigen sich klinisch signifikante Unterschiede in den Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus [ql], physische Funktion [pf], soziale Funktion [sf], Übelkeit und Erbrechen [nv], Schlaflosigkeit [sl] und Appetitverlust [ap] (Abbildung 4.26). Alle genannten statistisch signifikanten Unterschiede können nach Osoba als klinisch sehr groß gewertet werden.

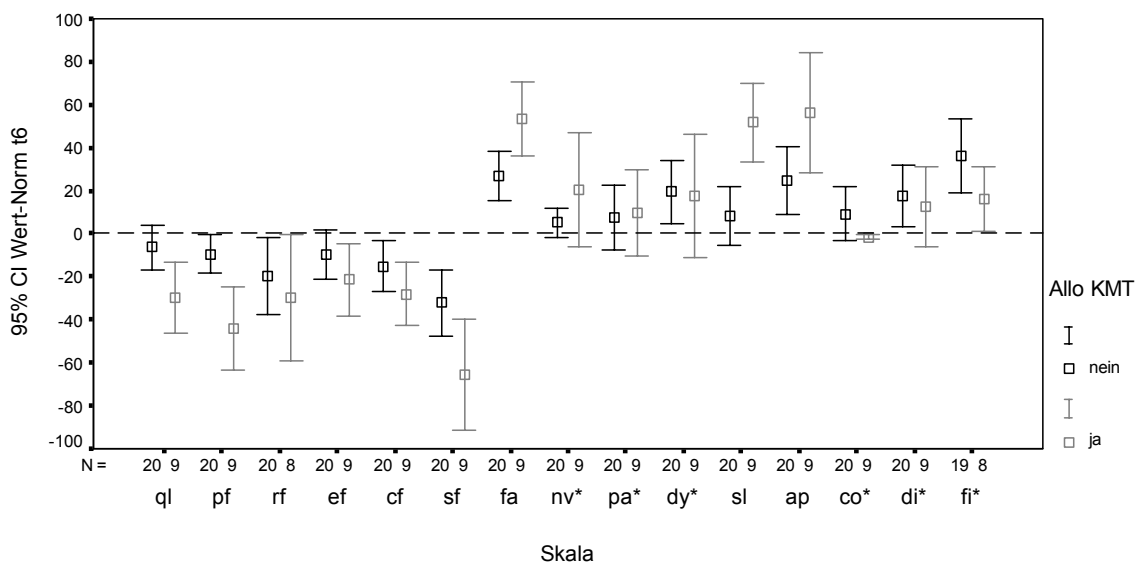


Abbildung 4.26. Differenz der Patienten mit und ohne allogener Transplantation zur Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t6 (Ende des stationären Aufenthaltes bei der allogenen Transplantation).

Ein halbes Jahr nach Ende der stationären Therapie (t7) zeigen allogene transplantierte Patienten weiterhin signifikant schlechtere Werte in den Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus [ql] (mäßiger Unterschied nach Osoba) und bei den

Symptomskalen Fatigue [fa] und Appetitverlust [ap] (jeweils klinisch sehr großer Unterschied) und bei Übelkeit und Erbrechen [nv], Verstopfung [co] und Diarrhoe [di] (jeweils geringer klinischer Unterschied) (Abbildung 4.27).

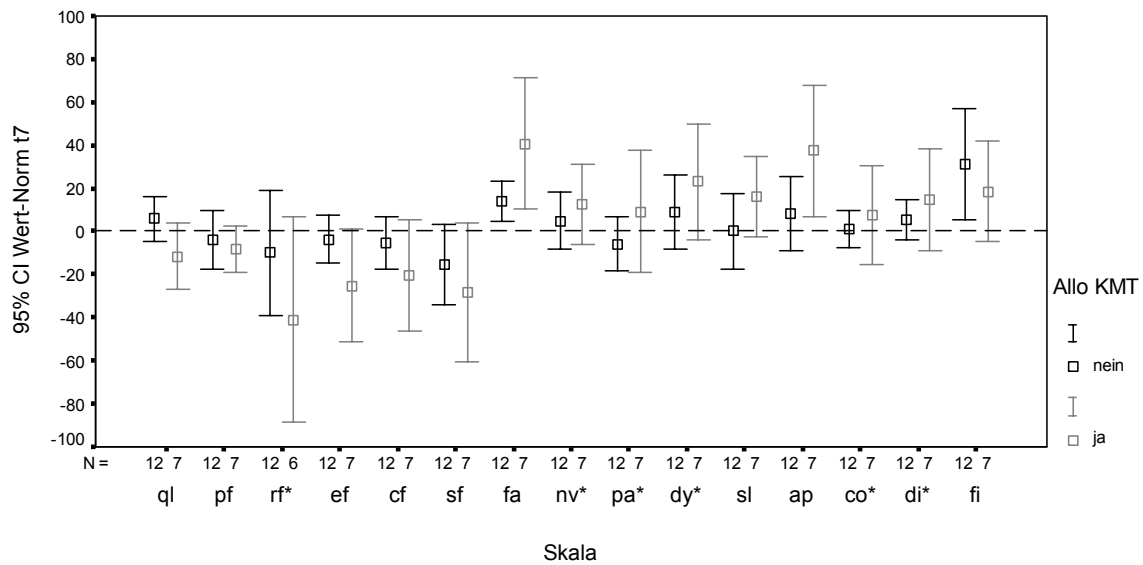


Abbildung 4.27. Differenz der Patienten mit und ohne allogener Transplantation zur Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t7.

Ein Jahr nach Abschluss der stationären Therapie (t8) zeigen noch fünf der 15 Skalen signifikant schlechtere Werte bei allogenen Transplantierten gegenüber nicht allogenen Transplantierten, allerdings liegen zu diesem Zeitpunkt lediglich Ergebnisse von vier Transplantierten und acht nicht Transplantierten vor (Abbildung 4.28). Signifikant schlechtere Werte können dabei klinisch immer als sehr groß beurteilt werden und ergeben sich bei Rollen- [rf] und emotionaler Funktion [ef], Fatigue [fa], Schlaflosigkeit [sl] und Appetitverlust [ap].

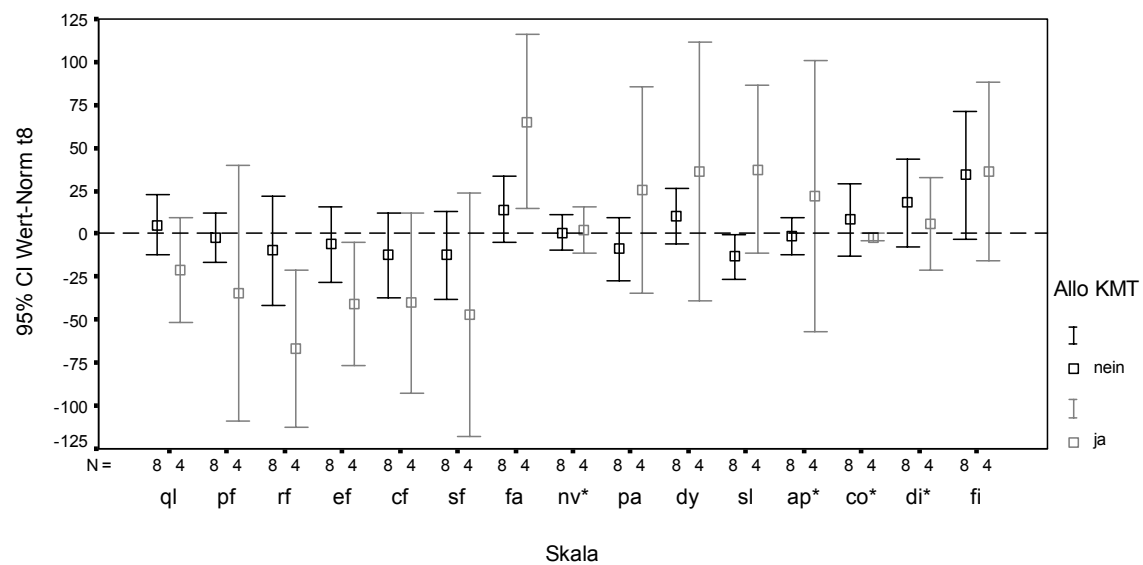


Abbildung 4.28. Differenz der Patienten mit und ohne allogener Transplantation zur Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t8.

In Abbildung 4.28 zeigt sich, dass sich nicht allogene transplantierte Patienten bei t8 nur noch in wenigen Skalen signifikant von der Normalbevölkerung unterscheiden, ähnlich der älteren Patientengruppe (60+), die ja allesamt in die Gruppe der nicht allogenen Transplantierten mit eingehen.

Bei der Auswertung der acht nicht allogene transplantierten Patienten zum Zeitpunkt t8 (Tabelle 4.22) zeigen vier Skalen (allgemeiner Gesundheitsstatus [ql], Schmerzen [pa], Schlaflosigkeit [sl] und Appetitverlust [ap]) numerisch bessere Werte als die Skalen der Normalbevölkerung, die beiden letztgenannten sogar statistisch signifikant. Bei Übelkeit und Erbrechen [nv] unterscheiden sich die Patienten von der Normalbevölkerung zwar statistisch, aber nicht klinisch signifikant. Einzig die Skala finanzielle Schwierigkeiten [fi] zeigt bei den nicht allogenen transplantierten Patienten einen statistisch signifikant schlechteren Wert als bei der Normalbevölkerung. Der Unterschied ist nach Osoba klinisch sehr groß.

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	8	5,1	0,50	gering
pf	8	-2,0	0,80	
rf	8	-9,8	0,48	gering
ef	8	-6,0	0,54	gering
cf	8	-12,5	0,21	mäßig
sf	8	-12,5	0,25	mäßig
fa	8	14,2	0,11	mäßig
nv*	8	0,8	0,01	
pa	8	-9,0	0,25	gering
dy	8	10,2	0,13	mäßig
sl	8	-13,4	0,05	mäßig
ap*	8	-1,4	0,01	
co*	8	8,2	0,08	gering
di*	8	18,2	0,39	mäßig
fi	8	34,1	0,04	sehr groß

Tabelle 4.22. Statistischer Vergleich zwischen nicht allogenen transplantierten Patienten und der Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t8.

Allogene transplantierte Patienten (n=4) zeigen hingegen bei t8 in allen Skalen außer der Skala Verstopfung [co] schlechtere Werte als die Normalbevölkerung (Tabelle 4.23). Die Differenzen sind in den meisten Skalen größer als 20 Punkte (nach Osoba klinisch sehr groß), aber nur in den Skalen Rollen- [rf] und emotionale Funktion [ef] und bei Fatigue [fa] statistisch signifikant.

Unterteilt man die Gruppe der nicht allogenen transplantierten Patienten in eine jüngere (<60) und in einer ältere (60+) Gruppe und vergleicht die durchschnitt-

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	4	-21,4	0,10	sehr groß
pf	4	-34,3	0,21	sehr groß
rf	4	-66,5	<0,01	sehr groß
ef	4	-41,2	<0,01	sehr groß
cf	4	-40,1	0,06	sehr groß
sf	4	-47,0	0,09	sehr groß
fa	4	65,3	<0,01	sehr groß
nv*	4	2,3	0,24	
pa	4	25,8	0,19	sehr groß
dy	4	36,5	0,20	sehr groß
sl	4	37,6	0,07	sehr groß
ap*	4	21,8	0,24	sehr groß
co*	4	-2,0	0,05	
di*	4	6,0	0,24	gering
fi	4	36,6	0,06	sehr groß

Tabelle 4.23. Statistischer Vergleich zwischen allogenen transplantierten Patienten und der Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t8.

Skala	n	Mittelwert der Differenz	p	Klinische Interpretation der Differenz
ql	4	-5,9	0,64	gering
pf	4	-2,1	0,84	
rf	4	-27,0	0,30	sehr groß
ef	4	-20,3	0,25	sehr groß
cf	4	-38,4	<0,01	sehr groß
sf	4	-33,3	0,08	sehr groß
fa	4	19,7	0,23	mäßig
nv*	4	5,2	0,24	gering
pa	4	5,9	0,66	gering
dy	4	18,4	0,07	mäßig
sl	4	-9,0	0,33	gering
ap*	4	3,9	0,24	
co*	4	21,8	1,00	sehr groß
di*	4	30,5	1,00	sehr groß
fi	4	69,2	<0,01	sehr groß

Tabelle 4.24. Statistischer Vergleich zwischen nicht allogenen transplantierten Patienten aus der jüngeren Patientengruppe und der Normalbevölkerung zum Zeitpunkt t8.

lichen Skalenwerte der jüngeren Gruppe mit der Normalbevölkerung, so zeigen die Patienten in allen Skalen außer der Schlaflosigkeit [sl] numerisch schlechtere Werte als die Normalbevölkerung (Tabelle 4.24). Der allgemeine Gesundheitsstatus [ql] und die physische Funktion [pf] unterscheiden sich nur kaum von der Normalbevölkerung, die restlichen vier Funktionsskalen zeigen jedoch klinisch sehr große Unterschiede zur Normalbevölkerung. Zudem zeigen die Skalen Verstopfung [co], Diarrhoe [di] und finanzielle Schwierigkeiten [fi] sehr große Unterschiede zur Normalbevölkerung. Aufgrund der geringen Patientenzahl bei t8 (n=4) sind lediglich die Unterschiede bei kognitiver Funktion und finanziellen Schwierigkeiten [fi] statistisch signifikant.

4.6. Stationäre Aufenthaltsdauer und Dauer der Umkehrisolation

Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Behandlung akuter Leukämien und anderer maligner Erkrankungen sind lang dauernde stationäre Aufenthalte, vor allem während der Induktions- und Konsolidierungstherapie. Ein wesentlicher Bestandteil der aggressiven Therapie ist die Zerstörung des malignen Zellklons, damit sich die natürliche Hämatopoese wieder regenerieren kann. Bis zum Erreichen einer suffizienten Leukozytopoese werden Patienten umkehrisoliert. Diese Umkehrisolation behindert die Mobilität der Patienten und beschränkt soziale Kontakte auf ein Minimum.

