

**Aus der Medizinischen Klinik III, Klinikum Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann**

**Analyse der Gesundheits-assozierten Lebensqualität  
bei jüngeren Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie  
unter Behandlung mit Fludarabin versus Fludarabin /  
Cyclophosphamid**

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

**vorgelegt von  
Tanja Andrea Obwandner**

**aus  
München**

**2006**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. M. Hallek

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. med. H. Distel  
Prof. Dr. med. W. Hiddemann

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Barbara Eichhorst

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

**Tag der mündlichen Prüfung:** 07.12.2006

<b>I. Einleitung</b> .....	1
<b>1. Chronisch lymphatische Leukämie</b> .....	1
1.1 <b>Epidemiologie und Pathogenese</b> .....	1
1.2 <b>Chromosomenanomalien</b> .....	1
1.3 <b>Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung</b> .....	2
<b>2. Therapiemöglichkeiten</b> .....	4
2.1 <b>Allgemeines</b> .....	4
2.2 <b>Konventionelle Chemotherapie</b> .....	4
2.3 <b>Monoklonale Antikörper</b> .....	7
2.4 <b>Weitere Therapiemöglichkeiten</b> .....	7
<b>3. Lebensqualitätsanalysen</b> .....	8
3.1 <b>Lebensqualitätstestung</b> .....	8
3.2 <b>EORTC – Bogen</b> .....	9
<b>4. Fragestellung der Arbeit</b> .....	10
<b>II. Material und Methoden</b> .....	11
<b>1. Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung</b> .....	11
1.1 <b>Patientenrekrutierung</b> .....	11
1.2 <b>Patientenkollektiv der CLL4-Studie</b> .....	11
1.2.1 <b>Einschlusskriterien</b> .....	11
1.2.2 <b>Ausschlusskriterien</b> .....	12
1.3 <b>Patientenkollektiv für diese Dissertation</b> .....	13
1.4 <b>Anzahl der Patienten</b> .....	13
<b>2. Therapie der Patienten</b> .....	14

<b>3. Remissionskriterien</b> .....	15
<b>3.1    Komplette Remission (CR)</b> .....	15
<b>3.2    Partielle Remission (PR)</b> .....	15
<b>3.3    Progression (PD)</b> .....	16
<b>3.4    Stabile Erkrankung (SD)</b> .....	17
<b>3.5    Remissionsdauer, Überlebenszeit, Beurteilungs-             kriterien für die Toxizität, Infektionen</b> .....	17
<b>4. Fragebögen</b> .....	17
<b>4.1    Versand</b> .....	17
<b>4.2    EORTC-QLQ-C30 (version 2)-Lebensqualitätsfragebogen</b> .....	18
<b>5. Datenerhebung / Statistik / Auswertungsmethoden</b> .....	19
<b>5.1    Datenerhebung und Datenverarbeitung</b> .....	19
<b>5.2    Statistische Methoden</b> .....	20
<b>III. Ergebnisse</b> .....	21
<b>1. Lebensqualitätsvergleich CLL4</b> .....	21
<b>1.1    Basischarakteristika der untersuchten Patienten</b> .....	21
<b>1.2    Allgemeiner Gesundheitszustand (ql2)</b> .....	24
<b>1.3    Physische Funktion (pf)</b> .....	26
<b>1.4    Rollenfunktion (rf2)</b> .....	27
<b>1.5    Emotionale Funktion (ef)</b> .....	28
<b>1.6    Kognitive Funktion (cf)</b> .....	30
<b>1.7    Soziale Funktion (sf)</b> .....	31
<b>1.8    Müdigkeit / Schwäche (fa)</b> .....	32
<b>1.9    Übelkeit und Erbrechen (nv)</b> .....	34
<b>1.10   Schmerzen (pa)</b> .....	36

1.11	Dyspnoe (dy), Schlaflosigkeit (sl), Appetitlosigkeit (ap), Obstipation (co), Diarrhö (di), Finanzielle Probleme (fi).....	37
1.12	Vergleich der Lebensqualität mit der gesunden Bevölkerung.....	43
1.13	Vergleich der Lebensqualität zwischen Männern und Frauen.....	45
1.14	Zusammenfassung.....	49
1.15	Übersicht über den zeitlichen Verlauf beim allgemeinen Gesundheitszustand bei allen Funktionsskalen und ausgewählten Symptomskalen (Müdigkeit + Schwäche, Übelkeit + Erbrechen, Schmerzen).....	57
<b>IV.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>67</b>
1.	Vergleich EORTC QLQ-C30 mit anderen Fragebögen.....	67
2.	Compliance.....	69
3.	Zusammenhang der Compliance und der Ansprechrate auf die Chemotherapie und Zusammenhang des Ansprechens auf Chemotherapie und HRQOL.....	69
4.	Vergleich der HRQOL – Ergebnisse mit anderen Studien .....	70
5.	Vergleich mit der gesunden Bevölkerung.....	71
6.	Geschlechtervergleich.....	72
7.	HRQOL im Verlauf.....	73
8.	Zusammenfassung und neue Ansätze.....	74
9.	Schlußfolgerung.....	77
<b>V.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>VI.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>VII.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>90</b>

# **I. Einleitung**

## **1. Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)**

### **1.1 Epidemiologie und Pathogenese**

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), auch chronisch lymphozytische Leukämie genannt, gehört in die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) von niedrigem Malignitätsgrad. Sie ist die häufigste Leukämie des Erwachsenenalters in der westlichen Hemisphäre mit einer jährlichen Inzidenz von 3 / 100.000 Einwohnern und einem medianen Erkrankungsalter von 65 -70 Jahren (Diehl et al., 1999). 90 % der CLL-Erkrankungen sind der B-Zell-Reihe zugehörig (Rai et al., 1993; Harris et al., 1994). Die Anzahl der jüngeren Patienten stieg in den letzten Jahren an, was an der früheren Diagnosestellung durch Blutbildbestimmungen liegt (Mauro et al., 2000).

Im Allgemeinen zeichnet sich die chronisch lymphatische Leukämie durch die klonale Expansion kleiner lymphatischer B-Zellen aus, welche im Knochenmark gebildet, ins periphere Blut ausgeschwemmt werden und dann in Lymphknoten, Milz und Leber akkumulieren. Dabei ist der Ursprung der Zellen letztlich nicht ganz klar.

Diskutiert wird über Abweichungen der somatischen Hypermutation der variablen Domänen der schweren Ketten der Immunglobulin-Gene, aber auch über verschiedene Chromosomenanomalien (Caligaris-Cappio et al., 1999; Reed, 1998).

### **1.2 Chromosomenanomalien**

Mit der konventionellen Chromosomen-Banding-Technik konnte man bis in die 90er Jahre bei 40 - 50 % aller Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie mindestens eine chromosomale Aberration nachweisen. Seit der Einführung der FISH-Technik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) kann man bei ungefähr 80 % der Patienten chromosomale Aberrationen finden. Am häufigsten findet man Trisomien, Deletionen, Rearrangements, Mutationen und Translokationen an verschiedenen Stellen der Chromosomen Nr. 12, 13, 14, 11, 6 und 17, selten auch an Chromosom Nr. 9 (Döhner et al., 2000).

Die verschiedenen Lokalisationen der Aberrationen haben auch Einfluß auf das klinische Erscheinungsbild der Erkrankten, wie z.B. die Lymphadenopathie und die B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust), aber auch auf die Prognose der Krankheit (Hallek et al., 2001).

Folgende Tabelle soll die Korrelation spezifischer chromosomaler Aberrationen mit klinischen Charakteristika und der Prognose bei der chronisch lymphatischen Leukämie verdeutlichen (Hallek et al., 2001):

Aberration	Bänderung	Interphase-FISH
Trisomie 12	Atypische Morphologie Stärkere Ig- und FMC7-Expression	Atypische Morphologie Stärkere Ig- und FMC7-Expression Fortgeschrittene Stadien (kontrovers)
13q Deletion	Günstige Prognose	Gute Prognose bei alleinigem Auftreten
11q Deletion	Krankheitsprogression	Ausgeprägte Lymphadenopathie Ungünstige Prognose
17p Deletion	Ungünstige Prognose	Ungünstige Prognose Therapierefraktäre Erkrankung

**Tabelle 1: Korrelation spezifischer chromosomaler Aberrationen mit klinischen Charakteristika und mit der Prognose**

### 1.3 Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung

Zum Diagnosezeitpunkt variiert die mittlere Überlebenszeit der chronisch lymphatischen Leukämie zwischen zwei und mehr als zehn Jahren. Lange Zeit dachte man, dass die meisten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie zum größten Teil nicht an der Leukämie, sondern wegen ihrer Komorbidität an anderen Ursachen sterben würden. Eine neuere Studie ergab, dass fast 70% vor allem der älteren Patienten an den Folgen der Leukämie versterben (Diehl et al., 1999).

Es gibt zwei Stadieneinteilungsschemen zur Abschätzung der Prognose von Rai (1975) und von Binet (1981). Die Stadieneinteilung nach Rai wird hauptsächlich in den USA angewendet, die Stadieneinteilung nach Binet ist in Europa gebräuchlicher. Diese geben die jeweilige Definition zur Zuteilung eines Krankheitsstadiums, wie auch eine mediane Überlebenszeit an (siehe **Tabelle 2 + 3**).

Stadium	Definition	Medianes Überleben
Niedriges Risiko		
0	Lymphozytose > 15.000 / mm <sup>3</sup> Knochenmarksinfiltration > 40 %	> 10 Jahre
Intermediäres Risiko		
I	Lymphozytose und Lymphadenopathie	7 Jahre
II	Lymphozytose und Hepatomegalie und / oder Splenomegalie (mit oder ohne Lymphadenopathie)	
Hochrisiko		
III	Lymphozytose und Anämie (Hb < 11 g %) (mit oder ohne Lymphadenopathie und / oder Organomegalie)	1,5 Jahre
IV	Lymphozytose und Thrombozytopenie (< 100.000 / mm <sup>3</sup> ) (mit oder ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie)	

**Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Rai et al.: Definition und mediane Überlebenszeit**  
(Rai et al., 1975)

Stadium	Definition	Medianes Überleben
A	Hb > 10,0 g / dl Thrombozytenzahl normal < 3 vergrößerte Lymphknotenregionen	> 10 Jahre
B	Hb > 10,0 g / dl Thrombozytenzahl normal >= 3 vergrößerte Lymphknotenregionen	7 Jahre
C	Hb <= 10,0 g / dl und / oder Thrombozytenzahl < 100.000 x 10 <sup>9</sup> / l Unabhängig von der Zahl der befallenen Regionen	1,5 – 2,5 Jahre
	Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral, sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten als je eine Region	

**Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Binet et al.: Definition und mediane Überlebenszeit**  
(Binet et al., 1981)

## 2. Therapiemöglichkeiten

### 2.1 Allgemeines

Patienten im Stadium Binet A, wie auch Patienten im Stadium Binet B, die keine Symptomatik aufweisen, brauchen normalerweise keine Therapie (Rozman et al., 1995).

Prinzipiell gibt es drei unterschiedliche Möglichkeiten der Primärtherapie:

- reine Beobachtung ohne Therapie („watch and wait“)
- die konventionelle Chemotherapie
- Hochdosistherapie in kurativer Intention (mit Stammzelltransplantation)

Welche dieser Therapien man auswählt, richtet sich nach:

- Alter und Komorbidität des Patienten
- dem Krankheitsstadium
- Krankheitsaktivität (Progression, Vorhandensein ungünstiger Prognosefaktoren)

(Byrd et al., 1998; Wendter et al., 1999)

### 2.2 Konventionelle Chemotherapie

Die konventionelle Chemotherapie ist die tragende Säule bei der Therapie der CLL.

Die meisten Patienten wurden zuerst mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt. Bei dieser Art von Therapie gibt es verschiedene Substanzen, die verwendet werden können.

## Alkylanzien

Alkylanzien gehören zur Gruppe der zytotoxisch wirkenden Stoffe, indem sie Phosphat-, Amino-, Sulfhydryl-, Carboxyl- und Hydroxylgruppen der Nukleinsäuren sowie Proteine alkylieren (Einbau von Alkylgruppen) und somit die Zellteilung hemmen. Sie wirken selbst kanzerogen (Pschyrembel 2002).

Zu dieser Stoffgruppe gehören die Substanzen Chlorambucil und Cyclophosphamid (Rote Liste 2005).

Chlorambucil wird bisher bei der Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie am häufigsten eingesetzt, da es sich aufgrund der oralen Darreichungsform gut für eine palliative Therapie älterer Patienten eignet. Bevorzugt wird hierbei noch eine intermittierende Verabreichungsform, da dann das Knochenmark Zeit zur Regeneration erhält (Rozman et al., 1995; Sawitsky et al., 1977).

Cyclophosphamid kann bei Unverträglichkeit gegen Chlorambucil verschrieben werden. Die Einnahme kann oral erfolgen oder auch intravenös.

Cyclophosphamid verursacht weniger häufig Thrombozytopenien und kann deswegen bei thrombozytopenen Patienten eingesetzt werden.

Die unerwünschten Wirkungen bei Cyclophosphamid, welche sich natürlich auch auf die Lebensqualität der Patienten auswirken sind sowohl hämatologischer wie auch gastrointestinaler, urogenitaler, hepatotoxischer und nephrologischer Art. Ebenfalls kommen Nebenwirkungen vor im Herz-Kreislauf-Lungen-Bereich, metabolische Störungen und auch Zweittumoren traten auf.

Die hauptsächlichen Nebenwirkungen bestehen in der Myelosuppression, in Übelkeit und Erbrechen, in allergischen Reaktionen, Haarausfall, Mukositis und Stomatitis, Anorexie, Kardiotoxizität, Nephrotoxizität, Urotoxizität (in Form einer hämorrhagischen Zystitis), Neurotoxizität (in Form einer akuten Enzephalopathie), Dermatotoxizität, seltener kommt das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion vor und bei Diabetikern eine akute Hypoglykämie.

(Rote Liste online 2004, Fachinformation Endoxan®, Baxter und Fachinformation Cyclostin®, Pharmacia)

Als zweite große Gruppe sind die Purinanaloga zu nennen:

Purinanaloga sind purinähnliche Verbindungen, die in Nukleinsäuren natürlicherweise nicht vorkommen. Wenn diese anstelle natürlicher Basen in Nukleinsäuren eingebaut werden, führen sie zu einem Nukleinsäurestrangabbruch und wirken somit als Hemmstoffe der DNA-Synthese (Pschyrembel 2002).

Zur Stoffgruppe der Purinanaloga gehören die Substanzen Fludarabin, Cladribin, Mercaptopurin, Tioguanin und Pentostatin (Mutschler et al., 2001).

Fludarabin ist das am besten untersuchte Purinanalogon bei chronisch lymphatischer Leukämie und erzielt als Einzelsubstanz häufiger und länger anhaltend komplette Remissionen, als die Monotherapie mit Alkylanzien (Cheson, 1996; Rai et al., 2000).

Neben seinen Eigenschaften als Antimetabolit, zeigt Fludarabin auch proapoptotische Aktivität. In Deutschland ist Fludarabin nur in der intravenösen Applikationsform erhältlich.

Fludarabin hat ebenfalls zahlreiche unerwünschte Wirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie), Infektionen inkl. Pneumonie, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Weitere oft beobachtete Nebenwirkungen von Fludarabin sind: Müdigkeit, Schwäche, Stomatitis, Unwohlsein, Anorexie, Ödeme, Schüttelfrost, periphere Neuropathie, Sehstörungen und Hautausschläge.

Es traten auch schwere opportunistische Infektionen während Therapie auf, wie auch Todesfälle in Folge der schweren Nebenwirkungen

(Rote Liste online 2004, MedacSchering Onkologie).

Fludarabin wird auch in Kombinationstherapien verwendet, worauf in Unterpunkt 2.4 genauer eingegangen wird.

Auch Cladribin wird bei CLL verwendet. Darreichungsform ist wie bei Fludarabin intravenös. Cladribin kann auch mit Cyclophosphamid in Kombination verabreicht werden. Das dritte Purinanalogon ist Pentostatin. Es wird erfolgreich bei der Behandlung der Haarzelleukämie eingesetzt und spielt bei der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie eine geringere Rolle, da dort die Ansprechraten niedrig sind (Hallek, 2001).

## **2.3 Monoklonale Antikörper**

Monoklonale Antikörper binden an bestimmte Oberflächenantigene von T-Lymphozyten und B-Lymphozyten, sowie auch an die Leukämiezellen und töten diese über verschiedene Wirkmechanismen, wie z.B. Apoptose, Komplementaktivierung und Antikörper vermittelte zelluläre Zytotoxizität, ab (Hallek et al., 2002).

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab (CAMPATH-1H) richtet sich gegen das Oberflächenantigen CD52, der monoklonale Antikörper Rituximab richtet sich gegen das Oberflächenantigen CD20 (Grillo-Lopez et al., 1999; Dyer, 1999).

Diese Antikörper werden meist bei der Rezidivtherapie verwendet und wirken hauptsächlich im peripheren Blut und im Knochenmark.

## **2.4 Weitere Therapiemöglichkeiten**

Weitere Therapiemöglichkeiten der CLL, die zum Teil nur als experimentell zu betrachten sind und meist nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden, sind die myeloablative Hochdosischemotherapie, die Stammzelltransplantation, die Strahlentherapie, die supportive Therapie und Kombinationstherapien aus verschiedenen Chemotherapeutika (Hallek et al., 2002).

Unter anderem gibt es die Möglichkeit das Chemotherapeutikum Fludarabin, welches in dieser Studie als Monotherapie wie auch in Kombination mit Cyclophosphamid verwendet wurde, mit anderen Substanzen zu kombinieren. Dabei wurde in anderen Studien die Kombination Fludarabin - Cyclophosphamid getestet, wobei sich die Kombination als wirkungsvoller erwies, als die Monotherapie mit Fludarabin (Hallek et al., 2001; O'Brien et al. 2001). Weitere in Studien getestete Kombinationen sind Fludarabin kombiniert mit Cyclophosphamid und Mitoxantron (Bosch et al., 1997) und Fludarabin kombiniert mit Epirubicin (Rummel et al., 1999).

### **3. Lebensqualitätsanalysen**

#### **3.1 Lebensqualitätstestung**

Zur Testung der Lebensqualität gibt es viele verschiedene Fragebögen, die teilweise fach- und / oder krankheitsspezifisch sind. Als Standardinstrument der HRQOL-Testung in der europäischen Onkologie hat sich der in 26 Sprachen vorliegende standardisierte Lebensqualitätsfragebogen der EORTC QLQ-C-30 hervorgehoben. Dieser berücksichtigt verschiedene Teilbereiche, aus denen sich die Lebensqualität zusammensetzt u.a. das allgemeine Gesundheitsbefinden, verschiedene Funktionsskalen und Symptomskalen (Ravens-Sieberer et al., 2000).

Lebensqualität stellt den primären Endpunkt einer Studie dar, wenn keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede zu erwarten sind, was meist bei palliativer Therapie wie auch bei Befindlichkeits- (Verträglichkeits-) Optimierung gilt.

Wenn Überlebenszeitunterschiede zu erwarten sind oder definierte Funktionsparameter als Zielkriterien, dann kann die Lebensqualität als sekundärer Endpunkt in die Studie aufgenommen werden (Küchler et al., 2000).

In dieser Studie wurde die Lebensqualität als eines der Hauptziele der CLL4 – Studie aufgenommen, da es bis jetzt noch keine Therapie gibt, die die chronisch lymphatische Leukämie kurativ behandeln kann.

Unabhängig von den verschiedenen Fachdisziplinen konnte auf ein Phänomen hingewiesen werden, das der Intuition so sehr widerspricht, dass es paradox genannt wurde. Beim sogenannten „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung bzw. dem „Wohlbefindensparadox“ in der Sozialwissenschaft handelt es sich um die Tatsache, dass sich objektiv negative Ereignisse oder Lebensumstände (wie z.B. Krebserkrankungen, schwere Unfälle, Amputationen von Gliedmaßen, Armut u.a.) oft nur in geringem Maße auf die subjektive Lebensqualität auswirken. Teilweise konnten in vorangegangenen Studien an Krebs erkrankte Patienten bessere Werte in der subjektiv getesteten Lebensqualität aufweisen als die gesunde Referenzgruppe. Als Ursache für diese doch paradox erscheinenden Ergebnisse werden unter anderem Faktoren und Anpassungsmechanismen diskutiert, die einen Menschen in die Lage versetzen, mit widrigen Umständen fertig zu werden. Dies bedeutet, die Fähigkeit zu

besitzen, auch aus negativen Erfahrungen einen produktiven Sinn zu ziehen oder durch Vergleiche mit anderen Menschen oder mit der eigenen Vergangenheit die Wertmaßstäbe der Realität so anzupassen, dass man die Lebensereignisse gut bewältigen kann (Herschbach, 2002).

### **3.2 EORTC – Bogen**

Die EORTC-Studiengruppe entwickelte einen Fragebogen, der in den letzten Jahren ein wichtiges Mittel zur Testung der Lebensqualität wurde. Zur Testung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität werden die Fragebögen sowohl in Europa und Canada wie auch in den Vereinigten Staaten verwendet (Hjermstad et al., 1995). Die Fragebögen, insbesondere der EORTC QLQ-C30, wurden in verschiedenen Studien auf Validität und Reliabilität getestet. Dabei war insbesondere die Fragestellung von Bedeutung, ob Patienten die Fragebögen in gleicher Weise interpretieren wie die Forscher die Antworten interpretieren. Es wurde deshalb getestet, ob die Fragebögen gleiche Ergebnisse wie ein Interview bringen würden. Das Ergebnis war eine hohe Übereinstimmung der Punkteraten zwischen Beobachter und Patienten. Nur die qualitativen Daten wiesen geringe Probleme bei der Validität auf (Groenvold et al., 1997). Besondere Bedeutung hat der EORTC – Lebensqualitäts – Fragebogen in der Onkologie und bei den verschiedenen Therapie- und Behandlungsmöglichkeiten der malignen Erkrankungen gewonnen. Eine Studie aus Norwegen aus dem Jahr 1995 zeigt, dass die Test / Retest – Validität des EORTC QLQ-C30 Fragebogen bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen maligner Neoplasien, welche sich in ihrem Zustand während der Zeit der Lebensqualitätsmessung nicht verändern, sehr hoch ist (Hjermstad et al., 1995). Da die Lebensqualität einer der wichtigsten Behandlungspunkte bei weit fortgeschrittenen, insbesondere bei inkurablen Erkrankungen darstellt, ist der Fragebogen besonders bei der bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht heilbaren chronisch lymphatischen Leukämie ein wichtiges Mittel zur Überwachung und Austestung der Lebensqualität. Der Lebensqualitätsfragebogen war ebenfalls von sehr großem Nutzen, um den Effekt der palliativen Radiotherapie zu verfolgen. Dabei erwies sich der Fragebogen als praktisch und valide in der Messung der Werte (Kaasa et al., 1995).

