

**Der Somatische Belastungsscore:
Entwicklung und Validierung eines quantitativen Maßes
zur Beurteilung der körperlichen Belastung
aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. medic.

(doctor rerum medicarum)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Joachim Michael Köhler
aus Frankenberg/Sa.
Magdeburg 2014

Bibliographische Beschreibung:

Köhler, Joachim Michael:

Der Somatische Belastungsscore: Entwicklung und Validierung eines quantitativen Maßes zur Beurteilung der körperlichen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen. – 2014. – 223 Bl., 22 Abb., 37 Tab., 4 Anl.

Kurzreferat:

Das Anliegen der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung, theoretische Fundierung und Validierung des Somatischen Belastungsscores (SBS-AE) als quantitative Beurteilungsmethode der somatischen Belastung von onkologischen Patienten aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen (adverse events, AEs). Bisher konnte entweder die Frage nach der *objektiven* Quantität eines AE-Schweregrades oder nach der *subjektiven*, körperlichen Lebensqualität der Patienten beantwortet werden. 70 Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie (HDC) und anschließender Transplantation autologer, peripherer Blutstammzellen (PBSCT) wurden konsekutiv in die monozentrische, prospektive, hypothesengeleitete Studie mit drei Erhebungszeitpunkten (T₁ Beginn der stationären zytostatischen Mobilisierungstherapie und anschließenden Stammzellseparation; T₂ Beginn der HDC und PBSCT; T₃ Entlassung) eingeschlossen (Main ID: DRKS00003453). Der SBS-AE wurde auf seine empirische und nomologische Validität überprüft. Des Weiteren wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Toxizitäten (AEs) sowie die somatische AE-Belastung untersucht. Die empirische Kriteriumsvalidität und die theorieorientierte Konstruktvalidität (konvergente Validität, diskriminante Validität) des SBS-AE konnten mit statistischer Signifikanz und gegebener klinischer Relevanz belegt werden. Der SBS-AE ist geeignet für den Einsatz in empirischen Studien als objektive, quantitative Beurteilungsmethode eines umfassenden Methoden-Ansatzes für eine valide und zuverlässige Evaluation der Symptom-Informationen von stationären Krebspatienten.

Schlüsselwörter: Somatischer Belastungsscore, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Toxizität, Validierung, Krebs, Psychoonkologie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einführung.....	1
1.1 Ausgangssituation und Motivation	1
1.2 Klassifikation und Beurteilung von Nebenwirkungen in der Onkologie.....	4
1.2.1. Einleitung	4
1.2.2. Konzeptualisierung und Definition.....	5
1.2.3. Methodische Aspekte der Graduierung von Nebenwirkungen.....	6
1.2.3.1 WHO-Toxizitätskriterien	10
1.2.3.2 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA® System)	11
1.2.3.3 Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE)	12
1.2.3.4 Aktuelle Entwicklungen und Trends	14
1.2.4. Fazit	17
1.3 Lebensqualität in der Onkologie	19
1.3.1. Einleitung	19
1.3.2. Konzeptualisierung und Definition.....	20
1.3.3. Methodische Aspekte des Konstruktes Lebensqualität	27
1.3.4. Modelle von Lebensqualität	28
1.3.5. Instrumente zur Messung von Lebensqualität.....	32
1.3.6. Anwendung des Konstruktes Lebensqualität in der Hämatologie und Onkologie	35
1.4 Theoretisches Fazit und Gegenstand der Untersuchung.....	47
2 Material und Methoden.....	54
2.1 Entwicklung und Validierung des Somatischen Belastungsscores.....	54
2.1.1. Entwicklung des Studienkonzeptes.....	54
2.1.2. Berechnung des Somatischen Belastungsscores (SBS-AE)	57
2.2 Methodik	63

2.2.1. Fragestellung.....	63
2.2.2. Studiendesign und Stichprobenbildung.....	64
2.2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	67
2.2.3. Hypothesen	68
2.2.4. Instrumente und Datengrundlagen.....	75
2.2.4.1 Soziodemographische Daten	76
2.2.4.2 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)	77
2.2.4.3 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	79
2.2.4.4 Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeit.....	80
2.2.4.5 Psychoonkologische Basisdokumentation PO-Bado	80
2.2.4.6 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (NCI-CTCAE v3.0).....	82
2.2.4.7 HCT-CI Komorbiditätsscore für Patienten vor Stammzelltransplantation.....	84
2.2.4.8 Patienten-Krankenakten.....	84
2.2.5. Datenerhebung im onkologischen Behandlungssetting.....	85
2.2.5.1 Hochdosis-Chemotherapie mit autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT)	85
2.2.5.2 Datenerhebung	86
2.2.6. Statistische Methoden	89
2.2.7. Umgang mit fehlenden Werten	92
3 Ergebnisse	93
3.1 Beschreibung der Stichprobe	93
3.1.1. Soziodemographische Daten.....	94
3.1.2. Medizinische Daten	96
3.2 Deskriptive Auswertungen.....	99
3.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36.....	99
3.2.2 Toxizitäten nach CTCAE v3.0.....	100
3.2.3 Somatische Belastung nach SBS-AE	103
3.2.4 Stationäre Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für Lebensqualität ..	109
3.2.5 Inhaltsvalidität.....	110
3.2.6 Kriterienbezogene (empirische) Validität.....	110
3.2.7 Konstruktvalidität	119

3.2.7.1 Konvergente Validität.....	119
3.2.7.2 Diskriminante Validität.....	121
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	127
4 Diskussion.....	133
4.1 Diskussion der Ergebnisse	134
4.1.1 Charakteristika der Stichprobe	134
4.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	136
4.1.3 Toxizitäten	139
4.1.4 Somatische Belastung aufgrund von Nebenwirkungen	141
4.1.5 Stationäre Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für Lebensqualität... ..	146
4.1.6 Inhaltsvalidität	147
4.1.7 Kriterienbezogene Validität des SBS-AE.....	147
4.1.7.1 Kriterium gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	147
4.1.7.2 Kriterium Toxizitäten	150
4.1.8 Konstruktvalidität des SBS-AE	151
4.1.8.1 Konvergente Validität.....	152
4.1.8.2 Diskriminante Validität	154
4.1.9 Methodische Einschränkungen	158
4.2 Diskussion des Studienkonzeptes	163
5 Zusammenfassung	178
6 Literaturverzeichnis	181
Danksagung	203
Erklärung.	204
Darstellung des Bildungsweges	205
Anlagen: NCI-CTCAE v3.0 (Auszug), Übersicht zu untersuchten Variablen, Einverständniserklärung, verwendete Instrumente	207

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
ALL	Akute lymphatische Leukämie
α	Alpha
AML	Akute myeloische Leukämie
AUC	Area under the curve
BMT	Bone Marrow Transplantation (engl.) / Knochenmarktransplantation
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CTC	Common Toxicity Criteria
df	degrees of freedom (engl.) / Freiheitsgrade
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
G-SBS-AE	Grading-SBS als die somatische Belastung durch einen CTCAE-Grad der jeweiligen Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	Hämoglobin
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (engl.); Komorbiditätsscore nach Sorror für Patienten vor Stammzelltransplantation
HDC	Hochdosis-Chemotherapie
HRQoL	Health-related quality of life (engl.) / Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IC	informed consent (engl.) / informierte Einwilligung
ICH	International Conference on Harmonisation
IFN	Interferon (IFN)- γ
IL	Interleukin
IQOLA	International Quality of Life Assessment
LDH	Lactatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (engl.); Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MM	Multiples Myelom

n	Größe der Teilstichprobe
N	Stichprobengröße
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events
O-SBS-AE	Overall-SBS
O-SBS-G	Overall-SBS-Grade als die globale somatische Belastung durch chemotherapieinduzierte Nebenwirkungen je CTCAE-Grad
O-SBS-T ₁ -T ₂	Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapieinduzierte Nebenwirkungen eines jeweiligen Erhebungsintervalls
Toxizität-AE	Toxizität-Adverse Event, AE-Profil einer objektiv erhobenen Toxizität in einem definierten Zeitintervall generiert mittels der max-time-Methode
Toxizität-G	Toxizität-Grade, AE-Profil je CTCAE-Grad in einem definierten Zeitintervall generiert mittels der max-time-Methode
Toxizität-CTCAE	Toxizität-Common Toxicity Criteria Adverse Event steht für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil einer objektiv erhobenen Toxizität je CTCAE-Grad in einem definierten Zeitintervall
Toxizität-T ₁ -T ₂	Toxizität-T ₁ -T ₂ und Toxizität-T ₂ -T ₃ stehen für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil aller objektiv erhobenen Toxizitäten eines jeweiligen Erhebungsintervalls
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation (engl.) / periphere Blutstammzelltransplantation
PHQ	Patient Health Questionnaire
PO-Bado	Psychoonkologische Basisdokumentation
PRO	Patient Reported Outcome
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubicin, Vincristin, Prednison
SBS-AE	Somatischer Belastungsscore (engl. Somatic Burden Score)
SF-36	Medical Outcomes Study-36 Item Short Form Health Survey
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SWE	Selbstwirksamkeit
TBI	total body irradiation (engl.) / Ganzkörperbestrahlung
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
vs.	versus
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des AE-Daten-Konzeptes [modifiziert nach Bentzen et al., 2003].....	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung der max-time Methode	10
Abbildung 3: Lebensqualitätsmodell nach Küchler und Schreiber [Quelle: Küchler & Behrend, 2001, S. 49]	30
Abbildung 4: Theoretisches Mediatoren-Modell zur Erklärung von Lebensqualität [Quelle: Zissi et al., 1998, S. 1222].....	31
Abbildung 5: Globaler Gesundheitsstatus (Mittelwerte und Standardabweichung) der Patienten im Vergleich der Behandlungsarme [Quelle: Eichhorst et al., 2007, S.1725].....	44
Abbildung 6: Flussdiagramm zur methodischen Entscheidungsfindung bei der Beurteilung von Toxizitäten, Lebensqualität oder anderen Formen körperlicher Belastung [modifiziert nach Huschka & Burger, 2006].....	50
Abbildung 7: Darstellung des AE-Daten-Konzeptes der klinischen Forschung mit Krebspatienten [modifiziert nach Bentzen et al., 2003; Trotti et al., 2007a].	55
Abbildung 8: Schematische Darstellung der modifizierten max-time-Methode am Beispiel des Erhebungsintervalls 2 (T_2 - T_3).....	58
Abbildung 9: Berechnung des Somatischen Belastungsscores (SBS-AE) am Beispiel des Erhebungsintervalls 2 (T_2 - T_3)	59
Abbildung 10: Flow Chart Studiendesign (Deutsches Register Klinische Studien Main ID: DRKS00003453)	86
Abbildung 11: Toxiziten nach NCI-CTCAEv3.0	101
Abbildung 12: Mukositis Behandlungsintervall 2 (HDC) nach NCI-CTCAEv3.0	102
Abbildung 13: Toxizitäten der HDC-Regimen nach NCI-CTCAE v3.0	103
Abbildung 14: Grading-SBS-Mukositis Behandlungsintervall 2 (HDC) nach SBS-AE	107
Abbildung 15: Somatische Belastung nach SBS-AE	108
Abbildung 16: Somatische Belastung der HDC-Regime nach SBS-AE	109
Abbildung 17: Toxizitäten (Median) nach NCI-CTCAE v3.0	139
Abbildung 18: Mukositis nach NCI-CTCAE v3.0.....	140
Abbildung 19: Grading-SBS Mukositis nach SBS-AE.....	141
Abbildung 20: Somatische Belastung nach Overall-SBS-AE.....	143
Abbildung 21: Schematische Darstellung des modifizierten AE-Daten-Konzeptes	157
Abbildung 22: Area under the curve für Temperatur	168

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenzen der CTCAE-Grade [nach Josting et al., 2010].....	18
Tabelle 2: Patienten mit mindestens NCI-CTCAE Grad 3 / 4 AE, klassifiziert mittels NCI-CTCAE v1.0 [Eichhorst et al., 2006].	45
Tabelle 3: Übersicht zu den verschiedenen Somatischen Belastungsscores.	62
Tabelle 4: Psychometrische Gütekriterien der verwendeten Verfahren	76
Tabelle 5: Skalenstruktur und Reliabilität des SF-36 Health Survey (Normstichprobe, $N = 2914$).	78
Tabelle 6: AE-Grading im Vergleich Studien-Kodierung und NCI-CTCAE v3.0.	88
Tabelle 7: Soziodemographische Charakteristika der Patienten ($N = 64$).....	95
Tabelle 8: Medizinische Charakteristika der Patienten ($N = 64$).	97
Tabelle 9: SF-36-Skalenscores zu T_3	99
Tabelle 10: Toxizitäten Behandlungsintervall 1 (T_1 - T_2).....	100
Tabelle 11: Toxizitäten Behandlungsintervall 2 (T_2 - T_3).....	100
Tabelle 12: absolute Dauer der maximalen CTCAE-Grade (in Tagen) je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 1: T_1 - T_2).....	104
Tabelle 13: absolute Dauer der maximalen CTCAE-Grade (in Tagen) je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 2: T_2 - T_3).....	104
Tabelle 14: Somatische Belastung aufgrund CTCAE-Grad je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 1: T_1 - T_2).....	106
Tabelle 15: Somatische Belastung aufgrund CTCAE-Grad je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 2: T_2 - T_3).....	106
Tabelle 16: Kriterienbezogene Validität, Kriterium körperliche Lebensqualität: Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und SF-36-Summscore / - Subskalen zur körperlichen Lebensqualität.	112
Tabelle 17: Kriterienbezogene Validität, Kriterium körperliche Lebensqualität: Multiple Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und SF-36-Summscore / - Subskalen zur körperlichen Lebensqualität.	113
Tabelle 18: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten. ...	116
Tabelle 19: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten.....	117
Tabelle 20: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Grading-SBS-AE und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten.....	117
Tabelle 21: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Grading-SBS-AE und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten.....	118
Tabelle 22: Konvergente Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall und SF-36-Subskala Vitalität.	119