Der Einfluss von stationärer Aufenthaltsdauer und Dauer der Umkehrisolation während Induktion, Konsolidierung und allogener Transplantation auf den allgemeinen Gesundheitsstatus, die Funktionsskalen und die Skala Fatigue wurde untersucht. Hierzu wurden zunächst relative Veränderungen der verschiedenen Lebensqualitätsskalen zwischen t1 und t2 (Induktionstherapie), t3 und t4 (Konsolidierungstherapie) und für allogenen transplantierte Patienten zwischen t5 und t6 berechnet.

Weder in der Induktions- noch in der Konsolidierungstherapie finden sich mittlere oder hohe Korrelationen zwischen der Umkehr- und Aufenthaltsdauer und den Veränderungen in den genannten Skalen (Tabellen 4.25).

Patienten, die allogenen transplantiert wurden, zeigen eine hohe Korrelation zwischen der Veränderung der Rollenfunktion [rf] und der Aufenthaltsdauer während der allogenen Transplantation (Tabelle 4.25).

Die graphische Darstellung des Zusammenhangs zeigt bei der Korrelation zwischen Veränderung der Rollenfunktion [rf] und der Aufenthaltsdauer während der allogenen Transplantation einen sogenannten „Ausreißer“, der 121 Tage stationär behandelt wurde und dessen Rollenfunktion [rf] sich vom Wert 100 (t5) auf den Wert 50 (t6) im Rohwert halbierte (Abbildung 4.29).

Induktion		ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa
Umkehr	r	-0,036	-0,178	-0,5	-0,047	0,042	-0,223	-0,018
	n	37	40	25	41	40	30	40
Aufenthalt	r	0,131	-0,262	-0,376	-0,059	0,065	-0,073	0,16
	n	37	40	25	41	40	30	40
Konsolidierung		ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa
Umkehr	r	0,028	0,224	0,105	-0,153	0,001	0,079	-0,046
	n	27	27	21	27	28	24	26
Aufenthalt	r	0,094	-0,009	-0,034	-0,252	0,045	0,092	0,033
	n	27	27	21	27	28	24	26
Allo KMT		ql	pf	rf	ef	cf	sf	fa
Umkehr	r	0,247	-0,246	-0,262	0,028	0,299	-0,064	-0,447
	n	9	7	5	9	8	6	8
Aufenthalt	r	-0,101	-0,07	-0,989**	-0,092	-0,205	-0,597	-0,048
	n	9	7	5	9	8	6	8

Table 4.25. Korrelation r zwischen Aufenthaltsdauer bzw. Dauer der Umkehrisolation und der Veränderung in sieben Lebensqualitätsskalen während der Induktion, Konsolidierung und der allogenen Transplantation.

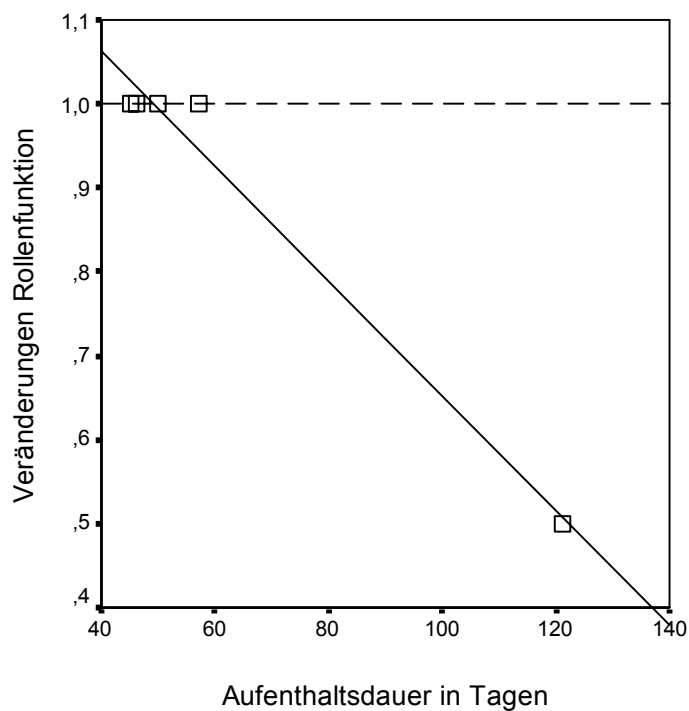


Abbildung 4.29.

Korrelation zwischen Veränderung der Rollenfunktion [rf] und Aufenthaltsdauer während der allogenen Transplantation ($r=-0,989^{**}$).

4.7. Einflussfaktoren innerhalb des QLQ-C30

Für die im Anschluss berechneten Korrelationen gilt die Tabelle 4.26 bezüglich Qualität der Korrelationen (Zöfel 1992). Lediglich mittlere und hohe Korrelationen sind in den Tabellen grau hinterlegt und finden im Text besondere Erwähnung.

0 < r < 0,2	sehr geringe Korrelation
0,2 < r < 0,5	geringe Korrelation
0,5 < r < 0,7	mittlere Korrelation
0,7 < r < 0,9	hohe Korrelation

Tabelle 4.26.
Interpretation der Korrelationsuntersuchungen.

4.7.1. Allgemeiner Gesundheitsstatus

Zwischen dem allgemeinen Gesundheitsstatus und allen Funktionsskalen bestehen hochsignifikante Korrelationen ($p < 0,01$) zwischen $0,390 \leq r \leq 0,546$ (Tabelle 4.27).

	pf	rf	ef	cf	sf
r	0,550**	0,296**	0,489**	0,377**	0,487**
n	236	237	237	237	234

Tabelle 4.27.
Korrelation zwischen dem allgemeinen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen.

Dabei überwiegen vor allem geringe Korrelationen ($0,2 < r < 0,5$). Lediglich zwischen allgemeinem Gesundheitsstatus [ql] und physischer Funktion [pf] besteht eine mittlere Korrelation mit $r = 0,550^{**}$ (Abbildung 4.30).

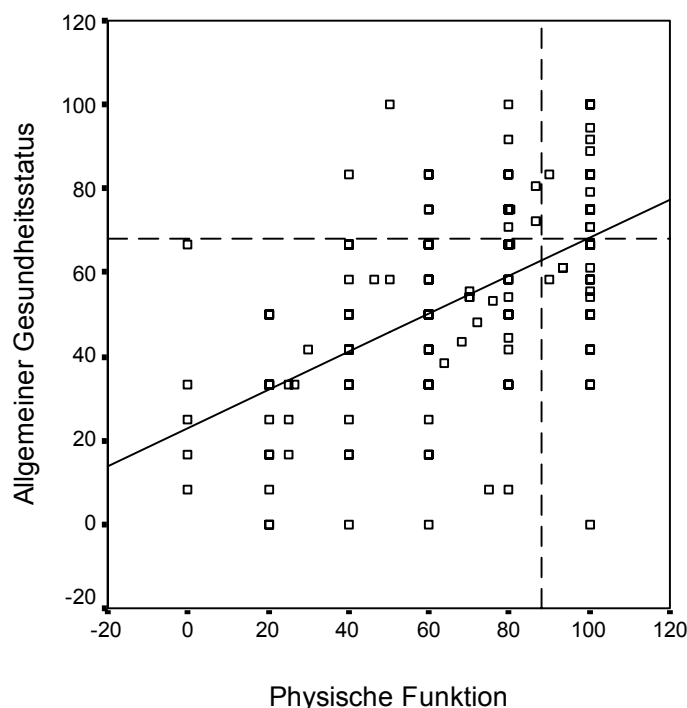


Abbildung 4.30.
Mittlere Korrelation zwischen allgemeinem Gesundheitsstatus [ql] und physischer Funktion [pf] ($r = 0,550^{**}$). Die Ergebnisse der Normalbevölkerung sind als gestrichelte Referenzlinien dargestellt.

Zwischen dem allgemeinen Gesundheitsstatus [ql] und allen Symptomskalen außer Verstopfung [co] und finanzielle Schwierigkeiten [fi] finden sich hochsignifikante Korrelationen ($p < 0,01$) zwischen $-0,672 \leq r \leq -0,254$ (Tabelle 4.28). Allerdings handelt es sich bei den meisten Korrelationen um geringe Korrelationen. Lediglich zwischen Fatigue [fa] und allgemeinem Gesundheitsstatus [ql] findet sich eine mittlere negative Korrelation mit $r = -0,672^{**}$ (Abbildung 4.31).

	fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi
r	-0,672**	-0,352**	-0,431**	-0,387**	-0,402**	-0,484**	-0,099	-0,254**	0,029
n	237	237	237	237	237	237	237	237	231

Tabelle 4.28. Korrelation zwischen allgemeinem Gesundheitsstatus und den Symptomskalen.

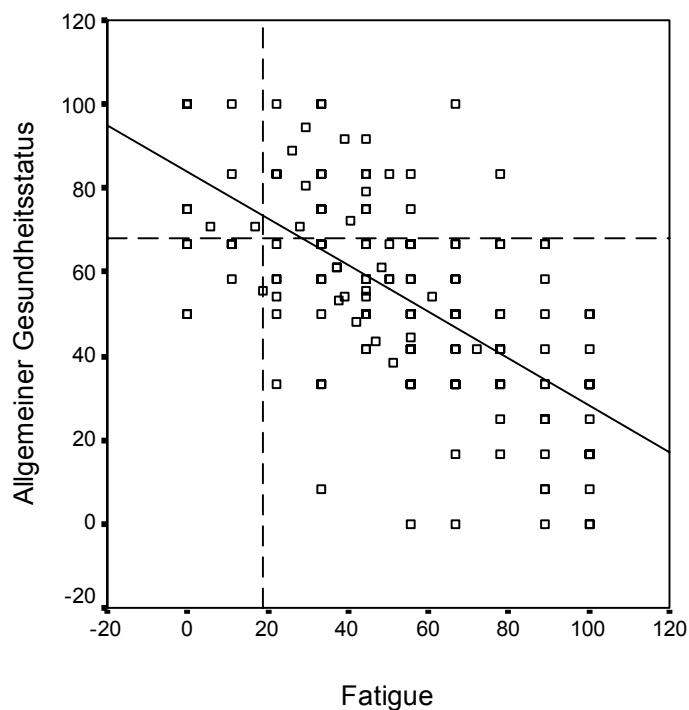


Abbildung 4.31. Mittlere Korrelation zwischen allgemeinem Gesundheitsstatus und Fatigue ($r = -0,672^{**}$).

4.7.2. Sonstige Skalen

Innerhalb der Funktionsskalen finden sich überwiegend hochsignifikante Korrelationen ($p < 0,01$) zwischen $0,165 \leq r \leq 0,561$ (Tabelle 4.29). Dabei zeigt sich jedoch nur zwischen der kognitiven [cf] und der emotionalen Funktion [ef] eine mittlere Korrelation mit $r = 0,561^{**}$ (Abbildung 4.32).

rf	r	0,452**			
	n	236			
ef	r	0,289**	0,165*		
	n	236	237		
cf	r	0,350**	0,269**	0,561**	
	n	236	237	237	
sf	r	0,303**	0,374**	0,305**	0,334**
	n	233	234	234	234
		pf	rf	ef	cf

Tabelle 4.29.
Korrelation innerhalb der Funktionsskalen.

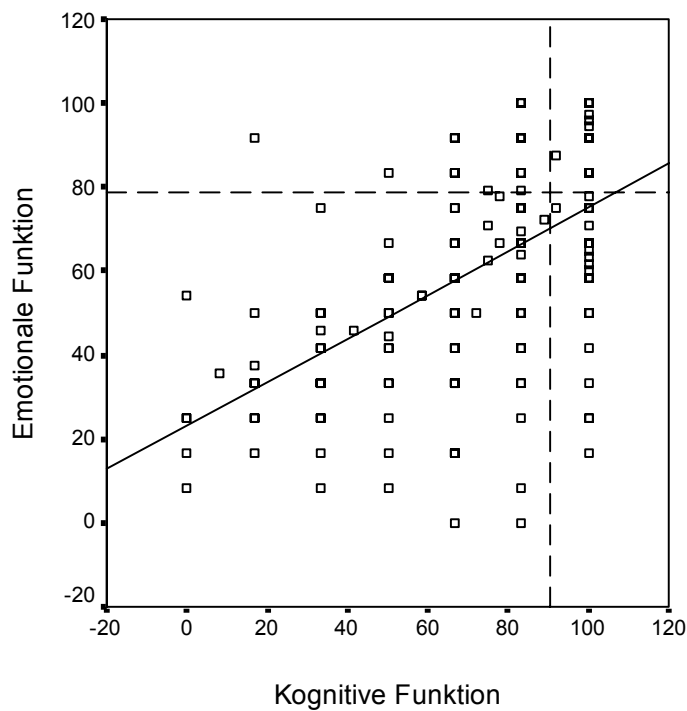


Abbildung 4.32.
Mittlere Korrelation zwischen emotionaler und kognitiver Funktion ($r = 0,561^{**}$).

Beim Vergleich zwischen den verschiedenen Symptomskalen findet sich zwischen Appetitverlust [ap] und Übelkeit und Erbrechen [nv] eine hochsignifikante mittlere Korrelation mit $r=0,551^{**}$ (Tabelle 4.30, Abbildung 4.33).

nv	r	0,349**							
	n	237							
pa	r	0,457**	0,190**						
	n	237	237						
dy	r	0,496**	0,125	0,255**					
	n	237	237	237					
sl	r	0,426**	0,328**	0,403**	0,262**				
	n	237	237	237	237				
ap	r	0,487**	0,551**	0,332**	0,279**	0,450**			
	n	237	237	237	237	237			
co	r	0,148*	0,119	0,263**	0,182**	0,218**	0,194**		
	n	237	237	237	237	237	237		
di	r	0,312**	0,241**	0,097	0,196**	0,202**	0,206**	-0,144*	
	n	237	237	237	237	237	237	237	
fi	r	-0,003	-0,067	0,059	0,101	-0,006	-0,044	0,126	-0,051
	n	231	231	231	231	231	231	231	231
		fa	nv	pa	dy	sl	ap	co	di

Tabelle 4.30. Korrelation innerhalb der Symptomskalen.