## **4. Fragestellung der Arbeit**

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist noch sehr wenig über die Lebensqualität bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die mit Chemotherapie behandelt werden, bekannt.

Deswegen wurde für diese Arbeit die Frage gestellt, ob sich die Gesundheitsassoziierte Lebensqualität (HRQOL) bei Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie mit Fludarabin alleine erhielten, von der Lebensqualität der Patienten unter der Kombinationstherapie Fludarabin und Cyclophosphamid unterscheiden würde. Ebenfalls wurde die Frage gestellt, inwiefern sich die Lebensqualität der mit Chemotherapie behandelten Patienten von der Lebensqualität der gesunden deutschen Referenzbevölkerung unterscheidet und ob unter den Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie ein Unterschied in der Lebensqualität zwischen Frauen und Männern bestehen würde.

## **II. Material und Methoden**

### **1. Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung**

#### **1.1 Patientenrekrutierung**

Die in die Analyse eingeschlossenen Patienten wurden alle in Deutschland und Österreich an 108 Zentren in die CLL4- Studie im Zeitraum von Juli 1999 bis Juli 2003 rekrutiert. Alle Patienten hatten zuvor eine Einverständniserklärung unterschrieben.

#### **1.2 Patientenkollektiv der CLL4-Studie**

In der CLL4-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittener chronisch lymphatischer Leukämie im Alter bis 65 Jahre aufgenommen aufgenommen und je nach Therapiearm nur mit Fludarabin oder mit einer Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid behandelt.

##### **1.2.1 Einschlusskriterien**

Für die CLL4-Studie galten folgende Einschlusskriterien:

- Gesicherte chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie (B-CLL; CD5/CD19-positiv)
- Stadium Binet C oder Stadium Binet A und B mit therapiebedürftigen B-Symptomen oder klinischen Zeichen eines Leukostasesyndroms (hierbei mußten mindestens 200.000 Leukozyten/ $\mu$ l im Blutbild vorhanden und zweimal hintereinander verifiziert worden sein.
- Die Patienten durften keine Vortherapie erhalten haben
- Die Patienten durften nicht unter 18 Jahre und nicht über 65 Jahre alt sein
- Ihre Lebenserwartung mußte mehr als sechs Monate betragen

- Der Allgemeinzustand der Patienten mußte nach ECOG Kriterien zwischen 0–3 liegen
- Es durfte keine Einschränkung wesentlicher Organfunktionen bestehen
- Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme mußte vorhanden sein
- Durchführung einer Kontrazeption sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten für die Dauer der Therapie
- Patienten mußten die Kriterien der Therapiebedürftigkeit erfüllen  
Diese waren folgendermaßen definiert:  
Binet-Stadium C, sowie Binet-Stadium A und B mit mindestens einem der folgenden Befunde:
  - B-Symptomatik
  - Rasch progredienter Krankheitsverlauf, d.h.: Verdopplung der Größe von Lymphknoten, Verdopplung der Lymphozytenzahlen, schmerzhaftes Splenomegalie, Hypersplenismus, nicht durch Autoimmunphänomene bedingte Abnahme des Hb-Wertes oder der Thrombozyten auf 50%, jeweils innerhalb von drei Monaten
  - Gefahr der Organkomplikation durch große Lymphome (z.B. Gefäßkompression)

### **1.2.2 Ausschlusskriterien**

Für die CLL4-Studie galten folgende Ausschlusskriterien:

- Patienten, die unter 18 Jahre oder über 65 Jahre alt waren
- Allgemeinzustand nach ECOG- Kriterien > 3
- Manifeste Immun-Hämolyse, die durch Steroide allein behandelbar war
- Manifeste Immun-Thrombozytopenie, die durch Steroide allein behandelbar war
- Richter-Syndrom
- Schwangerschaft und Stillzeit
- HIV-Infektion

- Patienten mit einer Vortherapie der CLL
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Studie
- Maligne Neoplasie in der Vorgeschichte oder Vorliegen einer Zweitneoplasie bei Einschluss in die Studie (Ausnahme: Basaliom)
- Patienten mit einer der folgenden Begleiterkrankungen:
  - Manifeste Herzinsuffizienz
  - Kardiomyopathie mit Auswurffraktion („fraction shortening“, FS) < 37%
  - Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate
  - Chronische Lungenerkrankung mit schwerer Hypoxämie
  - Schwerer, nicht einstellbarer arterieller Hypertonus
  - Nicht kontrollierte Infektion
  - Einschränkung der Leberfunktion mit Bilirubin über 2,0 mg/dl und/oder Transaminasen über dem 3-fachen der Normalwerte
  - Einschränkung der Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
  - Klinisch manifeste zerebrale Dysfunktion

### **1.3 Patientenkollektiv für diese Dissertation**

Für diese Dissertation wurde die Lebensqualität der Patienten aus dem Monotherapiearm mit Fludarabin gegenüber den Patienten aus dem Kombinationstherapiearm mit Fludarabin / Cyclophosphamid miteinander verglichen und ausgewertet. Desweiteren wurden die Daten der Lebensqualität der CLL-Patienten mit den Daten aus einer Studie verglichen, die die Lebensqualität der gesunden deutschen Allgemeinbevölkerung untersuchte (R. Schwarz und A. Hinz aus dem European Journal of Cancer 37 (2001) 1345-1351).

### **1.4 Anzahl der Patienten**

Die Anzahl der Patienten, die in der Auswertung der CLL4-Studie eingeschlossen wurden, betrug insgesamt 375 (189 in dem Monotherapiearm F und 186 in dem

Kombinationstherapiearm FC randomisiert). Die Anzahl der Patienten der Lebensqualitätsstudie der gesunden deutschen Bevölkerung betrug 1965.

## **2. Therapie der Patienten**

Die CLL4-Studie beinhaltete zwei verschiedene Therapiearme. Die Patienten erhielten entweder Fludarabin als Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus Fludarabin und Cyclophosphamid.

Den Patienten der CLL4-Studie im Therapiearm Monotherapie mit Fludarabin wurde Fludarabin in einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 15 bis 30 Minuten, jeweils an fünf aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Eine Wiederholung dieses Behandlungsplanes fand am Tag 28 statt in maximal sechs Zyklen.

Die Patienten des FC (Fludarabin/Cyclophosphamid) – Therapiearmes erhielten Fludarabin (Fludara®) 30 mg/m<sup>2</sup> über 15 bis 30 Minuten intravenös jeweils an den ersten drei Therapietagen und Cyclophosphamid (Endoxan®; Cyclostin®) 250 mg/m<sup>2</sup> auch über 15 bis 30 Minuten an den ersten drei Therapietagen. Die Wiederholung fand am Tag 28 statt, die Gesamttherapie beinhaltete maximal sechs Zyklen dieser Kombination.

Den Patienten wurde eine begleitende antiemetische Therapie mit MCP (Metoclopramid) zweimal eine Ampulle i.v. täglich während der Durchführung beider Therapien empfohlen.

Die Dosis wurde bei Auftreten von Nebenwirkungen im folgenden Zyklus auf 75% bis 50% der Ausgangsdosis reduziert. Die Therapie wurde nur bei Nichtansprechen oder Progredienz der Erkrankung nach drei Zyklen oder bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen CTC-Grad 4, insbesondere bei lebensbedrohlichen Komplikationen, abgebrochen.

G-CSF (Neupogen®) sollte in einer Dosis von ca. 5 µg/kg/d eingesetzt werden, wenn eine Neutropenie unter 500/µl oder eine Neutropenie unter 1000/µl gleichzeitig mit Fieber oder anderen Infektzeichen im Therapieintervall aufgetreten waren. Eine antibiotische oder virostatistische Prophylaxe war nicht vorgesehen.

### 3. Remissionskriterien

#### 3.1 Komplette Remission (CR)

Als komplette Remission (CR) wurde definiert, wenn folgende Kriterien für mindestens zwei Monate erfüllt waren:

- Vergrößerte Lymphknoten waren nicht mehr nachweisbar (radiologisch oder sonographisch gesichert, falls initial positiv)
- Kein Vorliegen von Hepatomegalie oder Splenomegalie (sonographisch gesichert, falls initial eine Vergrößerung vorlag)
- Keine Krankheitssymptome
- Zahl der Blutlymphozyten  $\leq 4 \times 10^9/l$
- Neutrophilenzahl  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Thrombozytenzahl  $> 100 \times 10^9/l$
- Hb  $> 11$  g/dl (ohne Bluttransfusion)
- Im Knochenmark  $< 30\%$  Lymphozyten

Wenn bei den Patienten mit CR noch eine fokale Infiltration in der Histologie des Knochenmarks vorlag, dann wurde dies als noduläre komplette Remission bezeichnet. Die Remissionsqualität sollte, wenn es möglich war, auch mit molekularbiologischen Methoden überprüft werden.

#### 3.2 Partielle Remission (PR)

Eine partielle Remission lag vor, wenn mindestens zwei Monate nachfolgende Kriterien erfüllt sind:

- Verminderung der peripheren Lymphozyten um  $\geq 50\%$   
*und*
- Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen um  $\geq 50\%$   
*und / oder*
- Rückbildung einer Hepato- und / oder Splenomegalie um  $\geq 50\%$   
*plus mindestens eines der vier weiteren Kriterien:*

- Neutrophile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  oder 50% Verbesserung des Ausgangswertes
- Thrombozyten  $> 100 \times 10^9 /l$  oder 50% Verbesserung des Ausgangswertes
- Hb  $> 11$  g/dl oder 50% Verbesserung des Ausgangswertes
- Verbesserung des klinischen Binet-Stadiums

### 3.3 Progression (PD)

Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien lag eine Krankheitsprogression vor:

- Eindeutige, anderweitig nicht erklärbare Lymphknotenvergrößerung um  $\geq 100\%$  an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei Wochen (in Abweichung zu den NCI-Kriterien). Dabei sollte einer der Lymphknoten einen Durchmesser von mindestens 2 cm aufweisen
- Neu aufgetretene, nicht anderweitig erklärbare Lymphknotenvergrößerungen (mindestens 1 cm  $\emptyset$ ) an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei Wochen
- Sonographisch gemessene Größenzunahme von Leber und/oder Milz von  $\geq 25\%$  (mindestens ein Durchmesser); Auftreten einer eindeutigen, vorher nicht nachweisbaren Hepato- oder Splenomegalie (Befund sonographisch gesichert)  
(in Abweichung zu den NCI-Kriterien)
- Dauerhafter Anstieg der absoluten Lymphozytenzahlen um  $\geq 100\%$  (= Verdopplung)
- Transformation in ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom NHL (Richter-Syndrom) oder in eine Prolymphozytenleukämie ( $> 55\%$  Prolymphozyten)
- Übergang von Binet-Stadium B zu Binet-Stadium C (in Abweichung zu den NCI-Kriterien)

### **3.4 Stabile Erkrankung (SD)**

Als „Stable Disease“, als eine stabile Erkrankung wurde der Zustand des Patienten, bei dem weder die Kriterien für eine komplette Remission, eine Teilremission, noch für eine Krankheitsprogression zutreffen, definiert.

### **3.5 Remissionsdauer, Überlebenszeit, Beurteilungskriterien für die Toxizität, Infektionen**

Bei beiden Studien wurde die Remissionsdauer vom Zeitpunkt des maximalen therapeutischen Ansprechens bis zum Eintreten einer Progression oder bis zum Tod des Patienten bestimmt.

Die Überlebenszeit erfaßte die Zeit von der Aufnahme in die Studie bis zum Tod, wobei die genaue Todesursache dokumentiert wurde, die vom behandelnden Arzt nach CLL-assoziierten und nicht-CLL-assoziierten Ursachen bewertet wurde.

Die Toxizität wurde nach der CTC-Checkliste (Common Toxicity Criteria) des National Cancer Institute (Bethesda, USA) beurteilt. Dafür wurde für diese Studien die von der AIO Phase I/II-Studiengruppe der Deutschen Krebsgesellschaft im Jahr 1995 adaptierte CTC-Checkliste verwendet.

## **4. Fragebögen**

### **4.1 Versand**

Das Verschicken der Lebensqualitätsfragebögen (Typ EORTC-C30 version 2.0) an die Patienten erfolgte durch die CLL-Studienzentrale im Genzentrum der LMU (Ludwig-Maximilians-Universität) München in Großhadern zu Therapiebeginn, nach sechs Monaten, nach zwölf Monaten und der vierte und letzte Fragebogen nach 24 Monaten per Post an die Privatadresse der Patienten.

Bei der Verschickung der Lebensqualitätsfragebögen (Typ EORTC-C30 version 2.0) wurde jedem Brief eine DIN A4 Seite mit Hinweisen zum Ausfüllen des Fragebogens hinzugefügt. Darin wurden die Patienten darum gebeten sich etwas Zeit zu nehmen

und den Fragebogen in Ruhe und unabhängig von anderen Personen, alleine zu beantworten. Weiterhin wurden die Patienten gebeten alle Fragen zügig und spontan zu beantworten, bei jeder Frage nur eine Antwort anzukreuzen und Antworten, die die Patienten etwas ausführlicher beantworten wollten, auf einem eigenen Blatt aufzuschreiben. Die Patienten wurden auch auf die Wichtigkeit des Zurücksendens ihrer Lebensqualitätsfragebögen hingewiesen, um anderen Patienten mit chronisch lymphatischer B-Zell-Leukämie, wie auch ihnen selbst in Zukunft besser helfen zu können. Dies wurde den Patienten dadurch erleichtert, dass ihnen ein frankierter und adressierter Rückumschlag zum Rücksenden des fertig ausgefüllten Fragebogens beigelegt wurde.

## 4.2 EORTC QLQ-C30 (version 2.0) Lebensqualitätsfragebogen

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 (version 2.0) Lebensqualitätsfragebogen gewählt, der in Europa am häufigsten für die Auswertung der Lebensqualität in der Krebstherapie (Phase II und III) verwendet wird.

Speziell der Fragebogen QLQ-C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurde seit 1986 in mehr als 2200 Studien eingesetzt (Aaronson NK et al., 1993). Der Fragebogen an sich besteht aus 30 Fragen, mit deren Hilfe folgende Teilbereiche analysiert werden: Allgemeiner Gesundheitszustand (zwei Fragen), Funktionsskalen (15 Fragen) und Symptomskalen (13 Fragen).

**Abbildung 1** zeigt den Zusammenhang zwischen den Teilbereichen und den Unterpunkten:

	Abkürzung	Anzahl der Fragen	Nr. der Fragen
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand:</b>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	ql2	2	29, 30
<b>Funktionsskalen:</b>			
Physische Funktion	pf	5	1 – 5
Rollenfunktion	rf2	2	6, 7
Emotionale Funktion	ef	4	21 – 24
Kognitive Funktion	cf	2	20, 25
Soziale Funktion	sf	2	26, 27

<b>Symptomskalen:</b>			
Müdigkeit / Schwäche	fa	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	nv	2	14, 15
Schmerzen	pa	2	9, 19
Dyspnoe	dy	1	8
Schlaflosigkeit	sl	1	11
Appetitverlust	ap	1	13
Obstipation	co	1	16
Diarrhö	di	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten	fi	1	28
Insgesamt		30	1 – 30

**Abbildung 1: Testpunkte des HRQOL-Fragebogens EORTC-QLQ C30 (version 2.0)**  
(Fayers PM et al., 2001)

## 5. Datenerhebung und Statistik

### 5.1 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Die Daten der Lebensqualitätsbögen wurden in Exceldateien eingegeben. Wie in dem Manual der EORTC beschrieben, wurden die rohen Punktwerte in eine Punkteskala mit einer Spanne von 0 – 100 Punkten transformiert (Fayers et al., 2001). Die Validität und die Test-Retest-Reliabilität des HRQOL-Fragebogens wurde zuvor in einigen Studien überprüft (Groenvold et al., 1997; Hjerstad et al., 1995; Kaasa et al., 1995). Eine hohe Punktzahl bedeutet bei Global health (allgemeiner Gesundheitszustand) und bei den Funktionsskalen eine gute Lebensqualität, während dagegen ein hoher Punktwert in den Symptomskalen einen hohen Level an Symptomen und Problemen darstellt. In der Bewertungsspanne von 100 Punkten entspricht eine Veränderung von fünf bis zehn Punkten einer geringen Veränderung in der Lebensqualität, ein Unterschied von 10 – 20 Punkten einer mittleren Veränderung und ein Punktunterschied von 20 oder mehr Punkten einer starken Veränderung der Lebensqualität (Osoba et al., 1998). Nach Transformation in die 0-100-Punkteskala bedeutet eine hohe Anzahl an Punkten einen höheren Level an Funktion, bzw. einen schlechteren Level an Symptomen. Die Validität und die Test-Retest-Validität des Fragebogens wurde zuvor in mehreren Studien ausgetestet.

Das Therapieergebnis wurde auf Formularen für die Patientenberichte (CRFs) dokumentiert und in die Datenbank eingegeben. Daten zu Alter und Geschlecht des Patienten, Krankheitsstadium, Zeitpunkt des Eintritts in die Studie, Komorbidität, ECOG physician-rated Gesundheitszustands - Meßskalen, Ansprechen auf die Therapie, Anzahl der Behandlungszyklen, Dosis der Chemotherapeutika, Nebenwirkungen (Grad 3 oder Grad 4) lagen vor und wurden in diese Analyse miteinbezogen.

## **5.2 Statistische Methoden**

Die HRQL-Variablen wurden durch die Benutzung einer „intent-to-treat“- Population analysiert. In Übereinstimmung mit dem klinischen Daten-Analysen-Plan wurden in die „intent-to-treat“- Population alle randomisierten Patienten (n = 375) mit Daten zur Baseline-HRQL und mindestens einem weiteren Fragebogen zur HRQL eingeschlossen. Die Punktwerte des EORTC QLQ-C30 wurden alle kalkuliert, wie in dem Manual der EORTC beschrieben (Aaronson et al., 1996). Im Falle von fehlenden Daten wurde die Analyse, wie im Manual beschrieben, durchgeführt.

Für jede Behandlungsgruppe wurde die Verteilung der Veränderungen (klein, mittel oder groß) angegeben. Mit dem  $\chi^2$ -Test wurden die zwei Behandlungsgruppen verglichen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Die statistische Signifikanz wurde mit dem p-Wert, der kleiner als fünf Prozent sein mußte, definiert. Die komplette Analyse wurde mit dem Programm SPSS V12.0 durchgeführt.

Im zweiten Schritt des Vergleichs der Behandlungen wird ein „Wilcoxon-rank-sum“- Test am Rest, der im ersten Schritt der Analyse des Kovarianzmodells gefunden wurde, durchgeführt. 95%-Konfidenzintervalle werden um den geschätzten Punktwert des Unterschieds oder der Veränderung des Mittelwerts oder des Medians angegeben. Die Cronbach-Formel für den Koeffizienten Alpha wurde eingesetzt, um die interne Konsistenz (Fehler) bei der Messung der Baseline-Gruppe und den Meßgruppen abzuschätzen. Der Koeffizient Cronbach-Alpha wurde für jedes HRQL (= health-related quality of life)-Outcome der gesamten Daten der Baseline angegeben.

### **III. Klinische Ergebnisse**

#### **1. Lebensqualitätsvergleich CLL4**

##### **1.1 Basischarakteristika der untersuchten Patienten**

Im Rahmen der CLL4-Studie wurden die Daten von 375 in die Studie eingeschlossenen Patienten ausgewertet. Davon wurden 189 Patienten in den Arm mit Fludarabin und 186 Patienten in den Arm mit Fludarabin / Cyclophosphamid randomisiert. 13 Patienten mußten wegen Verletzung der Einschluss- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden. Die Krankenunterlagen von 12 Patienten waren für die weitere Auswertung nicht mehr vorhanden. Insgesamt lagen die klinischen Daten von 350 Patienten zu der Studie vor.

218 Patienten hatten mindestens den ersten Lebensqualitätsfragebogen ausgefüllt. 108 Patienten davon hatten Fludarabin erhalten, 100 Patienten Fludarabin und Cyclophosphamid. Um einen möglichen Bias auszuschließen, wurden diejenigen Patienten, die die Lebensqualitätsbögen ausgefüllt haben mit denjenigen Patienten, die keine Lebensqualitätsbögen ausgefüllt haben, verglichen (siehe **Tabelle 4 + 5**).

Mit Ausnahme eines schlechteren Allgemeinzustandes in der Gruppe ohne Lebensqualitätsfragebögen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Basischarakteristika der beiden Gruppen. Ferner wurden die Patienten, die neben dem Basiserhebungsbogen mindestens einen weiteren Bogen im „Follow-up“ ausfüllten, mit den Patienten verglichen, die nur den ersten Bogen ausgefüllt hatten. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, also eine komplette oder partielle Remission erreicht hatten und denjenigen ohne Ansprechen auf die Chemotherapie. Auch in der durchschnittlich verabreichten Zyklenanzahl zeigte sich ein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (siehe **Tabelle 4 + 5**).