Tabelle 23: Konvergente Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und SF-36-Subskala Vitalität.	120
Tabelle 24: Konvergente Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall, PO-Bado-Scores, ECOG Funktionsstatus (<i>r / Cohens d</i>).	121
Tabelle 25: Diskriminante Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall 2 und Alter.	122
Tabelle 26: Diskriminante Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und Alter.	122
Tabelle 27: Diskriminante Validität: Korrelation zwischen O-SBS-T ₂ -T ₃ , SF-36-Summenscore Psychische Gesundheit, PHQ-9, Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeit.	123
Tabelle 28: Diskriminante Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels <i>t</i> -Test mit den Overall-SBS-AE für Behandlungsintervall 1 und 2.	124
Tabelle 29: Diskriminante Validität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels <i>t</i> -Test mit den Grading-SBS-AE für Behandlungsintervall 1 und 2.	125
Tabelle 30: Diskriminante Validität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels <i>t</i> -Test mit den Grading-SBS-AE für Behandlungsintervall 1 und 2.	126
Tabelle 31: Übersicht über die Ergebnisse zu den untersuchten Hypothesen.	131
Tabelle 32: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe im Vergleich zur Normalbevölkerung.	135
Tabelle 33: Varianzaufklärung R^2	137
Tabelle 34: Vergleich des SBS-AE zur bisherigen Toxizitätenbeurteilung mittels NCI-CTCAE v3.0 anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsintervallen 1 und 2 (<i>Cohens d</i>).	165
Tabelle 35: Übersicht zu Tumorthherapie-relevanten Symptom-Informationen und den dazugehörigen etablierten Erhebungsverfahren.	167
Tabelle 36: AE-Grading nach NCI-CTCAE v3.0.	207
Tabelle 37: Untersuchte Variablen, Skalenniveau und Normalverteilung (Baseline).	208

1 Einführung

1.1 Ausgangssituation und Motivation

Die Evaluation von Symptom-Informationen im Rahmen von Tumortherapien ist seit jeher eine Standardpraxis in der klinischen Onkologie. Neben der Überlebenszeit, dem progressionsfreien Überleben oder verschiedenen Laborparametern gelten die Nebenwirkungen (adverse events, AEs) während oder kumulativ nach einer Therapie als essentielle Indikatoren für das Abwägen von Gewinn und Risiko des jeweiligen Behandlungskonzeptes. Seit nun mehr 30 Jahren gibt es zu diesem Zweck international verwendete Klassifikationssysteme wie bspw. die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE) [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a], welche mittels einer Schweregradbeurteilung von Grad 0 bis Grad 5 (NCI-CTCAE-Skala 0-5) eine systematische Erhebung und Dokumentation von Nebenwirkungen ermöglichen. Obwohl diese Systeme einer steten Aktualisierung nach den jeweiligen Erfordernissen der gegenwärtigen Therapieentwicklung unterliegen, wurden besonders drei Punkte zu diesen Klassifikationsschemata regelmäßig in den letzten Jahren in der Literatur kritisch diskutiert [Goldberg et al., 2002; Trotti & Bentzen, 2004; Mahoney et al., 2005; Pajak et al., 2005; Trotti et al., 2007a; Horiot, 2007; Edgerly & Fojo, 2008; Koehler et al., 2010; Sivendran et al., 2014; Koehler et al., 2014]:

- Die gegenwärtig gängige Praxis des Erhebens und Berichtens von AE-Inzidenzen in Prozent oder absoluter Häufigkeit wird weder der klinischen Charakterisierung der AE-Schweregrade noch der Frage nach Lebensqualitätsaspekten oder der kumulativen Aspekte der Behandlungstoxizität gerecht. Insbesondere das Messen und Interpretieren der Auftretensdauer einzelner Nebenwirkungen oder deren Grade spielt bisher kaum eine Rolle im Rahmen dieser Evaluationen.
- Das Fokussieren auf schwerwiegende AEs mit \geq Schweregrad 3 (NCI-CTCAE-Skala 0-5) und das enorme Zusammenfassen von Ereignismessungen aus mehreren Datenintervallen eines Erhebungszeitraumes (z. B. 6 Zyklen Chemotherapie = 126 Tage Behandlungsdauer) in *einem einzelnen* AE-Profil bewirkt einen systematischen Datenverlust von 30-70 % aller NCI-CTCAE-Grad 3- und Grad 4-Ereignisse und das zielgerichtete Ausblenden aller Grad 1 und Grad 2-AEs durch die ausschließliche Verwendung des schlechtesten (höchsten) Grades eines jeden Ereignisses (AE), das während des *gesamten* Erhebungszeitraumes auftritt.

- Die Beurteilung der körperlichen Belastung *aufgrund* einzelner AEs oder die globale AE-bedingte Belastung einzelner Behandlungsregimes (z. B. Europäische Mantelzelllymphomstudie für Patienten < 65 Jahre versus Patienten > 65 Jahre) wird bisher in den Klassifikationssystemen nicht berücksichtigt, obwohl dieser Parameter eine zentrale Rolle in zahlreichen klinischen Situationen inne hat (z. B. Frage der Indikation zum Einsatz supportiver Therapien, Adjustierung von Medikamentendosen, gemeinsame Therapie-Entscheidungsfindung). Die Bezugnahme der etablierten Klassifikationssysteme zu den verschiedenen Aspekten körperlicher Lebensqualität oder den sogenannten „activities of daily living“ bleibt zwar bemüht, doch bisher insgesamt von geringer Bedeutung bei der Initiierung neuer onkologischer Therapiestudien.

Trotz dieser evidenten Tatsachen und steten Impulse zur erwünschten Optimierung der bestehenden AE-Beurteilung lassen sich fassbare Resultate in der Literatur bisher eher selten finden [siehe Trotti et al., 2007b]. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass das gegenwärtige theoretische Konzept zur Klassifikation von Symptom-Informationen und AE-Daten nach Bentzen et al. [Bentzen et al., 2003] durch eine Dichotomie der Beurteilungsperspektive gekennzeichnet ist: Objektive vs. subjektive Beurteilungen. Diese Geteiltheit kann unmittelbar begründet werden durch die traditionelle Ausrichtung zwei beteiligter Fachdisziplinen an onkologischen Behandlungssituationen: Onkologie (überwiegend objektive Beurteilungen) und Psychoonkologie (überwiegend subjektive Beurteilungen).

Horiot formulierte es im *Lancet Oncology* wie folgt: “Two main issues need to be addressed if these traditional systems are to be improved: First of all, widely accepted definitions of the types and grades of adverse effects need to be developed so that reports can use similar criteria, and thereby allow studies to be more easily compared with one another. Secondly, *estimation of the effect of adverse effects on the patient's quality of life* requires a method to sum the side-effects in each category (ie, acute and late events) and also consideration of their timing, duration, and evolution.....Efforts to improve current scoring systems should therefore focus on designing methods that can estimate and calculate the *overall acute or late toxicity burden*; the assessment of these new methods needs to be done within the context of well-designed clinical research trials to enable the comparison of their usefulness with traditional systems. Furthermore, if these new methods are successfully developed and tested, findings from this research could have economic implications by allowing researchers to *discriminate between treatment modalities with similar efficacy, but differing toxic burdens.*” [Horiot, 2007, S. 569]

Mit dem hier vorliegenden *psychoonkologischen Ansatz* ist die interdisziplinäre Möglichkeit gegeben, sich mit den bereits bekannten Indikatoren für die Evaluation von Tumortherapien sorgfältig auseinanderzusetzen. Unter Verwendung psychoonkologischer und onkologischer Konzeptualisierungen und Definitionen sowie der vergleichenden Prüfung existierender theoretischer Modelle und klinischer Forschungsergebnisse zu den Konstrukten der Toxizität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität soll die vorgenommene Modifikation des etablierten AE-Daten-Konzeptes nach Bentzen et al. [2003] hergeleitet werden.

Gegenstand der vorliegenden empirischen Forschungsarbeit ist die Entwicklung, theoretische Fundierung und Validierung des Somatischen Belastungsscores als neues *objektives, quantitatives* Maß zur Beurteilung der körperlichen Belastung von onkologischen Patienten aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen. Der Somatische Belastungsscore wird auf Grundlage der *objektiven Beurteilung* und Klassifikation von AEs durch Medizinprofessionelle (Ärzte, Fachkrankenschwestern) erstellt und berücksichtigt gleichermaßen Aspekte der *subjektiven körperlichen Lebensqualität*, indem er durch eine patientenbezogene Belastungskomponente (die individuelle Behandlungszeit) determiniert wird. Der Somatische Belastungsscore (im Folgenden genannt und abgekürzt: SBS-AE) wird eingeführt als eine sinnvolle Ergänzung zu den detaillierten Informationen der etablierten Klassifikationssysteme und nicht als ein methodisches Substitut. Der Nutzen dieses neuen Scores wird im Rahmen klinischer und wissenschaftlicher Anwendungen vor allem für die Bereiche der patientenorientierten Evaluation der Symptom-Informationen von Krebspatienten, der klinischen Entscheidungsbildung über die Durchführung einer Tumortherapie und die Evaluation supportiver Maßnahmen gesehen. Mit dem SBS-AE soll bspw. erstmals der Vergleich zwischen onkologischen Behandlungsregimes anhand deren somatischer Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen ermöglicht werden. Diese quantitative Vergleichsmöglichkeit kann bspw. eine Optimierung für die ärztliche Aufklärung und Beratung zu Tumortherapien bedeuten. Eine ähnliche Anwendung liegt in der Evaluation supportiver Psychotherapien für Krebspatienten bei Fatigue, antizipierten Nebenwirkungen oder somatopsychischen Beschwerden sowie die quantitative Untersuchung von Zusammenhängen zwischen psychischen Distress und der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen. Das heißt, neben solchen speziellen Patientengruppen wie Palliativpatienten oder Adoleszenten und jungen Erwachsenen mit Krebs, bei denen Aspekte der Lebensqualität zum Fokus der Therapieentscheidung zählen, sollen letztendlich zahlreiche Tumorpatienten sowie beteiligten Ärzte und Psychoonkologen einen praktischen Nutzen durch den Somatischen Belastungsscore erfahren.

1.2 Klassifikation und Beurteilung von Nebenwirkungen in der Onkologie

1.2.1 Einleitung

Jede wirksame Tumorthherapie, die bis zum heutigen Zeitpunkt entwickelt wurde, ist assoziiert mit einem gewissen Spektrum von Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, adverse events, AEs). Mit zunehmender Standardisierung und Wissenschaftsorientierung der onkologischen Therapieentwicklung entwickelten sich die Methoden für die reliable Quantifizierung der AEs zu einem zentralen Element der modernen Versorgung von Krebspatienten. Dies wurde erreicht indem eine zunehmende Anzahl neuentwickelter onkologischer Therapiekonzepte klinischen Tests unterzogen wurde und es verstärkte Anstrengungen gab, die etablierten Behandlungsmodalitäten zu optimieren [Bentzen et al., 2003].

Das Ausmaß von Nebenwirkungen aufgrund onkologischer Behandlungskonzepte (bspw. Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie, Radiotherapie) gilt neben der Überlebensrate, der somatischen und psychischen Lebensqualität der Patienten und der Tumorremissionsrate als ein essentieller Parameter bei der klinischen Entscheidungsbildung über die Durchführung einer Krebsbehandlung. Die Erhebung und Beurteilung dieser AEs ist auf diese Weise eine kritische Komponente bei der Evaluation der Symptom-Informationen bzw. des jeweilig onkologischen Behandlungskonzeptes. Die Häufigkeit und der Schweregrad einzelner Nebenwirkungen werden dabei als Indikatoren genutzt. Die Ausprägung reicht von geringfügig bis lebensbedrohliche Schädigung oder Tod. Die Darstellung dieser durch Medizinprofessionelle beurteilten Manifestationen von Nebenwirkungen ist historisch entstanden aus der klinischen Erhebung, Interpretation und Beurteilung von Indizien und Symptomen [Trotti et al., 2007a]. Im Folgenden wird von systemischer Tumorthherapie beziehungsweise (Hochdosis-) Chemotherapie (HDC) als onkologisches Therapiekonzept gesprochen.

Chemotherapie für onkologische Patienten ist beschrieben als eine Tumorthherapie mit zytotoxischen Substanzen (Zytostatika). Eine Chemotherapie wird notwendig bei malignem Tumorwachstum. Dieses entsteht, „wenn Zellen aufgrund von Schädigungen ihres DNS-Erbmaterials eine fehlregulierte Genaktivität zum Ausdruck bringen“ [Nordheim & Lüscher, 1999, S. 1]. Nebenwirkungen entstehen als Effekte der Chemotherapie auf das Normalgewebe.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Krankheitsbilder sind maligne Lymphome. Maligne Lymphome sind als maligne hämatologische Systemerkrankungen primäre Neoplasien des lymphatischen Gewebes. Sie werden unterteilt in verschiedene Formen des

Hodgkin-Lymphoms, der Non-Hodgkin-Lymphome und der primär nodalen und extranodalen malignen Lymphome. Insbesondere die Einteilung der malignen Lymphome ist jedoch immer wieder Grund für Diskussion. Je genauer in den letzten Jahren die Untersuchungsmethoden wurden, desto präzisere Klassifikationen wurden erforderlich. Von daher wandelt sich die Klassifikation maligner Lymphome stetig: In den 1970er Jahren wurde die so genannte KIEL-Klassifikation entwickelt. Aus ihrer Überarbeitung ging im Jahre 1994 die Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms, die REAL-Klassifikation hervor. Seit 2001 existiert schließlich eine weltweit genutzte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die WHO-Klassifikation geht über eine ausschließlich morphologisch-immunphänotypische Einteilung hinaus und versucht, Krankheitsentitäten unter Berücksichtigung klinischer, morphologischer, immunphänotypischer sowie zyto- und molekulargenetischer Befunde zu definieren. Die überarbeitete KIEL- respektive REAL-Klassifikation einerseits und die WHO-Klassifikation andererseits werden bis heute parallel genutzt. Das Multiple Myelom wird laut WHO-Klassifikation den malignen Lymphomen zugeordnet (B-Zell-Neoplasie) [Fend et al., 2008].