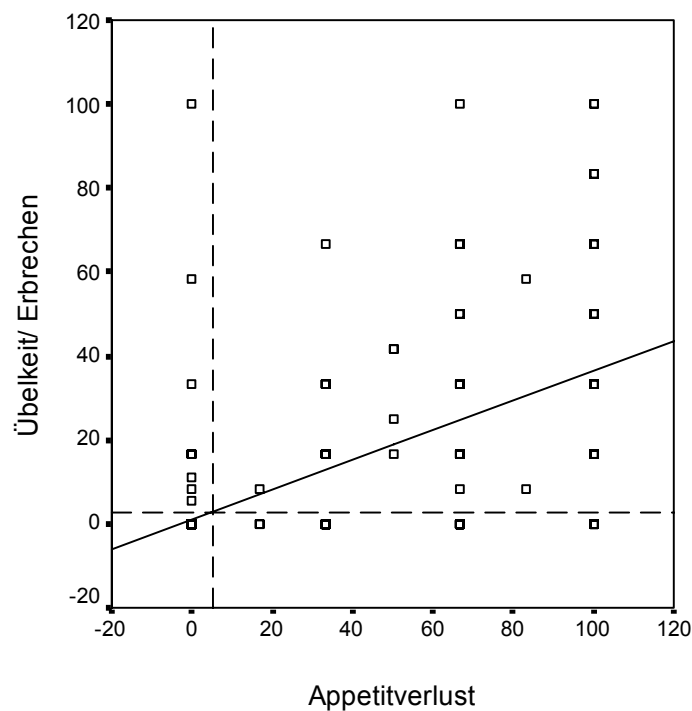


Abbildung 4.33. Mittlere Korrelation zwischen Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust ($r=0,551^{**}$).

Beim Vergleich der Ergebnisse der Funktions- und der Symptomskalen zeigen sich drei mittlere Korrelationen. Diese finden sich zwischen Fatigue [fa] und physischer Funktion [pf] ($r=-0,641^{**}$), zwischen Fatigue [fa] und kognitiver Funktion [cf] ($r=-0,511^{**}$) und zwischen Schlaflosigkeit [sl] und emotionaler Funktion [ef] ($r=-0,540^{**}$) (Tabelle 4.31, Abbildungen 4.34-36).

		fa	rv	pa	dy	sl	ap	co	di	fi
pf	r	-0,641**	-0,348**	-0,316**	-0,323**	-0,295**	-0,416**	-0,064	-0,175**	0,040
	n	236	236	236	236	236	236	236	236	230
rf	r	-0,306**	-0,105	-0,210**	-0,177**	-0,110	-0,138*	0,056	-0,138*	-0,209**
	n	237	237	237	237	237	237	237	237	231
ef	r	-0,496**	-0,195**	-0,376**	-0,463**	-0,540**	-0,373**	-0,194**	-0,186**	-0,231**
	n	237	237	237	237	237	237	237	237	231
cf	r	-0,511**	-0,200**	-0,379**	-0,439**	-0,375**	-0,272**	-0,139*	-0,218**	-0,212**
	n	237	237	237	237	237	237	237	237	231
sf	r	-0,406**	-0,168*	-0,202**	-0,288**	-0,242**	-0,294**	-0,132*	-0,079	-0,088
	n	234	234	234	234	234	234	234	234	231

Tabelle 4.31. Korrelation zwischen Funktions- und der Symptomskalen.

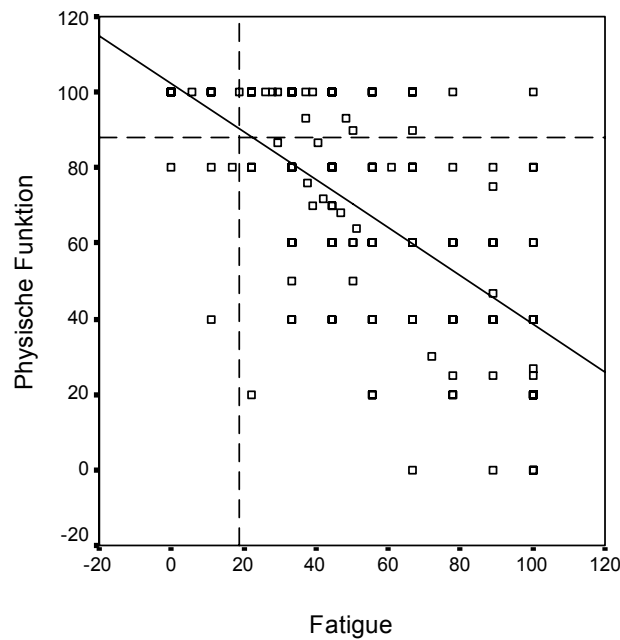


Abbildung 4.34. Korrelation zwischen physischer Funktion und Fatigue ($r=-0,641^{**}$).

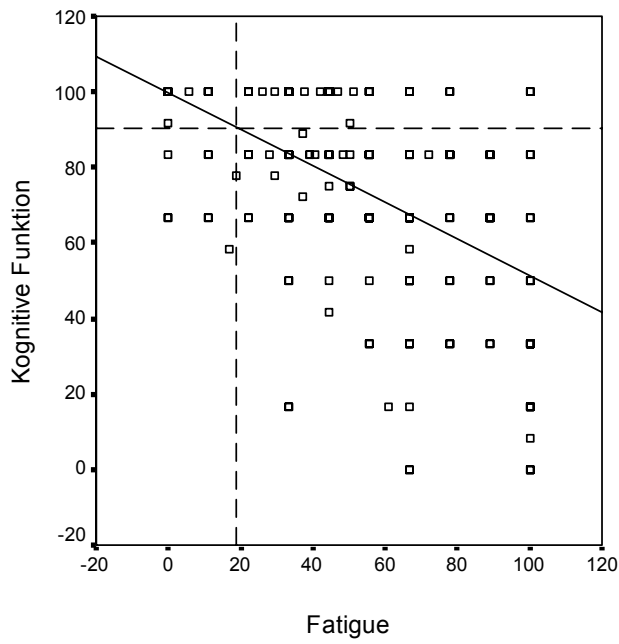


Abbildung 4.35.
Korrelation zwischen kognitiver Funktion und Fatigue ($r=-0,511^{**}$).

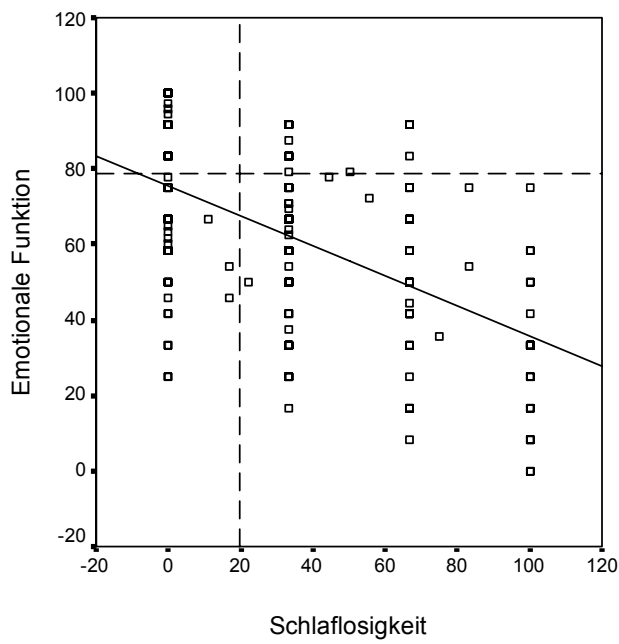


Abbildung 4.36.
Korrelation zwischen emotionaler Funktion und Schlaflosigkeit ($r=-0,540^{**}$).

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die Lebensqualität von 49 Patienten mit AML und MDS im zeitlichen Verlauf, die im Rahmen des AMLCG99-Studienprotokolls behandelt wurden.

Neu ist hierbei der Vergleich mit Lebensqualitätsdaten der deutschen Normalbevölkerung, wie er erst durch die Arbeit von Schwarz und Hinz (Schwarz and Hinz 2001) möglich wurde.

5.1. Fehlende Daten

Neben den 210 ausgefüllten und abgegebenen Fragebögen konnten 28 fehlende Fragebögen durch lineare Interpolation ersetzt werden (Abbildung 4.1 im Ergebnisteil).

Die Zahl der fehlenden Fragebögen bei den einzelnen Erhebungszeitpunkten variiert stark. Während bei t1, t2, t4, t6 und t7 je zwei bis drei Fragebögen fehlen, sind es bei t3 und t5 sechs bzw. 13 Fragebögen.

Für das Fehlen von Fragebögen gab es zwei Gründe:

1. Die Fragebögen konnten den Patienten aufgrund logistischer Probleme nicht rechtzeitig ausgeteilt werden, so dass die Fragebögen nicht mehr der Lebensqualität zum eigentlichen Erhebungszeitpunkt entsprochen hätten.
2. Patienten konnten den rechtzeitig ausgeteilten Fragebogen aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes nicht zeitnah ausfüllen.

Zu Beginn eines klinischen Aufenthaltes (t1, t3 und t5) war die rechtzeitige Aushändigung des Fragebogens von der Mitarbeit der behandelnden Ärzte und deren Meldung an die Lebensqualitäts-Studienzentrale abhängig. Auch wenn deren Meldung innerhalb von sieben Tagen erfolgte, so war vor allem bei den kurzen stationären Aufenthalten im Rahmen des ersten Zyklus Erhaltungstherapie (oftmals kürzer als sieben Tage) eine rechtzeitige Erfassung der Lebensqualität (Erhebungszeitpunkt t5) nicht möglich. Dasselbe gilt für die Aufnahme zur Konsolidierungstherapie (t3), auch wenn diese mit durchschnittlich 34,6 Tagen deutlich länger dauerte.

Da Fragebögen bei t2, t4 und ab t6 den Patienten zugeschickt werden konnten, finden sich bei diesen Erhebungszeitpunkten deutlich weniger fehlende Fragebögen.

5.2. Stichprobencharakteristika

Die Stichprobe der hier untersuchten Patienten kann bezüglich medizinischer und soziodemographischer Daten mit den Patienten verglichen werden, die von der Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Schumacher in Münster untersucht wurden. Aus dieser Gruppe hatte Dieter Wewers in seiner Dissertation (Wewers 2003) die Lebensqualitätsdaten von 290 Patienten aus insgesamt 36 Studienzentren ausgewertet, die vom 01.01.2000 bis zum 31.01.2002 in die AMLCG99-Studie aufgenommen worden waren (Tabelle 5.1).

	Kühnbach	Wewers
n	49	290
Durchschnitts-Alter (Jahre)	56,5	56,2
Alter <60 Jahre	49,0%	49,3%
Alter 60+ Jahre	51,0%	50,7%
Frauen	49,0%	49,3%
Männer	51,0%	50,7%
LDH <700 U/l	81,6%	76,1%
LDH 700+ U/l	18,4%	23,9%
de novo AML	75,5%	76,2%
sAML	22,5%	15,9%
MDS	2,0%	7,9%
günstiger Karyotyp	6,1%	9,4%
intermediärer Karyotyp	63,3%	66,7%
ungünstiger Karyotyp	30,6%	24,0%

Tabelle 5.1.

Vergleich der medizinischen und soziodemographischen Daten der vorliegenden Studie mit der Untersuchung von Wewers.

Die von Wewers untersuchten Patienten sind bezüglich Altersdurchschnitt, der Verteilung in beiden Altersgruppen (<60 und 60+) und von der Geschlechtsverteilung vergleichbar. Die Patienten von Wewers zeigen darüber hinaus, bis auf den höheren Anteil an Patienten mit einem MDS, prognostisch günstigere Faktoren als die hier untersuchten Patienten (jeweils geringer Anteil mit hoher initialer LDH, sAML und ungünstigem Karyotyp).

5.3. Lebensqualität im zeitlichen Verlauf

5.3.1. Studienbeginn

Nur die Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Schumacher hat bisher Lebensqualitätsdaten von Patienten mit AML und MDS im Rahmen der AMLCG99-Studie publiziert (Schumacher, Kessler et al. 1996; Schumacher, Kessler et al. 1998; Schumacher, Wewers et al. 2002; Wewers 2003).

Die Lebensqualitätsdaten der Patienten in der vorliegenden Arbeit unterscheidet sich gering bis mäßig von den Daten von Dieter Wewers (Wewers 2003) (Tabelle 5.2). In allem Skalen, außer bei der Skala Schmerzen, zeigen die Patienten in der vorliegenden Arbeit zu Beginn der Therapie gering bis mäßig schlechtere Werte (0,5 – 10,6 Punkte) als bei Wewers, was am prognostisch günstigeren Profil der Patienten von Wewers liegen könnte.

t1	Kühnbach	Wewers
n	49	273
ql	39,1	46,0
pf	61,0	64,0
rf	58,5	59,0
ef	51,4	55,0
cf	71,1	78,0
sf	48,1	56,0
fa	69,6	59,0
nv	21,1	18,0
pa	26,9	30,0
dy	49,3	41,0
sl	44,2	40,0
ap	49,7	46,0
co	15,6	13,0
di	28,6	20,0
fi	22,2	17,0

Table 5.2.

Vergleich der Lebensqualitätsdaten zu Therapiebeginn der vorliegenden Studie mit der Untersuchung von Wewers.

5.3.2. Ende der stationären Phase

Veränderungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Erhebungszeitpunkten wurden in der vorliegenden Arbeit auf zwei Arten untersucht:

1. Test auf statistische Signifikanz (T-Test bzw. U-Test),
2. Test auf klinische Signifikanz nach Osoba (Osoba, Rodrigues et al. 1998).

Statistisch signifikante Veränderungen entsprechen nicht notwendigerweise einer vom Patienten wahrgenommenen klinischen Veränderung. Um die Bedeutung von Veränderungen in Lebensqualitätsskalen interpretieren zu können, wurden die von Osoba et al. (Osoba, Rodrigues et al. 1998) publizierten Daten zu Hilfe genommen. Diese basieren auf subjektiven Signifikanz-Fragebögen, die von Patienten mit Bronchial- und Mammakarzinom ausgefüllt wurden. Diese Ergebnisse können natürlich nur mit Einschränkungen auf Patienten mit AML und MDS angewendet werden, da Patienten mit AML und MDS Veränderungen

in den Lebensqualitätsskalen möglicherweise anders beurteilen als Patienten mit Bronchial- und Mammakarzinom. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Verbesserungen im oberen Bereich einer Skala für den Patienten eine andere klinische Signifikanz haben als eine numerisch gleich große Verbesserung im unteren Bereich einer Skala (Sprangers 2002). Eine weitere Limitierung der Methode von Osoba et al. ist möglicherweise die unterschiedliche klinische Interpretation einer Verbesserung gegenüber einer numerisch gleich großen Verschlechterung in einer Subskala (Cella, Hahn et al. 2002).