	<b>Patienten mit mind. Einem QoL-Fragebogen</b>	<b>Patienten ohne Fragebögen</b>	<b>p- Wert</b>
	n = 218	n = 132	
	Ø-Wert	Ø-Wert	
<b>Alter</b>	58	59	0,35
<b>Geschlecht</b>			
♂	71,9 %	70,7 %	0,89
♀	28,1 %	29,3 %	
<b>Binet-Stadium</b>			
A	8,7 %	5,2 %	
B	59,6 %	54,6 %	0,24
C	31,7 %	40,2 %	
<b>Hämoglobin (Standardabw.)</b>	12,6 (2,5)	12,5 (2,9)	0,76
<b>ECOG-Status</b>			
0	60,3 %	40,4 %	
1 oder 2	49,7 %	59,6 %	<b>0,04</b>
<b>Mittlere Anzahl der Chemotherapiezyklen</b>	4,9	4,6	0,56
<b>Ansprechen auf Therapie</b>			0,51
ja	88,5 %	91,8 %	
nein	11,5 %	8,2 %	
<b>Schwere NW ohne Myelotoxizität</b>			0,44
ja	81,9 %	77,4 %	
nein	18,1 %	22,6 %	
<b>Schwere Myelotoxizität</b>			0,78
ja	46,3 %	48,8 %	
nein	53,7 %	51,6 %	

**Tabelle 4: Charakteristika zum Zeitpunkt Monat 0 bei Patienten mit versus ohne ausgefülltem Lebensqualitätsfragebogen**  
(ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group)

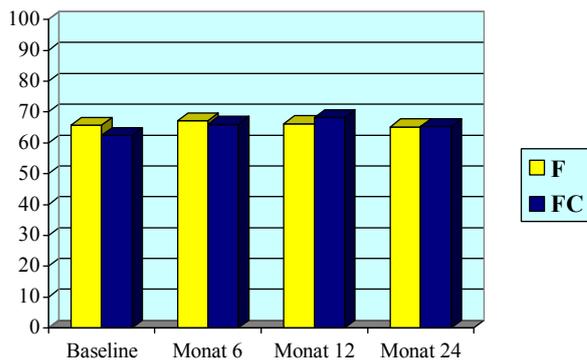
	<b>Patienten mit mind. zwei Fragebögen</b> n = 182	<b>Patienten mit &lt; als zwei Fragebögen</b> n = 36	<b>p-Wert</b>
	Ø-Wert	Ø-Wert	
<b>Alter</b>	59	59	0,89
<b>Geschlecht</b>			
♂	71,4 %	83,3 %	0,21
♀	28,6 %	16,7 %	
<b>Binet-Stadium</b>			
A	9,9 %	2,8 %	
B	56,6 %	75,0 %	0,20
C	33,5 %	22,2 %	
<b>Hämoglobin (Standardabw.)</b>			
<b>ECOG-Status</b>			
0	60,3 %	60,7 %	
1 oder 2	49,7 %	49,3 %	0,88
<b>Mittlere Anzahl der Chemotherapiezyklen</b>	5,1	3,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ansprechen auf Therapie</b>			<b>&lt;0,001</b>
ja	92,5 %	66,7 %	
nein	7,5 %	33,3 %	
<b>Schwere NW ohne Myelotoxizität</b>			0,60
ja	82,7 %	78,6 %	
nein	17,3 %	21,4 %	
<b>Schwere Myelotoxizität</b>			0,23
ja	48,0 %	35,7 %	
nein	52,0 %	64,3 %	

**Tabelle 5: Charakteristika zum Zeitpunkt Monat 0 bei Patienten mit mindestens zwei versus weniger als zwei ausgefüllten Lebensqualitätsfragebögen**  
(ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group)

Die folgenden Punkte beschreiben die Ergebnisse der Lebensqualitätsauswertung der CLL4 – Studie. Insgesamt sollte bewertet werden, ob sich zwischen der Patientengruppe, die nur mit Fludarabin behandelt wurde und der Gruppe, die Fludarabin und Cyclophosphamid erhielt, Unterschiede in der Lebensqualität im allgemeinen ergeben haben. Deswegen wurden die Ergebnisse der HRQOL-Skalen des EORTC QLQ-C30 (version 2.0) – Fragebogens zwischen beiden Armen verglichen. Desweiteren wurde die Auswirkung des Ansprechens auf die Chemotherapie, der Nebenwirkungen, Myelotoxizität, Infektionen und Unterschiede im Geschlecht auf die Lebensqualität untersucht.

## 1.2 Allgemeiner Gesundheitszustand (Global health status)

Der Vergleich der Absolutwerte der Lebensqualitäts-Level zum allgemeinen Gesundheitszustand (Global Health Status) ergab keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC (siehe **Abbildung 1**).



	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangswert	65,7	62,5	0,3
Monat 6	67,2	66,0	0,7
Monat 12	66,2	68,0	0,6
Monat 24	65,2	65,2	1,0

**Abbildung 1: Absolutwerte der Lebensqualität zum allgemeinen Gesundheitszustand**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert = Durchschnittswert

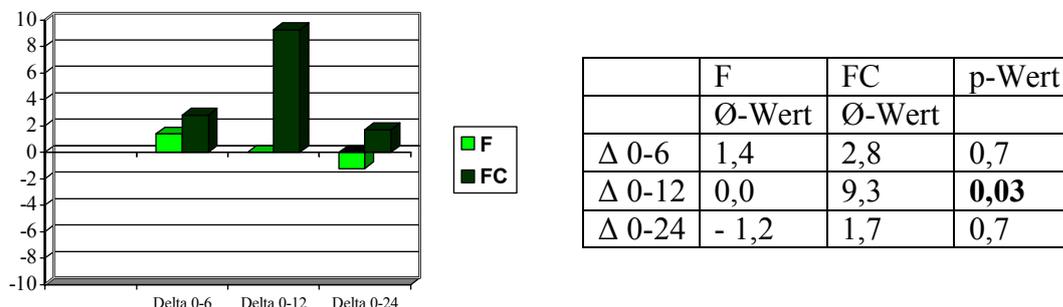
Insgesamt zeigte sich im Verlauf des generellen Gesundheitszustandes kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Es wurde verglichen, ob sich die Lebensqualität bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Lebensqualität der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Es zeigte sich, dass sowohl die Inzidenz von schweren Infektionen, als auch das Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen keinen Einfluß auf die Lebensqualitätslevel des Testpunktes „Allgemeiner Gesundheitszustand“ hatte. Auch der Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten ergab keine Unterschiede in der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität.

Beim Vergleich der Patienten ohne Ansprechen (also Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder stabiler Erkrankung) versus Patienten mit Ansprechen auf die Therapie, sowie der Lebensqualitätsvergleich von Patienten mit schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen (Grad 3/4) mit Patienten ohne schwere

gastrointestinale Nebenwirkungen ergaben zwar in beiden Fällen signifikante Unterschiede, aber die Anzahl der Patienten in der Vergleichsgruppe war zu klein, als dass man auf Grund dieser Ergebnisse Rückschlüsse auf eine größere Bevölkerungsgruppe ziehen könnte (schwere gastrointestinale Nebenwirkungen: zu allen vier Zeitpunkten drei Patienten; Nonresponder: Monat 0: 10 Patienten, Monat 6: 7 Patienten, Monat 12: 8 Patienten und Monat 24: 0 Patienten).

Die letzten beiden Punkte, also der Vergleich Non-Responder versus Responder und der Vergleich der Patienten mit versus ohne schwere gastrointestinale Nebenwirkungen (Grad 3/4) ergaben in fast allen der 15 HRQOL-Skalen signifikante Ergebnisse, d.h. die Lebensqualitätslevel der beiden Therapiearme F und FC unterschieden sich signifikant. Da sich aber in der Vergleichsgruppe der Non-Responder-Gruppe je nach Zeitpunkt nur zwischen sechs und zehn und in der Vergleichsgruppe mit schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen nur drei Patienten befanden, wurde auf eine weitere Analyse zu diesen beiden Aspekten verzichtet.

Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich beim Vergleich der HRQOL-Werte des allgemeinen Gesundheitszustandes nach 12 Monaten zum HRQOL-Ausgangswert. Hierbei ergab sich für den Vergleich des Monats 12 mit dem Ausgangswert zwischen beiden Therapiearmen ein signifikanter Unterschied von  $p = 0,030$  (siehe **Abbildung 2**), d.h. die Patienten unter der FC-Therapie gaben ein Jahr nach der Studie eher eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes an.



**Abbildung 2: Unterschied der Lebensqualität zum allgemeinen Gesundheitszustand im Vergleich zum Ausgangswert**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

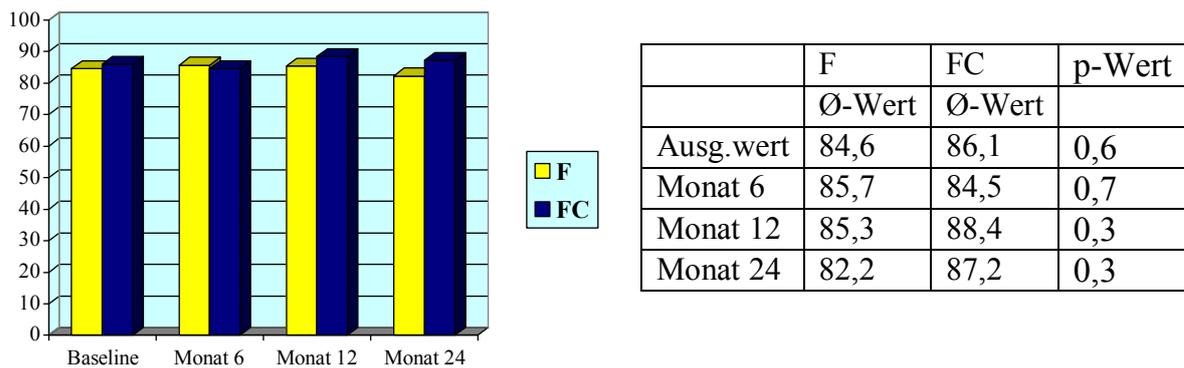
Ø-Wert: Durchschnittswert

(Delta 0-6 = Vergleich Monat 6 zur Baseline; Delta 0-12 = Vergleich Monat 12 zur Baseline; Delta 0-24 = Vergleich Monat 24 zur Baseline (= zum Ausgangswert))

Δ = Delta = mathematischer Vergleichswert

### 1.3 Physische Funktion (Physical Function)

Der Vergleich der Absolutwerte der Lebensqualitätslevel zur physischen Funktion (Physical Function) ergab an den vier evaluierten Zeitpunkten keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC (siehe **Abbildung 3**).



**Abbildung 3: Absolutwerte der Lebensqualität zum Punkt physische Funktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

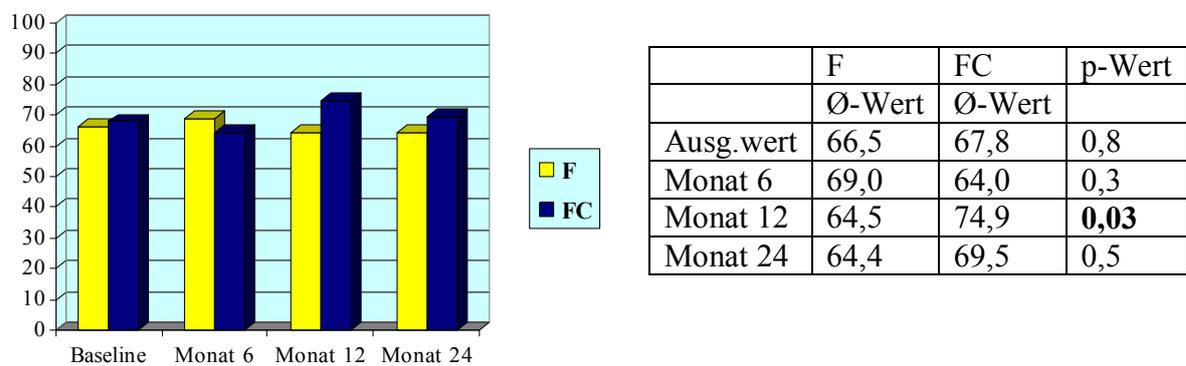
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Insgesamt zeigte sich im Vergleich zum Initialwert ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Es wurde verglichen, ob sich die Lebensqualität von Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Lebensqualität der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Es zeigte sich, dass sowohl die Inzidenz von schweren Infektionen, als auch das Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen keinen Einfluß auf die Lebensqualitätslevel des Punktes „Physische Funktion“ hatte (Daten nicht dargestellt).

## 1.4 Rollenfunktion (Role Function)

Der Vergleich der Absolutwerte der Rollenfunktion (Role Function) ergab ein signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC zum Zeitpunkt des Monats 12,  $p = 0,026$  (siehe **Abbildung 4**), d.h. die Rollenfunktion war nach zwölf Monaten nach FC-Therapie signifikant besser als nach Fludarabin - Monotherapie.



**Abbildung 4: Absolutwerte Rollenfunktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

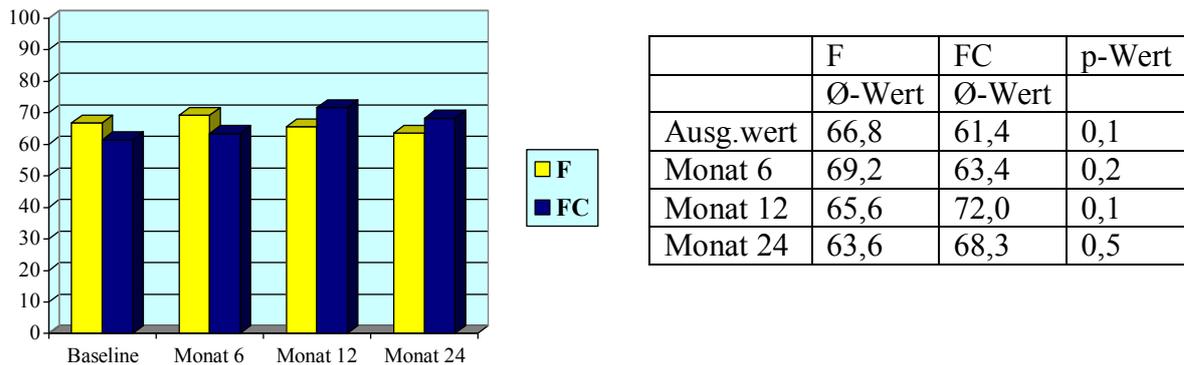
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Es wurde verglichen, ob sich die Lebensqualität (LQ) von Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der HRQOL der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Es zeigte sich, dass sowohl die Inzidenz von schweren Infektionen als auch das Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen keinen Einfluß auf die Lebensqualitätslevel des Punktes „Rollenfunktion“ hatte.

## 1.5 Emotionale Funktion (Emotional Function)

Der Vergleich der Absolutwerte der emotionalen Funktion (Emotional Function) ergab keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC zu allen vier untersuchten Zeitpunkten (siehe **Abbildung 5**).



**Abbildung 5: Absolutwerte der emotionalen Funktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Ferner hatten weder schwere Infektionen, noch das Auftreten von Myelotoxizitäten und anderer schwerer Nebenwirkungen einen Einfluß auf die emotionale Funktion.

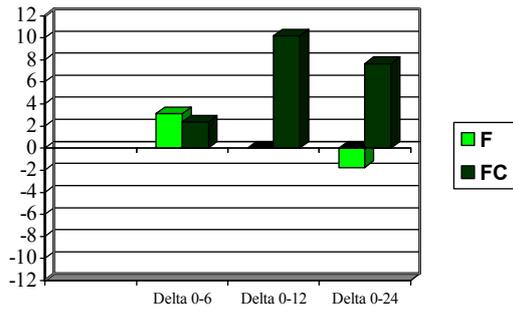
Ein signifikantes Ergebnis erbrachte der Test, ob Unterschiede der

Lebensqualitätslevel im Verlauf der Testzeitpunkte auftreten würden (siehe

**Abbildung 6**). Der Vergleich der emotionalen Funktion in beiden Therapiearmen zum

Monat 12 zeigte sich signifikant unterschiedlich zu den Ausgangswerten ( $p = 0,02$ ;

**Abb. 6**).



	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
$\Delta$ 0-6	3,1	2,4	0,8
$\Delta$ 0-12	-0,0	10,2	<b>0,02</b>
$\Delta$ 0-24	-1,8	7,6	0,2

**Abbildung 6: Unterschiede der Lebensqualität zum Punkt emotionale Funktion im Vergleich zum Ausgangswert**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

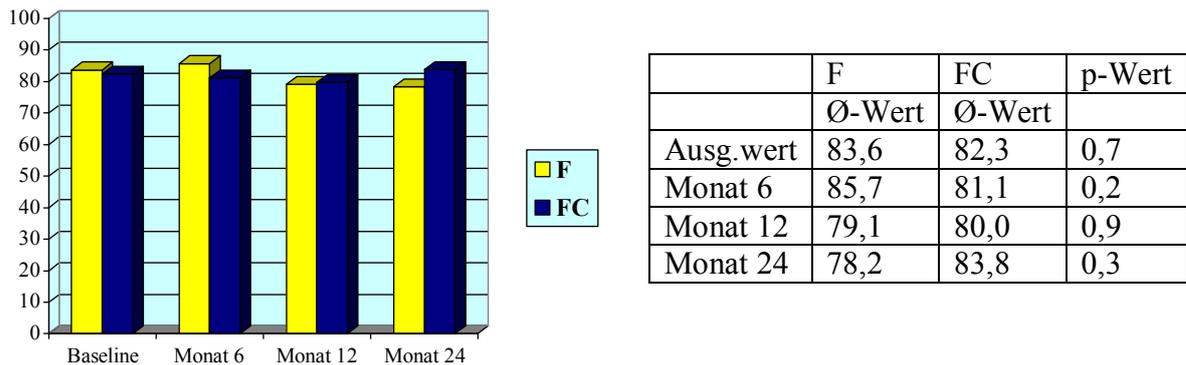
(Delta 0-6 = Vergleich Monat 6 zur Baseline; Delta 0-12 = Vergleich Monat 12 zur Baseline;

Delta 0-24 = Vergleich Monat 24 zur Baseline (= zum Ausgangswert))

$\Delta$  = Delta = mathematischer Vergleichswert

## 1.6 Kognitive Funktion (Cognitive Function)

Der Vergleich der Absolutwerte der kognitiven Funktion (Cognitive Function) ergab zu allen Zeitpunkten keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen F und FC (siehe **Abbildung 7**).



**Abbildung 7: Absolutwerte der kognitiven Funktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

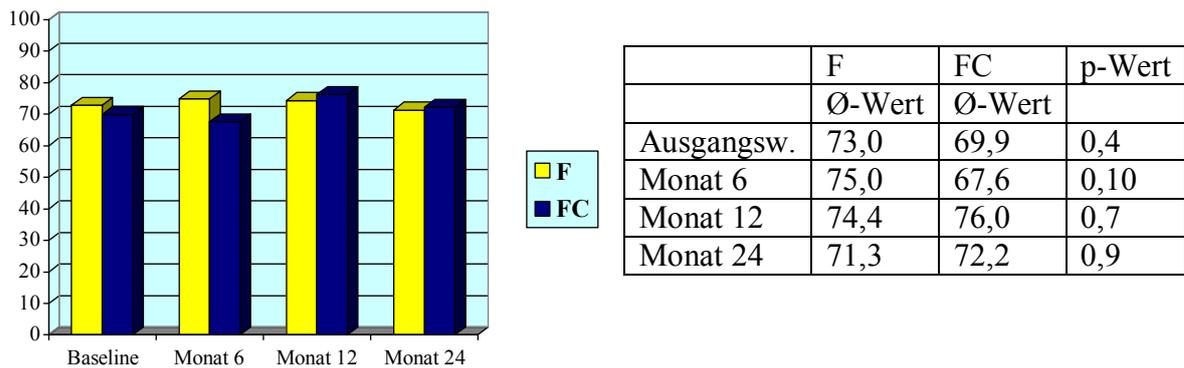
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Insgesamt zeigte sich im Verlauf der kognitiven Funktion kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Es wurde verglichen, ob sich die Lebensqualität von Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Lebensqualität der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Weder die Inzidenz von schweren Infektionen, noch das Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen hatten Einfluß auf die kognitive Funktion.

## 1.7 Soziale Funktion (Social Function)

Der Vergleich der Absolutwerte der sozialen Funktion (Social Function) ergab zu allen vier untersuchten Zeitpunkten keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC (siehe **Abbildung 8**).



**Abbildung 8: Absolutwerte der sozialen Funktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

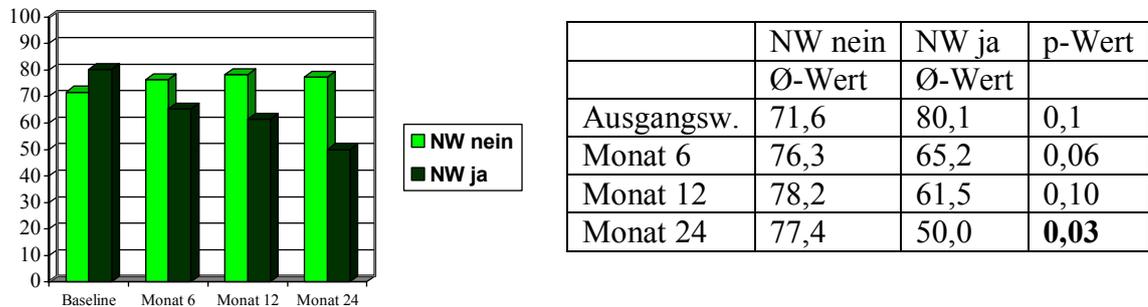
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Insgesamt zeigte sich im Verlauf der sozialen Funktion nach Chemotherapie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen im Vergleich zum Ausgangswert. Es wurde verglichen, ob sich die Lebensqualität bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Lebensqualität der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Auch bezüglich der Inzidenz von schweren Infektionen, Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen fand sich kein signifikanter Unterschied in den Skalenwerten der sozialen Funktion.

Die Untersuchung der sozialen Faktoren bei sehr schweren Nebenwirkungen (CTC-Grad 3/4, ausgenommen hämatologische Nebenwirkungen) zeigte einen signifikant schlechteren Wert für den Zeitpunkt Monat 24 (siehe **Abbildung 9**), doch war auch hier die Anzahl der Patienten in der Vergleichsgruppe zu klein, um daraus

Rückschlüsse ziehen zu können, da sich in der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt des Monats 24 nur eine Anzahl von sechs Patienten befand.