1.2.2 Konzeptualisierung und Definition

Mehr als 1000 verschiedene Formen von unerwünschten Ereignissen / Nebenwirkungen sind mit der modernen Krebsbehandlung verbunden. Der Begriff „*unerwünschtes Ereignis*“ bezeichnet jedes neu aufgetretene oder nachteilige Ereignis, welches unter Umständen durch die Behandlung erklärt werden kann [Trotti et al., 2003]. Im Arzneimittelgesetz (AMG) wird der Begriff der Nebenwirkung (Synonym: Unerwünschte Arzneimittelwirkung) definiert als eine schädliche, unbeabsichtigte Reaktion, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftritt [AMG §4, 13]. Eine definitive Zuordnung der jeweiligen Erklärung des AE kann jedoch nicht immer zum Zeitpunkt der Klassifizierung / Graduierung gewährleistet sein. Der Terminus „AE“ ist damit ein Begriff der Arzneimittelzulassung. Der Terminus „Toxizität“ ist ein zugehöriger Begriff zur zytostatischen Chemotherapie. Eine systemische Tumortherapie wirkt nur relativ selektiv beziehungsweise quantitativ unterschiedlich auf benigne und maligne Zellen. In der Schlussfolgerung erzeugt jede effektive Chemotherapie Nebenwirkungen auf den Organismus. Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen einer Chemotherapie sind abhängig von den eingesetzten zytotoxischen Substanzen (Zytostatika, Zellgifte), deren Dosierung sowie der zeitlichen Abfolge ihrer Applikation. Eine weitere wesentliche Rolle spielen Patientenparameter (bspw. Allgemeinzustand des Patienten, somatische / psychische

Komorbiditäten). Demnach können Art und Ausmaß einer Nebenwirkung tatsächlich individuell unterschiedlich von den Patienten erlebt werden. Potentielle Nebenwirkungen der Chemotherapie sind prinzipiell für alle Organe zu beachten. Die Klassifikation und Graduierung wird deshalb oft bezogen auf ein Organsystem durchgeführt (bspw. Blut, kardiovaskulär, gastrointestinal). Die Nebenwirkungen sollten entsprechend der internationalen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation graduiert und dokumentiert werden [Pfreundschuh M, 1999]. Die Klassifikation der einzelnen Ausprägungen ist exakt definiert und findet sich bspw. beispielsweise in den WHO-Empfehlungen für die Bewertung von Nebenwirkungen („WHO-Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment“, 1979) oder den Toxizitätskriterien des National Cancer Institute („Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute“, NCI-CTCAE v3.0) [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010b].

1.2.3 Methodische Aspekte der Graduierung von Nebenwirkungen

Die Methoden zum Berichten von Nebenwirkungen haben sich stets parallel zu neuen onkologischen Behandlungskonzepten entwickelt. Von daher ist die Standardisierung der Befunderhebung und -darstellung bei der wachsenden Fülle von zu verwendenden, therapeutisch relevanten Informationen für die behandelnden Ärzte ein wichtiger Schritt gewesen. Es wurde notwendig, eine gewisse gemeinsame Sprache zu entwickeln, um Therapieergebnisse beschreiben zu können und ein Übereinkommen für international akzeptierte Prinzipien bei der Datenerhebung und -berechnung zu erreichen [Miller et al., 1981]. Mittlerweile stellt jedes anerkannte Klassifikationssystem einen Prozess aus mehreren Schritten dar, der mit der standardisierten Terminologie und systematischen Graduierung beginnt und bei der Veröffentlichung der Toxizitätenprofile endet [Gwede et al., 2002]. Die Gesamtheit von Symptom-Informationen und AEs wird mittels des *AE-Daten-Konzeptes nach Bentzen et al.* [2003] in vier allgemeinen Domänen mit einigen Überschneidungen beschrieben [siehe auch Trotti et al., 2007a]. In Abbildung 1 sind in schematischer Form die Übergänge zwischen der Spezifität der Toxizitätenbeschreibungen und der subjektiven Relevanz für den einzelnen Patienten dargestellt. Die y-Achse steht dabei für eine Zunahme der Spezifität sowie quantifizierbaren Endpunkte und Tests zur Beschreibung von Toxizitäten. Die x-Achse hingegen bedeutet ein zunehmendes Verstehen und Berichten der subjektiven Patientenperspektive. Klinikergraduierte Symptome werden durch Patienten angegeben und anschließend durch Kliniker oder wissenschaftliche Mitarbeiter in medizinische Termini und Ausprägungsgrade übersetzt. Symptome und subjektive

Parameter können wiederum auch direkt durch Patienten beurteilt werden, indem Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität oder Patient-Reported-Outcome-Instrumente (PRO) genutzt werden.

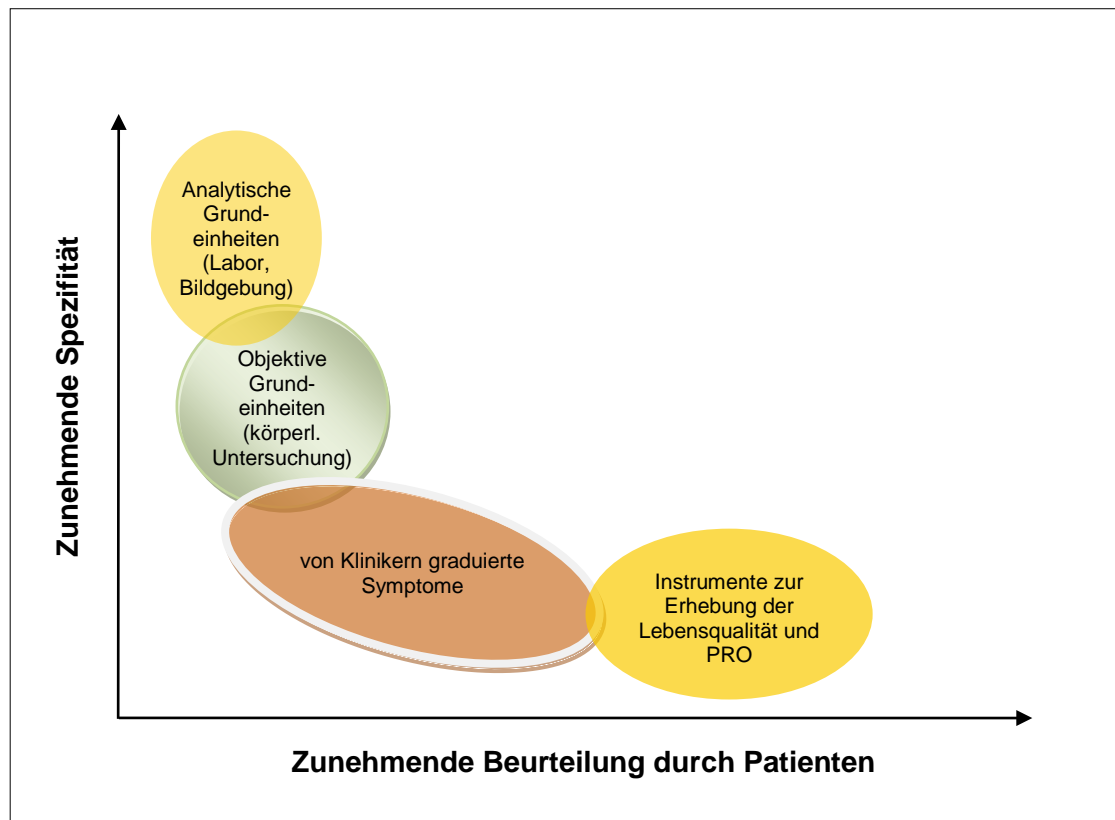


Abbildung 1: Schematische Darstellung des AE-Daten-Konzeptes
[modifiziert nach Bentzen et al., 2003]

Objektive Parameter werden verstanden und durch Kliniker graduiert, indem spezifisch medizinische Termini genutzt werden. Sie sind relevant bei körperlichen Untersuchungen oder Teil einer Befunderhebung (bspw. Staging). Analytische Parameter sind Labortests, bildgebende Verfahren oder andere technologiebasierte Untersuchungen, mit dem Ziel der Identifikation und/oder Quantifizierung von Auffälligkeiten, die möglicherweise von anderen Messungen nicht zufriedenstellend eingeschätzt werden konnten.

Dieses Modell des Zusammenspiels von AE-Domänen ist inhaltlich ausgerichtet an ganz klassischen Endpunkten und Methoden, wie sie in klinischen Tumorthherapie-Studien oder retrospektiven Verlaufsuntersuchungen eingesetzt werden. Im Normalfall des Klinikalltags werden Symptome und subjektive Parameter der Patienten mittels unstrukturierter Patienteninterviews durch Medizinprofessionelle (Ärzte, Fachpflege) erhoben (z. B. im Rahmen der Visite). Kritisch ist festzuhalten, dass die prinzipielle Art

der Datenerhebung sich demzufolge gelegentlich zwischen alltäglicher Kliniker-Erhebung und spezifischer Studienprotokoll-Beurteilung im Rahmen der Tumorthherapie unterscheiden kann. Denn die finale Datenerfassung beinhaltet die Interpretation der Patientenangaben durch Ärzte und Schwestern und ebenso die Festlegung, der dazu entsprechenden Begriffe und Ausprägungsgrade (Graduierung). Von daher können die subjektiven Domänen durchaus assoziiert sein mit einer geringen Interraterreliabilität, die für das Maß der Übereinstimmungen der Einschätzungsergebnisse bei unterschiedlichen Beobachtern steht [Kaba et al., 2004]. Empirische Studien konnten nachweisen, dass dadurch eine systematische Unterbewertung von Symptomen durch Kliniker bezüglich der Anzahl, Ausprägung und zeitlichen Dauer geschehen kann. Demgegenüber seien ausschließliche Patientenbeurteilungen weniger fehleranfällig [Parliament et al., 1985; Varricchio et al., 2002; Bruner et al., 2007]. Aus diesem Grunde ist die Datenerhebung direkt vom Patienten mittels Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität oder Patient-Reported-Outcome-Instrumenten ein alternativer Ansatz [Basch et al., 2006]. Zu bedenken gilt, dass Patienten ohne explizite Erinnerung und Mitarbeiterrückmeldung, nur ein *sehr begrenztes Interesse* an dieser Art von Symptomerhebung zeigen [Basch et al., 2007].

Die zentrale Frage nach der Validität von vergleichbar international verwendeten Klassifikationssystemen ist in derselben Weise methodenkritisch zu diskutieren. Mittels Validierung werden Messinstrumente darauf überprüft, ob sie tatsächlich das messen, was sie messen sollen beziehungsweise versprechen zu messen. Die NCI-CTCAE als das international dominierende System zur Graduierung von AEs ist beispielsweise durch *keinen* formalen Entwicklungs- oder Validierungsprozess entstanden. Durch die 30jährige weit verbreitete Anwendung und zahlreiche schrittweise Verbesserungen ist zwar eine stabile Inhaltsvalidität gegeben, jedoch ist es in den meisten Fällen so, dass sich bei Fragen bezüglich der umfassenden Validierung mehr mit dem Aggregieren der CTCAE-Daten befasst wird und weniger mit den Kriterien der Toxizitäten selbst. Außerdem sind die CTCAE-Items nicht hinsichtlich ihrer Interraterreliabilität oder Retestreliabilität geprüft worden [nach Trotti et al., 2007a].

Es bleibt also die Frage, ob tatsächlich von einer ausreichenden und zufriedenstellenden Konsistenz (Cronbachs Alpha, α) und Genauigkeit der NCI-CTCAE ausgegangen werden kann. Die Überprüfung der durch das National Cancer Institute geförderten klinischen Studien offenbarte, dass wenn die unerwünschten Ereignisse in Bezug auf analytische Parameter (Labortests, bildgebende Verfahren) graduiert werden, die Häufigkeit und Ausprägungsgrade der AEs in der Mehrzahl der Fälle *exakt* durch die beteiligten Medizinprofessionellen berichtet werden. Werden hingegen eher

subjektive Patienten-Parameter aufgenommen und graduiert (z. B. Fatigue), erscheint es nahezu unmöglich eine Überprüfung hinsichtlich der Exaktheit der einzelnen Ausprägungsgrade durchzuführen. Die Beantwortung der Frage nach dieser gewünschten und zweifelsohne auch geforderten Exaktheit der Dokumentation und Graduierung subjektiver AEs wird vor allem durch einen fehlenden reliablen Goldstandard der Messung und Messinstrumente verhindert. Auf diese Weise bleibt die Frage nach der Genauigkeit und Zuverlässigkeit der klinischen Dokumentation subjektiver AEs durch Ärzte und Pflege nur partiell zu beantworten.

Nach Trotti et al. [2007a, 2007b] werden sowohl die multiple Koinzidenz der AEs als auch die häufig sequentiellen Ereignisse in der klinischen Onkologie nicht realistisch durch die etablierten Klassifikationsmethoden abgebildet. Zum Beispiel werden die Zeitdimensionen der unerwünschten Ereignisse üblicherweise zusammengefasst in *einer einzigen* Daten-Information, indem lediglich die maximal ausgeprägten Grade unerwünschter Ereignisse (*worst-grade approach*) erhoben werden. Die drastische Folge ist ein systematisches Ausblenden von AEs durch die Anwendung der Standardmethoden, was potentiell dazu führen kann, dass ein Behandlungsregime als weniger toxisch erscheint, als es tatsächlich ist. Diese beiden angesprochenen Standardmethoden der Onkologie werden benannt als die „*maximum toxicity over time*“ (max-time) und die „*maximum grade among events*“ (max-grade) Methode und sollen im Folgenden näher vorgestellt werden.

Mittels der *max-time-Methode* werden Ereignismessungen aus mehreren Datenintervallen eines Erhebungszeitraumes (z. B. 6 Zyklen Chemotherapie) durch die Verwendung des schlechtesten (höchsten) Grades eines jeden Ereignisses (AE), der während des gesamten Erhebungszeitraumes auftrat, in einem einzelnen AE-Profil zusammengefasst (vgl. Abb. 2). Diese Methode wird weithin genutzt, um AE-Messungen über einen gesamten Behandlungsverlauf verdichtet abbilden zu können und deshalb auch „*maximum-severity*“ oder „*worst grade*“-Methode bezeichnet. Diese Erhebungsmethode ist jedoch in den meisten Fällen allein auf Grad 3- und Grad 4-Toxizitäten ausgerichtet und berichtet zudem lediglich ein Ereignis pro Patient und pro Kategorie. Dadurch werden systematisch 30-70 % aller Grad 3- und Grad 4-Ereignisse ausgeblendet [Goldberg et al., 2002; Mahoney et al., 2005; Pajak et al., 2005]; zum Beispiel wenn ein Patient zwei Zyklen einer Induktionschemotherapie erhält und während dieser Behandlung fünf Mal das Ereignis Erbrechen Grad 3 durchlebt. Die max-time Methode reduziert diese fünf Ereignisse auf ein einzelnes Grad 3-AE und blendet alle Grad 1 und Grad 2-Ereignisse vor oder nach den einzelnen Grad 3-

Ereignissen aus. So werden zum einen alle niedrigen Grade (Grad 1 und Grad 2) der AEs, aber auch die realistische Anzahl der mehrfach aufgetretenen AE-Grade systematisch verschleiert.