Andere Methoden zur Interpretation der klinischen Signifikanz, wie zum Beispiel die Interpretation der sogenannten „Effect Size“ nach Cohen (Cohen 1977) lieferten trotz sehr unterschiedlicher Konzeption vergleichbare Ergebnisse bei der Interpretationen der klinischen Signifikanz (Gulbrandsen, Hjermstad et al. 2004).

Aufgrund der Einfachheit und der Vergleichbarkeit zu anderen Methoden wurde die Methode nach Osoba et al., trotz ihrer Einschränkungen, in der vorliegenden Arbeit zur Abschätzung der klinischen Relevanz von Veränderungen angewandt.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei den Patienten im Laufe des stationären Therapieabschnitts eine mäßige Abnahme von Fatigue und Dyspnoe, zudem eine mäßige Besserung der emotionalen Fähigkeiten und des allgemeinen Gesundheitsstatus. Finanzielle Schwierigkeiten hatten demgegenüber während der stationären Phase mäßig zugenommen. Ein Grund für die Zunahme der finanziellen Schwierigkeiten könnte die Sorge um die finanzielle Zukunft bei fortbestehender Arbeitsunfähigkeit sein. Allerdings findet sich zum Ende des stationären Aufenthaltes kein signifikanter Unterschied zwischen den älteren Patienten (diese sind bereits in Rente oder kurz davor, machen sich möglicherweise weniger Sorgen um ihre finanzielle Absicherung) und den jüngeren.

Auch die Gruppe von Frau PD Dr. Schumacher aus Münster (Schumacher, Kessler et al. 1996; Schumacher, Kessler et al. 1998; Schumacher, Wewers et al. 2002; Wewers 2003) hatte die oben genannten Verbesserungen beschrieben. Allerdings finden sich bei Schumacher et al. darüber hinaus in den Funktionsskalen physische, soziale und Rollenfunktion und in den Symptomskalen Appetitverlust und Schmerzen signifikante Verbesserungen während der stationären Therapiephase.

Drei Unterschiede zwischen Schumacher et al. und der vorliegenden Arbeit könnten dafür verantwortlich sein, dass die Verbesserungen während der stationären Phase der Therapie in der vorliegenden Arbeit weniger ausgeprägt sind als bei Schumacher et al.:

1. Die Patienten bei Schumacher et al. haben aufgrund ihres Risikoprofils eine bessere Prognose als die hier untersuchten Patienten.

Außer dem Faktor „Alter“ haben die gängigen Prognosefaktoren „Erkrankung“ (de novo AML vs. sAML), „Karyotyp“ und „initiale LDH“ in der vorliegenden Studie bei AML und MDS keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Insofern dürfte die unterschiedliche Verteilung nach Prognosefaktoren zwischen dieser Arbeit und den Arbeiten von Schumacher et al. keinen Einfluss auf die Lebensqualität haben.

2. Bei Schumacher et al. erfolgte kein Einschluss von allogenen transplantierten Patienten.

Allogene transplantierte Patienten zeigen nach erfolgreicher Transplantation in vielen Skalen schlechtere Werte als nicht transplantierte (siehe unten), was ein möglicher Grund für das schlechtere Abschneiden der hier untersuchten Patienten sein kann.

3. Schumacher et al. definieren das Ende der stationären Phase als Entlassung nach dem zweiten Zyklus Erhaltungstherapie, was in der vorliegenden Arbeit einem Zeitpunkt zwischen t6 und t7 entspräche.

In der vorliegenden Arbeit findet sich zwischen t6 und t7, zumindest im Vergleich zum Ausgangsbefund, eine weitere Verbesserung vieler Lebensqualitätsskalen, so dass die besseren Ergebnisse von Schumacher et al. größtenteils durch die Definition eines späteren Zeitpunktes des stationären Therapieendes zu erklären sind. Betrachtet man nämlich in der vorliegenden Arbeit die Veränderungen in den Skalen zwischen t1 und t7, so werden die Ergebnisse von Schumacher et al. bezüglich Veränderung der Skalen während der stationären Phase weitestgehend bestätigt.

Ende der stationären Therapie	Kühnbach	Wewers
n	29	15
ql	55,8	60,0
pf	69,5	77,0
rf	64,6	60,0
ef	65,9	72,0
cf	71,9	81,0
sf	48,2	70,0
fa	52,5	37,0
nv	12,6	12,0
pa	24,5	14,0
dy	27,6	13,0
sl	39,5	18,0
ap	39,1	16,0
co	9,2	4,0
di	18,6	9,0
fi	37,0	38,0

Tabelle 5.3.

Vergleich der Ergebnisse der 15 Skalen beim jeweiligen Ende der stationären Therapie zwischen der vorliegenden Arbeit (Kühnbach) und der Arbeit von Wewers.

Die Lebensqualitätsergebnisse zum Ende der stationären Therapie der vorliegenden Arbeit und die von Wewers (Wewers 2003) sind in Tabelle 5.3 gegenübergestellt. Die Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus, Rollen- und emotionale Funktion, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten zeigen zwischen den beiden Untersuchungen keinen klinischen Unterschied nach Osoba et al., die restlichen Skalen sind bei Wewers mäßig bis ausgeprägt besser.

5.3.3. Poststationäre Phase

In der vorliegenden Arbeit wurde die Lebensqualität in der poststationären Phase ein halbes (t7) und ein Jahr (t8) nach Entlassung aus der stationären Therapie erhoben.

Im Vergleich zur Entlassung aus der stationären Therapie zeigt sich ein halbes Jahr danach eine weitere Verbesserung beim allgemeinen Gesundheitsstatus und bei der sozialen Funktion sowie eine Abnahme der Fatigue und der Schlaflosigkeit. In allen genannten Skalen ist die Verbesserung im Vergleich zum Ende der stationären Therapie klinisch mäßig.

Ein Jahr nach Entlassung aus der stationären Therapie zeigen nur noch die Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus und Schlaflosigkeit eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum Ende der stationären Therapie. Allerdings ist die Verbesserung beim allgemeinen Gesundheitsstatus klinisch nicht signifikant.

Auch Schumacher et al. (Schumacher, Wewers et al. 2002) konnten zeigen, dass sich die Lebensqualitätsskalen nach Beendigung der stationären Therapiephase während eines zweijährigen Beobachtungszeitraums in keiner der Skalen signifikant veränderte.

In der vorliegenden Arbeit zeigen die Patienten ein halbes Jahr nach Entlassung aus der stationären Therapie im Vergleich zum Beginn der Therapie klinisch mäßige bis sehr große Verbesserungen in den meisten Skalen. Lediglich die Rollenfunktion und die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten haben sich nicht verbessert.

Am Ende des Beobachtungszeitraums (t8) sind es nur noch drei Skalen (allgemeiner Gesundheitsstatus, Fatigue und Dyspnoe), die eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangsbefund zeigen (klinisch sehr große Signifikanz).

Warum sich die Lebensqualität der Patienten in den meisten Bereichen (9 von 15 Skalen) ein halbes Jahr nach Entlassung aus der stationären Phase (t7) im Vergleich zum Ausgangsbefund (t1) gebessert hat, weitere sechs Monate später (t8) aber nur noch in drei Skalen eine Verbesserung zu sehen ist, bleibt letztlich unklar. Ein Grund hierfür könnte eine Abnahme der Patientenzahlen (t7: n=19; t8: n=12) und damit eine reduzierte Aussagekraft der angewendeten statistischen Tests sein. Auch wenn bei t8 nur drei Skalen statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangsbefund aufweisen, so zeigen sich bei alleiniger Betrachtung der klinischen Signifikanz in 11 von 15 Skalen mäßig

bis sehr große klinische Verbesserungen, in der Skala finanzielle Schwierigkeiten hingegen eine klinisch mäßige Verschlechterung.

5.4. Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung

5.4.1. Studienbeginn

Erstmals wurden in der vorliegenden Arbeit Lebensqualitätsdaten von Patienten mit AML und MDS mit den Daten der Normalbevölkerung verglichen.

Normative oder bevölkerungsbasierte Referenzdaten ermöglichen den Vergleich der Patientenergebnisse mit den Durchschnittsergebnissen der Normalbevölkerung. Die Ergebnisse der vier bisher publizierten Erhebungen an der Normalbevölkerung mit Hilfe des QLQ-C30-Fragebogen aus Dänemark (Klee, Groenvold et al. 1997), Norwegen (Hjermstad, Fayers et al. 1998), Schweden (Michelson, Bolund et al. 2000) und Deutschland (Schwarz and Hinz 2001) zeigen teilweise diskrepante Ergebnisse (Fayers 2001).

Alle genannten Untersuchungen stellen eine Geschlechts- und Altersabhängigkeit der verschiedenen Lebensqualitätsskalen fest. Daher macht nur der Vergleich mit einer geschlechts- und altersadaptierten Referenzbevölkerung Sinn, der aber das Vorliegen von Rohdaten der Normalbevölkerung voraussetzen würde.

In keiner der oben genannten Studien wurden die Rohdaten veröffentlicht. Daher bleibt nur der Ausweg über die von Schwarz und Hinz (Schwarz and Hinz 2001) veröffentlichten Regressionsanalysen, mit deren Hilfe die Berechnung der Ergebnisse der Lebensqualitätsskalen beliebig zusammengesetzter Normalbevölkerungen möglich ist.

Da Lebensqualitätsdaten teilweise nicht normalverteilt sind, wird eine Einordnung der Patientenergebnisse in Perzentilen der Normalbevölkerung empfohlen (Rose, Koshman et al. 1999). Da die Perzentilen bei Schwarz und Hinz nicht angegeben sind, ist dies in der vorliegenden Studie nicht möglich.

Trotz aller Einschränkungen ist der Vergleich mit einer nach Schwarz und Hinz berechneten Normalbevölkerung ein wertvolles Instrument zur Einordnung der Lebensqualitätsdaten und ihres Verlaufs.

Geht man davon aus, dass die hier untersuchten Patienten vor Erkrankungsmanifestation eine der deutschen Normalbevölkerung vergleichbare Lebensqualität hatten, so führen Erkrankung und Einleitung einer Therapie bei den Patienten zu einer überwiegend sehr großen Verschlechterung in der Mehrzahl der Lebensqualitätsskalen. Lediglich Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen zeigen nur gering bis mäßig schlechtere Werte bei den untersuchten Patienten ohne statistische Signifikanz.

Mit großem Abstand erfährt die Skala Fatigue die stärkste Einschränkung. Insgesamt zeigen Patienten in 11 von 15 Skalen statistisch signifikant schlechtere und klinisch mäßig bis sehr groß unterschiedliche Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Patienten unterscheiden sich in den Skalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe und Rollenfunktion zwar nicht statistisch von

der Normalbevölkerung, wenngleich die klinische Differenz in den genannten Skalen als gering bis sehr groß beurteilt werden kann.

Bisher wurden nur wenige Arbeiten publiziert, die Lebensqualitätsdaten von Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung mit der Normalbevölkerung vergleichen, ein Vergleich von Lebensqualitätsdaten von Patienten mit AML und MDS mit der Normalbevölkerung wurde bisher nicht vorgenommen.

2004 publizierten Gulbrandsen et al. (Gulbrandsen, Hjermsstad et al. 2004) einen Vergleich zwischen 424 Patienten mit Multiplem Myelom und der norwegischen Normalbevölkerung. Bei Diagnosestellung zeigen Patienten mit Multiplem Myelom lediglich in drei Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion und Schmerzen) größere Differenzen zur Normalbevölkerung als es die hier untersuchten Patienten mit AML und MDS tun. In der Mehrheit der restlichen Skalen finden sich bei Patienten mit AML und MDS klinisch ausgeprägtere Unterschiede zur Normalbevölkerung als bei den Patienten mit Multiplem Myelom (Tabelle 5.4).

In der Arbeit von Gulbrandsen et al. findet sich keine Altersverteilung der

	Kühnbach		Gulbrandsen	
	Differenz	Klinische Interpretation	Differenz	Klinische Interpretation
ql	-29,0	groß	-24,3	groß
pf	-27,1	groß	-34,3	groß
rf	-27,4	groß	-48,4	groß
ef	-27,3	groß	-14,0	mäßig
cf	-19,4	mäßig	-5,8	gering
sf	-42,0	groß	-21,0	groß
fa	50,8	groß	19,1	mäßig
nv	18,2	mäßig	5,6	gering
pa	9,0	gering	26,7	groß
dy	39,5	groß	6,9	gering
sl	24,7	groß	6,1	gering
ap	44,5	groß	15,4	mäßig
co	11,8	mäßig	10,4	mäßig
di	26,0	groß	-1,1	
fi	15,0	mäßig	5,3	gering

Tabelle 5.4. Unterschiede zur Normalbevölkerung bei Therapiebeginn. Dargestellt sind die Ergebnisse der 49 Patienten aus der vorliegenden Arbeit (Kühnbach) und die Ergebnisse von Gulbrandsen et al. bei 424 Patienten mit einem Multiplem Myelom. Statistisch signifikante Unterschiede zur Normalbevölkerung sind grau unterlegt.

Patienten. Zudem geht aus der Arbeit nicht hervor, ob die Daten direkt vor Beginn der Therapie oder bereits nach Therapiebeginn erhoben wurden. Da in der vorliegenden Studie die Lebensqualität der Patienten bereits nach Therapiebeginn, nämlich innerhalb der ersten Therapiewoche, evaluiert wurde, bleibt unklar, ob

t1 in der vorliegenden Studie dem ersten Erhebungszeitpunkt der norwegischen Studie entspricht.