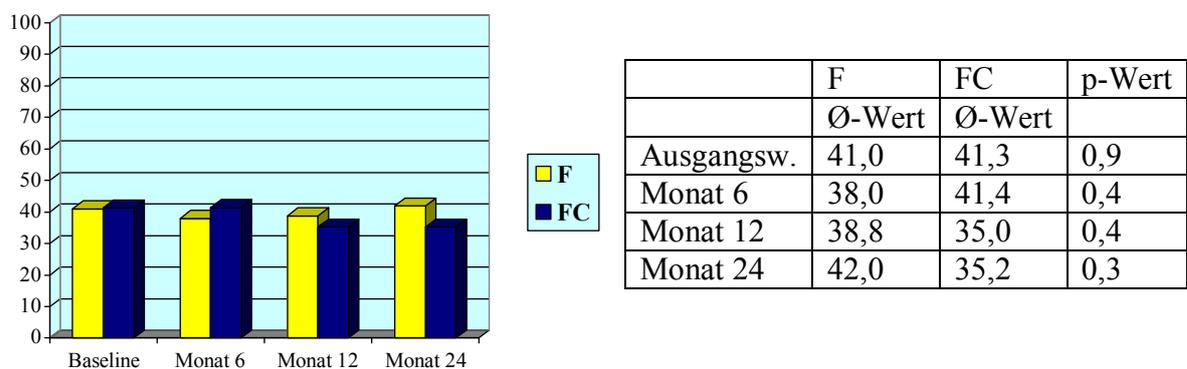
**Abbildung 9: Absolutwerte der sozialen Funktion, Unterpunkt Nebenwirkungen Grad 3/4**

NW nein: Patienten ohne schwere Nebenwirkungen

NW ja: Patienten mit schweren Nebenwirkungen

## 1.8 Müdigkeit / Schwäche (Fatigue)

Zwischen den Therapiearmen Fludarabin und Fludarabin / Cyclophosphamid zeigte sich bei der Evaluation der Müdigkeit und der Schwäche (Fatigue) kein signifikanter Unterschied zu allen Zeitpunkten (siehe **Abbildung 10**).



**Abbildung 10: Absolutwerte der Lebensqualität zum Punkt Müdigkeit / Schwäche**

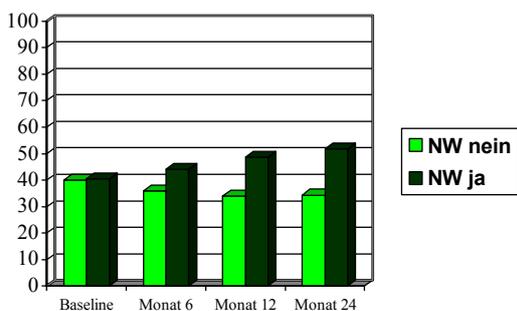
F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Ausgetestet wurde, ob sich die Lebensqualität (LQ) bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Lebensqualität der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Sowohl die Inzidenz von Infektionen, als auch das Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen zeigte keinen Einfluß auf den Symptomenkomplex „Müdigkeit / Schwäche“.

Die Untersuchung zur Ausprägung der Müdigkeit bei sehr schweren Nebenwirkungen (CTC-Grad 3/4) ergab ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,040 für den Zeitpunkt Monat 12 (siehe **Abbildung 11**). Erwartungsgemäß litten Patienten ohne schwere Nebenwirkungen deutlich weniger unter Müdigkeit.



	NW nein	NW ja	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	40,1	40,6	0,9
Monat 6	36,0	44,2	0,2
Monat 12	34,0	48,6	<b>0,04</b>
Monat 24	34,4	51,9	0,2

**Abbildung 11: Absolutwerte Müdigkeit / Schwäche, bei Patienten mit oder ohne schwere Nebenwirkungen**

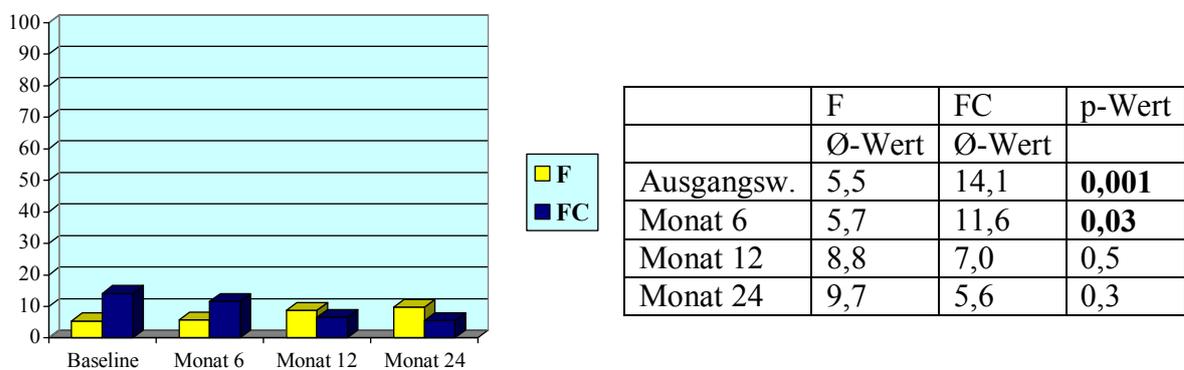
NW nein: Patienten ohne schwere Nebenwirkungen

NW ja: Patienten mit schweren Nebenwirkungen

Ø-Wert: Durchschnittswert

## 1.9 Übelkeit und Erbrechen (Nausea + Vomiting)

Der Vergleich der Ausprägung der Übelkeit und des Erbrechens (Nausea and Vomiting) ergab ein signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC bei der Auswertung des ersten und zweiten Fragebogens (siehe **Abbildung 12**). Wahrscheinlich haben einige Patienten zum Zeitpunkt des Ausfüllens des ersten Fragebogens bereits den 1. Zyklus Chemotherapie erhalten.



**Abbildung 12: Absolutwerte der Übelkeit / Erbrechen - Skala**

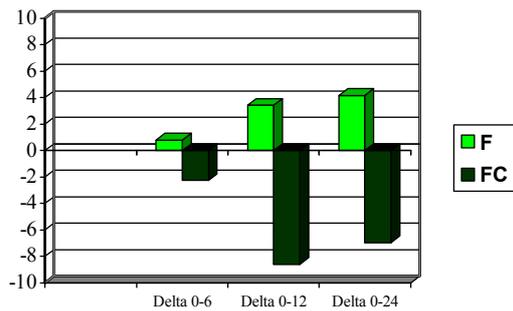
F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Im FC-Arm litten die Patienten deutlich häufiger unter Übelkeit und Erbrechen. Es wurde untersucht, ob sich die Ausprägung der Übelkeit von Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Ausprägung der Übelkeit der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Dabei ergab sich, dass sowohl die Inzidenz von schweren Infektionen, als auch das Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen keinen Einfluß auf die Ausprägung des Symptomenkomplexes „Übelkeit und Erbrechen“ hatte.

Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich beim Punkt Übelkeit und Erbrechen zwischen beiden Armen im Vergleich der Werte nach sechs und nach zwölf Monaten zum Ausgangswert (siehe **Abbildung 13**), welches bedeutet, dass sich nach jeweils sechs und zwölf Monaten im FC-Arm eine signifikante Verbesserung zu der zuvor stärker ausgeprägten Übelkeit ergab.



	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
$\Delta$ 0-6	0,8	- 2,3	0,4
$\Delta$ 0-12	3,4	- 8,6	<b>0,007</b>
$\Delta$ 0-24	4,2	- 7,0	<b>0,02</b>

**Abbildung 13: Unterschiede der Lebensqualität zum Punkt Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zum Ausgangswert**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

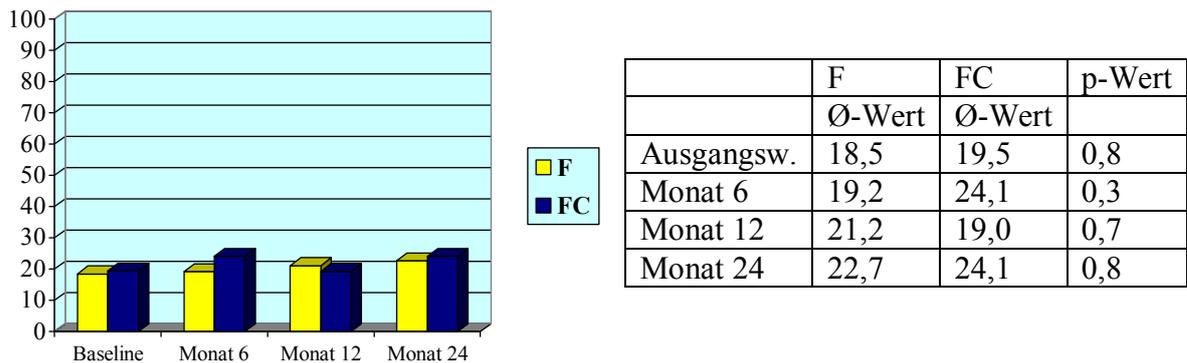
( Delta 0-6 = Vergleich Monat 6 mit Baseline; Delta 0-12 = Vergleich Monat 12 mit Baseline;

Delta 0-24 = Vergleich Monat 24 mit Baseline (= Ausgangswerte))

$\Delta$  = Delta = mathematischer Vergleichswert

## 1.10 Schmerzen (Pain)

Der Vergleich der Absolutwerte der Skala der Schmerzen (Pain) ergab keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC (siehe **Abbildung 14**).



**Abbildung 14: Absolutwerte der Skalenwerte zu Schmerzen**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

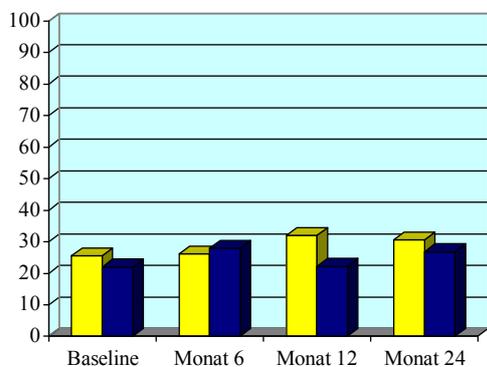
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Insgesamt zeigte sich auch im Vergleich zum Ausgangswert kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen. Verglichen wurde, ob sich die Lebensqualität von Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Lebensqualität der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterschied. Sowohl die Inzidenz von schweren Infektionen als auch das Auftreten von Myelotoxizität und anderer schwerer Nebenwirkungen hatten keinen Einfluß auf die Ausprägung von „Schmerzen“.

### 1.11 Dyspnoe (Dyspnea), Schlaflosigkeit (Insomnia), Appetitlosigkeit (Appetite loss), Obstipation (Constipation), Diarrhö (Diarrhea) und finanzielle Probleme (Financial Problems)

Der Vergleich der Absolutwerte der Ausprägung von Dyspnoe (Dyspnea), Schlaflosigkeit (Insomnia), Appetitlosigkeit (Appetite loss), Obstipation (Constipation), Diarrhö (Diarrhea) und finanziellen Problemen (Financial Problems) ergab keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen F und FC (siehe **Abbildung 15 - 20**).



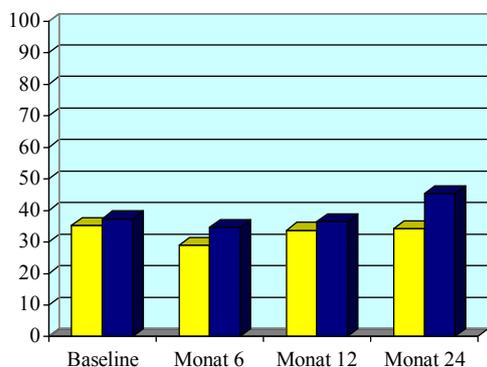
	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	25,5	22,0	0,4
Monat 6	26,2	28,0	0,7
Monat 12	32,0	22,0	0,07
Monat 24	30,6	26,9	0,6

**Abbildung 15: Absolutwerte der Dyspnoe**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert



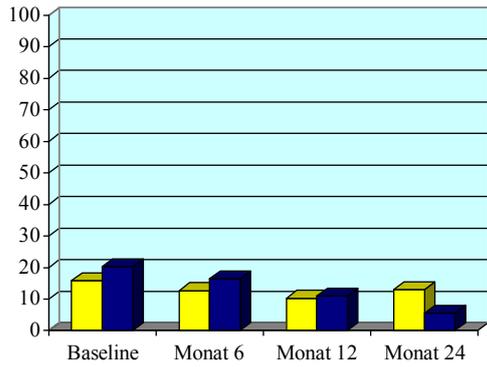
	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	35,2	37,3	0,7
Monat 6	29,0	34,7	0,3
Monat 12	33,8	36,0	0,6
Monat 24	34,3	45,4	0,13

**Abbildung 16: Skalenwerte zur Schlaflosigkeit**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert



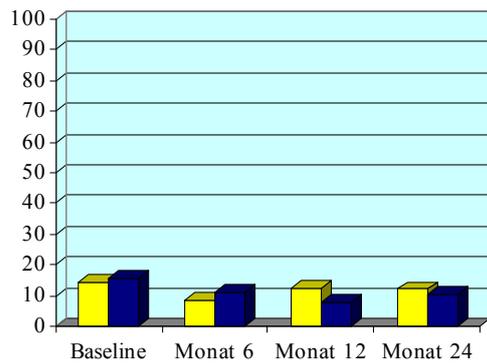
	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	15,9	20,3	0,3
Monat 6	12,7	16,4	0,4
Monat 12	10,3	11,0	0,9
Monat 24	13,0	5,6	0,13

**Abbildung 17: Absolutwerte der Lebensqualität zum Punkt Appetitlosigkeit**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert



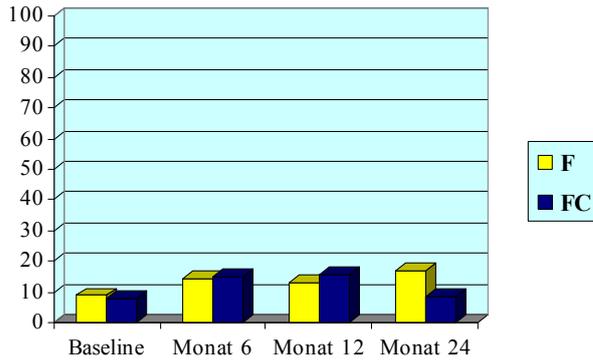
	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	14,5	15,8	0,7
Monat 6	8,6	11,3	0,5
Monat 12	12,1	8,0	0,2
Monat 24	12,0	10,2	0,7

**Abbildung 18: Skalenwerte der Obstipation**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert



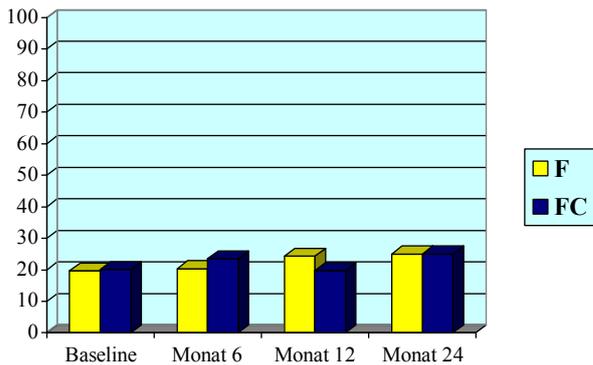
	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	8,8	7,6	0,7
Monat 6	14,5	15,1	0,9
Monat 12	12,8	16,0	0,5
Monat 24	16,7	8,3	0,13

**Abbildung 19: Absolutwerte der Lebensqualität zum Punkt Diarrhö**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert



	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	19,6	20,1	0,9
Monat 6	20,4	23,6	0,5
Monat 12	24,4	20,0	0,4
Monat 24	25,0	25,0	1,000

**Abbildung 20: Skalenwerte zu finanziellen Problemen**

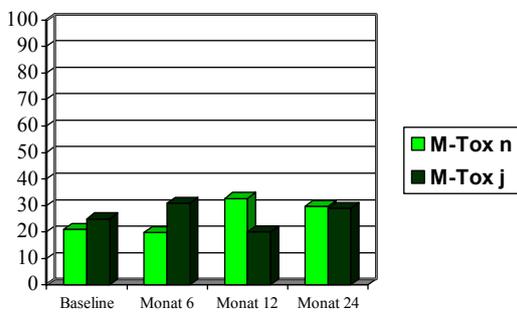
F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Ø-Wert: Durchschnittswert

Der Vergleich, ob sich die Lebensqualität bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen von der Lebensqualität der Patienten ohne schwere Nebenwirkungen unterscheidet, zeigte, dass die Inzidenz von schweren Infektionen Einfluß auf die Stärke der Appetitlosigkeit und Obstipation, sowie auf finanzielle Probleme hatte. Auch das Auftreten von anderen schweren Nebenwirkungen und Myelotoxizität hatte Einfluß auf die Ausprägung der finanziellen Probleme und Dyspnoe.

Interessanterweise hatten Patienten ohne schwere myelotoxische Nebenwirkungen im Monat 6 eine bessere Lebensqualität und im Monat 12 eine schlechtere Lebensqualität als Patienten mit schweren myelotoxischen Nebenwirkungen (Grad 3/4) (**Abbildung 21**), was daran liegen könnte, dass die Patienten mit schweren myelotoxischen Nebenwirkungen sich entweder an ihre gesundheitliche Situation gewöhnt hatten oder dass die Patienten ohne myelotoxische Nebenwirkungen andere gravierende Nebenwirkungen und Probleme hatten, welche die Werte der Lebensqualität für Monat 12 so negativ beeinflussten.



	M-Tox nein	M-Tox ja	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	20,9	25,0	0,4
Monat 6	19,9	30,8	<b>0,04</b>
Monat 12	32,7	20,1	<b>0,04</b>
Monat 24	29,8	29,0	0,9

**Abbildung 21: Absolutwerte der Dyspnoe, bei Patienten mit und ohne Myelotoxizität (Grad 3/4)**

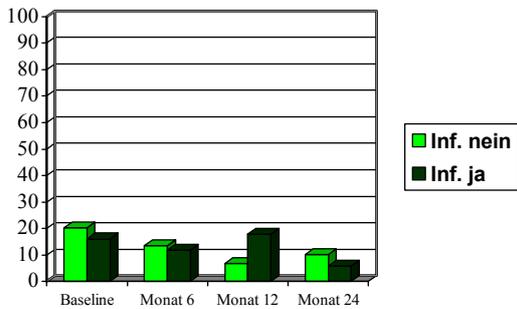
M-Tox n: Patienten ohne schwere myelotoxische Nebenwirkungen

M-Tox j: Patienten mit schweren myelotoxischen Nebenwirkungen

n = nein, j = ja

Ø-Wert: Durchschnittswert

Bei der Ausprägung der Appetitlosigkeit zeigte sich, dass Patienten mit Infektionen im Monat 0 und im Monat 12 mehr unter Appetitlosigkeit litten als Patienten ohne Infektionen (siehe **Abbildung 22 + 23**).



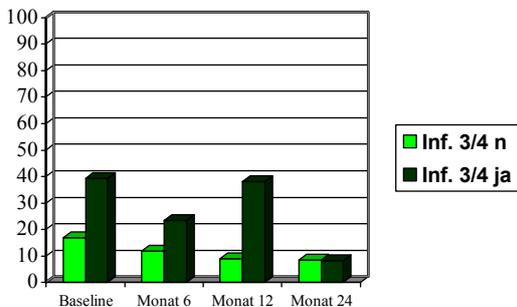
	Inf. nein	Inf. ja	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	20,3	16,1	0,4
Monat 6	13,6	11,9	0,7
Monat 12	6,8	17,9	<b>0,04</b>
Monat 24	10,2	5,8	0,4

**Abbildung 22: Skalenwerte zur Appetitlosigkeit bei Patienten mit und ohne Infektionen**

Inf. nein: Patienten ohne Infektionen

Inf. ja: Patienten mit Infektionen

Ø-Wert: Durchschnittswert



	Inf. 3/4 n	Inf. 3/4 ja	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	17,0	39,4	<b>0,02</b>
Monat 6	11,9	23,3	0,2
Monat 12	9,1	38,1	0,13
Monat 24	8,5	8,3	1,0

**Abbildung 23: Absolutwerte zur Appetitlosigkeit bei Patienten mit und ohne Infektionen Grad 3/4**

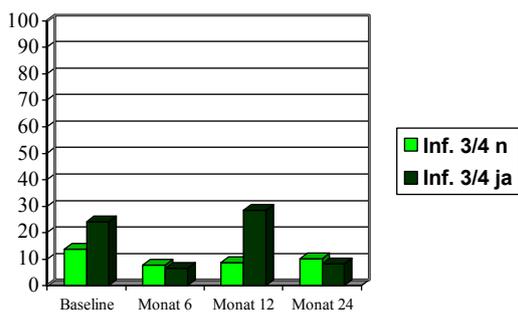
Inf. 3/4 n: Patienten ohne schwere Infektionen (Grad 3/4)

Inf. 3/4 ja: Patienten mit schweren Infektionen (Grad 3/4)

n = nein, j = ja

Ø-Wert: Durchschnittswert

Die Untersuchung der Skalenwerte bei Patienten mit schweren Infektionen (Grad 3/4) zum Punkt Obstipation ergab im Test einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt Monat 12 (p-Wert: 0,018) (siehe **Abbildung 24**). Dabei fand sich, dass Patienten mit schweren Infektionen Grad 3/4 im Monat 12 häufiger unter Obstipation litten, als Patienten ohne schwere Infektionen Grad 3/4.