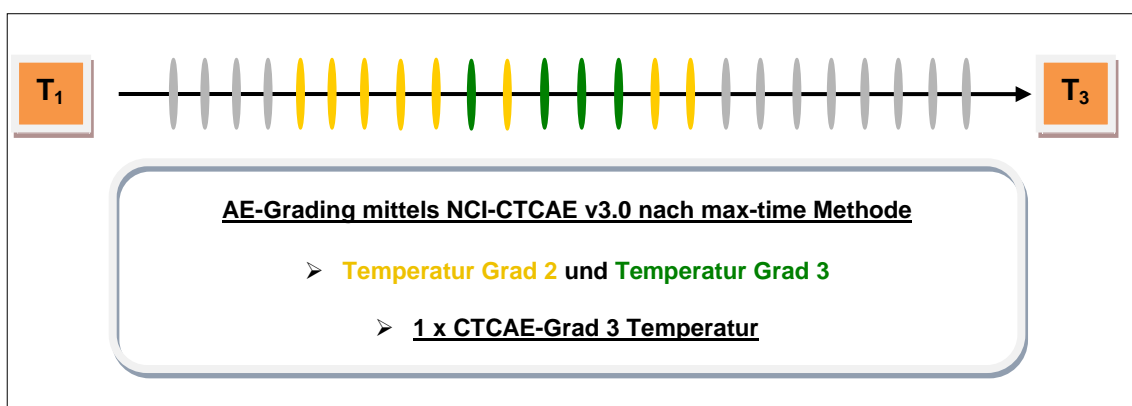


Abbildung 2: Schematische Darstellung der max-time Methode

Die *max-grade-Methode* gibt eine Häufigkeitsrate, zusammengefasst in einem maximal aufgetretenen Grad, durch eine verdichtete AE-Messung über alle Toxizitätsbegriffe (AEs) an. Ein Patient erleidet beispielsweise einen pulmonalen Embolus, eine Episode febriler Neutropenie und einen Darmverschluss (also drei separate hohe Schweregrad-AEs), so wird nur *ein hohes Schweregrad-AE* in der Zusammenfassung gezählt.

Faktisch sind bisher keine onkologischen Standardmethoden für die Abbildung der körperlichen Gesamtbelastung von Patienten *aufgrund* chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen, generiert aus komplexen, multimodalen oder sequentiellen Behandlungszyklen entwickelt worden [Trotti et al., 2007b]. Eine direkte Folge dieser Unzulänglichkeit ist zum Beispiel die rasante Entwicklung der Patient-Reported-Outcomes- bzw. Lebensqualitätsforschung im Rahmen der onkologischen Therapieforschung [Minasian et al., 2007; Lipscomb et al., 2007; Washington & Lipstein, 2011].

1.2.3.1 WHO-Toxizitätskriterien

Die World Health Organization (WHO)-Toxizitäts-Kriterien wurden 1979 für die Evaluierung akuter und subakuter Toxizitäten der medikamentösen Tumorthherapie (z. B. zytostatische Chemotherapie) entwickelt [Miller et al., 1981]. Sie galten lange Zeit als Standard beim Berichten von AEs während onkologischer Behandlungen, wurden jedoch bis heute durch das NCI-CTCAE-System abgelöst, da dieses detaillierter in der

Graduierung und Beschreibung der AEs ist. Es gibt verschiedene Probleme mit den WHO Kodierungen, beispielsweise für gastrointestinale Toxizitäten, welche die Validität der Erhebung erheblich in Frage stellen [Franklin et al., 1994]. Drei Begriffe werden dabei unter einer Kodierung zusammengefasst: Übelkeit (Nausea), Erbrechen (Emesis) und antiemetische Therapie. Eines der grundsätzlichen Probleme ist es dann zum Beispiel, wenn Übelkeit und Erbrechen in einer Graduierung miteinander kombiniert werden (Grad 1 Nausea, Grad 2 Erbrechen). Dieses System bietet 28 Kriterien für neun Organgruppen an, erfasst dabei jedoch nur Nebenwirkungen akuter / subakuter Art [Trotti, 2002].

1.2.3.2 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA® System)

Die beiden dominierenden Klassifikationssysteme für AEs sind die NCI-CTCAE und das Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®-System; deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) [Introductory Guide MedDRA Version 14.0., 2011]. MedDRA ist ein medizinisches Terminologiesystem, welches durch die International Conference of Harmonisation (ICH) entwickelt wurde unter Initiative der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers und Verbänden, die als Bevollmächtigte handeln für das Führungskomitee der International Conference on Harmonisation [<http://www.ich.org/>, 2011]. Es ist eine Sammlung standardisierter, vorwiegend medizinischer Begriffe, die in verschiedensten regulatorischen Prozessen rund um ein entsprechendes Arzneimittel verwendet werden. In der Europäischen Union und den USA ist die Kodierung der Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Terminologie als Voraussetzung für die elektronische Übermittlung an die zuständigen Behörden vorgeschrieben. Auch in der Erstellung der Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) wird die MedDRA-Terminologie verwendet. Das MedDRA-System beinhaltet eine enorm große Anzahl von Kodierungsbegriffen (> 65.000), die entsprechend die Bandbreite klinischer Informationen (inklusive AEs) für alle medizinischen Disziplinen und medizinische Produktparten abbilden. Es beinhaltet jedoch kein Ranking von Schweregraden der AEs. Im Vergleich dazu sind die NCI-CTCAE bezüglich der Kodierungsbegriffe (ca. 1000) eher limitiert, werden im allgemeinen in der Onkologie eingesetzt und unterstreichen tatsächlich das Graduieren der Schweregrade eines jeden unerwünschten Ereignisses (Grad 0 bis Grad 4 / 5). NCI-CTCAE Termini, jedoch keine Grade, sind übertragen worden auf das MedDRA-System. Obwohl die MedDRA-Terminologie für regulatorische Prozesse verwendet wird, bleiben CTCAE-basierte

Daten die *primäre Methode* des Berichtens von AEs in wissenschaftlich, medizinischen Zeitschriften [Trotti et al., 2007a].

1.2.3.3 Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE)

Das National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria (CTC)-System ist ein langjährig empirisch entwickeltes Wörterbuch beziehungsweise Lexikon, das seine Verwendung in klinisch-onkologischen Studien als Hilfestellung für die behandelnden Ärzte bei der Erkennung und Dokumentation einer großen Bandbreite von AEs findet, wie sie im allgemeinen in der Onkologie auftreten [Trotti et al., 2000; Trotti et al., 2003]. Die CTCAE werden stetig aktualisiert durch das NCI Cancer Therapie Evaluation Program. Sie bedürfen geringster Anforderungen bei der Erhebung von AEs und werden neben der täglichen Arbeit mit Patienten ebenso von der pharmazeutischen Industrie in Anspruch genommen. Die CTCAE sind de facto *der internationale Standard* für das Berichten von AEs [z. B. Admiraal et al., 2010; Williams & Bryant, 2011; Cook et al., 2014]. Allein durch die zentralisierten Entwicklungsimpulse des NCI und den überaus strukturierten, inhaltlichen Aufbau besitzen die CTCAE ein unvergleichbar hohes Maß an inhaltlicher Standardisierung (Kontentvalidität). Sie können ferner auch um andere Messgrößen von Nebenwirkungen, je nach Wesen und Anspruch der jeweiligen Studie, ergänzt werden. Die Entwicklung der CTCAE wurde Anfang der 1980er Jahre vor dem Hintergrund einer zunehmenden Standardisierung der Krebstherapien und der damit verbundenen Notwendigkeit, die verschiedenen Schweregrade der Nebenwirkungen zu dokumentieren und diese knappen Beschreibungen in einem vernünftigen Maß und alltagsgebräuchlichen Lexikon professionell verwenden zu können, unumgänglich. Spezielle Begriffe und Schweregradbeschreibungen wurden durch einen Experten-Paneel-Konsens-Prozess entwickelt. Die Termini wurden je nach Bedarf und Resonanz bei der Einführung neuer zytostatischer Wirkstoffe und Behandlungsmodalitäten stetig erweitert und über mehr als 30 Jahre hinweg weiterentwickelt. Die Schwächen des Systems liegen in der fehlenden formalen Validierung, dem potentiell systematischen Ausblenden von AEs (insbesondere der subjektiven Parameter) und möglichen Abweichungen bei der Datenpräsentation von Endergebnissen [Gwede et al., 2005; Scharf & Colevas, 2006]. Obwohl die CTCAE ausschließlich für die Anwendung in klinischen Studien entworfen worden sind, werden sie heutzutage ebenso in der täglichen Versorgungsmedizin verwendet, um Behandlungsentscheidungen zu stützen,

insbesondere bezüglich der Dosisfindung oder bei der Frage der Indikation zur Anwendung supportiver Maßnahmen.

Die Common Toxicity Criteria, wie sie anfangs hießen (1984 bis 2002), wurden 2003 im Wesentlichen revidiert und neu benannt als die Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE v3.0). Die NCI-CTCAE v3.0 [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a, b] beinhalten mehr als 1000 Termini mit verbesserter anatomischer Lagebeschreibung und erweiterten Kriterien für chirurgische Ereignisse. Die NCI-CTCAE v3.0 repräsentieren das erste umfassend übergreifende Graduierungssystem für das Berichten von sowohl akuten als auch verzögerten Nebenwirkungen in der Onkologie. Es war zudem der erste Versuch zur Erfassung unerwünschter Ereignisse, die prinzipiell mit *allen* bekannten therapeutischen Maßnahmen assoziiert sein können (inklusive Strahlentherapie, Chirurgie) [Trotti et al., 2003]. Mit der CTCAE Version 3.0 Terminologie ist auf diese Weise ein systematisches Handbuch der Nebenwirkungen und Ausprägungsgrade für jegliche Modalität einer onkologischen Therapiemaßnahme entstanden.

Die prinzipielle Auswahl der spezifischen Termini und Beschreibungen in den NCI-CTCAE v3.0 wurde durch den Grundgedanken gesteuert, dass die Terminologie von Beginn an verständlich sein sollte, auch für diejenigen, die lediglich über ein medizinisches Basiswissen verfügen. Die Beschreibungen der Schweregrade (Grad 0 bis Grad 4 / 5) sollten mit allgemeinverständlichen Auffassungen zu „leicht“, „moderat“, „schwerwiegend“ oder „lebensbedrohlichen“ Ereignissen korrespondieren. Dabei fand der Erhalt der Übereinstimmung der Graduierung mit pathophysiologischen Prozessen eine ganz wesentliche Beachtung. Schließlich wurde Mai 2009 die neue Version 4.0 der Common Terminology Criteria for Adverse Events freigegeben. Mit der steigenden Verbreitung von MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities; siehe nachfolgendes Kapitel) wurde es erforderlich, die NCI-CTCAE auf MedDRA abzustimmen und anzugleichen. Von den Begriffen für unerwünschte Ereignisse in CTCAE v3.0 ließ sich für fast 30 % keine Entsprechung in MedDRA finden. Dies führte zu Schwierigkeiten im Berichtswesen schwerer unerwünschter Ereignisse und im Datenaustausch mit Datenbanken, die MedDRA verwenden [nach Newsletter 03 / 2009 ZKSE Essen, Seite 2].

Trotz der Tatsache, dass die aktualisierten NCI-CTCAE-Versionen hinsichtlich der deskriptiven AE-Beurteilung verbessert erscheinen, bleiben weiterhin Mängel erhalten, wie z. B. das methodisch undurchführbare Zusammenfassen von Daten [Trotti & Bentzen, 2004]. Demgegenüber bleibt allerdings auch festzuhalten, dass das

NCI-CTCAE-System einen Großteil des AE-Daten-Konzeptes nach Bentzen et al. [2003] abbilden kann (ausgenommen PRO- und Lebensqualitäts-erhebungen).

1.2.3.4 Aktuelle Entwicklungen und Trends

Die NCI-CTCAE v3.0 wurden zwischenzeitlich überarbeitet und die Version 4.0 steht zur Verfügung [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a]. In den CTCAE v4.0 wurden alle unerwünschten Ereignisse (AEs) auf einzelne MedDRA Begriffe übertragen. Diese Veränderungen wurden durchgeführt, um die Genauigkeit der Erhebungen und Praktikabilität der Terminologie zu verbessern. Die caBIG® Vocabularies (caBIG® = cancer Biomedical Informatics Grid™, is an information network enabling all constituencies in the cancer community - researchers, physicians, and patients - to share data and knowledge) und Common Data Elements (VCDE) Workspace und NCI Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) führten dieses Projekt mit dem Zweck der Revidierung der CTCAE-Terminologie durch. Die Ziele des Revisionsprojektes waren u. a. eine Vereinheitlichung der CTCAE mit dem MedDRA-System und eine Überarbeitung und Erweiterung von unerwünschten Ereignissen und Schweregradindikatoren in der CTCAE-Terminologie.

Des weiteren wird aktuell eine Version der CTCAE v4.0 für die *Selbstbeurteilung* durch Patienten entwickelt (Patient-Reported Outcomes CTCAE), auf dass Patienten ihre Nebenwirkungen elektronisch oder mittels Fragebogen selbst einschätzen können [Basch et al., 2007; Basch et al., 2011]. Das Augenmerk des NCI auf die Methode der Patient-Reported Outcomes (PRO) wird u. a. mit dem Argument der Genauigkeit und Zuverlässigkeit bei der Erhebung subjektiver AEs unterlegt [Acquadro et al., 2003; Morris & Miller, 2002]. Dieses neue PRO-CTCAE Instrument könnte dem lang ersehnten Goldstandard sehr nahe kommen [Rock, 2006; DuBois, 2008; Patrick, 2008].

Trotti et al. [2007b] entwickelten ein neues System (TAME) zur Beurteilung von unerwünschten Ereignissen. TAME führt nach bisheriger Methode erhobene Daten zusammen und unterteilt diese in drei Risikogruppen: Akute Toxizitäten (T), Langzeitereignisse (A) und das Mortalitätsrisiko (M). Diese werden dann für jedes Behandlungskonzept soweit berechnet, dass schließlich ein summierter Index daraus generiert wird (E = Endergebnis). Es ist bisher die einzige umfassende Methode bei der eine sehr grobe Bewertung von AEs bezüglich der Behandlungszeit (on-treatment interval vs. first follow-up interval) gegeben ist. Mit dieser Neuerung ist es erstmals

möglich, eine Aussage über Grad 3- und Grad 4-Toxizitäten für die ersten 30 Tage (akute AEs) der onkologischen Behandlung zu treffen. Allein durch das Zählen aller Grad 3- und Grad 4-Ereignisse wurde gegenüber der bisherigen onkologischen Standard-Methode (max-grade Methode) 29-70 % mehr unerwünschte Ereignisse ausgezählt. Die Berechnung eines T-Scores (akute Toxizitäten) als Quotient aus der Anzahl der AEs während der 30 Tage (Zähler) und der Anzahl der Patienten (Nenner) bringt einen numerischen Wert für die relative AE-Anzahl pro Patient und damit de facto einen Zugewinn an Information gegenüber der bisherigen Standardmethode des simplen Aufzählens von AEs (siehe Kapitel 1.1 Ausgangssituation und Motivation). Dennoch bleibt TAME methodisch grundsätzlich verschieden von der Entwicklung des Somatischen Belastungsscores. Im Vergleich zum SBS-AE wird nicht die tatsächliche Dauer einzelner Nebenwirkungen als Surrogatparameter der körperlichen Lebensqualität berücksichtigt, sondern vielmehr nur mittels Unterteilung der Behandlungszeit in zwei Intervalle (on-treatment interval vs. first follow-up interval) eine Gewichtung der ermittelten Nebenwirkungen je definiertem Intervall erreicht. Des Weiteren ist TAME der Domäne „Kliniker graduierte Symptome“ des AE-Daten-Konzepts nach Bentzen et al. [2003] zuzuordnen, weil dieses Verfahren keine gemeinsame Varianz mit Aspekten der patientenbeurteilten Lebensqualität hat. TAME ist ein onkologischer Ansatz zur Verbesserung der Beurteilung von Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu ist das kompromisshafte Ziel der Entwicklung des Somatischen Belastungsscores, eine psychoonkologische Methode zu erhalten, die eine gemeinsame Varianz mit der subjektiv beurteilten Lebensqualität und den objektiv erhobenen Toxizitäten hat und sich mit der Domäne „somatische Belastung aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes“ in ein bestehendes theoretisches Modell einordnen lässt.