5.4.2. Ende der stationären Phase

Am Ende der stationären Phase sind die Unterschiede zur Normalbevölkerung in den meisten Skalen noch mäßig bis sehr groß. Bei den Skalen, die sich im Verlauf der stationären Phase signifikant verbessern (Fatigue, Dyspnoe, emotionale Funktion, allgemeiner Gesundheitsstatus) zeigt sich diese Verbesserung auch teilweise im Vergleich mit der Normalbevölkerung: allgemeiner Gesundheitsstatus, Dyspnoe und emotionale Funktion unterscheiden sich bei t6 nur noch mäßig von der Normalbevölkerung, während die Patienten in der Skala Fatigue weiterhin sehr viel schlechtere Werte als die Normalbevölkerung zeigen.

Am Ende der stationären Phase scheinen Patienten in ihrer sozialen Funktion gegenüber der Normalbevölkerung sehr stark eingeschränkt zu sein und zeigen klinisch sehr viel mehr Fatigue und finanzielle Schwierigkeiten als die Normalbevölkerung.

5.4.3. Poststationäre Phase

In den meisten abgefragten Symptomen unterscheiden sich die Patienten nach Abschluss der stationären Phase nicht oder nur noch gering von der Normalbevölkerung. Einzig die Symptome Fatigue und finanzielle Schwierigkeiten zeigen weiterhin sehr viel schlechtere Werte.

Alle Funktionsskalen, außer der physischen Funktion, zeigen am Ende des Beobachtungszeitraums weiterhin mäßig bis ausgeprägt schlechtere Werte als die Normalbevölkerung.

Erfreulicherweise unterscheidet sich die Einschätzung der Patienten bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustandes bereits ein halbes Jahr nach Beendigung der stationären Therapie nicht mehr von der Normalbevölkerung. Ähnlich verbessert sich die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten, die ebenfalls bereits bei t7 keinen signifikanten Unterschied zur Normalbevölkerung mehr zeigt.

Dennoch finden sich am Ende der Beobachtung weiterhin sehr große bis mäßige Einschränkungen in vier von fünf Funktionsskalen (Rollen-, kognitive, soziale und emotionale Funktion).

Warum die Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums trotz weiterhin hoher Fatigue-Werte und teils massiven Einschränkungen in den meisten Funktionsskalen ihre allgemeine Gesundheitsfunktion ähnlich gut einschätzen, wie es eine vergleichbare Normalbevölkerung tut, ist letztlich unklar. Dagegen zeigen Patienten mit einem Multiplen Myelom in der Arbeit von Gulbrandsen et al. (Gulbrandsen, Hjerstad et al. 2004) 36 Monate nach Therapiebeginn (entspricht ca. 6 Monate nach t8 in der vorliegenden Arbeit) beim allgemeinen Gesundheitsstatus weiterhin mäßig schlechtere Werte als die Normalbevölkerung.

Ein Grund für die Verbesserung im allgemeinen Gesundheitsstatus der hier untersuchten Patienten bei weiterhin schlechten Werten in anderen Skalen könnte der sogenannte „Response Shift“ sein. Bei Patienten mit chronischen und lebensbedrohlichen Erkrankungen zeigen sich Anpassungsprozesse an die veränderte

Lebenssituation. Einer der wichtigsten Anpassungsprozesse ist der Response Shift, der die Anpassung des individuellen Konzepts von Lebensqualität und von inneren Standards und Werten umfasst.

Der Response Shift in der Lebensqualitätsforschung ist Gegenstand vielzähliger Untersuchungen. Viele Arbeiten liefern widersprüchliche Ergebnisse und machen eine Aussage darüber, inwieweit dieses Phänomen überhaupt klinisch signifikant ist, momentan unmöglich (Schwartz, Bode et al. 2006).

5.5. Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse der vorliegenden Ergebnisse wurde anhand von soziodemographischen, medizinischen und therapiebezogenen Daten vorgenommen.

Bei jeder einzelnen Subgruppenanalyse wurden insgesamt 120 statistische Vergleiche (15 Subskalen x 8 Erhebungszeitpunkte) durchgeführt. Auf einem 5%-igen Signifikanzniveau muss man bei 120 statistischen Vergleichen mit durchschnittlich sechs falsch-positiven Unterschieden (Fehler 1. Art) rechnen. Eine rechnerische Methode zur Minimierung dieses Fehlers wurde in der vorliegenden Studie nicht angewandt, wohl aber ein kritischer Umgang mit den gefundenen signifikanten Ergebnissen bei der Subgruppenanalyse.

Da alle Daten vor der Analyse normiert, das heißt um das Ergebnis der alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung korrigiert wurden, werden Unterschiede vermieden, die auf reinen Alters- und Geschlechtsunterschieden beruhen.

5.5.1. Subgruppen ohne Unterschiede

Bei den meisten Subgruppenanalysen zeigen sich keine oder nur geringe Unterschiede zwischen den Subgruppen (Tabelle 5.5).

Wewers fand in seiner Dissertation (Wewers 2003) beim Vergleich der Geschlechter lediglich Unterschiede nach der Konsolidierungstherapie, also zum Zeitpunkt t4. Da die Unterschiede in insgesamt sechs Skalen teilweise mehr als 20 Punkte betragen (Frauen zeigten größtenteils schlechtere Werte), sind diese

	Merkmal	Subgruppen	
Demographisch	Geschlecht	männlich	weiblich
Medizinisch	AML	de novo AML	sekundäre AML
	Karyotyp	günstig und intermediär	ungünstig
	initiale LDH	< 700 U/l	≥ 700 U/l
Therapie	Induktionstherapie	TAD-HAM	HAM-HAM
	Doppelinduktion	Doppelinduktion	keine Doppelinduktion
	G-CSF	G-CSF	kein G-CSF

Tabelle 5.5. Subgruppenanalysen ohne oder mit geringen Unterschieden.

Unterschiede nicht oder nicht alleine durch die auch in der Normalbevölkerung vorkommenden schlechteren Werte der Frauen erklärbar. Auffällig ist zudem, dass diese Unterschiede bei Wewers zu keinem anderen Erhebungszeitpunkt auftraten.

Sekundäre Genese, ein ungünstiger Karyotyp, eine hohe initiale LDH und eine hohe Blastenzahl am Tag 16 der Therapie (und eine daraus resultierende Doppelinduktion bei älteren Patienten) bedingen allesamt eine schlechte Prognose der AML (Hiddemann, Huber et al. 2004). Die Tatsache, dass sich in der vorliegenden Arbeit schlechte Prognosegruppen in der Lebensqualität nicht von guten Prognosegruppen unterscheiden, legt nahe, dass das Konzept der Lebensqualität Werte misst, die unabhängig von einer etwaigen Prognose der Patienten sind.

Erst kürzlich wurde gezeigt, dass der intensivere Induktionsarm der AMLCG99-Studie (HAM-HAM) bezüglich Komplettremission und Gesamtüberleben dem TAD-HAM-Arm nicht überlegen ist (Buchner, Berdel et al. 2006). Auch bezüglich der Lebensqualität zeigt sich in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen beiden Armen. Gerade dieses Ergebnis zeigt, wie wichtig die begleitende Erhebung der Lebensqualität bei Therapiestudien ist. Hätte sich in der AMLCG99-Studie gezeigt, dass der intensivere Induktionsarm (HAM-HAM) dem weniger intensiven (TAD-HAM) überlegen ist, so wäre eine vergleichbare Lebensqualität in beiden Therapiearmen ein weiteres Argument dafür gewesen, in Zukunft die Induktionstherapie bei allen Patienten intensiver zu gestalten.

5.5.2. Subgruppen mit Unterschieden

Zwei Merkmale zeigen in der Subgruppenanalyse großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten:

1. Alter
2. Allogene Transplantation

5.5.2.1. Alter

Ältere Patienten haben eine schlechtere Prognose bei der Behandlung der AML (Buchner, Berdel et al. 2006) und zeigen in der Normalbevölkerung schlechtere Lebensqualitätswerte als jüngere Patienten (Hjermstad, Fayers et al. 1998; Fayers 2001; Schwarz and Hinz 2001). Im Gegensatz hierzu zeigen ältere Patienten in der vorliegenden Studie im zeitlichen Verlauf der Studie zunehmend signifikant bessere Werte als die jüngeren Patienten. Dies führt so weit, dass die älteren Patienten zum Zeitpunkt t8 in keiner der Skalen signifikant schlechtere Werte, in fünf Skalen sogar signifikant bessere Werte als die Normalbevölkerung zeigen.

Jüngere Patienten zeigen hingegen zum Zeitpunkt t8 in allen Skalen schlechtere Werte als die Normalbevölkerung, in sieben Skalen gar statistisch signifikant und klinisch sehr viel schlechtere Werte als die Normalbevölkerung. Betroffen sind

außer der physischen Funktion alle Funktionsskalen, zudem Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten.

Da sich jüngere und ältere Patienten bei Therapiebeginn lediglich in der Rollenfunktion und den finanziellen Schwierigkeiten unterscheiden (ältere jeweils besser), im weiteren Verlauf sich zunehmend bessere Werte der älteren Patienten gegenüber den jüngeren auf tun, könnte dies ein Anhaltspunkt dafür sein, dass die Lebensqualität der älteren Patienten im zeitlichen Verlauf zusehends weniger durch die Therapie beeinflusst wird.

Die Therapie jüngerer und älterer Patienten unterscheidet sich in drei Merkmalen:

1. Die Cytarabin-Dosis in der HAM-Chemotherapie im Rahmen der Induktionstherapie beträgt bei älteren Patienten 1 g/m^2 , bei jüngeren hingegen 3 g/m^2 Körperoberfläche,
2. Bei weniger als 5% Blasten im Knochenmark am Tag 16 erhalten ältere Patienten keinen zweiten Zyklus Induktionstherapie,
3. Älteren Patienten qualifizieren nicht für eine allogene Transplantation.

Der Einfluss der unterschiedlichen Cytarabin-Dosen auf die Lebensqualität kann mit dem Design der vorliegenden Studie nicht geprüft werden, da alle jüngeren Patienten eine höhere und alle älteren Patienten eine geringere Dosis erhalten haben. Die unterschiedliche Intensität der Therapie kann aber möglicherweise einen Einfluss auf die Lebensqualität im Verlauf haben.

Ältere Patienten mit Doppelinduktion ($t1: n=13$) unterscheiden sich lediglich in der Skala Fatigue bei $t5-t7$ und in der Skala Dyspnoe bei $t8$ von den älteren Patienten ohne Doppelinduktion ($t1: n=11$) (jeweils bessere Werte der Patienten mit Doppelinduktion). Daher ist der Einfluss der Single-Induktion auf die guten Lebensqualitätswerte der älteren Patienten eher unwahrscheinlich.

Allogen transplantierte Patienten zeigen am Ende des Beobachtungszeitraums in vielen Skalen schlechtere Werte als nicht allogen transplantierte Patienten. Der letztgenannten Gruppe gehören alle älteren Patienten an. Wäre die allogene Transplantation eines Teils der jüngeren Patienten dafür verantwortlich, dass sich die jüngeren zum Ende des Beobachtungszeitraums zwar von der Normalbevölkerung unterscheiden, die älteren Patienten jedoch nicht, dann müssten auch jüngere nicht allogen transplantierte Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums Lebensqualitätswerte vergleichbar der Normalbevölkerung zeigen. Da jüngere, nicht allogen transplantierte Patienten, in fast allen Skalen klinisch ausgeprägt schlechtere Werte als die Normalbevölkerung aufweisen (Tabelle 4.24), ist auch die Tatsache, dass ältere Patienten nicht allogen transplantiert werden, keine Erklärung dafür, dass ältere Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums bessere Ergebnisse im Vergleich zu den jüngeren erzielen.

Die Erklärung für die guten Ergebnisse der älteren Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums müssen also, zumindest teilweise, ein anderer Umgang mit der Erkrankung und bessere Coping-Mechanismen sein.

Unterstützt wird diese These von zwei Arbeiten, die zum einen älteren Patienten attestieren, dass sie weniger Unterstützung im Coping benötigen (Teunissen, de Haes et al. 2006), zum anderen zeigen, dass der psychosoziale Einfluss von Krebserkrankungen bei älteren Patienten abgemildert ist (Mor, Allen et al. 1994). Andere Studien finden hingegen keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten bezüglich Lebensqualität (Mor 1992; Given, Given et al. 1994). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit berücksichtigen die genannten Publikationen nicht den Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität.

5.5.2.2. Allogene Transplantation

Bei Studienbeginn unterscheiden sich Patienten, die später allogene transplantiert werden, lediglich in der Skala Diarrhoe von Patienten, die nicht allogene transplantiert werden. Ab Beginn der Transplantation (t5) zeigen sich jedoch zunehmend Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Am Ende der Transplantation unterscheiden sich die beiden Gruppen in den Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus, physische und soziale Funktion und bei den therapieassoziierten Skalen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Übelkeit und Erbrechen. Ein Jahr später finden sich immer noch signifikante Unterschiede bei der Rollen- und emotionalen Funktion, bei Fatigue, Schlaflosigkeit und Appetitverlust (KMT jeweils schlechter).

Langzeiteffekte der allogenen Transplantation lassen sich mit dem QLQ-C30-Fragebogen nur ungenügend messen. Erst seit 2006, und damit zu spät für die vorliegende Arbeit, existiert ein validiertes Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen für die Untersuchung von Effekten einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzell- oder Knochenmarktransplantation (Velikova, Weis et al. 2006). Diese Erweiterung erfragt unter anderem typische Langzeitfolgen der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, so zum Beispiel verminderte sexuelle Funktion, Folgen der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung und Fragen zur Akzeptanz der durchgeführten Transplantation.