	Inf. 3/4 n	Inf. 3/4 ja	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	13,9	24,2	0,2
Monat 6	7,8	6,7	0,9
Monat 12	8,8	28,6	<b>0,02</b>
Monat 24	10,3	8,3	0,9

**Abbildung 24: Absolutwerte der Obstipation bei Patienten mit und ohne Infektionen Grad 3/4**

Inf. 3/4 n: Patienten ohne schwere Infektionen (Grad 3/4)

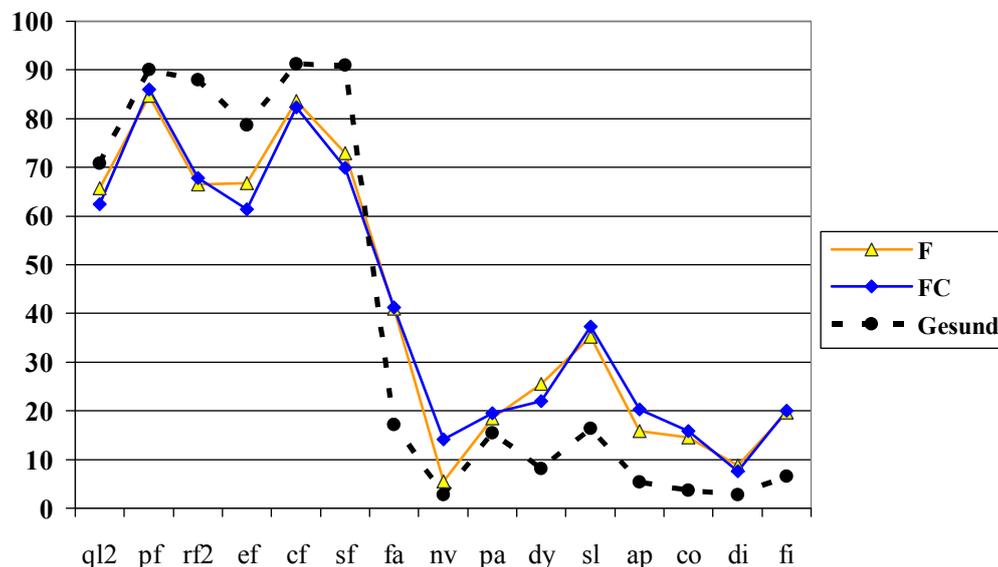
Inf. 3/4 ja: Patienten mit schweren Infektionen (Grad 3/4)

n = nein, j = ja

Ø-Wert: Durchschnittswert

## 1.12 Vergleich der Lebensqualität mit der gesunden Bevölkerung

Die Gegenüberstellung der Absolutwerte der Lebensqualität beider Behandlungsgruppen Fludarabin und Fludarabin / Cyclophosphamid mit den Daten der gesunden deutschen Bevölkerung zeigte deutlich, dass die gesunde Bevölkerung in allen Punkten eine signifikant bessere Lebensqualität aufweisen konnte, d.h. höhere Skalenwerte beim allgemeinen Gesundheitszustand und den Funktionsskalen und niedrigere Skalenwerte bei den Symptomskalen (siehe **Abbildung 25** und **Tabelle 6**).



**Abbildung 25: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität, Vergleich mit gesunder Bevölkerung; Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

Gesund: Vergleichsgruppe der gesunden Bevölkerung

ql2: allgemeiner Gesundheitszustand

pf: physische Funktion

rf2: Rollenfunktion

ef: emotionale Funktion

cf: kognitive Funktion

sf: soziale Funktion

fa: Müdigkeit und Schwäche

sl: Schlaflosigkeit

nv: Übelkeit und Erbrechen

pa: Schmerzen

dy: Dyspnoe

ap: Appetitlosigkeit

co: Obstipation

di: Diarrhö

fi: finanzielle Probleme

Besonders große Unterschiede zwischen erkrankten Personen und der gesunden Referenzbevölkerung zeigten sich dabei in den Testpunkten emotionale Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und finanzielle Probleme. Bei der Austestung, ob Unterschiede bei Schmerzen bestehen würden, konnten kaum Unterschiede festgestellt werden. Zwar ist das Ergebnis noch signifikant, doch nicht so eindeutig wie in den anderen Punkten. Die **Tabelle 6** zeigt den Vergleich aller CLL-Patienten – egal welche Therapie diese erhalten hatten – mit der gesunden Bevölkerung.

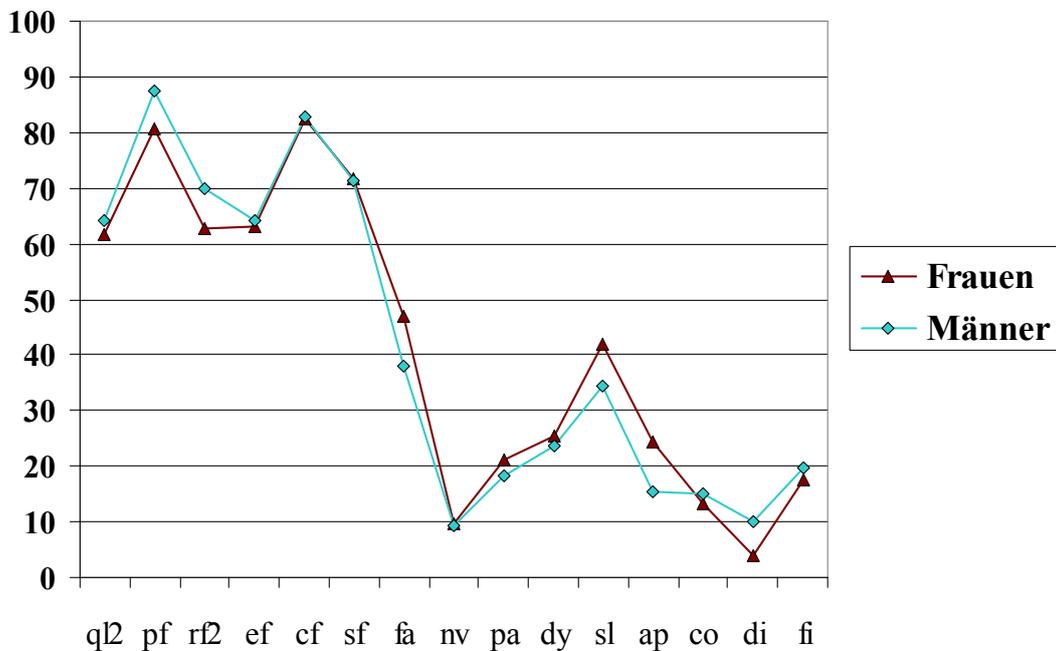
	<b>ql2</b>	<b>pf</b>	<b>rf</b>	<b>sf</b>	<b>ef</b>	<b>cf</b>	<b>nv</b>	<b>pa</b>
Ø-Werte								
<b>Gesunde Referenzgruppe</b>	70,8	90,1	88,0	91,0	78,7	91,2	2,8	15,4
<b>CLL-Patienten</b>	64,1	85,3	67,1	71,5	64,2	83,0	9,6	19,0
	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,044</b>

	<b>fa</b>	<b>sl</b>	<b>ap</b>	<b>di</b>	<b>co</b>	<b>dy</b>	<b>fi</b>
Ø-Werte							
<b>Gesunde Referenzgruppe</b>	17,1	16,4	5,4	2,8	3,6	8,1	6,0
<b>CLL-Patienten</b>	41,1	36,2	18,0	8,2	15,1	23,8	19,8
<b>p-Werte</b>	<b>&lt;0,001</b>						

**Tabelle 6: Vergleich der Skalenwerte der gesunden deutschen Bevölkerung (Referenzgruppe) mit den Werten der zusammengefaßten Werte der CLL-Patienten zum Zeitpunkt Monat 0**

### 1.13 Vergleich der Lebensqualität zwischen Männern und Frauen

Der Vergleich der beiden Geschlechtergruppen ergab für zwei der Unterpunkte (physische Funktion und Diarrhö) signifikante Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Frauen und Männern. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Männer deutlich häufiger unter Diarrhö litten als die Frauen und dass die Gruppe der Frauen eine schlechtere physische Funktion aufwiesen als die Gruppe der Männer (siehe **Abbildung 26 und Tabelle 7**).



**Abbildung 26: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität, Vergleich Frauen und Männer**

Frauen: Gruppe der weiblichen Patienten beider Therapiearme

Männer: Gruppe der männlichen Patienten beider Therapiearme

ql2: allgemeiner Gesundheitszustand

pf: physische Funktion

rf2: Rollenfunktion

ef: emotionale Funktion

cf: kognitive Funktion

sf: soziale Funktion

fa: Müdigkeit und Schwäche

nv: Übelkeit und Erbrechen

pa: Schmerzen

dy: Dyspnoe

sl: Schlaflosigkeit

ap: Appetitlosigkeit

co: Obstipation

di: Diarrhö

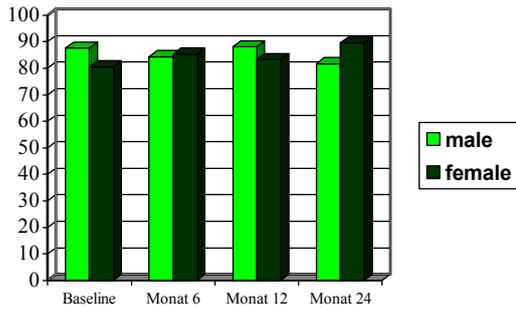
fi: finanzielle Probleme

Insgesamt fanden sich wenig geschlechtsspezifische Änderungen in der Gesundheitsassoziierten Lebensqualität. **Tabelle 7** veranschaulicht die Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit den entsprechenden p-Werten. Dabei ergaben sich für die Testpunkte physische Funktion und Diarrhö signifikante Ergebnisse, die in den **Abbildungen 27 bis 30** näher erläutert werden.

	Frauen	Männer	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
ql2	61,8	64,1	0,5
pf	80,5	87,5	<b>0,03</b>
rf2	62,7	69,8	0,2
ef	63,0	64,0	0,8
cf	82,4	82,7	0,9
sf	71,7	71,3	0,2
fa	47,0	38,0	0,06
nv	9,6	9,4	1,0
pa	21,2	18,2	0,5
dy	25,4	23,8	0,7
sl	41,8	34,5	0,2
ap	24,2	15,3	0,06
co	13,2	14,9	0,7
di	3,8	10,0	<b>0,03</b>
fi	17,6	19,6	0,7

**Tabelle 7: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität, Vergleich Frauen und Männer**

Der Vergleich der Lebensqualitätslevel zwischen Männern und Frauen im Punkt physische Funktion ergab zum Zeitpunkt der Baseline einen signifikanten Wert von  $p = 0,033$  (siehe **Abbildung 27**). Die männlichen Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt signifikant höhere Lebensqualitätspunktwerte als die weiblichen Patienten, d.h. die Lebensqualität der männlichen Patienten war initial höher als die der weiblichen Patienten, glich sich dann aber im Verlauf der Beobachtungszeit an.

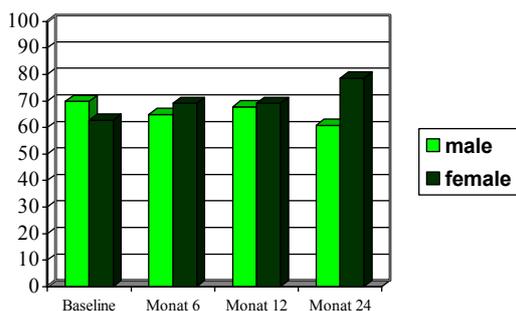


	male	female	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	87,6	80,5	<b>0,03</b>
Monat 6	84,4	85,4	0,8
Monat 12	88,1	83,3	0,2
Monat 24	81,7	89,5	0,2

**Abbildung 27: Absolutwerte der physischen Funktion, Unterpunkt Geschlechtervergleich**

Male: Männliche Patienten  
 Female: Weibliche Patienten  
 Ø-Wert: Durchschnittswert

Der Vergleich für die Rollenfunktion ergab im Monat 24 einen signifikanten Unterschied von  $p = 0,030$  (siehe **Abbildung 28**), die Rollenfunktion war bei den männlichen Patienten zum Zeitpunkt des vierten Fragebogens (Monat 24) signifikant niedriger.

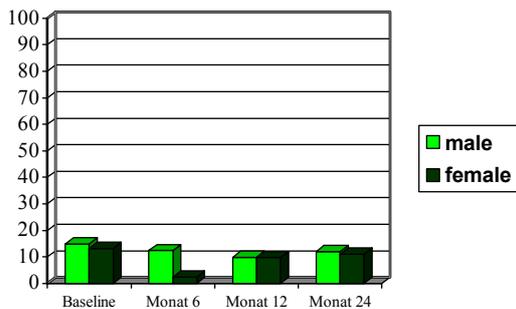


	male	Female	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	69,8	62,7	0,2
Monat 6	64,8	69,1	0,4
Monat 12	67,8	69,1	0,8
Monat 24	60,9	78,6	<b>0,03</b>

**Abbildung 28: Absolutwerte Rollenfunktion, Unterpunkt Geschlechtervergleich**

Male: Männliche Patienten  
 Female: Weibliche Patienten  
 Ø-Wert: Durchschnittswert

Der Vergleich der Skalenwerte zur Obstipation der beiden Geschlechtergruppen ergab für den Zeitpunkt Monat 6 einen relevanten Unterschied von  $p = 0,02$  (siehe **Abbildung 29**). Zu diesem Zeitpunkt hatten weibliche Patienten deutlich weniger Beschwerden als männliche Patienten.

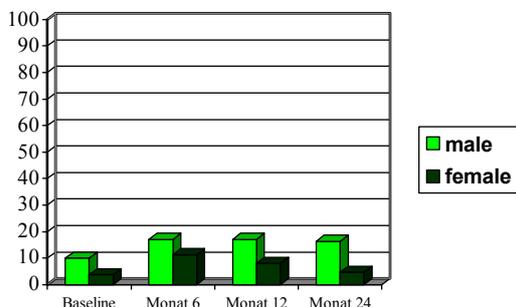


	Male Ø-Wert	female Ø-Wert	p-Wert
Ausgangsw.	14,9	13,2	0,7
Monat 6	12,4	2,4	<b>0,02</b>
Monat 12	9,8	9,8	1,0
Monat 24	12,1	11,1	0,9

**Abbildung 29: Obstipation bei Männern und Frauen, Geschlechtervergleich**

male: Männliche Patienten  
female: Weibliche Patienten  
Ø-Wert: Durchschnittswert

Auch in Bezug auf Diarrhöen gaben weibliche Patienten weniger Beschwerden an (siehe **Abbildung 30**).



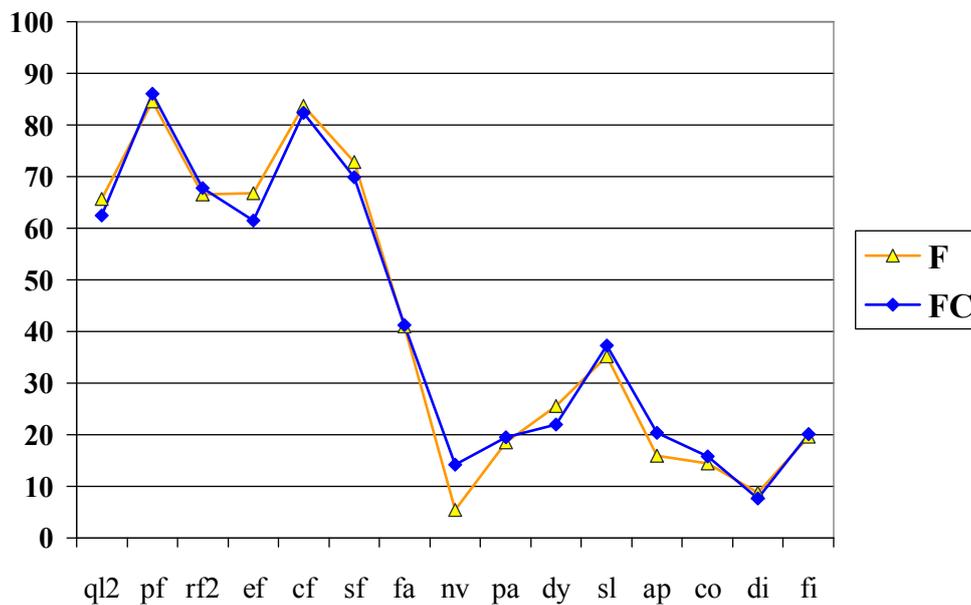
	male Ø-Wert	female Ø-Wert	p-Wert
Ausgangsw.	10,0	3,8	<b>0,03</b>
Monat 6	17,1	11,4	0,2
Monat 12	17,0	8,1	0,08
Monat 24	16,3	4,8	0,06

**Abbildung 30: Absolutwerte der Diarrhö, Geschlechtervergleich**

male: Männliche Patienten  
female: Weibliche Patienten  
Ø-Wert: Durchschnittswert

## 1.14 Zusammenfassung

Die folgende **Abbildung 31 und Tabelle 8** zeigen die Übersicht aller Initialdaten beider Therapiearme im Vergleich. Es ergab sich bis auf die Ausprägung der Übelkeit und des Erbrechens kein Unterschied in der Lebensqualität der beiden Behandlungsgruppen Fludarabin und Fludarabin / Cyclophosphamid zum Zeitpunkt des Monats 0 = Ausgangswerte.



**Abbildung 31: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 0**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

ql2: allgemeiner Gesundheitszustand

pf: physische Funktion

rf2: Rollenfunktion

ef: emotionale Funktion

cf: kognitive Funktion

sf: soziale Funktion

fa: Müdigkeit und Schwäche

nv: Übelkeit und Erbrechen

pa: Schmerzen

dy: Dyspnoe

sl: Schlaflosigkeit

ap: Appetitlosigkeit

co: Obstipation

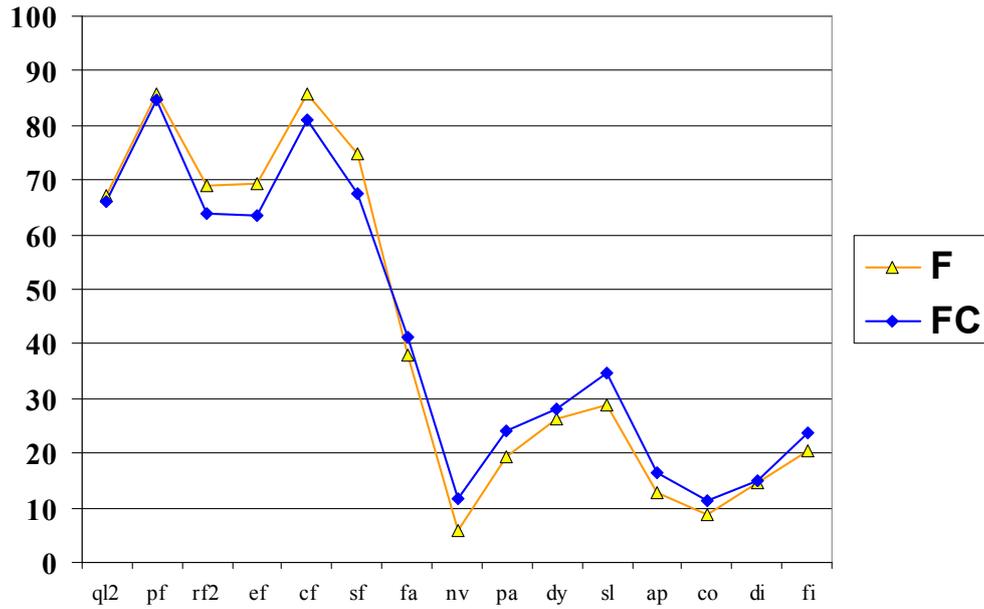
di: Diarrhö

fi: finanzielle Probleme

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ql2	65,7	62,5	0,3
pf	84,6	86,1	0,6
rf2	66,5	67,8	0,8
ef	66,8	61,4	0,11
cf	83,6	82,3	0,7
sf	72,9	69,9	0,4
fa	41,0	41,2	0,9
nv	5,5	14,1	<b>0,001</b>
pa	18,5	19,5	0,8
dy	25,5	22,0	0,4
sl	35,2	37,3	0,7
ap	15,9	20,3	0,3
co	14,5	15,8	0,7
di	8,8	7,6	0,7
fi	19,6	20,1	0,9

**Tabelle 8: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 0**

**Abbildung 32 und Tabelle 9** zeigen ebenfalls eine Übersicht aller Daten der beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt Monat 6. Hierbei ist ersichtlich, dass der Behandlungsarm Fludarabin in der Tendenz bessere Lebensqualitätswerte aufweisen konnte, als der Behandlungsarm Fludarabin / Cyclophosphamid. Allerdings konnten bis auf die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen mit einem p-Wert von 0,032 keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Das heißt, dass sich bis auf diesen Punkt die Lebensqualität der beiden Therapiegruppen nicht unterschied.