Ein für die zukünftige Versorgung von Krebspatienten relevantes Konzept bei der Beurteilung deren körperlicher Belastungen sind die bereits genannten Patient-Reported Outcomes (PRO; siehe auch Kapitel 1.3 Lebensqualität in der Onkologie), bei welchen beispielsweise auf die Einschätzung der Symptombelastung *aus Patientensicht* verstärkt Wert gelegt wird. Die Patientenbeurteilungen des *Symptomschweregrades* und der *Symptombelastung* sind relevante PRO-Variablen in klinischen Krebsstudien. Diese beiden Beurteilungen beziehen sich auf ein Teilgebiet der übergeordneten Domäne der PROs, welche wiederum der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden kann. Hintergrund der Zuordnung einzelner AE-Variablen zu übergeordneten Bereichsvariablen (wie z. B. Symptombelastung) ist die Annahme, dass Symptome selten isoliert auftreten. Viel mehr gibt es hinreichende

Nachweise dafür, dass Symptome meist in Bündeln („Cluster“) erscheinen. Die Auswirkung dieser multiplen Symptome auf den Patienten kann nach Cleeland [2007] als Symptombelastung („symptom burden“) beschrieben werden, einem Teilaspekt des PRO-Konzeptes, das gleichermaßen den Schweregrad und die Auswirkungen der Symptome in der Patientenwahrnehmung einschließt. Dieser Parameter „Symptombelastung“ stellt ein *subjektives Maß* für die Summe der verschiedensten körperlichen Auswirkungen von Krankheit oder Behandlung dar. Die durch Symptomcluster hervorgerufene Belastung („Distress“) ist Gegenstand einiger Studien. Mittlerweile sind auch einzelne validierte Messinstrumente für Patientenbeurteilungen des Schweregrades und der Auswirkung von Symptomclustern verfügbar, wie zum Beispiel das M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) von Cleeland [2007]. Das MDASI ist ein PRO-Fragebogen, welcher 13 symptomatische Kernbelastungen von Krebspatienten abfragt (z. B. Schmerz, Schlafstörungen, Fatigue) über eine 0-10-Skala (0 = nicht vorhanden, 10 = so unerträglich, wie Sie es sich nur vorstellen können). Dabei ist darauf zu achten, dass das MDASI ein ordinales Datenniveau aufweist, das heißt, die Scores steigen nicht zwangsläufig proportional an und es sind deshalb keine numerischen Aussagen zur Frage des Vielfachen möglich (8 Fatigue-Scores sind nicht unbedingt 4fach mehr als 2 Fatigue-Scores).

Eine zunehmend relevante Rolle spielt schließlich auch die Entwicklung von spezifischen Symptomfragebögen, beispielsweise für die Beurteilung der Mukositis nach zytostatischer Chemotherapie. Diese quantitativen Skalen zur Einschätzung der oralen Mukositis haben sogar häufig die CTCAE bzw. WHO-Kriterien abgelöst, da durch diese bekannten Klassifikationssysteme die Schwere der Mukositis unterschätzt wurde [Hartmann et al., 1998]. Die OMAS-Klassifikation (Oral Mucositis Assessment Scale) zeigt beispielsweise gleichermaßen eine hohe Korrelation bei unterschiedlichen Beurteilern als auch eine hohe Validität bei der Bestimmung objektiver Mukositiszeichen und subjektiver Symptome des Patienten [Sonis et al., 1999]. Andere Skalen wurden darüber hinaus spezifisch für Patienten unter autologer Knochenmarktransplantation bzw. Stammzelltransplantation erfolgreich entwickelt, validiert und in klinische Anwendung gebracht [Tardieu et al., 1996; McGuire et al., 2002; Stiff et al., 2006].

In einem eigenen wissenschaftlichen Kongressbeitrag wurde die Zuverlässigkeit der ärztlichen Beurteilung der globalen körperlichen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter AEs untersucht [Koehler et al., 2010]. Im Vorfeld einer onkologischen Behandlungsentscheidung ist die Wahrscheinlichkeit für eine globale somatische Belastung aufgrund von AEs zwischen den verschiedenen onkologischen

Therapiealternativen abzuwägen. Doch bisher gibt es keine numerische und AE-basierte Maßzahl, die den Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungsprotokollen ermöglicht. Bekannt war, dass Krebspatienten die körperliche Belastung aufgrund von AEs im Sinne von Lebensqualitätsitems beantworten (z. B. „Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei den folgenden Tätigkeiten eingeschränkt?“, SF-36-Item 2). Das heißt, im Vorfeld onkologischer Behandlungsentscheidungen sollte Ärzten eine objektive Beurteilung über die optionale globale, körperliche Belastung aufgrund von AEs unter besonderer Berücksichtigung der patientenbezogenen Lebensqualität gelingen. Unsere Studie an 63 Patienten mit hämatologisch malignen Erkrankungen konnte nachweisen, dass onkologisch tätige Ärzte die körperliche Belastung aufgrund von AEs im Sinne der etablierten Toxizitätsbeurteilung nach NCI-CTCAE tatsächlich sehr zuverlässig einschätzen und vorhersagen konnten. Es gelang jedoch kaum eine ärztliche Beurteilung dieser globalen somatischen Belastung aus der Sicht der Patienten (subjektive Lebensqualität). Wir konnten schlussfolgern, dass es zukünftig notwendig wird, methodische Hilfsmittel zu entwickeln, die diese komplementäre Form ärztlicher Beurteilung im Sinne einer patientenorientierten Medizin unterstützen.

1.2.4 Fazit

Für jede Art klinisch-onkologischer Therapiestudien werden Graduierungssysteme zur Unterstützung beim Erkennen und Beurteilen von Schweregraden unerwünschter Ereignisse genutzt. Das NCI-CTCAE-System war in den letzten 20 Jahren das dominierende Graduierungssystem beim Berichten akuter Toxizitäten. Insbesondere in Abgrenzung gegenüber den anderen o. g. Systemen wird es in seiner Hauptaufgabe der Toxizitätsbeurteilung als internationaler Goldstandard eingestuft. Neben dem NCI-CTCAE-System werden teilweise auch noch gruppenspezifische Systeme und sogenannte ad-hoc-Systeme genutzt [Miller et al., 1981; WHO, 1979]. Die Klassifikation verzögerter Ereignisse ermöglichen bspw. das RTOG / EORTC-System, das SOMA-System und das Dische-System [Dische et al., 1989]. Diese Graduierungssysteme variieren dabei allerdings in der Art der Ausführung und Schweregradbeurteilung derartig, dass eine Niedriggradeinstufung in dem einen System durchaus eine Höchstgradeinstufung in dem anderen bedeuten kann [Trotti & Bentzen, 2004].

Die generelle Berichterstattung akuter Toxizitäten beinhaltet für gewöhnlich ein Verzeichnis der Inzidenz der hämatologischen und nicht-hämatologischen Ereignisse mit unterschiedlicher Anzahl von Toxizitätenbegriffen (z. B. Anämie, Diarrhoe). Dabei

gibt es Variationen in der Methode der Darstellung, inklusive verschiedener Kombinationen der Grade und Methoden der ad-hoc-Zusammenfassung über alle beschreibenden Toxizitätenbegriffen, inklusive der „worst grade Methode“ [Fu et al., 2000]. In der Regel wird die Angabe in Prozent (z. B. 61 % der Stichprobe mit Anämie Grad 3 / 4) oder die Patientenzahl je AE (z. B. 136 Patienten mit Anämie Grad 3 / 4) für wissenschaftliche Publikationen und Studienprotokolle genutzt (vgl. Tab. 1). Gemeinsam ist allen onkologischen Standardmethoden die fast ausschließliche Nennung von AE-Schweregraden \geq Grad 3. Das heißt, alle unerwünschten Ereignisse von leichter (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung werden nicht beachtet. Sie werden bei der Bewertung der Toxizität von onkologischen Behandlungskonzepten bisher als *klinisch nicht relevant* eingestuft.

Tabelle 1: Inzidenzen der CTCAE-Grade [nach Josting et al., 2010].

	Total (N = 223)		Standard Arm A (n = 113)		Intensiviert Arm B (n = 110)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Grade 3 / 4						
Toxizitäten						
Anämie	136	61	59	52	77	70
Thrombopenie	202	91	100	89	102	93
Leukopenie	196	88	98	87	98	89
Infektion	90	40	37	33	53	48
Übelkeit	90	40	40	35	50	46
Mukositis	138	62	64	57	74	67
Respiratorisch	18	8	7	6	11	10

Die kritische Diskussion des NCI-CTCAE-Systems, insbesondere im Vergleich zum Somatischen Belastungsscore, wird zum Abschluss des Kapitels 1.4 Theoretisches Fazit und Gegenstand der Untersuchung durchgeführt. Zusammenfassend ist zu sagen, dass es nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, empirisch zu untersuchen, ob die etablierten Klassifikationssysteme ausreichend reliabel und objektiv die gegebenen Symptom-Informationen beurteilen und messen. Diese Methoden werden kritisch diskutiert, jedoch werden sie im Rahmen der Datenerhebung dieser psychoonkologischen Arbeit in der gleichen Weise verwendet wie es im Rahmen onkologischer Therapiestudien standardisiert geschieht und in den Leitlinien des National Cancer Institute empfohlen wird [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a, 2010b].

1.3 Lebensqualität in der Onkologie

1.3.1 Einleitung

Bereits im Jahre 1966 fragte Elkinton [1966, S. 711] in den *Annals of Internal Medicine*: "How does the physician protect the proper quality of life of the individual patient? How can the quality of life be improved in other patients in the future without jeopardizing that of the particular patient through whom this new knowledge is gained?". Annähernd 30 Jahre später formulierte die Konferenz "Lebensqualität in der Onkologie II: State of the Art 1990-1994" schließlich tatsächliche Empfehlungen und Leitlinien zur Erhebung von Lebensqualitätsbeurteilungen im Rahmen onkologischer Tumortherapien und zur Initiierung von Lebensqualitätsstudien [Schwarz et al., 1994].

Das Konzept der Lebensqualität (QoL) gilt heute als unumstritten relevant bei der Bewertung körperlicher, psychischer und sozialer Belastungen von Krebspatienten [Bottomley & Aaronson, 2007; Flechtner & Borchmann, 2011]. Eine Grundlage dafür war der medizinische Fortschritt in der Weise, dass eine Steigerung der therapeutischen Behandlungsintensität nicht mehr zwangsläufig das körperliche wie auch psychische Befinden der Krebspatienten erhöhen konnte. Beispielsweise wurde fortan für palliative Behandlungssituationen davon ausgegangen, dass ein optimales Verhältnis zwischen tumorbezogener Wirksamkeit und Belastungen durch unerwünschte (Neben-) Wirkungen der onkologischen Therapie für die behandelnden Ärzte zu finden sei [Schwarz et al., 1995]. Dabei existiert gegenwärtig immer noch eine Differenz zwischen der tatsächlichen und der subjektiv wahrgenommenen Präsenz des Lebensqualitätskonzeptes in onkologischen Studiendesigns. Im wissenschaftlichen Diskurs ist ein gewisses Klagen („Etiketteneuphemismus“) über den inflationären Gebrauch des Schlagwortes Lebensqualität zu beobachten [Küchler & Schreiber, 1989; Flechtner et al., 1995; Schwarz et al., 1994; Schwarz, 1994]. Jedoch bleibt die Anzahl derjenigen Untersuchungen gering, die Lebensqualität tatsächlich zur Beantwortung klinisch relevanter Fragestellungen nutzen, und das, obwohl Lebensqualität mehr und mehr als primäres oder sekundäres Zielkriterium genannt wird [Flechtner, 2001]. So konnten Flechtner et al. [1995] aufzeigen, dass in den Jahren 1990-94 jährlich 500 bis 600 neue Publikationen zum Thema Lebensqualität erschienen waren. Dieser Fülle ungeachtet ist jedoch zu bedenken, dass sich von dieser Studienanzahl *höchstens* 10 % mit Fragestellungen bei eindeutig definierten Ausgangsvoraussetzungen beschäftigen, wie sie beispielsweise bei einer bestimmten Tumorerkrankung mit festgelegter Tumortherapie gegeben sind. Das heißt, trotz breiter Anerkennung der Notwendigkeit von Lebensqualitätsmessung in klinischen Studien ist

Lebensqualität weiterhin eine eher *unterrepräsentierte Outcome-Variable* in onkologischen Studiendesigns [O'Young & McPeck 1987; Veldhuyzen Van Zanten, 1991; Efficace et al., 2011; Efficace et al., 2012].

Ein möglicher Grund dafür dürfte in der Frage einer eindeutigen Definition und der methodologischen Abgrenzung von Lebensqualität gegenüber den Begriffen der Lebenszufriedenheit, Gesundheit, Wohlbefinden (well-being) oder patient-reported outcomes (PRO) liegen: „Quality of life is an ill-defined term.“ [Fayers & Machin, 2007]. Der medizinische Blickwinkel der konzeptionellen Bewertung von Lebensqualität unter Bezugnahme der Begriffe „Gesundheit“ und „Krankheit“ erscheint hierbei relevant und soll im Folgenden ausführlich dargestellt werden. Die konzeptionellen Erkenntnisse, Definitionsbemühungen und methodischen Aspekte zum Konstrukt der Lebensqualität stellen essentielle Grundlagen für die spätere Modifikation des AE-Daten-Konzeptes nach Bentzen et al. [2003] und die Einführung des Somatischen Belastungsscores als quantitatives Maß zur Beurteilung der körperlichen Belastung von Krebspatienten im Rahmen der vorliegenden psychoonkologischen Forschungsarbeit dar.