Der Effekt der allogenen Transplantation auf die Lebensqualität von AML-Patienten wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Einige Studien konnten keine Unterschiede in der Lebensqualität zwischen alleiniger Chemotherapie und allogener Transplantation feststellen (Molassiotis, van den Akker et al. 1996; Wellisch, Centeno et al. 1996; Uyl-de Groot, Lowenberg et al. 1998), was teilweise an den geringen Zahlen allogene Transplantierte und an einer niedrigen Rate an chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGVHD) liegen könnte (Redaelli, Stephens et al. 2004). Zittoun et al. (Zittoun, Suciú et al. 1997) verglichen die Lebensqualität von Patienten mit drei unterschiedlichen Postremissions-Strategien (Erhaltungchemotherapie, autologe und allogene Transplantation) ein bis sieben Jahre nach Therapiebeginn. In den meisten Skalen zeigen Patienten mit konventioneller Erhaltungchemotherapie bessere Werte als autolog transplantierte, die

wiederum signifikant bessere Werte als allogene transplantierte Patienten zeigen. Körperliche Symptome, über die allogene transplantierte Patienten signifikant häufiger klagen, waren Mundaphten, Husten, Haarausfall und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Einschränkungen der sexuellen Aktivität durch Therapie und cGVHD werden auch von anderen Autoren genannt (Watson, Wheatley et al. 1999; Hayden, Keogh et al. 2004; Velikova, Weis et al. 2006).

Die Unterschiede zwischen allogenen transplantierten Patienten und nicht allogenen transplantierten zeigen sich in der vorliegenden Arbeit auch im Vergleich mit der Normalbevölkerung.

Ähnlich wie bei den älteren Patienten alleine, unterscheiden sich nicht allogene transplantierte Patienten (die Hälfte dieser Patienten gehören der älteren Patientengruppe an) am Ende des Beobachtungszeitraums lediglich bei den finanziellen Schwierigkeiten statistisch und klinisch signifikant von der Normalbevölkerung. Dies liegt vor allem an den Ergebnissen der älteren Patientengruppe, da die jüngere Patientengruppe in allen Skalen, außer der Skala Schlaflosigkeit, schlechtere Werte als die Normalbevölkerung zeigt. Aufgrund der lediglich vier jüngeren nicht transplantierten Patienten zum Zeitpunkt t8 sind die wenigsten Unterschiede zur Normalbevölkerung statistisch signifikant.

Allogene transplantierte Patienten zeigen demgegenüber bei t8 in der Mehrzahl der Skalen klinisch ausgeprägt schlechtere Werte als die Normalbevölkerung. Aber auch hier sind die wenigsten Unterschiede aufgrund der geringen Patientenzahl (n=4) statistisch signifikant.

In einer Arbeit von Hjermerstad et al. (Gulbrandsen, Hjermerstad et al. 2004), in der die Lebensqualität von Patienten mit AML, ALL und CML drei bis fünf Jahre nach allogener Transplantation mit der Normalbevölkerung verglichen wurde, zeigte sich am Ende des Beobachtungszeitraums lediglich bei der Rollenfunktion ein signifikant schlechteres Ergebnis der Patienten. Wiederum scheint der QLQ-C30 alleine nicht ausreichend, um die Lebensqualität von allogenen transplantierten Patienten zu untersuchen, da therapie- und cGVHD-assoziierte Symptome wie Trockenheit der Schleimhäute und sexuelle Dysfunktion nicht erfasst wurden.

5.6. Einflussfaktoren innerhalb des QLQ-C30

Als möglicher Einflussfaktor auf die Lebensqualitätsskalen wurden die Dauer der Umkehrisolation und die stationäre Aufenthaltsdauer während der verschiedenen Therapieblöcke untersucht. Weder die Dauer der für Patienten oft entbehrungsreichen Umkehrisolation, noch die stationäre Aufenthaltsdauer scheinen dabei einen Einfluss auf Veränderungen in den Lebensqualitätsskalen zu haben.

5.6.1. Allgemeiner Gesundheitsstatus

Am meisten mit der Skala allgemeiner Gesundheitsstatus korrelieren die beiden Skalen physische Funktion und Fatigue.

Bei Fatigue handelt es sich um das Krebs symptom mit der größten Prävalenz und 60-96% aller Krebspatienten (Wagner and Cella 2004) sind betroffen. Fatigue hat einen negativen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten. Das Konstrukt Fatigue umfasst körperliche und mentale Fatigue. Studien belegen, dass die Skala Fatigue beim QLQ-C30-Fragebogen überwiegend mit der körperlichen und nur gering mit der mentalen Fatigue korreliert (Knobel, Loge et al. 2003).

Da sich im QLQ-C30 die Skala allgemeiner Gesundheitsstatus aus den Fragen nach dem körperlichen Zustand und dem allgemeinen Gesundheitszustand zusammensetzt (siehe Anhang), ist es nicht weiter verwunderlich, dass diese Skala mittlere Korrelationen mit der (körperlichen) Fatigue und der physischen Funktion zeigt.

Auch bei Patienten in der AMLCG99-Studie konnte in einer anderen Arbeit ein starker Zusammenhang zwischen allgemeinem Gesundheitsstatus und Fatigue gefunden werden (Schumacher, Wewers et al. 2002). Der dort gefundene Zusammenhang zwischen allgemeinem Gesundheitsstatus und Appetitverlust bzw. emotionaler Funktion konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Allerdings zeigen die Korrelationen (Pearsons´ s r) bei Schumacher et al. bei Appetitverlust und emotionaler Funktion zwar statistisch signifikante, aber numerisch überwiegend geringe Werte ($0,2 \leq r \leq 0,5$).

In derselben Studie zeigt Fatigue ebenfalls einen Zusammenhang mit der physischen Funktion, zudem mit der emotionalen Funktion. Ein Zusammenhang mit Anämie bestand in der genannten Studie nicht.

5.6.2. Sonstige Skalen

Beim Vergleich innerhalb und zwischen den Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 zeigt sich ein mittlerer Zusammenhang zwischen der kognitiven und emotionalen Funktion, zwischen Appetitlosigkeit und Übelkeit und Erbrechen und zwischen Fatigue und physischer Funktion.

Der Zusammenhang zwischen Appetitlosigkeit und Übelkeit und Erbrechen ist nicht überraschend. Appetitmangel wird sich bei den Patienten einstellen, die therapeutisch unter Übelkeit und Erbrechen leiden.

Der Einfluss von sozialer Unterstützung und kognitiven Fähigkeiten, zumindest bei der älteren Bevölkerung, ist in Studien belegt (Yeh and Liu 2003). Menschen mit besserer sozialer Unterstützung scheinen bessere kognitive Fähigkeiten zu zeigen.

Zumindest bei Patienten mit Multipler Sklerose wurden signifikante Zusammenhänge zwischen emotionaler und kognitiver Funktion nachgewiesen (Benito-Leon, Morales et al. 2002).

5.7. Abschließende Beurteilung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erhebung und Auswertung der Lebensqualität bei Patienten mit AML und MDS im Verlauf der Therapie im Rahmen der AMLCG99-Studie.

Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich, übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Studien, im Laufe der Therapie in den meisten Skalen. Finanzielle Schwierigkeiten werden hingegen von den Patienten als zunehmend beschrieben.

Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich vor allem während der stationären Phase der Therapie, danach erfolgen weitere Verbesserungen nur noch langsam und in den wenigsten Skalen statistisch signifikant im Vergleich zum Ende der stationären Therapie.

Dauer der Umkehrisolation und des stationären Aufenthaltes zeigen keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, ebenso wenig die meisten demographischen, medizinischen und therapeutischen Parameter.

Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung sind die Einschränkungen der Lebensqualität zu Beginn der Therapie meist sehr groß, verringern sich jedoch im Laufe der Therapie.

Zwei Patientengruppen unterscheiden sich zum Ende der Erhebung nicht mehr von der Normalbevölkerung oder zeigen gar bessere Werte als die Normalbevölkerung:

1. ältere Patienten (60 Jahre und älter),
2. nicht allogent transplantierte Patienten.

Jüngere, allogent transplantierte Patienten hingegen zeigen auch ein Jahr nach Ende der stationären Therapiephase teilweise massive Einschränkungen ihrer Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung.

6. Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. (1990). *Quality of Life Assessment in Cancer Clinical Trials*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
- Aaronson, N. K., S. Ahmedzai, et al. (1993). "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology." *J Natl Cancer Inst* 85(5): 365-76.
- Aguayo, A., E. Estey, et al. (1999). "Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia." *Blood* 94(11): 3717-21.
- AMLCG (1999). Studienprotokoll AMLCG99-Studie.
- Andersson, M., B. Carstensen, et al. (1993). "Leukemia and other related hematological disorders among Danish patients exposed to Thorotrast." *Radiat Res* 134(2): 224-33.
- Archimbaud, E., U. Jehn, et al. (1999). "Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia." *Leukemia* 13(6): 843-9.
- Archimbaud, E., X. Thomas, et al. (1995). "Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial." *J Clin Oncol* 13(1): 11-8.
- Arlin, Z., D. C. Case, Jr., et al. (1990). "Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group." *Leukemia* 4(3): 177-83.
- Armitage, J. O. (2000). "Myelodysplasia and acute leukemia after autologous bone marrow transplantation." *J Clin Oncol* 18(5): 945-6.
- Armitage, J. O., P. P. Carbone, et al. (2003). "Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients." *J Clin Oncol* 21(5): 897-906.
- Asano, H., H. Ohashi, et al. (1994). "Evidence for nonclonal hematopoietic progenitor cell populations in bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes." *Blood* 84(2): 588-94.
- Aul, C., N. Gattermann, et al. (1992). "Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes." *Br J Haematol* 82(2): 358-67.
- Aul, C., V. Runde, et al. (1993). "All-trans retinoic acid in patients with myelodysplastic syndromes: results of a pilot study." *Blood* 82(10): 2967-74.
- Bagby, G. C., Jr., J. D. Gabourel, et al. (1980). "Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia): identification of responsive patients using in-vitro techniques." *Ann Intern Med* 92(1): 55-8.
- Baker, K. S., T. E. DeFor, et al. (2003). "New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors." *J Clin Oncol* 21(7): 1352-8.
- Batel-Copel, L. M., A. B. Kornblith, et al. (1997). "Do oncologists have an increasing interest in the quality of life of their patients? A literature review of the last 15 years." *Eur J Cancer* 33(1): 29-32.
- Benito-Leon, J., J. M. Morales, et al. (2002). "Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients." *Eur J Neurol* 9(5): 497-502.
- Bennett, J. M., D. Catovsky, et al. (1976). "Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group." *Br J Haematol* 33(4): 451-8.
- Bennett, J. M., D. Catovsky, et al. (1982). "Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes." *Br J Haematol* 51(2): 189-99.
- Bennett, J. M., D. Catovsky, et al. (1985). "Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group." *Ann Intern Med* 103(4): 620-5.
- Bishop, J. F., J. P. Matthews, et al. (1996). "A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia." *Blood* 87(5): 1710-7.

- Bjordal, K., A. de Graeff, et al. (2000). "A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group." *Eur J Cancer* 36(14): 1796-807.
- Boiron, M., M. Weil, et al. (1969). "Daunorubicin in the treatment of acute myelocytic leukaemia." *Lancet* 1(7590): 330-3.
- Borg, A. G., R. Burgess, et al. (1998). "Overexpression of lung-resistance protein and increased P-glycoprotein function in acute myeloid leukaemia cells predict a poor response to chemotherapy and reduced patient survival." *Br J Haematol* 103(4): 1083-91.
- Bortz, J. (1993). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin, Heidelberg, Springer.
- Brosius, F. (2004). *SPSS 12*, Mitp-Verlag.
- Brown, R. A., S. N. Wolff, et al. (1996). "High-dose etoposide, cyclophosphamide and total body irradiation with allogeneic bone marrow transplantation for resistant acute myeloid leukemia: a study by the North American Marrow Transplant Group." *Leuk Lymphoma* 22(3-4): 271-7.
- Brownson, R. C., T. E. Novotny, et al. (1993). "Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis." *Arch Intern Med* 153(4): 469-75.
- Buchner, T., W. E. Berdel, et al. (2004). "Priming with granulocyte colony-stimulating factor--relation to high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia." *N Engl J Med* 350(21): 2215-6.
- Buchner, T., W. E. Berdel, et al. (2006). "Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia." *J Clin Oncol* 24(16): 2480-9.
- Buchner, T., W. Hiddemann, et al. (2001). "Remission induction therapy: the more intensive the better?" *Cancer Chemother Pharmacol* 48 Suppl 1: S41-4.
- Buchner, T., W. Hiddemann, et al. (1991). "Improved cure rate by very early intensification combined with prolonged maintenance chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia: data from the AML Cooperative Group." *Semin Hematol* 28(3 Suppl 4): 76-9.
- Buchner, T., W. Hiddemann, et al. (1999). "Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group." *Blood* 93(12): 4116-24.
- Bullinger, M. (1997). *Lebensqualitätsforschung. Bedeutung - Anforderung - Akzeptanz*. Stuttgart, New York, Schattauer.
- Bullinger, M. (2002). *Lebensqualität*. Landsberg, Verlag Ecomed Medizin.
- Burke, P. J., J. E. Karp, et al. (1989). "Cures of leukemia with aggressive postremission treatment: an update of timed sequential therapy (Ac-D-Ac)." *Leukemia* 3(10): 692-4.
- Cambier, N., E. Wattel, et al. (1996). "All-trans retinoic acid in adult chronic myelomonocytic leukemia: results of a pilot study." *Leukemia* 10(7): 1164-7.
- Carella, A. M., P. Carlier, et al. (1993). "Idarubicin in combination with intermediate-dose cytarabine and VP-16 in the treatment of refractory or rapidly relapsed patients with acute myeloid leukemia. The GIMEMA Cooperative Group." *Leukemia* 7(2): 196-9.
- Cartwright, R. A. and A. Staines (1992). "Acute leukaemias." *Baillieres Clin Haematol* 5(1): 1-26.
- Cassileth, P. A., C. B. Begg, et al. (1984). "A randomized study of the efficacy of consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia." *Blood* 63(4): 843-7.
- Cassileth, P. A., C. B. Begg, et al. (1987). "Prolonged unmaintained remission after intensive consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia." *Cancer Treat Rep* 71(2): 137-40.
- Cassileth, P. A., D. P. Harrington, et al. (1998). "Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission." *N Engl J Med* 339(23): 1649-56.
- Cella, D., E. A. Hahn, et al. (2002). "Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening." *Qual Life Res* 11(3): 207-21.