**Abbildung 32: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 6**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

ql2: allgemeiner Gesundheitszustand

pf: physische Funktion

rf2: Rollenfunktion

ef: emotionale Funktion

cf: kognitive Funktion

sf: soziale Funktion

fa: Müdigkeit und Schwäche

nv: Übelkeit und Erbrechen

pa: Schmerzen

dy: Dyspnoe

sl: Schlaflosigkeit

ap: Appetitlosigkeit

co: Obstipation

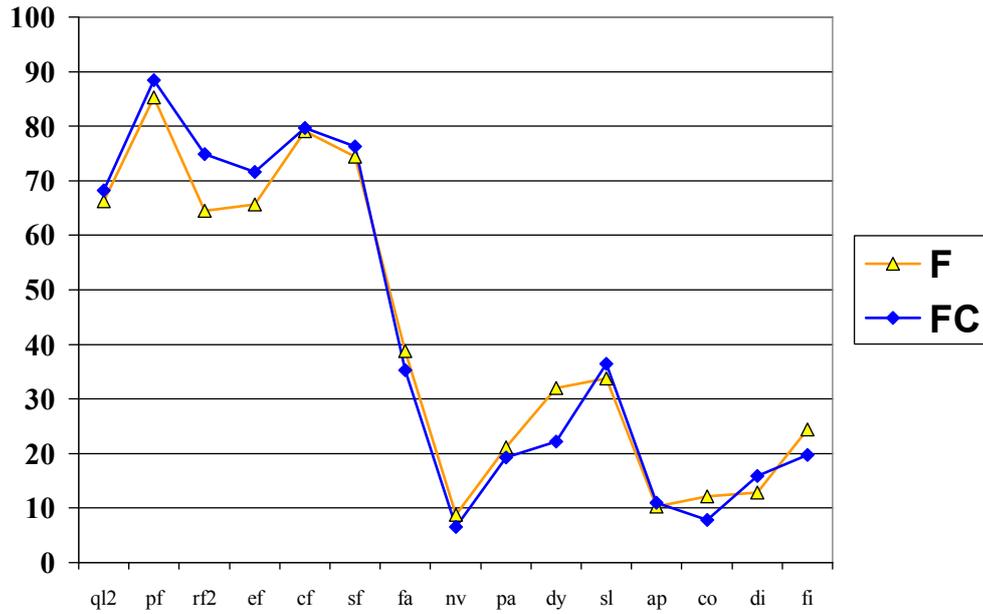
di: Diarrhö

fi: finanzielle Probleme

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
ql2	67,2	66,0	0,7
pf	85,7	84,5	0,7
rf2	69,0	64,0	0,3
ef	69,2	63,4	0,2
cf	85,7	81,1	0,2
sf	74,9	67,6	0,10
fa	38,0	41,4	0,4
nv	5,7	11,6	<b>0,03</b>
pa	19,2	24,1	0,3
dy	26,2	27,9	0,7
sl	29,0	34,7	0,3
ap	12,7	16,4	0,4
co	8,6	11,3	0,5
di	14,5	15,1	0,9
fi	20,4	23,6	0,5

**Tabelle 9: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 6**

Die nächste Abbildung (**Abb. 33**) und **Tabelle 10** zeigen die Übersicht der Skalenwerte beider Therapiearme zum Zeitpunkt Monat 12. Bis auf kleinere Abweichungen ist im Monat 12 nur bei der Rollenfunktion ein signifikanter Unterschied (p-Wert: 0,026) in der Lebensqualität beider Arme zu beobachten gewesen. Sonst weisen beide Behandlungsgruppen keine Unterschiede in der Lebensqualität auf. Nach zwölf Monaten, also sechs Monate nach Therapieende, zeigte sich nun eine geringe Überlegenheit der Kombinationstherapie Fludarabin / Cyclophosphamid auf die wichtigsten Lebensqualitätsfunktionen.



**Abbildung 33: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 12**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

ql2: allgemeiner Gesundheitszustand

pf: physische Funktion

rf2: Rollenfunktion

ef: emotionale Funktion

cf: kognitive Funktion

sf: soziale Funktion

fa: Müdigkeit und Schwäche

nv: Übelkeit und Erbrechen

pa: Schmerzen

dy: Dyspnoe

sl: Schlaflosigkeit

ap: Appetitlosigkeit

co: Obstipation

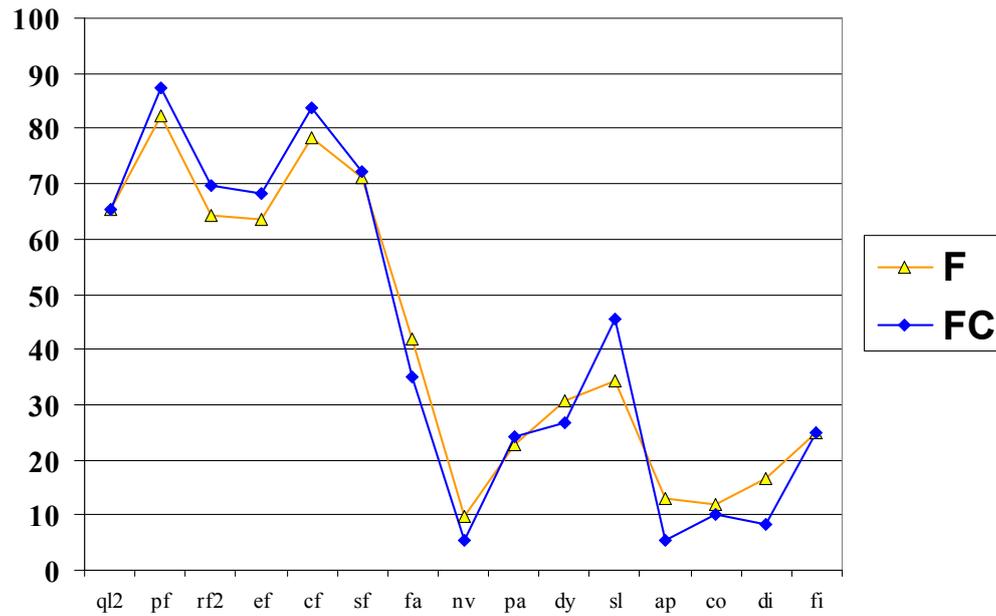
di: Diarrhö

fi: finanzielle Probleme

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
ql2	66,2	68,3	0,6
pf	85,3	88,4	0,3
rf2	64,5	74,9	<b>0,03</b>
ef	65,6	71,6	0,13
cf	79,1	79,7	0,9
sf	74,4	76,3	0,7
fa	38,8	35,2	0,4
nv	8,8	6,5	0,5
pa	21,2	19,3	0,7
dy	32,0	22,2	0,07
sl	33,8	36,5	0,6
ap	10,3	10,9	0,9
co	12,1	7,8	0,2
di	12,8	15,9	0,5
fi	24,4	19,8	0,4

**Tabelle 10: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 12**

Die Graphik (**Abb. 34**) und **Tabelle 11** zeigen die Übersicht über die Lebensqualitätsskalenwerte beider Behandlungsarme Fludarabin und Fludarabin / Cyclophosphamid zum Zeitpunkt des Monats 24. Hier konnte – kleinere Abweichungen ausgeschlossen – kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität festgestellt werden. Eine geringe Überlegenheit der Kombinationstherapie Fludarabin / Cyclophosphamid war auch noch nach 24 Monaten festzustellen, allerdings war das Symptom Schlaflosigkeit häufiger ausgebildet. Bei der Analyse der gesundheitsassoziierten Lebensqualität nach 24 Monaten lagen jedoch weniger Daten der Patienten vor (35 Fragebögen der FC-therapierten Patienten und 34 Fragebögen der F-therapierten Patienten), so dass die Aussagekraft zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu den früheren Zeitpunkten etwas reduziert war.



**Abbildung 34: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 24**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

ql2: allgemeiner Gesundheitszustand

pf: physische Funktion

rf2: Rollenfunktion

ef: emotionale Funktion

cf: kognitive Funktion

sf: soziale Funktion

fa: Müdigkeit und Schwäche

nv: Übelkeit und Erbrechen

pa: Schmerzen

dy: Dyspnoe

sl: Schlaflosigkeit

ap: Appetitlosigkeit

co: Obstipation

di: Diarrhö

fi: finanzielle Probleme

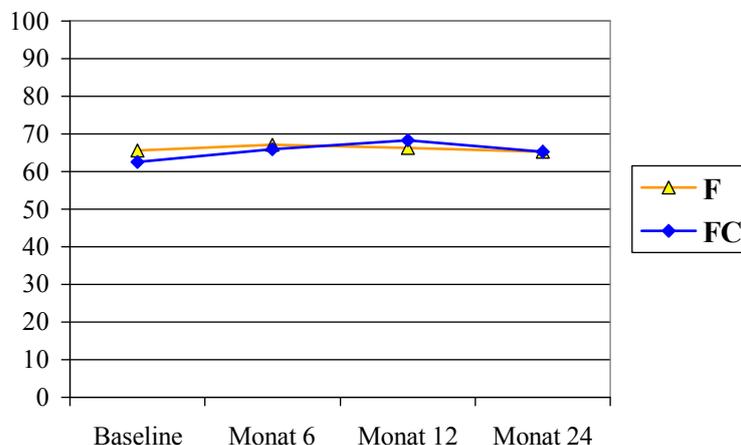
	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
ql2	65,2	65,2	1,0
pf	82,2	87,2	0,3
rf2	64,4	69,5	0,5
ef	63,6	68,3	0,5
cf	78,2	83,8	0,3
sf	71,3	72,2	0,9
fa	42,0	35,2	0,3
nv	9,7	5,6	0,3
pa	22,7	24,1	0,8
dy	30,6	26,9	0,6
sl	34,3	45,4	0,13
ap	13,0	5,6	0,13
co	12,0	10,2	0,7
di	16,7	8,3	0,13
fi	25,0	25,0	1,0

**Tabelle 11: Übersicht der Absolutwerte der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen zum Zeitpunkt Monat 24**

### 1.15 Übersicht über den zeitlichen Verlauf beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei allen Funktionsskalen und ausgewählten Symptomskalen (Müdigkeit + Schwäche, Übelkeit + Erbrechen, Schmerzen)

Die folgenden neun Abbildungen (siehe **Abbildung 35 bis 43**) und neun Tabellen (siehe **Tabellen 12 – 20**) zeigen jeweils den zeitlichen Verlauf beim allgemeinen Gesundheitszustand und bei allen Funktionsskalen und drei Symptomskalen (Müdigkeit + Schwäche, Übelkeit + Erbrechen, Schmerzen).

Dabei konnte man beobachten, dass bis auf kleine Abweichungen in den Skalenwerten keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen Fludarabin (F) und Fludarabin / Cyclophosphamid (FC) – mit Ausnahme der Werte des Monats 12 bei der Rollenfunktion und der Werte des Monats 0 und 6 beim Testpunkt Übelkeit + Erbrechen – bestanden.



**Abbildung 35: Zeitlicher Verlauf, allgemeiner Gesundheitszustand**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

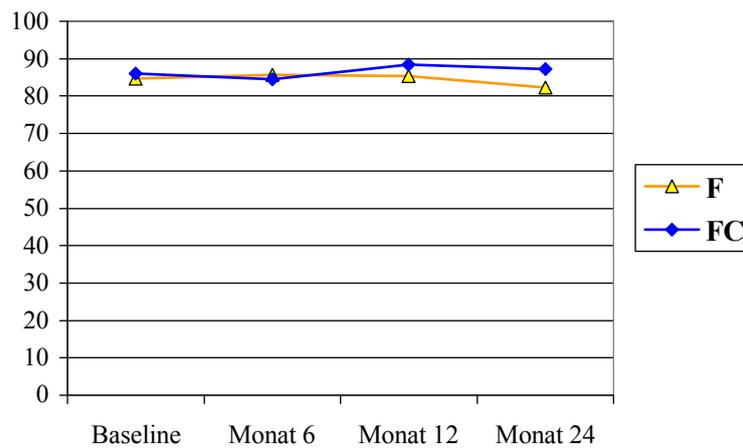
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangswert	65,7	62,5	0,3
Monat 6	67,2	66,0	0,7
Monat 12	66,2	68,0	0,6
Monat 24	65,2	65,2	1,0

**Tabelle 12: Absolutwerte zum zeitlichen Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Der zeitliche Verlauf zum Testpunkt des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die Lebensqualität beider Gruppen war zu allen vier Zeitpunkten fast identisch.



**Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf, physische Funktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

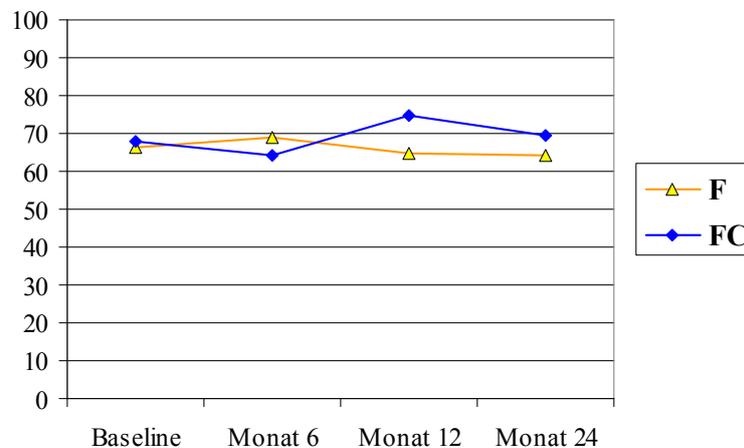
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	84,6	86,1	0,6
Monat 6	85,7	84,5	0,7
Monat 12	85,3	88,4	0,3
Monat 24	82,2	87,2	0,3

**Tabelle 13: Skalenwerte zum zeitlichen Verlauf, physische Funktion**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Im zeitlichen Verlauf wiesen die Patienten des Therapiearmes Fludarabin / Cyclophosphamid zum Zeitpunkt des Monats 12 und des Monats 24 eine bessere physische Funktion auf als ihre Vergleichsgruppe, die nur mit Fludarabin therapiert wurde. Allerdings waren die Unterschiede nicht so groß, dass sie signifikant unterschiedlich gewesen wären.



**Abbildung 37: Zeitlicher Verlauf der Rollenfunktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

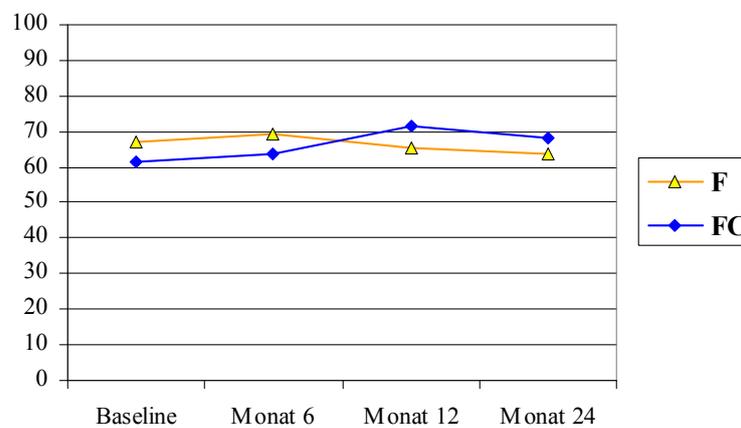
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	66,5	67,8	0,8
Monat 6	69,0	64,0	0,3
Monat 12	64,5	74,9	<b>0,03</b>
Monat 24	64,4	69,5	0,5

**Tabelle 14: Absolutwerte zum zeitlichen Verlauf der Rollenfunktion**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Bei der Rollenfunktion zeigte sich, dass die Therapiegruppe, die mit Fludarabin und Cyclophosphamid behandelt wurde, eine signifikant bessere Lebensqualität im Monat 12 hatte, die auch weiterhin im Monat 24 anhielt. Die Gruppe mit Monotherapie Fludarabin erfuhr dagegen im Verlauf eine Verschlechterung ihrer Gesundheitsassoziierten Lebensqualität.



**Abbildung 38: Emotionale Funktion, zeitlicher Verlauf**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

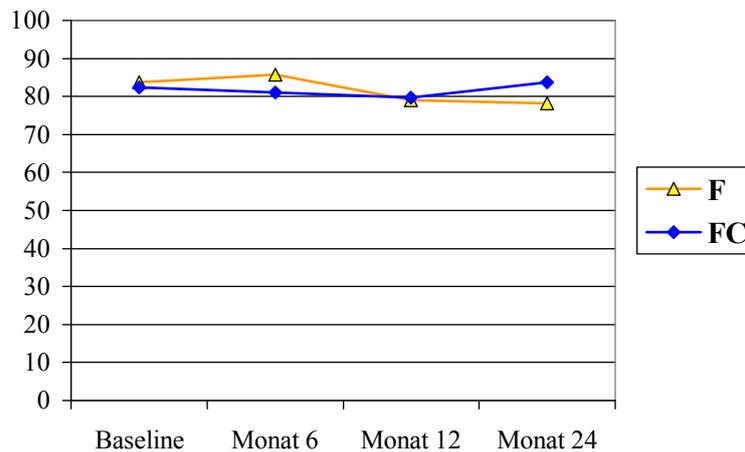
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	66,8	61,4	0,11
Monat 6	69,2	63,4	0,15
Monat 12	65,6	72,0	0,13
Monat 24	63,6	68,3	0,5

**Tabelle 15: Skalenwerte und p-Werte zur emotionalen Funktion im zeitlichen Verlauf**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Die Betrachtung der vier Testzeitpunkte zum Punkt emotionale Funktion zeigt für die Gruppe mit Fludarabin / Cyclophosphamid eher eine Besserung und für die Gruppe mit Monotherapie Fludarabin eher eine Verschlechterung der Lebensqualität. Doch auch hier sind die Unterschiede nicht allzu groß und es bestanden keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität der kognitiven Funktion**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

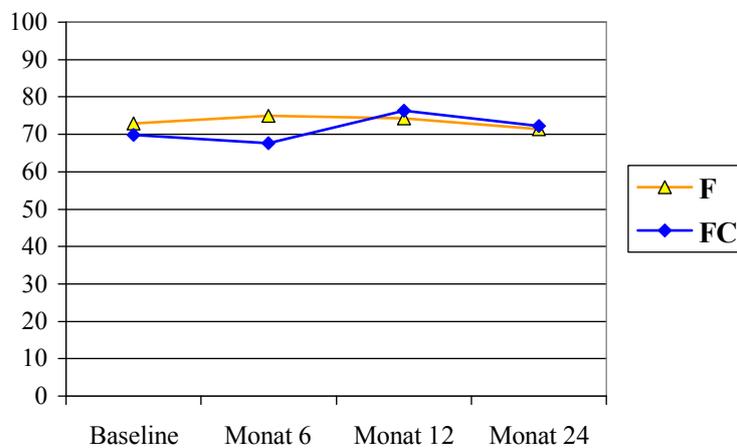
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausg.wert	83,6	82,3	0,7
Monat 6	85,7	81,1	0,2
Monat 12	79,1	80,0	0,9
Monat 24	78,2	83,8	0,3

**Tabelle 16: Absolutwerte zum zeitlichen Verlauf der Lebensqualität der kognitiven Funktion**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Der zeitliche Verlauf der Lebensqualität der kognitiven Funktion wies nur minimale Unterschiede auf. Die Lebensqualität war praktisch identisch.



**Abbildung 40: Absolutwerte der sozialen Funktion im zeitlichen Verlauf**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

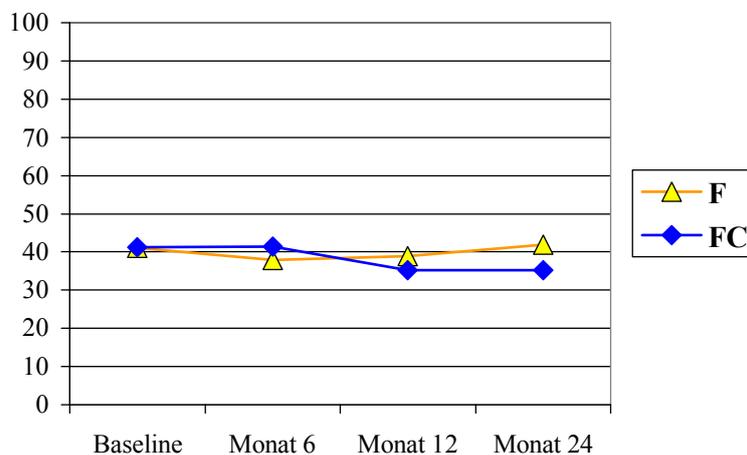
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	73,0	69,9	0,4
Monat 6	75,0	67,6	0,10
Monat 12	74,4	76,0	0,7
Monat 24	71,3	72,2	0,9

**Tabelle 17: Absolutwerte der sozialen Funktion im zeitlichen Verlauf**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Im Verlauf der 24 Monate zeigte die Patientengruppe, die Fludarabin und Cyclophosphamid erhielt, insgesamt eine Tendenz zur Verbesserung ihrer Lebensqualität, doch im Vergleich zur Patientengruppe des zweiten Therapiearmes mit Monotherapie Fludarabin waren die Unterschiede eher gering.



**Abbildung 41: Absolutwerte zum Punkt Müdigkeit / Schwäche, zeitlicher Verlauf**

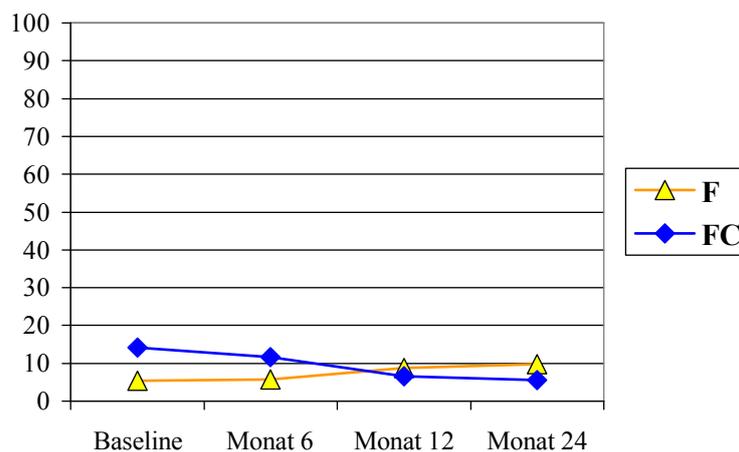
F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	41,0	41,3	0,9
Monat 6	38,0	41,4	0,4
Monat 12	38,8	35,0	0,4
Monat 24	42,0	35,2	0,3

**Tabelle 18: Absolutwerte zum Punkt Müdigkeit / Schwäche, zeitlicher Verlauf**  
Ø-Wert: Durchschnittswert

Auch beim Symptomenkomplex Müdigkeit und Schwäche zeigten die Patienten des Therapiearmes mit Kombinationstherapie FC tendenziell eine Abnahme der Symptome im Verlauf der zwei Jahre. Die Lebensqualität der Patienten mit Monotherapie änderte sich im Verlauf kaum und zeigte im Vergleich mit der FC-Gruppe ebenfalls kaum Unterschiede.