1.3.2 Konzeptualisierung und Definition

Ausgehend von der Festlegung der *Gesundheitsdefinition* der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1946, welche physische, psychische und soziale Dimensionen beschreibt, wurde erstmals bezüglich einer medizinischen Variable betont, dass es wissenswert erscheint, wie ein Mensch sich körperlich und mental fühlt, wie gut er mit sozialen Kontakten umgehen kann und wie er mit den Anforderungen des täglichen Lebens zurecht kommt: Gesundheit sei „a state of complete physical, mental and social well-being“ [WHO, 1986]. Im Jahre 1980 hat wiederum die Weltgesundheitsorganisation ein Manual zur „classification relating to the consequences of disease“ herausgegeben. Es grenzt Krankheit („disease“), Schaden („impairment“), Behinderung bei grundsätzlichen Tätigkeiten des täglichen Lebens („disability“) und soziale Nachteile aus unvollkommener Rollenerfüllung („handicap“) voneinander ab [Raspe, 1990]. Unabdingbare Aspekte einer Definition von Gesundheit beinhalten das bio-psycho-soziale Wesen der menschlichen Existenz (Engel, 1976, 1977, 1980). Krankheit und Gesundheit erscheinen im biopsychosozialen Modell von G.L. Engel nicht als ein Zustand, sondern als ein *dynamisches Geschehen*. Ein Mensch kann demnach *zeitgleich* körperlich, psychisch, sozial usw. „krank sein“ und als Person leiden.

Antonovsky [1982] argumentierte, dass eine pathologisch orientierte Symptombewertung auf die Frage fokussiert, warum der Mensch zum Patienten

wurde. Demgegenüber versucht der salutogenetische Ansatz herauszufinden, warum sich manche Menschen auf der positiven Seite des Health Ease / Dis-ease Kontinuums (HEDE-Kontinuum) befinden. Währenddessen das pathologische Paradigma sich also bemüht, eine Erkrankung / Symptomatik zu behandeln, nimmt der salutogenetische Ansatz an, dass Erkrankung und Stressoren zwangsläufig miteinander verbunden sind und dass der einzelne Mensch Anpassungsstrategien aktiv entwickeln muss [Antonovsky, 1984, 1993].

In Ableitung dieser beschriebenen Konzeptualisierungen können *Gesundheit und Krankheit* in folgender *Konsensdefinition* zusammengefasst werden: „Health is a dynamic state of wellbeing characterized by a physical, mental and social potential, which satisfies the demands of a life commensurate with age, culture, and personal responsibility. If the potential is insufficient to satisfy these demands the state is disease.“ [Bircher, 2005, S. 335]. Auf diese Weise werden sowohl das „*Wohlbefinden*“, ein in der psychologischen Forschung etabliertes Konstrukt [Radoschewski, 2000] als auch die „*Funktionsfähigkeit*“, ein in der Medizin verwendetes Evaluationskriterium [Bruce & Fries, 2005], als definitorisch relevante Parameter von Gesundheit und Krankheit gleichermaßen mit charakterisiert.

Ein zweiter Aspekt der konzeptionellen Beschreibung von Lebensqualität ist die *subjektive Beurteilung*. Karnofsky und Burchenal [1949] schrieben noch: „...In the absence of coincident and significant objective evidence of a therapeutic effect, subjective improvement is a notoriously poor method of evaluating a therapeutic agent against cancer...“ Seitdem ist jedoch eine ganz entscheidende Veränderung bei der Beurteilung körperlichen Belastungen eingetreten: Patienten werden direkt nach ihren Belastungen gefragt. Nach vielfach durchgeführten Studien mittels Patientenbefragungen gilt aus der heutigen Sicht, dass der methodische Schritt von der Fremdeinschätzung zur Selbsteinschätzung für die Entwicklung des Konzeptes der Lebensqualität entscheidend war. Ungeachtet dessen, dass heutzutage Lebensqualität sowohl mittels Selbst- als auch Fremdbeurteilung erhoben werden kann, gilt die Fokussierung der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit auf die *subjektive Einschätzung verschiedener Parameter von Lebensqualität* bis in die Gegenwart als deren Kerncharakteristikum. Allgemeines Kennzeichen von Lebensqualitätsdaten ist die hohe subjektive Relevanz und geringe Spezifität der erhobenen Symptom-Informationen.

In medizinspsychologischen Untersuchungen ist diese Form des Messens und Interpretierens von subjektiven Wohlbefindensparametern beispielsweise in

repräsentativen Bevölkerungsbefragungen zu finden, die aufzeigen konnten, dass ein mehrheitlicher Teil der Bevölkerung tatsächlich zufrieden bis sehr zufrieden mit dem aktuellen Leben und seinen einzelnen Bereichen ist [Hofstätter, 1986; Diener & Diener, 1996]. Mögliche Erklärung dafür könnten Befunde sein, dass die Bewertung von Lebensqualität in der Person (Selbst, Ich) verankert ist und damit womöglich in einem engen Zusammenhang zur Struktur der Persönlichkeit und ihren Eigenschaften steht [z. B. DeNeve & Cooper, 1998]. Insbesondere Herschbach [2002] konnte mit seinem „Zufriedenheitsparadox“ der medizinischen Lebensqualitätsforschung bzw. „Wohlbefindensparadox“ der Sozialwissenschaft nachweisen, dass Lebensqualität mehr von innerpsychischen Variablen (z. B. emotionale Labilität, Depressivität) als von objektiven Personen- oder Krankheitsparametern (z. B. Alter, Geschlecht, Gesundheit) abhängen kann. Das Zufriedenheitsparadox meint, dass sich objektiv negative Lebensumstände nur in relativ geringem Ausmaß auf die subjektive Lebensqualität niederschlagen. Herschbach verglich die allgemeine Lebenszufriedenheit von 10712 Patienten aus 30 unterschiedlichen Studien, verschiedenen Diagnosegruppen und der deutschen Durchschnittsbevölkerung (repräsentative Normstichprobe, $N = 2534$) mittels Fragemodulen zur Lebenszufriedenheit (FLZ^M) [Henrich et al., 2000] miteinander. Patienten mit einer funktionellen Dyspepsie gaben eine schlechtere Lebensqualität an als Patienten mit Magenkrebs. Die beste Bewertung der Lebensqualität hatten Krebspatienten in Rehabilitation oder Remission; Krebspatienten in der akuten Diagnose- und Behandlungsphase wiesen bessere Werte auf als Ärzte in Weiterbildung. Insgesamt zeigt sich ein deutliches Abbild darüber, dass es offenbar keinen engen Zusammenhang zwischen der objektiven Schwere einer Erkrankung und der Ausprägung subjektiver Lebensqualität gibt.

Wie bereits angesprochen zeigt sich ein ähnlich geringer Zusammenhang zu anderen objektiven Variablen: Alter hat einen geringen Einfluss auf die Lebensqualität; nicht mehr als ca. 1% der Varianz der Lebensqualität kann durch Alter erklärt werden [Larson, 1978; Diener et al., 1999; Staudinger, 1999]. Gleichermaßen sind Geschlecht und Familienstand kaum assoziiert mit der erfragten Lebensqualität [Aalto et al., 2006; Glatzer & Zapf, 1984; Veenhoven, 1991]. Gleiches gilt für die Gesundheit, die nur bei der subjektiven Bewertung Zusammenhänge zur Lebensqualität zeigt. Objektive Gesundheits- bzw. Krankheitsvariablen sowie ärztliche Fremdurteile zeigen nur geringe bis keine Korrelationen mit der subjektiven Lebensqualität [Diener & Diener, 1996; Herschbach & Henrich, 1998; Osoba, 1994]. Untersuchungen von Herschbach [siehe Herschbach, 2002] konnten weiterhin nachweisen, dass lediglich 14.2 % der Varianz subjektiver Lebensqualität durch zehn objektive Variablen erklärt werden können: Alter,

Familienstand, Haushaltsgröße, Ausbildungsstand, soziale Klasse, Arbeitssituation, Einkommen, soziales Netzwerk, Krankheitstage, Religion. 31.6 % der Varianzaufklärung konnte mittels neun psychologischer Variablen (z. B. Gesundheitszufriedenheit, Einsamkeit, Depressivität) erreicht werden. Der größte Anteil der Determinantenfrage zur Lebensqualität bleibt demnach unbeantwortet.

Im Fazit sollte demzufolge davon ausgegangen werden, dass nur ein sehr geringer Varianzanteil der Lebensqualität durch objektive Personen-, Krankheits- und demographische Sozialfaktoren bestimmt wird. Die Arbeitsgruppe „Quality of Life“ der Weltgesundheitsorganisation (WHOQOL-Gruppe) definiert Lebensqualität als die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben, in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und bezüglich ihrer Ziele, Erwartungen und Standards [Bullinger, 2000]. An dieser Stelle weist Bullinger [2000] jedoch auch darauf hin, dass die begriffliche Differenzierung zwischen den WHO-Definitionen von Gesundheit und Lebensqualität nur unzureichend gegeben ist.

Einen anderen Ansatz der nominalen Definition von Lebensqualität verfolgt Calman [Calman, 1984]. Er stellt die Hypothese auf, dass Lebensqualität beschrieben wird durch die Differenz oder den Abstand zwischen Hoffnungen und Erwartungen des Individuums und den aktuellen Erfahrungen dieser Person innerhalb einer bestimmten Zeitdauer. Lebensqualität kann nur in Begriffen des Individuums beschrieben und gemessen werden und ist demnach abhängig von dessen aktuellem Lebensstil, vergangenen Erfahrungen, zukunftsgerichteten Hoffnungen und Ambitionen. Sie muss alle Gebiete des Lebens und der Erfahrungen beinhalten (z. B. Auswirkungen einer malignen Diagnose und anschließenden Behandlung). Von einer guten Lebensqualität kann gesprochen werden, wenn die persönlichen Hoffnungen den entsprechenden Erwartungen gleichkommen und erfüllt sind. Das Gegenteil ist gleichermaßen legitim: Eine schlechte Lebensqualität tritt auf, wenn die Hoffnungen keineswegs mit den persönlichen Erwartungen übereinstimmen. Lebensqualität ändert sich über die Zeit und auch unter alltäglichen („gesunden“) Umständen möglicherweise beträchtlich. Die gesetzten Prioritäten und Ziele der Person müssen realistisch sein und schon deshalb gehören Veränderungen in Abhängigkeit des Lebensalters und der jeweiligen Erwartungen dazu. Unter dem Blickwinkel des subjektiven Realitätsbezugs der individuellen Erwartungen sind beispielsweise Studien zu lesen, die zeigen konnten, dass hohe Neurotizismuswerte mit einer niedrigen Ausprägung von Lebensqualität verbunden sind (Aarstad et al., 2003; Aarstad et al., 2008). Eine „gute“ Lebensqualität drückt sich demnach ebenso in Zufriedenheit, Behagen, Glück, Erfülltheit und der

Fähigkeit zur Problembewältigung aus. Die Definition von Lebensqualität nach Calman unterstreicht demzufolge die Bedeutung persönlicher Entwicklung. Auch Studienresultate wie von Fredheim et al. [2008] unterstreichen die Rolle persönlicher Erwartungen bei der Determination von Lebensqualität: Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronisch nicht-malignen Schmerzen (CNMP) schlechtere Lebensqualität aufweisen als palliative Krebspatienten. Eine von den Autoren diskutierte Erklärung könnte sein, dass die CNMP Patienten keine lebensbedrohliche Situation vor Augen haben und somit auch höhere Erwartungen an das Leben im Allgemeinen als auch an die gesamte eigene Funktionsfähigkeit im Besonderen stellen als palliative Krebspatienten.

In der medizinischen Forschung wird vorrangig der Begriff der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* (HRQoL = health-related quality of life) genutzt (Stichwort: „Wohlbefinden“, „Funktionsfähigkeit“). HRQoL wird beschrieben als der subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand, d.h. die persönliche interne Repräsentation der Gesundheit des Betroffenen [Bullinger, 1991; Bullinger et al., 2000; Bullinger, 2002a; Phillip & Ferring, 1991; Spilker, 1996; Cleeland, 2007]. Es wird dadurch ein multidimensionales Konstrukt bezeichnet, welches körperliche, emotionale, mentale, soziale, spirituelle und verhaltensbezogene Variablen des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit des Handlungsvermögens aus der subjektiven Sicht der Betroffenen beinhaltet [WHOQOL Group, 1995; Bullinger, 2002b; Schuhmacher et al., 2003]. Folgerichtig lässt sich aus der klinisch relevanten Sichtweise von Patienten durch die beschriebene Multidimensionalität eine klare Abgrenzung gegenüber klassisch medizinischen Kriterien wie beispielsweise der Überlebenszeit, Laborwerten oder klinischen Beobachtungen durchführen [Hessel et al., 2002; Wasem et al., 2006]. Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind insbesondere ein sehr erwünschtes Ziel bei der Entwicklung und Evaluation neuer medikamentöser Substanzen. Nach State-of-the-art sollte HRQoL deutlich von der allgemeinen Lebensqualität (QoL) abgegrenzt werden, welche eher als allgemeines Konstrukt beschrieben ist, das eine Bewertung des Einflusses aller Alltagsaspekte auf das allgemeine Wohlbefinden impliziert. Die allgemeine Lebensqualität wird nicht nur durch den Gesundheitszustand beeinflusst, sondern auch durch das persönliche Werte- und Normen-System der Betroffenen. Von daher ist QoL *keine* geeignete Beurteilungsmethode für die Evaluation der Symptom-Informationen von Krebspatienten bzw. deren onkologischer Behandlungskonzepte. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hingegen vermag die Gesamtheit dessen wie sich ein Patient *belastet fühlt* oder funktioniert als Resultat einer medikamentösen

Therapie gut abzubilden. Die Angemessenheit eines Verfahrens zur HRQoL-Beurteilung hängt tatsächlich davon ab, wie valide es die positiven und negativen behandlungsrelevanten Aspekte aus der Patientenperspektive während eines onkologischen Behandlungsverlaufes belegen kann. Insofern sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität wie alle anderen Studienendpunkte als Indikator eines Behandlungserfolges oder -misserfolges standardisiert in klinischen Therapiestudien angewandt werden [Patrick et al., 2007].