- Cella, D. F., D. S. Tulskey, et al. (1993). "The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure." *J Clin Oncol* 11(3): 570-9.
- Chan, G., G. DiVenuti, et al. (2002). "Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome." *Am J Hematol* 71(3): 166-71.
- Cheson, B. D. and R. Simon (1987). "Low-dose ara-C in acute nonlymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes: a review of 20 years' experience." *Semin Oncol* 14(2 Suppl 1): 126-33.
- Cohen, J. (1977). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, NY, Academic Press.
- Copelan, E. A., J. C. Biggs, et al. (1991). "Treatment for acute myelocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation following preparation with BuCy2." *Blood* 78(3): 838-43.
- Cull, A., C. Hay, et al. (1996). "What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems?" *Br J Cancer* 74(10): 1674-9.
- Curran-Everett, D. (2000). "Multiple comparisons: philosophies and illustrations." *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 279: R1-R8.
- Curtis, R. E., J. D. Boice, Jr., et al. (1992). "Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer." *N Engl J Med* 326(26): 1745-51.
- Curtis, R. E., R. N. Hoover, et al. (1985). "Second cancer following cancer of the female genital system in Connecticut, 1935-82." *Natl Cancer Inst Monogr* 68: 113-37.
- Ellison, R. R., J. F. Holland, et al. (1968). "Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults." *Blood* 32(4): 507-23.
- Emanuel, P. D. (1999). "Myelodysplasia and myeloproliferative disorders in childhood: an update." *Br J Haematol* 105(4): 852-63.
- Fayers, P., N. Aaronson, et al. (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. Brussels.
- Fayers, P. M. (2001). "Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30." *Eur J Cancer* 37(11): 1331-4.
- Ferrant, A., C. Doyen, et al. (1995). "Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission." *Bone Marrow Transplant* 15(5): 685-90.
- Ferrant, A., M. Labopin, et al. (1997). "Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)." *Blood* 90(8): 2931-8.
- Ferrara, F. and S. Mirto (1996). "Serum LDH value as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukaemia of the elderly." *Br J Haematol* 92(3): 627-31.
- Frost, M. H. and J. A. Sloan (2002). "Quality of life measurements: a soft outcome--or is it?" *Am J Manag Care* 8(18 Suppl): S574-9.
- Gajewski, J. L., W. G. Ho, et al. (1989). "Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome." *J Clin Oncol* 7(11): 1637-45.
- Ganser, A. and D. Hoelzer (1992). "Clinical course of myelodysplastic syndromes." *Hematol Oncol Clin North Am* 6(3): 607-18.
- Geller, R. B., M. Zahurak, et al. (1990). "Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia: the significance of the stem-cell glycoprotein CD34 (My10)." *Br J Haematol* 76(3): 340-7.
- Given, C. W., B. A. Given, et al. (1994). "The impact of age, treatment, and symptoms on the physical and mental health of cancer patients. A longitudinal perspective." *Cancer* 74(7 Suppl): 2128-38.
- Goldhirsch, A., R. D. Gelber, et al. (1989). "Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: a quality-adjusted survival analysis." *J Clin Oncol* 7(1): 36-44.
- Gorin, N. C. (1998). "Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia." *Blood* 92(4): 1073-90.

- Gorin, N. C., P. Aegerter, et al. (1990). "Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging." *Blood* 75(8): 1606-14.
- Gorin, N. C., M. Labopin, et al. (1991). "Autologous bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in Europe: further evidence of the role of marrow purging by mafosfamide. European Co-operative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT)." *Leukemia* 5(10): 896-904.
- Greenberg, P., C. Cox, et al. (1997). "International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes." *Blood* 89(6): 2079-88.
- Gulbrandsen, N., M. Hjernstad, et al. (2004). "Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences." *Eur J Hematol* 72: 172-180.
- Haferlach, T., C. Schoch, et al. (2003). "Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies." *J Clin Oncol* 21(2): 256-65.
- Hammert, L. C. and E. D. Ball (1997). "Purging autologous bone marrow with monoclonal antibodies for transplantation in acute myelogenous leukemia." *Blood Rev* 11(2): 80-90.
- Harousseau, J. L., J. Y. Cahn, et al. (1997). "Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM)." *Blood* 90(8): 2978-86.
- Harris, J. W., R. Koscick, et al. (1999). "Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria." *Leuk Lymphoma* 32(5-6): 401-26.
- Hasle, H., G. Kerndrup, et al. (1995). "Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions." *Leukemia* 9(9): 1569-72.
- Hayden, P. J., F. Keogh, et al. (2004). "A single-centre assessment of long-term quality-of-life status after sibling allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia in first chronic phase." *Bone Marrow Transplant* 34(6): 545-56.
- Hayes, R. B., S. N. Yin, et al. (1997). "Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine--National Cancer Institute Benzene Study Group." *J Natl Cancer Inst* 89(14): 1065-71.
- Hellstrom-Lindberg, E., K. H. Robert, et al. (1992). "A predictive model for the clinical response to low dose ara-C: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes or acute leukemia." *Br J Haematol* 81(4): 503-11.
- Hiddemann, W. and T. Haferlach (2003). "Manual - Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome." 2.
- Hiddemann, W., H. Huber, et al. (2004). *Die Onkologie*, Springer Verlag.
- Hjernstad, M. J., P. M. Fayers, et al. (1998). "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)." *J Clin Oncol* 16(3): 1188-96.
- Hjernstad, M. J., S. D. Fossa, et al. (1995). "Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire." *J Clin Oncol* 13(5): 1249-54.
- Hoyle, C. F., M. de Bastos, et al. (1989). "AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9th AML trial." *Br J Haematol* 72(1): 45-53.
- Josting, A., S. Wiedenmann, et al. (2003). "Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group." *J Clin Oncol* 21(18): 3440-6.
- Kaasa, S., K. Bjordal, et al. (1995). "The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy." *Eur J Cancer* 31A(13-14): 2260-3.

- Karnofsky, D., W. Abelmann, et al. (1948). "The Use of the Nitrogen Mustards in the palliative Treatment of Carcinoma." *Cancer(Nov)*: 634-56.
- Keating, M. J., T. L. Smith, et al. (1982). "A prognostic factor analysis for use in development of predictive models for response in adult acute leukemia." *Cancer* 50(3): 457-65.
- Kern, W., T. Haferlach, et al. (2003). "Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial." *Blood* 101(1): 64-70.
- Kern, W., C. Schoch, et al. (2000). "Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities." *Leukemia* 14(2): 226-31.
- Klee, M., M. Groenvold, et al. (1997). "Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30." *Qual Life Res* 6(1): 27-34.
- Knobel, H., J. H. Loge, et al. (2003). "The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors." *Palliat Med* 17(8): 664-72.
- Koeffler, H. P., D. Heitjan, et al. (1988). "Randomized study of 13-cis retinoic acid v placebo in the myelodysplastic disorders." *Blood* 71(3): 703-8.
- Kornblith, A. B., J. E. Herndon, 2nd, et al. (2002). "Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study." *J Clin Oncol* 20(10): 2441-52.
- Kramm, M. (2003). Veränderungen von Indikatoren der „Lebensqualität“ nach Hochdosis-Chemotherapie. Sozialwissenschaftlichen Fakultät. Göttingen, Universität Göttingen.
- Larson, R. A., R. K. Dodge, et al. (1998). "A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111." *Blood* 92(5): 1556-64.
- Leith, C. P., K. J. Kopecky, et al. (1997). "Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study." *Blood* 89(9): 3323-9.
- Leone, G., L. Mele, et al. (1999). "The incidence of secondary leukemias." *Haematologica* 84(10): 937-45.
- Linman, J. W. and G. C. Bagby, Jr. (1978). "The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia)." *Cancer* 42(2 Suppl): 854-64.
- Lowenberg, B., J. R. Downing, et al. (1999). "Acute myeloid leukemia." *N Engl J Med* 341(14): 1051-62.
- Ludbrook, J. (2000). "Multiple inferences using confidence intervals." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 27: 212-215.
- Maldonado, J., S. Gardella, et al. (1989). "Post-remission therapy in acute myeloblastic leukemia. A randomized trial comparing early consolidation plus maintenance versus maintenance therapy alone." *Acta Oncol* 28(2): 223-6.
- Mayer, R. J., R. B. Davis, et al. (1994). "Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B." *N Engl J Med* 331(14): 896-903.
- Melillo, L., N. Cascavilla, et al. (1992). "Prognostic relevance of serum beta 2-microglobulin in acute myeloid leukemia." *Leukemia* 6(10): 1076-8.
- Metayer, C., R. E. Curtis, et al. (2003). "Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study." *Blood* 101(5): 2015-23.
- Micallef, I. N., D. M. Lillington, et al. (2000). "Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid malignancies." *J Clin Oncol* 18(5): 947-55.
- Michelson, H., C. Bolund, et al. (2000). "Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population." *Acta Oncol* 39(4): 477-84.

- Molassiotis, A., O. B. van den Akker, et al. (1996). "Quality of life in long-term survivors of marrow transplantation: comparison with a matched group receiving maintenance chemotherapy." *Bone Marrow Transplant* 17(2): 249-58.
- Montazeri, A., C. R. Gillis, et al. (1996). "Measuring quality of life in oncology: is it worthwhile? II. Experiences from the treatment of cancer." *Eur J Cancer Care (Engl)* 5(3): 168-75.
- Mor, V. (1992). "QOL measurement scales for cancer patients: differentiating effects of age from effects of illness." *Oncology (Williston Park)* 6(2 Suppl): 146-52.
- Mor, V., S. Allen, et al. (1994). "The psychosocial impact of cancer on older versus younger patients and their families." *Cancer* 74(7 Suppl): 2118-27.
- Negrin, R. S., D. H. Haeuber, et al. (1989). "Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. A phase I-II trial." *Ann Intern Med* 110(12): 976-84.
- O'Brien, S., H. Kantarjian, et al. (1991). "Mitoxantrone and high-dose etoposide for patients with relapsed or refractory acute leukemia." *Cancer* 68(4): 691-4.
- Ohno, R., T. Naoe, et al. (1993). "Treatment of myelodysplastic syndromes with all-trans retinoic acid. Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare." *Blood* 81(5): 1152-4.
- Osoba, D. (1994). "Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology." *J Clin Oncol* 12(3): 608-16.
- Osoba, D. (1995). "Measuring the effect of cancer on health-related quality of life." *Pharmacoeconomics* 7(4): 308-19.
- Osoba, D., G. Rodrigues, et al. (1998). "Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores." *J Clin Oncol* 16(1): 139-44.
- Park, D. J. and H. P. Koeffler (1996). "Therapy-related myelodysplastic syndromes." *Semin Hematol* 33(3): 256-73.
- Pavlovsky, S., J. Gonzalez Llaven, et al. (1994). "A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia." *Ann Hematol* 69(1): 11-5.
- Pedersen-Bjergaard, J., P. Philip, et al. (1993). "Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series." *Leukemia* 7(12): 1975-86.
- Perneger, T. (1998). "What's wrong with Bonferroni adjustments." *BMJ* 316: 1236-1238.
- Phillips, G. L., D. E. Reece, et al. (1991). "High-dose cytarabine and daunorubicin induction and postremission chemotherapy for the treatment of acute myelogenous leukemia in adults." *Blood* 77(7): 1429-35.
- Priestman, T., M. Baum, et al. (1978). "Treatment and survival on advanced breast cancer." *Br Med J* 2(6153): 1673-4.
- Pukrop, R. (1997). *Theoretische Explikation und empirische Validierung des Konstruktes Lebensqualität unter besonderer Berücksichtigung psychopathologischer Subgruppen und facettentheoretischer Methodik.*, Universität Bielefeld.
- Radlund, A., T. Thiede, et al. (1995). "Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population." *Eur J Haematol* 54(3): 153-6.
- Redaelli, A., J. M. Stephens, et al. (2004). "Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life." *Cancer Treat Rev* 30(1): 103-17.
- Reschad, H. and V. Schilling-Torgau (1913). "Ueber eine neue Leukaemie durch echte Uebergangsformen (Splenocytenleukaemie) und ihre Bedeutung fuer die Selbststaendigkeit dieser Zellen." *Munch Med Wochenschr* 36: 1981-4.
- Rhoads, C. and W. Barker (1938). "Refractory anemia: analysis of one-hundred cases." *J Am Med Assoc* 110: 794-6.
- Rose, M. S., M. L. Koshman, et al. (1999). "Statistical issues encountered in the comparison of health-related quality of life in diseased patients to published general population norms: problems and solutions." *J Clin Epidemiol* 52(5): 405-12.