**Abbildung 42: Absolutwerte der Übelkeit / Erbrechen – Skala im zeitlichen Verlauf**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

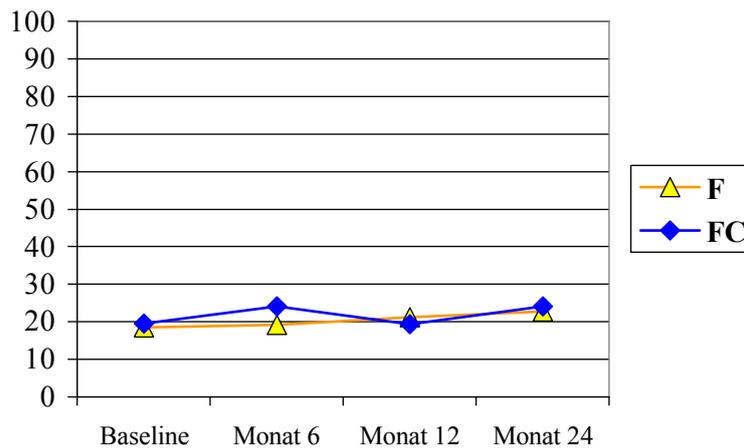
FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	5,5	14,1	<b>0,001</b>
Monat 6	5,7	11,6	<b>0,03</b>
Monat 12	8,8	7,0	0,5
Monat 24	9,7	5,6	0,3

**Tabelle 19: Absolutwerte der Übelkeit / Erbrechen – Skala im zeitlichen Verlauf**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Der Symptomenkomplex Übelkeit und Erbrechen ergab für die Patienten der Behandlungsgruppe Fludarabin / Cyclophosphamid, dass diese Patienten zum Zeitpunkt Monat 0 und Monat 6 deutlich häufiger unter Übelkeit und Erbrechen litten als ihre Vergleichsgruppe (Patienten mit Monotherapie Fludarabin). Im weiteren Verlauf zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.



**Abbildung 43: Zeitlicher Verlauf der Absolutwerte der Skalenwerte zu Schmerzen**

F: Patientengruppe mit Fludarabin als Monotherapie

FC: Patientengruppe mit Fludarabin und Cyclophosphamid

	F	FC	p-Wert
	Ø-Wert	Ø-Wert	
Ausgangsw.	18,5	19,5	0,8
Monat 6	19,2	24,1	0,3
Monat 12	21,2	19,0	0,7
Monat 24	22,7	24,1	0,8

**Tabelle 20: Zeitlicher Verlauf der Absolutwerte der Skalenwerte zu Schmerzen**

Ø-Wert: Durchschnittswert

Im Vergleich über die 24 Monate wiesen beide Therapiegruppen keine großen Abweichungen in der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität zueinander beim Testpunkt Schmerzen auf.

Ein kleiner Unterschied zeigte sich nur im Monat 6, in dem die Gruppe, die mit Fludarabin und Cyclophosphamid behandelt wurde, mehr Schmerzen angab.

## **IV. Diskussion**

Da die chronisch lymphatische Leukämie trotz konventioneller Chemotherapie noch immer eine unheilbare Krankheit darstellt, ist die Aufrechterhaltung der Lebensqualität einer der Hauptbehandlungspunkte dieser Krankheit. Während die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität in vielen Studien an Patienten mit soliden Tumoren, wie auch nach Stammzelltransplantation evaluiert wurde, gibt es bis jetzt nur wenige Daten zur Gesundheits-assoziierten Lebensqualität bei indolenten Lymphomen, wie zum Beispiel bei der chronisch lymphatischen Leukämie.

Das Ziel dieser Studie war deswegen die Evaluation der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität bei jüngeren Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie über einen Zeitraum von zwei Jahren nach Einleitung einer Fludarabin-basierten „first-line-Therapie“. Zusätzlich sollte auch getestet werden, ob ein Unterschied in der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität zwischen Männern und Frauen bestehen würde und ob sich Unterschiede in der Lebensqualität im Vergleich zur gesunden deutschen Bevölkerung ergeben würden. Diese Studie ist die erste Studie ihrer Art, die Ergebnisse eines randomisierten Versuches zur Testung der Lebensqualität bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie präsentiert.

### **1. Vergleich EORTC QLQ C-30 mit anderen Fragebögen**

Der Fragebogen QLQ C-30 der EORTC, der meist zur Evaluation der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität bei Patienten mit malignen Neoplasien eingesetzt wird, wurde in vielen Studien auf Validität und Reliabilität geprüft (Kaasa et al., 1995; Groenvold et al., 1997; Hjermstad et al., 1995). Es gibt jedoch auch noch andere Möglichkeiten die Lebensqualität zu testen. Der SAQOL – Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität beinhaltet ähnlich wie der EORTC QLQ-C30 Fragen zu Dyspnoe, Nausea, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Schwäche und Schmerzen, aber auch Fragen zu Husten, Herzklopfen und Schwindel und besteht aus nur 13 Fragen zur Lebensqualität. Im Rahmen einer Studie wurde getestet, ob die Lebensqualität Einfluß auf die Überlebenszeit haben würde und man verglich dabei

die Ergebnisse des SAQOL – Fragebogens mit den Ergebnissen des EORTC QLQ-C30 – Fragebogens (Grahmann et al., 2005). Dabei korrelierten die Ergebnisse der Tumorpatienten beider Fragebögen sehr gut, doch konnte durch den SAQOL – Fragebogen das Ausmaß der Beeinträchtigung besser wiedergegeben werden. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer höheren Lebensqualität eine längere Überlebenszeit bei gleichem Tumorstadium aufwiesen (Grahmann et al., 2005).

Eine andere Studie evaluierte mit drei verschiedenen Fragebögen (EuroQol-5D, EORTC QLQ-C30 und MFI-20) die selbsteingeschätzte Lebensqualität bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom, welches mit einer CHOP-Therapie behandelt wurde (Doorduijn et al., 2005). Die Patienten füllten zu acht vorgeschriebenen Zeitpunkten die Fragebögen zur Lebensqualität – ähnlich wie in unserer Studie - vor, während und nach der Chemotherapie aus. Ergebnis war, dass sich in der Gruppe mit niedrigem aaPI (= altersbezogener internationaler Prognostikindex) während der Behandlung die physische Funktion, die Rollenfunktion und der allgemeine Gesundheitszustand verschlechterten und die Müdigkeit und Schwäche zunahmen, während in der Gruppe mit höherem aaPI (= age-adjusted international Prognostic Index) die Werte stabil blieben (Doorduijn et al., 2005). In unserer Studie blieben die Werte der physischen Funktion, die Werte der Rollenfunktion wie auch die Werte zum allgemeinen Gesundheitszustand und zum Punkt Müdigkeit und Schwäche im zeitlichen Verlauf konstant und zeigten als einzige Auffälligkeit zum Zeitpunkt Monat 12 einen geringen, aber signifikanten Unterschied im Punkt Rollenfunktion zwischen den Therapiegruppen Fludarabin und Fludarabin / Cyclophosphamid. In dieser Zeit wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe mit Monotherapie Fludarabin bessere Lebensqualitätswerte auf.

Im weiteren Verlauf ergab die Studie von Doorduijn et al. signifikant bessere Lebensqualitätswerte für Patienten mit kompletter oder mit Teilremission als bei Patienten mit Krankheitsprogression oder Rückfall. So konnten Patienten, die auf die CHOP – Chemotherapie (CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) ansprachen, von einer signifikant verbesserten Gesundheits-assoziierten Lebensqualität im zeitlichen Verlauf profitieren (Doorduijn et al., 2005).

## **2. Compliance**

Die Compliance der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität – Evaluation in dieser Studie betrug 69 % und blieb während der zwei Nachsorgejahre stabil (zwischen 69 % und 78 %). Eine frühere Studie zur Lebensqualität bei CLL – Patienten berichtete über ähnliche Complianceraten (Holzner et al., 2004). Dabei ist zu erwähnen, dass diese frühere Analyse in nur einem Zentrum durchgeführt wurde, im Gegensatz zu unserer Multicentre Phase III – Studie. In anderen Phase III – Studien mit anderen malignen Erkrankungen wurde von Complianceraten von bis zu 90 % berichtet (Gulbrandsen et al., 2004; Merli et al., 2004). In einigen dieser randomisierten Multicentre – Studien waren spezielle Fachkrankenschwestern beauftragt, die Compliance der Patienten zu sichern (Merli et al., 2004; Wright et al., 2003). Schon früher konnte gezeigt werden, dass höhere Complianceraten bei den Patienten erreicht werden konnten, wenn die Sammlung der Daten in der Routinepflege integriert wurde und wenn weiterhin auch technische Instrumente, wie zum Beispiel „Touch-Screen-Computer“ verwendet wurden (Wright et al., 2003).

Insgesamt nahmen 108 Zentren, inklusive Unikliniken, wie auch Kreiskrankenhäuser an unserer Studie teil. Wegen der großen Anzahl an teilnehmenden Zentren und dem Mangel an zusätzlichem Personal und technischer Hilfe, fielen die Complianceraten unserer Studie geringer aus als in früheren Studien über Gesundheits-assoziierte Lebensqualität.

## **3. Zusammenhang der Compliance und der Ansprechrate auf die Chemotherapie und Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Chemotherapie und der HRQOL**

Die Verteilung der Patientencharakteristika und das klinische Ergebnis bezüglich der Compliance zeigte nur einen signifikanten Unterschied zwischen der durchschnittlichen Anzahl der verabreichten Chemotherapie – Zyklen und den Ansprechraten. Patienten, die auf die Chemotherapie ansprachen, füllten ihre HRQOL - Fragebögen in den zwei Jahren nach Beginn der Therapie (Follow-up) öfter aus.

Die klinischen Daten zeigten, dass es unter der Monotherapie mit Fludarabin signifikant mehr Patienten gab, die nicht auf die Chemotherapie ansprachen, als bei Patienten mit Kombinationstherapie aus Fludarabin und Cyclophosphamid (Eichhorst et al., submitted). Offenbar führt aber das Nicht-Ansprechen auf die Chemotherapie nicht unbedingt zu einer schlechteren Gesundheits-assoziierten Lebensqualität (HRQOL): Im Rahmen dieser Studie wurde die Lebensqualität der Patienten, die auf die Chemotherapie ansprachen, mit der Lebensqualität der Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen, verglichen. Mit Ausnahme der Skalenwerte zur Rollenfunktion konnte kein signifikanter Unterschied der gesundheitsassoziierten Lebensqualität (HRQOL = health related quality of life) zwischen den beiden Behandlungsgruppen Fludarabin (F) und Fludarabin / Cyclophosphamid (FC) beobachtet werden. Andere Studien zeigen verschiedene Ergebnisse zu der Fragestellung, ob das Ansprechen auf Chemotherapie ebenfalls zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Eine Studie aus Italien, die ältere Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Gemcitabin behandelten, konnten in den ersten drei Chemotherapiezyklen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachweisen (Bianco et al., 2002). Auch in den USA konnte ein Zusammenhang zwischen Ansprechen auf Chemotherapie und Verbesserung der Lebensqualität bei Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit Paclitaxel nachgewiesen werden (Modi et al., 2002). Eine andere Studie aus den USA, die Patientinnen mit Ovarialcarcinom mit Hyperthermie und liposomalem Doxorubicin behandelten, konnten allerdings keine Änderung der Lebensqualität bei Ansprechen auf die Chemotherapie feststellen. Es wurde jedoch eine Verbesserung der Lebensqualität bei den Patienten vermutet, die die Therapie vollständig erhalten hatten (Hahn et al., 2005).

#### **4. Vergleich der HRQOL – Ergebnisse mit anderen Studien**

Verglichen mit schon früher veröffentlichten Daten zur HRQOL bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie waren die Ergebnisse unserer Studie ähnlich bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes, der Rollenfunktion und der emotionalen Funktion (Holzner et al., 2004). Im Vergleich zu der Studie aus Österreich wurden in unserer Studie höhere Skalenwerte für physische Funktion und kognitive

Funktion erreicht, was sich durch das niedrigere Durchschnittsalter von 59 Jahren in unserer Studie im Vergleich zu einem Durchschnittsalter von 68 Jahren in der österreichischen Studie erklären läßt (Holzner et al., 2004). Die Ergebnisse zeigten hier, dass jüngere Patienten niedrigere Werte in ihrer sozialen Funktion zu haben scheinen. Dies ergibt sich wahrscheinlich daraus, dass die jüngeren Patienten noch ihrem Beruf nachgehen und sich deshalb vermehrt in der Ausübung ihres Berufes behindert fühlen.

Eine Studie zur Lebensqualität bei zwei Kombinationstherapien mit Doxorubicin / Paclitaxel versus Doxorubicin / Cyclophosphamid zur Behandlung von Brustkrebs ergab – ähnlich wie bei unserer Studie – keine signifikanten Unterschiede in der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei beiden Gruppen waren geringe Beeinträchtigungen der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf zu beobachten durch vermehrte Müdigkeit und Schwäche, aber es konnten auch signifikante klinische Verbesserungen im Punkt emotionale Funktion, wie auch eine Reduktion des Auftretens von Schmerzen in der weiteren Nachsorge registriert werden. Dies stellt eine wichtige Information für die Patientinnen dar, wenn Sie vor Beginn der Therapie über den weiteren Verlauf der Krankheit und über die möglichen Veränderungen in ihrer individuellen Lebensqualität aufgeklärt werden (Bottomley et al., 2004). Im Vergleich zeigte unsere Studie klinische Verbesserungen in den Punkten allgemeiner Gesundheitszustand und emotionale Funktion. Im Gegensatz zur Studie über Kombinationschemotherapie bei Brustkrebs zeigten die Patienten unserer Studie ebenfalls Verbesserungen bei den Symptomen Müdigkeit und Schwäche, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit nach Beendigung ihrer Chemotherapie (Eichhorst et al., submitted).

## **5. Vergleich mit der gesunden Bevölkerung**

Die meisten der Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie sind nicht sehr schwer in ihrer physischen Funktion durch ihre Krankheit beeinträchtigt, was die kleinen, aber signifikanten Unterschiede zwischen CLL – Patienten und der gesunden deutschen Referenzbevölkerung in der Skala der physischen Funktion erklärt.

Sehr große Differenzen wurden dagegen im Vergleich der CLL – Patienten mit der gesunden Bevölkerung in den Unterpunkten Rollenfunktion, Müdigkeit und Schwäche, mittlere Unterschiede in den Punkten soziale Funktion und emotionale Funktion gefunden. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine andere Phase II – Studie, die ebenfalls CLL – Patienten mit der gesunden Bevölkerung verglich (Rossi et al., 2004). Dabei waren die Lebensqualitätswerte der Patienten den Werten der gesunden Bevölkerung ähnlich. Die größten Unterschiede zeigten sich in den Punkten Rollenfunktion und emotionaler Funktion, doch im Verlauf konnte auch eine Verbesserung in diesen Punkten erreicht werden (Rossi et al., 2004).

## **6. Geschlechtervergleich**

Unsere Studie ergab, dass zwischen den beiden Geschlechtern ein Unterschied in zwei Untergruppen (physische Funktion und Diarrhö) festgestellt werden konnte. Hierbei litten die männlichen Patienten im Monat 0 deutlich häufiger unter Durchfall. Die Skalenwerte waren auch im weiteren Verlauf bei den Männern höher, doch nicht signifikant unterschiedlich. Beim Punkt physische Funktion schnitten die weiblichen Patienten zum Zeitpunkt des Monats 0 schlechter ab, glichen sich dann aber im weiteren Verlauf den Männern an. Eine Studie der EORTC über die Interpretation von Lebensqualitätsdaten zeigte, dass die Lebensqualität oft von Alter und Geschlecht der Personen abhing. Man fand heraus, dass Männer über weniger Symptome berichteten als Frauen und dass jüngere Personen ebenfalls über weniger Symptome klagten und bessere Werte in den Funktionsskalen aufwiesen als ältere (Fayers, 2001). Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass mit spezifischen Unterschieden der Geschlechter gerechnet werden sollte und diese mit in die Auswertung einbezogen werden sollten. Eine andere Studie ergab, dass Frauen mit einer Krebserkrankung anfälliger bzw. empfindlicher in den Punkten Lebensqualität, im Sinn für Zusammenhänge, in der Wahrnehmung der wirtschaftlichen Situation, wie auch in den sozialen Ressourcen waren als ihre männliche Referenzgruppe mit maligner Erkrankung (Thomé et al., 2004). Ebenfalls ergab diese Studie, dass ältere Personen mit Krebserkrankung eine niedrigere Lebensqualität haben, wenn sie Hilfe bei der täglichen Arbeit brauchten,

wenn eine Komorbidität bestand und wenn die Patienten unter gesundheitlichen Beschwerden und Schmerzen litten (Thomé et al., 2004).

Unterschiede zu anderen Studien, in denen auch der Geschlechterunterschied bei der Lebensqualität getestet wurde, ergaben sich in unserer Studie auch deshalb, weil die chronisch lymphatische Leukämie häufiger bei männlichen Personen auftritt und unser Patientenkollektiv aus weit mehr Männern als Frauen bestand.

Zusammenfassend ergaben sich zwischen männlichen und weiblichen Patienten nur geringe Unterschiede in der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität.

## **7. HRQOL im Verlauf**

Überraschenderweise zeigten die Funktionsskalen oder Symptomskalen keine signifikante Beeinflussung zum Zeitpunkt des Monats 6 nach Beendigung der Chemotherapie, ausgenommen die Skalen der Punkte Übelkeit und Erbrechen wie auch Diarrhö. Da die Patienten zum „Staging“ in der Analyse dieser Studie allerdings keinen Gesundheits-assoziierten Lebensqualitätsfragebogen erhalten hatten, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Lebensqualität während der Therapie, bezogen auf die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie, vermehrt negativ beeinflusst wurde. Eine Phase II – Studie, die die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität nach oraler Verabreichung von Fludarabin evaluierte, konnte keine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität nach drei und nach sechs Zyklen Chemotherapie zeigen (Rossi et al., 2004).

Die meisten der HRQOL – Skalenwerte erbrachten sechs Monate nach der Randomisierung keine signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsarmen (F und FC), was zeigte, dass die intensivere Kombinationstherapie keinen großen Einfluß auf die Funktionslevel hatte, obwohl die Kombinationstherapie mit signifikant mehr Nebenwirkungen, besonders mit Myelotoxizität behaftet war. Ein Jahr nach der Randomisierung war die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität nach Behandlung mit Fludarabin und Cyclophosphamid unter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der emotionalen Funktion im Vergleich zu den Ausgangswerten eher besser als bei der Therapiegruppe mit Monotherapie Fludarabin.

Ebenso schien die Rollenfunktion nach 12 Monaten im Fludarabin / Cyclophosphamid – Therapiearm signifikant besser zu sein. Nachdem die Behandlungsgruppe mit Fludarabin / Cyclophosphamid auch höhere Ansprechraten hatte, welche auch signifikant länger anhielten, kann man daraus schließen, dass eine Verbesserung bei den Ansprechraten mit einer kleinen Verbesserung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualitätswerte einhergeht.

## **8. Zusammenfassung und neue Ansätze**

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie bewirkte die Fludarabin-basierte Chemotherapie nur geringe Veränderungen der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie. Durch die Erkrankung verursachte Symptome wie Müdigkeit und Schwäche, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit verbesserten sich gering bis mittelmäßig nach verabreichter Chemotherapie. Ebenfalls verbesserte sich die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität mittelmäßig in einigen Funktionsskalen ein Jahr nach Beginn der Fludarabin-basierten Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid.

Insgesamt ist die Lebensqualität bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie im Vergleich zur gesunden deutschen Referenzbevölkerung, besonders in den Punkten Rollenfunktion und soziale Funktion wie auch bei den Symptomen Müdigkeit und Schwäche sehr stark beeinträchtigt. Trotz der effektiven Behandlungsmethoden bei der chronisch lymphatischen Leukämie gibt es bisher keine Daten, dass sich die Lebensqualität unter den neuen Therapien ändert. Eine Studie zur Toxizität der Chemotherapie bei chronisch lymphatischer Leukämie aus dem Jahre 2003 berichtet, dass trotz effektiver Behandlungsmethoden mit Fludarabin - basierter Chemotherapie vor allem bei älteren Patienten mit schwerer CLL eine sehr hohe Toxizität besteht. Hierbei wurden 32 Patienten über 65 Jahre getestet, welche eine Ansprechrate von 59 %, aber keine komplette Remission zeigten (Shvidel et al., 2003). Da die Toxizität sehr hoch war und somit auch die Nebenwirkungen, wie z.B. neutropenisches Fieber, schwere bakterielle Infektionen und progressive Enzephalopathie, beendeten nur 10 der 32 Patienten das Behandlungsprogramm. In der Gruppe der Patienten unter 65

Jahren beendeten 38 von 50 Patienten den Behandlungsplan; davon hatten 80 % auf die Chemotherapie angesprochen und es traten deutlich weniger Nebenwirkungen auf (Shvidel et al., 2003).

In Zukunft sollte insbesondere auch die Lebensqualität unter zusätzlicher supportiver Therapie analysiert werden. Besonders psychologische Unterstützung könnte helfen, die Rollenfunktion wie auch die soziale Funktion zu verbessern. Andere Optionen der supportiven Therapie, wie die Verabreichung von Wachstumsfaktoren und deren Einfluß auf die Symptome Müdigkeit und Schwäche, müssen ebenfalls in Zukunft noch evaluiert werden. Auch die antibiotische Prophylaxe vor allem bei älteren Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie wird künftig einen wichtigen Behandlungspunkt darstellen, um Infektionen gering zu halten und somit die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität deutlich zu verbessern (Shvidel et al., 2003).

Im Rahmen einer Studie wurde die Wirksamkeit von supportiver Therapie und von Verabreichung des Wachstumsfaktors GM-CSF (= Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) zusätzlich zur Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid getestet (Hendry et al., 2004). Dabei konnte festgestellt werden, dass die Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid gut vertragen wird und auch eine effektive Therapie für chronisch lymphatische Leukämie und niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome darstellt, wobei die Patienten mit niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen höhere Ansprechraten haben als Patienten mit CLL. Der Einsatz von GM-CSF aber schien das Auftreten von neutropenischem Fieber nicht zu beeinflussen. Da allerdings eine höhere Anzahl von kompletten und partiellen Remissionen bei der Patientengruppe, die zusätzlich GM-CSF erhielt, beobachtet werden konnte, wird dort weiter geforscht werden. Auch die zusätzliche Gabe des Zytostatikums Mitoxantron erwies sich als sehr wirksam bei chronisch lymphatischer Leukämie und niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (Hendry et al., 2004). Interessant wäre hier eine Analyse zur Gesundheits-assoziierten Lebensqualität und zum Einfluß von Wachstumsfaktoren.