Die Erhebung von *Patient-Reported Outcomes* sind gewissermaßen ein Resultat der beschriebenen dynamischen Entwicklung des Messens körperlicher und seelischer Belastungen aus der Patientenperspektive [Efficace et al., 2007; Efficace et al., 2012; Sloan et al., 2007a; Sloan et al., 2007b; Snyder et al., 2007; Turner et al., 2007; Clouser et al., 2007]. PRO sind definiert als jegliche Art der Beurteilung von Belastungen direkt durch den Patienten, ohne Interpretation durch Ärzte, Psychologen, Pflege oder andere [Lipscomb et al., 2007; Bruner et al., 2007; Patrick et al., 2007]. Diese direkte Patientenbeurteilung bezieht sich darauf, wie sich der Betreffende fühlt oder funktioniert in Relation zu seinem Gesundheitszustand und der jeweiligen Behandlung (Adherence, Zufriedenheit mit der Behandlung, Zufriedenheit mit ärztlicher Kommunikation etc.) [Frost et al., 2007; Rothman et al., 2007]. PRO-Instrumente (z. B. Fragebögen, einzelne Items, Instruktionen, Richtlinien für Score-Bewertungen und Interpretationen) werden schließlich gebraucht, diese Patientenbeurteilungen zu messen. Der Begriff „Patient-Reported Outcome“ wird in der aktuellen Literatur verwendet in Bezug auf:

- Gemessene Parameter (z. B. Konzepte und Bereiche oder einzelne Konzepte innerhalb eines multidimensionalen Konzeptes),
- Das jeweils in der Studie verwendete Instrument, welches das Konzept misst, und
- Die tatsächlichen Endpunkte (z. B. das Endergebnis wird analysiert im Rahmen einer einzelnen klinischen Studie).

Experten empfehlen [vgl. Patrick et al., 2007], dass das jeweils gemessene Konzept und Ergebnis (wie z. B. ein Anstieg der Schmerzintensität) differenziert zu unterscheiden ist von dem Instrument, welches letztendlich für die Messung verwendet wird, und ebenso von dem in der statistischen Auswertung genutzten Endpunkt. Es steht zum Beispiel die Schmerzintensität für das beschriebene Konzept, der Anstieg der Schmerzintensität stellt das Ergebnis dar und die Veränderungen über einen festgelegten Zeitintervall, die mittels einer 10-Zentimeter visuellen Analog-Skala (das

Instrument) gemessen werden, sind der Endpunkt (Outcome) in der statistischen Auswertung.

Lebensqualität (QoL) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) werden unter Umständen als PROs betrachtet, jedoch sollten diese Begriffe nicht beliebig austauschbar oder synonymhaft verwendet werden. Der Begriff PRO adressiert die Quelle der Beurteilung und keinesfalls das Konzept oder einzelne Inhalte der jeweiligen Beurteilung [nach Patrick et al., 2007]. Dahingehend können bspw. die subjektiven Krankheitskonzepte der Krebspatienten als PRO im Rahmen qualitativer Studien erhoben werden. Subjektive Krankheitstheorien (SKT) werden definiert als die gedanklichen Konstruktionen von Patienten über (1) das Wesen, (2) die Entstehung und (3) die Behandlung ihrer Erkrankung [Faller, 1993]. SKT verändern sich in Abhängigkeit zum onkologischen Behandlungsgeschehen und können von daher als allgemeine Beurteilungsmethode bei onkologischen Patienten dienen [Koehler et al., 2011a; Koehler et al., 2011b]. Sie unterliegen einer Kontextabhängigkeit und Prozesshaftigkeit [Verres, 1989], das heißt, sie bilden sich aus entsprechend der individuellen Betroffenheit des Patienten durch seine erlebten Beschwerden.

Die Funktionen subjektiver Theorien lassen sich nach Flick [1998] folgendermaßen umschreiben:

- Sie dienen der Situationsdefinition, ermöglichen eine rasche Lagekodierung und vermitteln Orientierungsgewissheit;
- Sie ermöglichen eine nachträgliche Erklärung eingetretener Ereignisse, zum Teil mit Rechtfertigungscharakter;
- Sie ermöglichen die Vorhersage künftiger Ereignisse;
- Sie erleichtern die Entwicklung von Handlungsempfehlungen;
- Sie haben in gewissem Umfang eine handlungssteuernde bzw. -leitende Funktion;
- Sie dienen der Stabilisierung bzw. der Optimierung des Selbstwerts.

In eigenen Vorarbeiten zur Krankheitsbewältigung und subjektiven Krankheitstheorien bei Patienten und Überlebenden mit Akuter Leukämie (Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung: 2003-2005 VKZ: DJCLSR03 / 22p; 2005-2007 VKZ:DCCLS-R05 / 34p) wurde durch das gewählte Studiendesign entlang den Stagingzeitpunkten einer onkologischen Behandlung deutlich, dass subjektive Krankheitskonzepte innerpsychisch einer Dynamik unterworfen sind und direkt mit den von Patienten präferierten Strategien ihrer Krankheitsbewältigung assoziieren [Koehler et al., 2009].

Als Resultat unserer Interview-follow-up Studien mit Patienten und Überlebenden mit Akuter Leukämie konnte bspw. nachgewiesen werden, dass sich funktionales Coping nicht nur auf der Basis von objektiven Determinanten, sondern auch auf der Grundlage biographisch determinierter Krankheitstheorien und Behandlungserwartungen entwickelt [Koehler K et al., 2006a; Koenigsmann et al., 2006a, b; Koehler et al., 2011a; Koehler K et al., 2011b]. Die klinische Relevanz dieser biographischen Verankerung offenbart sich durch die Funktion subjektiver Krankheitskonzepte in der Psychotherapie mit Krebspatienten und deren Angehörigen [Frommer, 1996; Frommer et al., 2004; Koehler & Fischer, 2011].

1.3.3 Methodische Aspekte des Konstruktes Lebensqualität

Das Fehlen einer einheitlichen Definition von Lebensqualität erschwerte anfangs die Operationalisierung des Konstruktes. Mittlerweile sind die Dimensionen des subjektiven Erlebens des eigenen Gesundheitszustandes, die Fähigkeit den Alltag zu bewältigen und sich sozial zu integrieren von zentraler Bedeutung und darüber hinaus wichtige Bewertungskriterien medizinischer Behandlungsmaßnahmen [Bullinger, 1997; Brouwer et al., 2006]. Insbesondere bei der Bewertung von Therapiemaßnahmen für Patienten in palliativer Situation [Kaasa & Loge, 2003; Steele et al., 2005; Diehr et al., 2007; Kuttner et al., 2007; Hales et al., 2008; Ferrell et al., 2008], mit chronisch-degenerativen Erkrankungen oder der Behandlung von Älteren [Wedding et al., 2007; Gallegos et al., 2009; Yong et al., 2009; Dickson et al., 2009] ist die Frage nach der HRQoL zunehmend in den Vordergrund gerückt. Das Hauptaugenmerk auf die Belange von Patienten ermöglicht zusätzliche Einsichten über *Sinn und Nutzen* der entsprechenden Therapieverfahren, wie zum Beispiel die bedürfnisgerechte Planung von Interventionen, die Evaluation subjektiver Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungsmaßnahmen sowie weiterhin die Förderung der Arzt-Patient-Kommunikation, Steigerung der Patientenzufriedenheit, Identifikation verdeckter Morbiditäten oder Unterstützung klinischer Entscheidungsfindung [Patrick et al., 1997; Varni et al., 2005]. Ebenso entsteht in der Onkologie eine verstärkte Notwendigkeit, verschiedene Behandlungsoptionen (z. B. Standard- vs. Hochdosis-Chemotherapie) hinsichtlich unerwünschter chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen zu unterscheiden. Die stete Verbesserung der Therapiemöglichkeiten onkologischer Erkrankungen rückt das Erleben und Verhalten betroffener Patienten verstärkt in den Vordergrund medizinischer Versorgung und Forschung. Nicht zuletzt liegt in dieser Art medizinischen Fortschritts die Geburtsstunde der Psychoonkologie.

Vor etwa 40 Jahren wurde das Konstrukt Lebensqualität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität zunehmend als relevanter medizinischer Parameter untersucht [Elkinton, 1966; Campbell, 1976]. Es hatte sich gezeigt, dass „... in cancer therapy equal emphasis should be given to the patient's quality of life as well as objective measurements of tumour progression or regression.“ [Priestman & Baum, 1976, S. 900]. Eine der ersten Studien von Priestman et al. untersuchte folgerichtig die subjektive Einschätzung von Effekten der Chemotherapie bei Patientinnen mit Mamma-Ca ($N = 29$). Mittels linear-analoger Selbstbeurteilung wurden zehn Variablen (z. B. Schmerzen, Appetit, Stimmung) zur zusammenfassenden Beurteilung der Frage „Hilft Ihnen die Behandlung?“ genutzt. In der Auswertung zeigte sich ein erstes typisches Ergebnis der Lebensqualitätsforschung: Entgegen der Annahme von „klassisch medizinisch“ denkenden Onkologen sank die durch die Patientinnen eingeschätzte subjektive Toxizität mit steigender Zykluszahl der Chemotherapie. Dieser Befund wurde als eine Adaptation der Patientinnen-Wahrnehmung über die Dauer des Behandlungsverlaufs bewertet. Es zeigte sich darüber hinaus keine Verbindung zwischen Lebensqualität und Alter der Patientinnen.

Ausgehend vom Kerncharakteristikum, der subjektiven Einschätzung des wahrgenommenen Gesundheitszustandes, wurden schließlich physische, mentale und soziale Dimensionen der Lebensqualität die essentiellen Grundlagen zur Operationalisierung von Lebensqualität. Trotz teilweise unterschiedlicher methodentheoretischer Auslegungen dieser Dimensionen herrscht heutzutage ein weithin einvernehmliche Meinung darüber, dass sich die inhaltlichen Bereiche der Lebensqualität folgendermaßen zusammensetzen [Daig & Lehmann, 2007]:

- Krankheitsbedingte körperliche Beschwerden,
- Psychische Verfassung beziehungsweise emotionale Befindlichkeit,
- Erkrankungsbedingte funktionelle Einschränkungen in den alltäglichen Lebensbereichen,
- Gestaltung sozialer Beziehungen und deren krankheitsbedingte Veränderungen.

1.3.4 Modelle von Lebensqualität

Theoretische Modelle haben die Aufgabe, als eine brauchbare Orientierung zu dienen beim Verstehen und Interpretieren des jeweiligen Konstruktes. Um es vorweg zu benennen: Es gibt kaum theoretische Modelle zur Konzeptualisierung von Lebensqualität und es gibt keine empirisch prüfbare Theorie zum Konstrukt

Lebensqualität. Kilian und Pukrop [2006, S. 315] urteilen zum Beispiel sehr kritisch für empirische Untersuchungen von Lebensqualität (LQ) und Schizophrenie: „Über 90 % der ... Studien nehmen keinerlei expliziten Bezug zu einem theoretischen Modell oder machen allenfalls vage Andeutungen. Die wenigen Studien, die einen entsprechenden Versuch unternehmen, präsentieren heuristische Modelle, die in erster Linie die vielfältigen Beziehungen des psychosozialen Megakonstruktes LQ zu anderen Variablenklassen widerspiegeln. Die differenziertesten Ansätze postulieren nicht weniger als 30 Variablen, die als Determinanten oder Folgen von LQ in Erscheinung treten. Mit LQ lässt sich (fast) alles prädictieren, und LQ kann durch (fast) alles prädictiert werden. Es handelt sich daher um ein empirisch weitgehend fruchtloses Konstrukt.“

Neben und auch gerade wegen dieser ernüchternden Aussage sollen zwei relevante Modelle zur Konzeptualisierung von Lebensqualität an dieser Stelle vorgestellt werden.

Das Lebensqualitätsmodell nach Kuchler und Schreiber [1989; Kuchler & Behrend, 2001] strebt keine Definition an, sondern soll nach Meinung der Autoren zur Orientierung dienen (vgl. Abb. 3). Es veranschaulicht als ein theoretisches Modell die Grunddimensionen der Lebensqualität in Anlehnung an die WHO-Definition von Gesundheit (körperliches, seelisches und soziales Wohlbefinden in einem spezifischen Behandlungskontext) und verknüpft die einzelnen Dimensionen des Erlebens in der Zeitdimension mit verschiedenen Bezugsebenen. Eine direkte Messung des Modells ist nach Meinung der Autoren an sich nicht möglich (und auch nicht notwendig). Es gilt allein der Orientierung darüber, welcher Aspekt von Lebensqualität untersucht bzw. gemessen werden soll. Beispielsweise beim Messen des funktionellen Status' mittels Karnofsky-Index ist daran zu denken, dass mit dieser Beurteilungsmethode lediglich ein Ausschnitt der körperlichen Dimension von Lebensqualität gemessen wird [Kuchler & Schreiber, 1989].

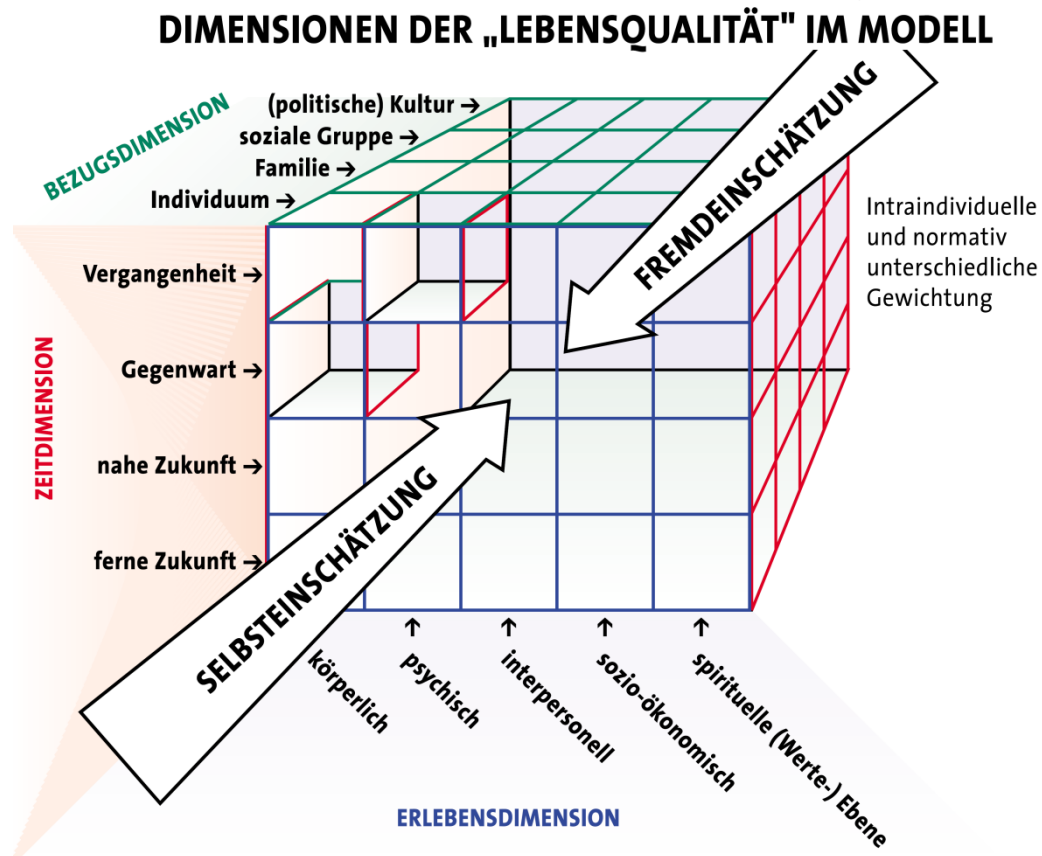


Abbildung 3: Lebensqualitätsmodell nach Küchler und Schreiber
[Quelle: Küchler & Behrend, 2001, S. 49]

Zissi et al. [1998] erstellten ein theoretisches Modell zur Lebensqualität psychiatrischer Patienten und unterlegten dies empirisch mittels einer Querschnittstudie an 54 Patienten (vgl. Abb. 4). Die Modellaussage wurde durch die Berechnung von Regressionsanalysen untersucht. Die Resultate indizieren, dass bei wahrgenommenen Verbesserungen im Lebensstil eine größere Autonomie und ein positives Selbstkonzept statistisch signifikant und direkt assoziiert mit einer besseren Lebensqualität sind. Im Gegensatz dazu ergaben die Berechnungen zwischen objektiven Parametern und der subjektiven Lebensqualität keine direkte Beziehung. Nach Meinung der Autoren ist es demnach in der Schlussfolgerung notwendig, dass das traditionelle zweigeteilte Modell zur Lebensqualität (objektive versus subjektive Parameter der Lebenssituation) um den Einbezug der Konstrukte des Selbstkonzeptes und der wahrgenommenen Autonomie erweitert werden sollte.