- Rowley, J. D., H. M. Golomb, et al. (1981). "Nonrandom chromosome abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndromes in patients with previously treated malignant disease." *Blood* 58(4): 759-67.
- Sachs, L. (1999). *Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden*. Berlin Heidelberg New-York, Springer Verlag.
- Samdani, A., U. Vijapurkar, et al. (1996). "Cytogenetics and P-glycoprotein (PGP) are independent predictors of treatment outcome in acute myeloid leukemia (AML)." *Leuk Res* 20(2): 175-80.
- Sanders, C., M. Egger, et al. (1998). "Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study." *Bmj* 317(7167): 1191-4.
- Schipper, H., J. Clinch, et al. (1984). "Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation." *J Clin Oncol* 2(5): 472-83.
- Schmid, C., M. Schleuning, et al. (2006). "Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation." *Blood* 108(3): 1092-9.
- Schumacher, A., T. Kessler, et al. (1998). "Quality of life in adult patients with acute myeloid leukemia receiving intensive and prolonged chemotherapy -- a longitudinal study." *Leukemia* 12(4): 586-92.
- Schumacher, A., T. Kessler, et al. (1996). "[Quality of life and coping with illness in patients with acute myeloid leukemia]." *Psychother Psychosom Med Psychol* 46(11): 385-90.
- Schumacher, A., D. Wewers, et al. (2002). "Fatigue as an important aspect of quality of life in patients with acute myeloid leukemia." *Leuk Res* 26(4): 355-62.
- Schwartz, C. E., R. Bode, et al. (2006). "The clinical significance of adaptation to changing health: A meta-analysis of response shift." *Qual Life Res* 15(9): 1533-50.
- Schwartz, C. E. and M. A. Sprangers (2002). "An introduction to quality of life assessment in oncology: the value of measuring patient-reported outcomes." *Am J Manag Care* 8(18 Suppl): S550-9.
- Schwarz, R. and A. Hinz (2001). "Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population." *Eur J Cancer* 37(11): 1345-51.
- Shapiro, C. L. and A. Recht (1994). "Late effects of adjuvant therapy for breast cancer." *J Natl Cancer Inst Monogr*(16): 101-12.
- Silverman, L. R., E. P. Demakos, et al. (2002). "Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B." *J Clin Oncol* 20(10): 2429-40.
- Slingerland, J. M., M. D. Minden, et al. (1991). "Mutation of the p53 gene in human acute myelogenous leukemia." *Blood* 77(7): 1500-7.
- Sloan, J. A., D. Cella, et al. (2005). "Clinical significance of patient-reported questionnaire data: another step toward consensus." *J Clin Epidemiol* 58(12): 1217-9.
- Smith, M. A., L. Rubinstein, et al. (1999). "Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins." *J Clin Oncol* 17(2): 569-77.
- Smith, M. A., L. Rubinstein, et al. (1993). "Report of the Cancer Therapy Evaluation Program monitoring plan for secondary acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins." *J Natl Cancer Inst* 85(7): 554-8.
- Snyder, D. S., N. J. Chao, et al. (1993). "Fractionated total body irradiation and high-dose etoposide as a preparatory regimen for bone marrow transplantation for 99 patients with acute leukemia in first complete remission." *Blood* 82(9): 2920-8.
- Sorensen, J. T., K. Gerald, et al. (1993). "Effect of age on survival in acute leukemia. 1950-1990." *Cancer* 72(5): 1602-6.
- Spitzer, W. O., A. J. Dobson, et al. (1981). "Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians." *J Chronic Dis* 34(12): 585-97.
- Sprangers, M. A. (2002). "Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges." *Acta Oncol* 41(3): 229-37.

- Sutton, L., C. Chastang, et al. (1996). "Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients Societe Francaise de Greffe de Moelle." *Blood* 88(1): 358-65.
- Tallman, M. S., F. R. Appelbaum, et al. (1987). "Evaluation of intensive postremission chemotherapy for adults with acute nonlymphocytic leukemia using high-dose cytosine arabinoside with L-asparaginase and amsacrine with etoposide." *J Clin Oncol* 5(6): 918-26.
- Teunissen, S. C., H. C. de Haes, et al. (2006). "Does age matter in palliative care?" *Crit Rev Oncol Hematol* 60(2): 152-8.
- Thomas, X., P. Fenaux, et al. (1999). "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to increase efficacy of intensive sequential chemotherapy with etoposide, mitoxantrone and cytarabine (EMA) in previously treated acute myeloid leukemia: a multicenter randomized placebo-controlled trial (EMA91 Trial)." *Leukemia* 13(8): 1214-20.
- Tricot, G., M. A. Boogaerts, et al. (1987). "The role of intensive remission induction and consolidation therapy in patients with acute myeloid leukaemia." *Br J Haematol* 66(1): 37-44.
- Uyl-de Groot, C. A., B. Lowenberg, et al. (1998). "Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia." *Br J Haematol* 100(4): 629-36.
- Velikova, G., J. Weis, et al. (2006). "The EORTC QLQ-HDC29: A supplementary module assessing the quality of life during and after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation." *Eur J Cancer*.
- Virchow, R. (1845). "Weisses Blut." *Frorieps Notizen* 36: 151-6.
- Virchow, R. (1847). "Weisses Blut (Leukaemie)." *Archiv für pathologische Anatomie* 1: 563-7.
- Wagner, L. I. and D. Cella (2004). "Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches." *Br J Cancer* 91(5): 822-8.
- Walters, R. S., H. M. Kantarjian, et al. (1988). "Mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside in refractory acute myelogenous leukemia." *Cancer* 62(4): 677-82.
- Watson, M., K. Wheatley, et al. (1999). "Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRC AML 10 trial." *Cancer* 86(7): 1231-9.
- Wattel, E., A. Guerci, et al. (1996). "A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group." *Blood* 88(7): 2480-7.
- Weick, J. K., K. J. Kopecky, et al. (1996). "A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study." *Blood* 88(8): 2841-51.
- Wellisch, D. K., J. Centeno, et al. (1996). "Bone marrow transplantation vs. high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia. A long-term follow-up study of quality-of-life measures of survivors." *Psychosomatics* 37(2): 144-54.
- Wewers, D. (2003). Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Therapiestudie (AML CG 2000). Medizinische Fakultät. Münster, Westfälische Wilhelms-Universität.
- Whitlock, J. A., J. P. Greer, et al. (1991). "Epidodophyllotoxin-related leukemia. Identification of a new subset of secondary leukemia." *Cancer* 68(3): 600-4.
- WHO (1948). Constitution of the World Health Organization, Preamble.
- Williamson, P. J., A. R. Kruger, et al. (1994). "Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome." *Br J Haematol* 87(4): 743-5.
- Wolff, S. N., R. H. Herzig, et al. (1989). "High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first remission: long-term follow-up and results." *J Clin Oncol* 7(9): 1260-7.
- Wong, R., S. A. Giralt, et al. (2003). "Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years." *Blood* 102(8): 3052-9.

- Yeh, S. C. and Y. Y. Liu (2003). "Influence of social support on cognitive function in the elderly." *BMC Health Serv Res* 3(1): 9.
- Zittoun, R., U. Jehn, et al. (1989). "Alternating v repeated postremission treatment in adult acute myelogenous leukemia: a randomized phase III study (AML6) of the EORTC Leukemia Cooperative Group." *Blood* 73(4): 896-906.
- Zittoun, R., S. Suci, et al. (1997). "Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial." *Bone Marrow Transplant* 20(4): 307-15.
- Zittoun, R. A., F. Mandelli, et al. (1995). "Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups." *N Engl J Med* 332(4): 217-23.
- Zöfel, P. (1992). *Statistik in der Praxis*. Stuttgart, UTB.

7. Anhang

7.1. Einverständniserklärung

Klinikum der Universität München Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann	 Ludwig— Maximilians— Universität— München—
Klinikum der Universität München Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern Marchioninistraße 15 • D-81377 München	Robert Kühnbach, Assistenzarzt Tel.: 089 / 7095 – 2254 Fax: 089 / 7095 – 5254 Email: Robert.Kuehnbach@med.uni-muenchen.de
Studie zur Lebensqualität bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder Myelodysplasie (MDS)	
Liebe Patientin, lieber Patient,	
bei Ihnen wurde eine akute myeloische Leukämie oder eine Myelodysplasie diagnostiziert und Sie werden nun behandelt. Wie Sie wissen, erfolgt die Behandlung im Rahmen einer Studie, die eine Verbesserung der Heilungschancen anstrebt. Die Therapie wird in mehreren Schritten durchgeführt, die sich über einen längeren Zeitraum erstrecken.	
Im Zusammenhang mit der angesprochenen Studie führen wir auch eine Untersuchung zur Lebensqualität während der Therapie durch. Mit der Untersuchung wollen wir zunächst Informationen darüber gewinnen, wie Sie persönlich die Krankheit und Therapie erleben. Die aufgrund der Studie gesammelten Erfahrungen sollen es uns ermöglichen, in Zukunft die Therapie und Betreuung noch besser an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen. Die Erfassung der Lebensqualität hat keinen Einfluss auf die medizinische Behandlung.	
Erfasst wird die Lebensqualität durch einen Fragebogen, der jeweils zu Beginn und am Ende bestimmter Therapieabschnitte ausgefüllt werden soll. Dieser Fragebogen besteht aus 30 Fragen und der Zeitaufwand wird pro Erhebung maximal 15 Minuten betragen.	
Alle Ihre Angaben werden vertraulich behandelt; die Fragebögen bleiben anonym und werden mit einer Kennziffer verschlüsselt. Die Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht.	
Sollten Sie sich nicht zu einer Teilnahme an dieser Untersuchung entschließen können, erwachsen Ihnen selbstverständlich keine Nachteile für Ihre medizinische Behandlung. Auch eine einmal gegebene Zusage können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Auswirkungen rückgängig machen.	
Den ersten Fragebogen sollten Sie jetzt vor Beginn der Behandlung ausfüllen, die weiteren Bögen erhalten Sie zu bestimmten Zeitpunkten im Verlauf der Therapie. Beachten Sie bitte beim Ausfüllen: es gibt keine richtigen oder falschen Antworten! Antworten Sie so, wie Sie sich fühlen. Wichtig ist, wie Sie Ihr Befinden oder Ihre Leistungsfähigkeit einschätzen. Beispielsweise ist ein langer Spaziergang das, was Sie dafür halten. Es geht nicht um Kilometerzahlen.	
Wir würden uns freuen, wenn Sie sich entschließen, an dieser Untersuchung teilzunehmen. In diesem Fall möchten wir Sie bitten, die beiliegende Einverständniserklärung zu unterzeichnen.	
Anschrift:	D-81377 München • Marchioninstraße 15 • Telefon (0 89) 70 95-0 (Vermittlung) Verkehrsverbindung: U6, 34, 67, 266, 268 oder 269 bis Haltestelle Klinikum Großhadern
Vorlage KUMOC – 4e (03/05-13)	
D:\robert\Eigene Dateien\Disseration\disseration 20070120\stoffsammlung\anhang\Patienteninfo AMLCG QL.doc – 1/2 – 2881	

Klinikum der Universität München • Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern

Großes Patientenetikett

Einverständniserklärung

Ich wurde über die „**Studie zur Lebensqualität bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder Myelodysplasie**“ informiert. Ich weiß, dass die Erfassung der Lebensqualität **keinen** Einfluss auf die medizinische Behandlung hat.

Ich gebe hiermit mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Ich behalte mir vor, mein Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen, zurückzunehmen. Aus der Rücknahme meiner Zusage werden mir **keine** Nachteile in der Behandlung erwachsen.

Ort, Datum

Unterschrift

7.2. EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Bitte geben Sie uns hier an: Ihre Initialen:..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ihr Geburtsdatum:..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Das aktuelle Datum:..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 	Bitte diese Spalte nicht ausfüllen Zentrum:..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lfd. Nr. des Patienten:..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Messzeitpunkt:..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
---	---

Fragebogen zum subjektiven Wohlbefinden und zur Lebensqualität

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie folgende Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	NEIN	JA
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen? (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze 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 beim Benutzen der Toilette?	1	2
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2
7. Sind Sie gänzlich außerstande im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
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 Verstopfungen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:		überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr	
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 Zeitunglesen 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 Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4	
27.	Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4	
28.	Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4	
Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft.						
Wie würden Sie insgesamt Ihren körperlichen Zustand während der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet
Wie würden sie insgesamt Ihre Lebensqualität in der letzten Woche einschätzen?						
1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet
Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!						

7.3. Prüfung auf Normalverteilung

Skala	t1		t2		t3		t4		t5		t6		t7		t8	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
ql	49	0,36	41	0,68	28	0,57	28	0,85	32	0,18	29	0,75	19	0,67	12	0,73
pf	49	0,13	40	0,23	28	0,27	28	0,13	32	0,26	29	0,20	19	0,11	12	0,25
rf	49	0,00	41	0,02	28	0,18	28	0,09	32	0,11	29	0,10	19	0,01	12	0,65
ef	49	0,19	41	0,59	28	0,20	28	0,50	32	0,52	29	0,83	19	0,76	12	0,98
cf	49	0,01	41	0,04	28	0,08	28	0,10	32	0,14	29	0,63	19	0,52	12	0,70
sf	48	0,24	40	0,07	27	0,65	28	0,22	32	0,12	29	0,12	19	0,44	12	0,80
fa	49	0,12	41	0,26	28	0,50	28	0,84	32	0,60	29	0,62	19	0,24	12	0,42
nv	49	0,00	41	0,00	28	0,00	28	0,00	32	0,00	29	0,00	19	0,00	12	0,01
pa	49	0,00	41	0,01	28	0,00	28	0,06	32	0,02	29	0,01	19	0,04	12	0,12
dy	49	0,02	41	0,01	28	0,01	28	0,12	32	0,05	29	0,02	19	0,04	12	0,38
sl	49	0,03	41	0,13	28	0,06	28	0,07	32	0,05	29	0,09	19	0,17	12	0,33
ap	49	0,04	41	0,04	28	0,06	28	0,08	32	0,00	29	0,13	19	0,06	12	0,01
co	49	0,00	41	0,00	28	0,00	28	0,00	32	0,00	32	0,00	19	0,00	12	0,01
di	49	0,00	41	0,00	28	0,00	28	0,00	32	0,00	29	0,00	19	0,00	12	0,02
fi	48	0,00	40	0,01	27	0,10	27	0,27	32	0,15	28	0,05	19	0,19	12	0,49

Kolmogoroff-Smirnow-Test auf Normalverteilung. Bei p handelt es sich um die asymptotische Signifikanz. Ist $p \geq 0,05$, so muss von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

7.4. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Robert Kühnbach
Geburtsort: Ulm
Geburtsdatum: 27.03.1975

Schulbildung:

1981 - 1985 Grundschule Ulm-Gögglingen
1985 - 1994 Gymnasium Ulm-Wiblingen
1994 Abitur

Grundwehrdienst:

1994 - 1995 Sanitäter, Sanitätsakademie der Bundeswehr, München
Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Studium:

1995 - 2001 Studium der Medizin, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
1997 Ärztliche Vorprüfung
1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001 - 2002 Studium der Medizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Auslandsstudium:

1998 - 1999 Studium der Medizin, Linköpings Universitetet, Schweden
1999 - 2000 Forschungsaufenthalt, Neuroscience, Baylor College of
Medicine, Houston/ Texas, USA

Beruflicher Werdegang:

seit 2002 Weiterbildung in Innere Medizin
Hämatologie und Onkologie
Medizinische Klinik III
(Ärztlicher Direktor Prof. Dr. W. Hiddemann)
Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
2004 - 2007 Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
(Geschäftsführender Vorstand Frau Dr. C. Bausewein)
Klinikum der Universität München, Campus Großhadern