Eine weitere Option der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie wird in Zukunft der Einsatz von monoklonalen Antikörpern, wie zum Beispiel Rituximab sein. Dazu gibt es zwei Studien aus dem Jahr 2005, die die Wirksamkeit, die Toxizität und

die Tolerierbarkeit der Chemotherapie mit der Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab bei Patienten mit CLL mit dem Ziel evaluierten, die Rate der kompletten Remissionen zu erhöhen und um die Qualität des Ansprechens des Knochenmarks auf die Chemotherapie zu testen (Keating et al., 2005).

Das Ergebnis zeigte, dass die Chemotherapie gut vertragen wurde und im Vergleich zu anderen Studien die höchste Rate an kompletten Remissionen bei schon vorbehandelten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie aufwies. Ebenfalls konnten bei einem Drittel der Patienten molekulare Remissionen erzielt werden (Wierda et al., 2005). Eine andere Studie zeigte ebenfalls hohe Remissionsraten bei vorher unbehandelten Patienten mit CLL und, dass 69 % der Patienten vier Jahre progressionsfrei blieben (Keating et al., 2005).

Ein weiterer monoklonaler Antikörper, der auch in neuesten Studien evaluiert wurde, ist Alemtuzumab. Dabei konnte beobachtet werden, dass eine Eradikation der minimalen Resterkrankung bei B-CLL nach Alemtuzumab-Therapie mit besserem Überleben assoziiert war und mehr als die Hälfte der Patienten auf alleinige Antikörpergabe als Therapie ansprachen. Bei 36 % der Patienten konnte sogar eine komplette Remission und bei 19 % eine partielle Remission erreicht werden (Moreton et al., 2005).

Auch bei anderen Lymphomen wurden Antikörper in Kombination mit der üblichen Chemotherapie getestet und dabei festgestellt, dass die Patienten sowohl von der Effektivität der Therapie als auch von einer besseren Lebensqualität profitieren konnten (Emmanouilides et al., 2003). Insgesamt können in den neuesten Studien ein verlängertes Überleben und eine verbesserte Gesundheits-assoziierte Lebensqualität durch die zusätzliche Nutzung von monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden (Wendtner et al., 2004).

Diese guten Ergebnisse der neuen Kombinationstherapien mit monoklonalen Antikörpern lassen hoffen, dass auch die Lebensqualität unter den verschiedenen neuen Therapien noch weiter ansteigt.

## 9. Schlußfolgerung

Insgesamt konnten bei unserer Studie keine großen Unterschiede in der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen Monotherapie Fludarabin versus Kombinationstherapie Fludarabin / Cyclophosphamid beobachtet werden. In der Gruppe der FC – therapierten Patienten kam es nach der Chemotherapie zu einer leichten Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei der emotionalen Funktion und bei der Rollenfunktion. Dieser Effekt ist unter anderem auf die besseren Ansprechraten zurückzuführen (Eichhorst et al., submitted).

Da aber nicht nur verschiedene Chemotherapeutika, sondern inzwischen auch andere Therapiemöglichkeiten wie monoklonale Antikörper (zum Beispiel Alemtuzumab oder Rituximab) und auch Wachstumsfaktoren zur Behandlung zur Verfügung stehen, die teils einzeln, teils in Kombination mit den herkömmlichen Chemotherapeutika bei chronisch lymphatischer Leukämie und anderen palliativ zu behandelnden Neoplasien zum Einsatz kommen und diese auch in den Punkten Tumorremission und Überlebenszeit hervorragende Ergebnisse erzielt haben, wird eines der wichtigsten Forschungsziele für die Zukunft die Evaluierung und Verbesserung der Lebensqualität bei diesen Patienten sein.

Leider ist bis zum heutigen Zeitpunkt die Forschung auf dem Gebiet der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität noch nicht sehr weit fortgeschritten, obwohl die Verbesserung der Lebensqualität einen der Hauptbehandlungspunkte bei palliativer Chemo- oder Radiotherapie darstellt. Somit bleibt zu hoffen, dass die neuesten Therapien nicht nur in der Tumorbekämpfung sehr gute Ergebnisse erzielen, sondern ebenfalls einen Fortschritt in der Aufrechterhaltung und Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten bringen.

## **V. Zusammenfassung**

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist sehr wenig über die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die Chemotherapie erhalten, bekannt. Deshalb wurde in dieser Studie die Gesundheits-assoziierte Lebensqualität - unter der Fragestellung, ob sich Patienten in einer „first-line-Therapie“ mit Monotherapie Fludarabin von den Patienten mit Kombinationstherapie Fludarabin / Cyclophosphamid unterscheiden würden, ob ein Geschlechterunterschied bestünde und ob sich ein Unterschied zur gesunden deutschen Referenzbevölkerung zeigen würde – getestet.

In einer Phase III - Studie der Deutschen Studiengruppe für CLL (GCLLSG) wurden insgesamt 375 Patienten mit einem Alter bis 65 Jahren randomisiert. Sie erhielten entweder Fludarabin als Monotherapie oder Fludarabin / Cyclophosphamid als Kombinationstherapie als Behandlung ihrer fortgeschrittenen CLL - Erkrankung. Insgesamt waren sechs Zyklen Chemotherapie bei jedem Patienten geplant. Der HRQOL - Fragebogen der EORTC (EORTC QLQ-C30 version 2) wurde allen Patienten zum Monat 0, 6, 12 und 24 per Post zugeschickt.

Ergebnisse: 62 % der Patienten füllten den initialen Fragebogen aus (108 Fludarabin - und 100 FC – Patienten). Der Vergleich der Ausgangswerte mit der deutschen gesunden Referenzbevölkerung zeigte signifikante Unterschiede in allen geprüften Skalen. Der Vergleich der beiden Therapiearme (F und FC) zeigte signifikant mehr Übelkeit und Erbrechen unter FC – Therapie, aber auch eine verbesserte Rollenfunktion der FC – Gruppe. Ebenfalls schien die FC – Behandlungsgruppe eine Verbesserung der Werte im allgemeinen Gesundheitszustand und in der emotionalen Funktion aufzuweisen. In beiden Therapiearmen zeigten Patienten in den Symptomen Müdigkeit und Schwäche, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit eine Verbesserung nach Beendigung der Chemotherapie.

Insgesamt kann man feststellen, dass neben erhöhten Ansprechraten bei der Chemotherapie die Kombinationstherapie Fludarabin / Cyclophosphamid eine geringe bis mittlere Verbesserung der Lebensqualität und längeres progressionsfreies Überleben bei jüngeren Patienten mit fortgeschrittener CLL bringt.

## **VI. Literaturverzeichnis:**

Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N.J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S.B., de Haes J.C.J.M., Kaasa S., Klee M., Osoba D., Razavi D., Rofe P.B., Schraub S., Sneeuw K., Sullivan M., Takeda F., for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life:

The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology  
Journal of the National Cancer Institute, Vol. 85, No. 5, March 3, 1993, pp 365 – 377

Aaronson N.K., Cull A.M., Kaasa S., Sprangers M.A.G.:

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Modular Approach to Quality of Life Assessment in Oncology: An Update  
Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, Second Edition, edited by Spilker B., 1996, Chapter 21, pp 179 – 189

Bianco V., Rozzi A., Tonini G., Santini D., Magnolfi E., Vincenti B., D'Angelillo R., Marchei P.:

Gemcitabine as single agent chemotherapy in elderly patients with stages III – IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study

Anticancer Res. 2002 Sept-Oct; 22 (5): 3053-6

Binet J., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguet H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M., Monconduit M., Belabbes S. and Gremy F.:

A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analyses

Cancer 48 (1): 198-206, 1981

Bosch F., Perales M., Cobo F., Esteve J., Fafel M., Lopez-Guillermo A., Ribera J., Campo E., Montserrat E.:

Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) therapy in resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia

Blood 90, Suppl. 1, Abstr 2360, 1997

Bottomley A., Biganzoli L., Cufer T., Coleman R., Coens C., Efficace F., Calvert H., Gamucci T., Twelves C., Fargeot P., Piccart M., European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group:

Randomized, controlled trial investigating short-term health-related quality of life with doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group, Investigational Drug Branch for Breast Cancer and the New Drug Development Group Study.

Journal of Clinical Oncology, 2004 Jul 1, 22(13): 2576-86

Byrd J., Rai K., Sausville E., Greyer M.:

Old and new therapies in chronic lymphocytic leukaemia: now is the time for reassessment of therapeutic goals.

Semin. Oncology 25: 65-74, 1998

Caligaris-Cappio F., Hamblin T.:

B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of a different feather

Journal of Clinical Oncology 17 (1): 399-408, 1999

Cheson B.:

Therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: a reevaluation

Semin Hematol 35: 14-21, 1998

CLL4-Studienprotokoll, Irrsee (2000)

Diehl L., Karnell L., Menck H.:

The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia

Cancer 86: 2684-92, 1999

Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Krober A., Bullinger L., Döhner K., Bentz M. and Lichter P.:

Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia

New England Journal of Medicine 343(26): 1910-1916, 2000

Doorduyn J., Buijt I., van der Holt B., Steijaert M., Uylde Groot C., Sonneveld P.:

Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy

European Journal of Haematology, Vol. 75, Issue 2, Page 116, August 2005

Dyer M.:

The role of CAMPATH-1 antibodies in the treatment of lymphoid malignancies

Semin Oncol 26 (5 Suppl 14): 52-7, 1999

Eichhorst B., Busch R., Obwandner T., Kuhn-Hallek I., Herschbach P., Hallek M. and the German CLL Study Group (GCLLSG):

Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Fludarabine plus Cyclophosphamide or Fludarabine alone

Submitted, 2006

Emmanouilides C., Territo M., Menco H., Patel R., Rosen P. :

Mitoxantrone-cyclophosphamide-rituximab: an effective and safe combination for indolent NHL

Hematol. Oncol. 2003 Sep.; 21 (3): 99-108

Fayers P.:

Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30

European Journal of Cancer, Jul 2001, 37 (11): 1331-4

Fayers P., Aaronson N., Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A., on behalf of the EORTC Quality of Life Group:

EORTC-QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)

Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001

Grahmann P., Crockett A.:

Self Assessment Quality of Life and Lung Diseases (SAQOL in Patients with Pulmonary Carcinoma: Influence to Survival and Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Pneumologie, 2005 Jul, 59 (7): 446 – 455. German

Grillo-Lopez A., White C., Varns C., Shen D., Wei A., McClure A., Dallaire B.:

Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma

Semin Oncol 26 (5 Suppl 14): 66-73, 1999

Groenvold M., Klee M., Sprangers M. et al.:

Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement

Journal of Clinical Epidemiology 50: 441-50, 1997

Gulbrandsen N., Hjermsstad M., Wisloff F.:

Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences

European Journal of Haematology 72: 172-80, 2004

Hahn C., Jones E., Blivin J., Sanders L., Yu D., Dewhirst M., Secord A., Prosnitz L.:  
Prospective assessment of quality of life in ovarian cancer patients receiving whole  
abdomen hyperthermia and liposomal doxorubicin  
Int. Journal of Hyperthermia, 2005 Jun; 21 (4): 349-57

Hallek M., Bergmann M., Brittinger G., Döhner H., Dreger P., Herold M., Hopfinger  
G., Jäger U., Knauf W., Nerl C., Rummel M., Schmitt B., Wendtner C.-M., Emmerich  
B., für die Deutsche CLL-Studiengruppe:  
Chronische lymphatische Leukämie und verwandte Leukämien: aktuelle  
Therapiekonzepte  
Der Internist, Schwerpunkttheft „Leukämien“, 10/02, Vol. 43, pp 1245 – 1251

Hallek M., Emmerich B.:  
Chronische lymphatische Leukämie  
Science uni-med, 2001

Hallek M., Schmitt B., Wilhelm M., Busch R., Kröber A., Fostitsch H.P., Sezer O.,  
Herold M., Knauf W., Wendtner C., Kuse R., Freund M., Franke A., Schriever F., Nerl  
C., Döhner H., Thiel E., Hiddemann W., Brittinger G., Emmerich B.:  
Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic  
lymphocytic leukaemia: Results of a phase II study of the German CLL Study Group  
(GCLLSG)  
Br Journal of Haematology in press, 2001

Harris N., Jaffe E., Stein H., Banks P., Chan J., Cleary M., Delsol G., De Wolf-Peters  
C., Falini B., Gatter K., Grogan T., Isaacson P., Knowles D., Mason D., Müller-  
Hermelink H-K., Pileri S., Piris M., Ralfkiaer E., Warnke R. :  
A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from  
the international lymphoma study group  
Blood 84: 1361-1392, 1994

Hendry L., Bowen A., Matutes E., Swansbury J., Catovsky D.:  
Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in relapsed or refractory chronic  
lymphocytic leukemia and low grade non-Hodgkin's lymphoma  
Leuk Lymphoma, 2004 May, 45 (5): 945-50

Herschbach P.:

Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung- Wovon hängt unser  
Wohlbefinden ab?

Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie 2002, 52, S. 141 – 150,  
Thieme Verlag, Herausgeber: Caspar F. u.a.

Hjermstad M., Fossa S., Bjordal K., et al.:

Test / Retest study of the European Organization for Research and Treatment of  
Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire  
Journal of Clinical Oncology 13: 1249-54, 1995

Holzner B., Kemmler G., Kopp M., et al.:

Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal  
investigation over 1 yr.

European Journal of Haematology, 72: 381-9, 2004

Kaasa S., Bjordal K., Aaronson N. et al.:

The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) : validity and reliability  
when analysed with patients treated with palliative radiotherapy

European Journal of Cancer 31A: 2260-3, 1995

Keating M., O'Brien S., Albitar M., Lerner S., Plunkett W., Giles F., Andreeff M., Cortes J., Faderl S., Thomas D., Koller C., Wierda W., Detry M., Lynn A. and Kantarjian H.:

Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia

Journal of Clinical Oncology, Vol. 23, No. 18, pp. 4079-88, June 20 2005, Epub 2005 March 14

Küchler Th., PD Dr. phil., Flechtner H., Dr. med., Herschbach P., PD Dr. rer. Soc., Dipl.- Psych.:

Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie

Forum Fokus Psychoonkologie, DKG 05 / 00, S. 34 - 39

Mauro F., Foa R., Cerretti R., Giannarelli D., Coluzzi S., Mandelli F., Girelli G.:

Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features

Blood, 2000 May 1, 95(9): 2786-92

Merli F., Bertini M., Luminari S., et al.:

Quality of life assessment in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's

Lymphoma treated with anthracycline-containing regimens

Report of a prospective study by the intergruppo Italiano Linfomi

Haematologica 89: 973-8, 2004

Modi S., Panageas K., Duck E., Bach A., Weinstock N., Dougherty J., Cramer L., Hudis C., Norton L., Seidman A.:

Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer

Journal of Clinical Oncology, 2002 Sept 1; 20 (17): 3665-73

Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H., Schäfer-Korting M.:

Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie

8. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2001, S. 885, WVGmbH Stuttgart

Moreton P., Kennedy B., Lucas G., et al.:

Eradication minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after Alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival

Journal of Clinical Oncology 2005, 23: 2971 - 9

O'Brien S., Kantarjian H., Cortes J., Beran M., Koller C., Giles F., Lerner S., Keating M:

Results of the Fludarabine and Cyclophosphamide Combination Regimen in Chronic Lymphocytic Leukemia

Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 5 (March1), 2001: pp 1414-1420

Osoba D., Rodrigues G., Myles J., et al.:

Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores

Journal of Clinical Oncology 16: 139-44, 1998

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch,

259., neu bearbeitete Auflage

Walter de Gruyter GmbH % Co. KG, Berlin, New York, 2002

Rai K., Peterson B., Appelbaum F., Kolitz J., Elias L., Sheperd L., Hines J., Threatte G., Larson R., Cheson B., Schiffer C.:

Fludarabine compared with Chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia

New England Journal of Medicine 343: 1750-1757, 2000

Rai K., Rabinowe S.:

In: Holland J., Frei III E, Bast jr R., Kufe D., Morton D., Weichselbaum R. (ed)

Cancer Medicine. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 19971-1988, 1993

Rai K., Sawitzky A., Cronkite E., Chanana A., Levy R. and Pasternack B.:

Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia

Blood 46 (2): 219-234, 1975

Rao R., Shammo J., Enschede S., Porter C., Adler S., Venugopal P., Gregory S.:

The Combination of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Granulocyte-macrophage

Colony-Stimulating Factor in the treatment of Patients with Relapsed Chronic

Lymphocytic Leukemia and Low-Grade Non-Hodgkin`s Lymphoma

Clin Lymphoma, Jun 2005, 6 (1): 26 – 30

Ravens-Sieberer U., Cieza A.:

Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin

Konzepte, Methoden, Anwendung

III-3 Onkologie, S. 144-158

Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG, Landsberg, 2000

Reed J.:

Molecular biology of chronic lymphocytic leukemia

Semin Oncol 25 (1): 11-8, 1998

Rozman C., Montserrat E.:

Chronic Lymphocytic Leukemia

New England Journal of Medicine, Volume 333, 1995, pp. 1052 - 1057

Rossi J., van Hoof A., de Boeck K., et al.:

Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia

Journal of Clinical Oncology 22: 1260-7, 2004

Rote Liste online 2004 (Fachinformation Cyclostin, Pharmacia + Fachinformation

Endoxan, Baxter + Fachinformation Fludara, MedacSchering Onkologie)

Rummel M., Käfer G., Pfreundschuh M., Jäger E., Reinhardt U., Mitrou P., Hoelzer D., Bergmann L:

Fludarabine and epirubicine in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A German multicenter phase II study

Annals of Oncology 10: 183-188, 1999

Sawitsky A., Rai K., Glidewell O., Silver R.:

Comparison of daily use versus intermittent Chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Blood 50: 1049-1056, 1977

Shvidel L., Shtalrid M., Bairey O., Rahimi-Levene N., Lugassy G., Shpilberg O., Polliack A. and Berrebi A. on behalf of the Israeli Study Group on CLL:

Conventional Dose Fludarabine-based Regimens are Effective but have Excessive Toxicity in Elderly Patients with Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

Leukemia & Lymphoma, Vol. 44, No. 11 (November 2003), pp. 1947 – 1950

Schwarz R., Hinz A.:

Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population

European Journal of Cancer, Vol. 37, 2001, pp 1345 – 1351

Thomé B., Hallberg I.:

Quality of life in older people with cancer – a gender perspective

European Journal of Cancer Care, No. 13, pp. 454 – 463, 2004

Wendtner C., Eichhorst B., Hallek M.:

Advances in chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia

Semin. Hematol. 2004 Jul; 41 (3): 224-33

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

Wierda W., O'Brien S., Wen S., Faderl S., Garcia-Manero G., Thomas D., Do K.,  
Cortes J., Koller C., Beran M., Ferrajoli A., Giles F., Lerner S., Albitar M., Kantarjian  
H., and Keating M.:  
Chemoimmunotherapy With Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab for  
Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia  
Journal of Clinical Oncology, Vol. 23, No. 18, pp. 4070-8, June 20 2005, Epub 2005  
March 14

Wright E., Selby P., Crawford M., et al.:  
Feasibility and compliance of automated measurement of quality of life in oncology  
practice  
Journal of Clinical Oncology 21: 374-82, 2003

## Lebenslauf

### Tanja Andrea Obwandner

#### Lebensdaten:

Geboren am 14.02.1980 in München als zweites von zwei Kindern des Studiendirektors Josef Obwandner und seiner Frau Edeltraud Obwandner, geborene Schulz (Apothekerin)

#### Ausbildung:

1986 – 1988    Grundschule Türkenstraße München  
1989 – 1990    Grundschule Rennertstraße München  
1990 – 1999    (humanistisches) Theresiengymnasium München  
Mai 2000      Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München  
März 2002     Physikum  
März 2003     1. Staatsexamen  
März 2005     2. Staatsexamen  
Mai 2006      3. Staatsexamen

#### Berufserfahrung:

Juli / August 2002            Famulatur Anästhesie, Krankenhaus München-Neuperlach  
August / September 2002    Famulatur Pädiatrie und Neonatologie  
    Good Samaritan Hospital, Cincinnati, Ohio, USA  
August – Oktober 2003      Famulatur Chirurgie, Kreiskrankenhaus München-Perlach  
März / April 2004            Famulatur Rechtsmedizin, Rechtsmedizinisches Institut der Universität München  
Juli / August 2004            Famulatur Chirurgie, Kreiskrankenhaus München-Perlach  
  
März 2003 – August 2004    Teilweiterbildung Sportmedizin  
  
Mai 2003 – Dezember 2006   Promotion im Bereich Hämatologie / Onkologie bei  
    Prof. Dr. M. Hallek für die DCLLSG, Medizinische Klinik III,  
    München - Großhadern  
  
April 2005 – März 2006      Praktisches Jahr:  
    I.            Innere Medizin, Lehrkrankenhaus Traunstein  
    II.           Anästhesiologie, Lehrkrankenhaus Traunstein  
    III.          Chirurgie, Maria-Theresia-Klinik München  
  
seit Juni 2006                 Assistenzärztin für Anästhesiologie am Klinikum Traunstein

#### Weiteres:

1995            Teilnahme an Expo Science (Fachbereich Biologie, Ethologie)  
März 1999     Teilnahme an Jugend Forscht, Regionalwettbewerb (Bereich Biologie, Ethologie); 1. Platz  
März 1999     Teilnahme an Jugend Forscht, Landeswettbewerb (Bereich Biologie, Ethologie); Sonderpreis

#### Publikationen:

Barbara F. Eichhorst, Raymonde Busch, Tanja Obwandner, Ingrid Kuhn-Hallek, Peter Herschbach, Michael Hallek and the German CLL Study Group (GCLLSG):  
Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Fludarabine plus Cyclophosphamide or Fludarabine alone  
Submitted, 2006