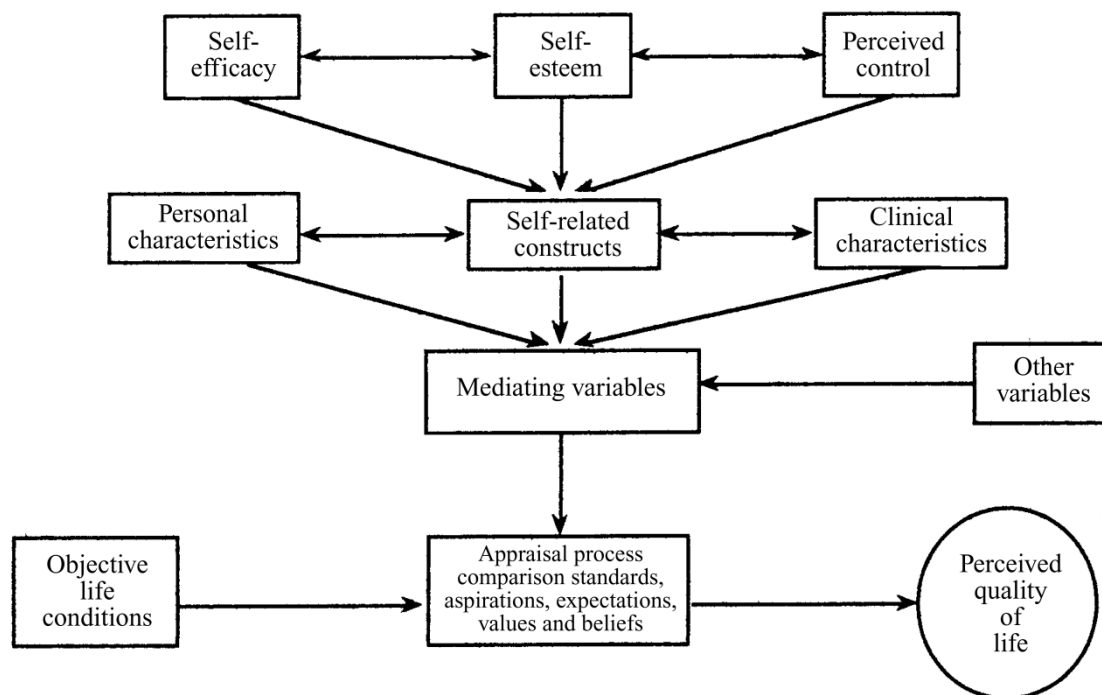


Abbildung 4: Theoretisches Mediatoren-Modell zur Erklärung von Lebensqualität
[Quelle: Zissi et al., 1998, S. 1222]

Andere Literaturstellen unterstreichen im gleichen Sinne, dass Lebensqualitätsmodelle die objektiven Parameter (externale Bedingungen) sehr viel mehr mit psychologischen Faktoren (internalen Zuständen) verbinden sollten. Die Bedeutung dieser psychologischen Faktoren (z. B. Selbstwirksamkeitserwartung) ist sowohl in empirischen Studien als auch durch andere theoretische Modelle und Meta-Analysen nachgewiesen [Rosenfield, 1992; Mechanic et al., 1994; DeNeve & Cooper, 1998; Angermeyer & Kilian, 2006]. Wenn man Persönlichkeitseigenschaften nach dem Fünf-Faktoren-Modell gruppiert, so ist die emotionale Stabilität (der positive Pol von Neurotizismus) der stärkste Prädiktor von subjektiver Lebensqualität bzw. Lebenszufriedenheit [Vitterso, 2001]. Aktuelle Meta-Analysen gehen davon aus, dass zwischen 39 % und 63 % der Varianz subjektiver Lebensqualität durch Persönlichkeitseigenschaften geklärt werden könnten [Steel et al., 2008]. Neben Persönlichkeitsmerkmalen wurden auch eine Reihe von kognitiven Orientierungsmustern, wie z. B. Kontrollüberzeugungen, Selbstbewusstsein und Optimismus als Einflussfaktoren identifiziert [DeNeve & Cooper, 1998; Cummins et al., 2002]. Dahingehend können gleichermaßen die subjektiven Krankheitstheorien onkologischer Patienten eine entscheidende Rolle hinsichtlich der

Bewertung der einzelnen Dimensionen subjektiver Lebensqualität einnehmen [Koehler K et al., 2006a; Koehler et al., 2011a; Koehler K et al., 2011b].

Zum sicheren Umgang mit dem Konstrukt Lebensqualität formulierte Siegrist [1990] zentrale Grundannahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsforschung und daraus resultierende methodische Implikationen, die bei Daig & Lehmann [2007, S. 7-8] ausführlich beschrieben werden.

1.3.5 Instrumente zur Messung von Lebensqualität

Die Methoden zur Messung von Lebensqualität können unterschieden werden nach inhaltlichen Dimensionen, Selbst- vs. Fremdeinschätzung, Fragebogen- vs. Interviewerhebung, Testgütekriterien oder globale / generische vs. spezifische Erhebung [siehe Muthny, 1995]. Die dabei bestehende Fragebogen-versus-Interview-Kontroverse ist bis in die Gegenwart Grund zu methodenkritischen Diskussionen [Faller, 1983]. An dieser Stelle soll, aufgrund des Studiendesigns der vorliegenden Forschungsarbeit, allein auf das Kriterium globale / generische vs. spezifische Erhebung kurz eingegangen werden.

Die Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität wird in der aktuellen Forschung mittels generischer (krankheitsübergreifender) und krankheitsspezifischer Verfahren durchgeführt. Letztere können dabei noch um die diagnose- oder behandlungsspezifischen Instrumente erweitert werden. Kuchler et al. [2000] betonen, dass die zuverlässige Erfassung der Lebensqualität wichtigste Voraussetzung für die Verwendung eines geeigneten Messinstrumentes ist. Die Mehrheit der Lebensqualitätsinstrumente erfüllt diesen grundlegenden Anspruch. Übersichten deutschsprachiger Versionen generischer und krankheitsspezifischer Instrumente zur Lebensqualität sind u. a. bei Daig und Lehmann [2007], Ravens-Sieberer & Cieza [2000] und Schumacher et al. [2003] zu finden. Nachfolgend wird exemplarisch je ein generisches und ein krankheitsspezifisches Instrument vorgestellt. Beide Verfahren sind insbesondere im Zusammenhang mit dem Einsatz im Rahmen psychoonkologischer Studien hervorzuheben, da sie für ihren Anwendungsbereich zu den am häufigsten eingesetzten Verfahren mit breiter internationaler Anerkennung gelten.

Die Erhebung von Lebensqualität mittels *generischer Instrumente* setzt den Fokus des Messens auf allgemeine Aspekte der Lebensqualität. Sie sind sowohl für ausgewählte Krankheitsgruppen als auch gesunde Populationen geeignet.

SF-36 [Medical Outcomes Study-36 Item Short Form Health Survey, Ware et al., 1998]
Der SF-36 [Bullinger & Kirchberger, 1998] bzw. seine Kurzform, der SF-12, sind Fragebögen zur Selbst- und Fremdbeurteilung von psychischen, körperlichen und sozialen Aspekten der Lebensqualität. Der SF-36 gilt als Standardverfahren zur Lebensqualitätsmessung, wurde zwischenzeitlich in 40 Sprachen übersetzt und ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Einschätzung der allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Anwendung des SF-36 im Rahmen onkologischer und psychoonkologischer Studien wird international empfohlen [z. B. Kaasa et al., 1998; Buijs et al., 2007; Mols et al., 2007; Scarpa et al., 2011]. Der Fragebogen beruht auf einer empirischen Konstruktion, welche die Kurzform eines in der Medical Outcome Study verwandten Messinstrumentes darstellt [Tarlov et al., 1989] und besticht insbesondere durch seine Kürze von 36 Items. Der SF-36 erfasst acht Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche ‚körperliche Gesundheit‘ und ‚psychische Gesundheit‘ einordnen lassen. Diese beiden Hauptdimensionen sind als Summenscores auswertbar (Körperlicher Summenscore, Psychischer Summenscore). Jedem dieser beiden Bereiche werden vier Skalen der subjektiven Gesundheit zugeordnet. Der ‚Körperliche Summenscore‘ setzt sich zusammen aus Körperlicher Funktionsfähigkeit, Körperlicher Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; der ‚Psychische Summenscore‘ aus Vitalität, Sozialer Funktionsfähigkeit, Emotionaler Rollenfunktion und Psychischem Wohlbefinden. Die Auswertung erfolgt über die Addition der Punktwerte aus den 36 Itemantworten; die so erhaltenen Werte werden anschließend umkodiert in Werte zwischen 0 – 100. Es ist eine im Manual erhältliche computerisierte Script-Auswertung möglich. Die interne Konsistenz der Subskalen wird mit Cronbach's α zwischen $\alpha = .57$ und $\alpha = .94$ angegeben. Es existieren Referenzwerte der deutschen Normstichprobe und klinischer Patientengruppen (z. B. Krebs, Diabetes, chronische Erkrankungen). Bei drei dieser Populationen konnte die Sensitivität des Instruments im Sinne der zeitlichen Veränderung im Rahmen von Therapien untersucht werden. Hier zeigte sich, dass Effekte auf die Lebensqualität in verschiedenen Subskalen nachweisbar waren. Eine Studie ergab beispielsweise bei 104 Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) unter Prostaglandin-Therapie eine statistisch signifikant verbesserte Lebensqualität in den SF-36-Dimensionen [Morfeld & Bullinger, 2008].

Die zunehmende Spezifizierung von Fragestellungen in psychoonkologischen und onkologischen (Therapie-) Studien hat dazu geführt, dass neben der globalen Erhebung, eine krankheitsspezifische oder auch diagnose- oder behandlungsspezifische Messung notwendig wurde. Oftmals werden beide

methodischen Ansätze miteinander kombiniert, um die Bandbreite von Patientenbelastungen auch interpretieren zu können. Der Fokus krankheitsspezifischer Instrumente liegt auf Items mit besonderer Relevanz für die jeweilige Erkrankung (z. B. Krebs, chronisch Kranke, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen). Demnach sind diese Instrumente dann auch nur geeignet für Patienten mit den entsprechenden Krankheitsgruppen. Die erhöhte Spezifikation der Lebensqualitätsmessung bei den diagnose- oder behandlungsspezifischen Instrumenten auf einzelne Entitäten (z. B. Multiples Myelom) oder Behandlungsgruppen (Hochdosis-Chemotherapie) unterstreicht die methodische und klinische Bedeutung der Itemauswahl mit Auswirkungen auf die entsprechend gewünschte Beantwortung der Fragestellung.

EORTC QLQ-C30 [European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Core Instrument]

Der *EORTC-QLQ-C-30* [Aaronson et al., 1993; Sprangers et al., 1993] ist ein mehrdimensionaler Selbstbeurteilungsfragebogen, der international vergleichbar (kulturell übergreifend) bei Tumorpatienten eingesetzt werden kann. Das spezifische Unterscheidungsmerkmal zu anderen Instrumenten ist die Existenz eines Kernfragebogens (Core-Questionnaire) und zusätzlicher einzelner diagnose- bzw. behandlungsspezifischer Module (z. B. Multiples Myelom oder Hochdosis-Chemotherapie). Bei diesem Konzept des Fragebogens wird von einem "integrated modular approach" gesprochen. Der Fragebogen besteht aus fünf Funktionskalen: Körperliche Funktion (fünf Items), Rollenfunktion (zwei Items), Kognitive Funktion (zwei Items), Emotionale Funktion (vier Items) und Soziale Funktion (zwei Items). Hinzu kommen 1) eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus beziehungsweise zur Lebenszufriedenheit, 2) die Symptomskalen Fatigue (drei Items), Übelkeit und Erbrechen (zwei Items) sowie Schmerz (zwei Items) und 3) sechs Einzelitems (z. B. gastrointestinale Symptome, Müdigkeit / Abgeschlagenheit). Die Itemantworten werden auf einen Wertebereich zwischen 0 und 100 transformiert, das heißt höhere Werte entsprechen einem höheren Funktionsniveau, höhere Symptomcores entsprechen einer größeren Symptomausprägung. Die interne Konsistenz (Cronbach's α) der Skalen des *EORTC-QLQ-C-30* lag zwischen .52 (Arbeitsfähigkeit) und .89 (Globaleinschätzungen), für die Mehrheit der Skalen jedoch über .80. Es wird dem Instrument eine gute Konstruktvalidität, diskriminante Validität (Patienten vs. Nicht-Patienten) und Änderungssensitivität in mehreren Studien bescheinigt [Osoba et al., 1994; King, 1996]. Es liegen Referenzdaten für spezifische Patientengruppen und Vergleichswerte aus repräsentativen Stichproben vor.

1.3.6 Anwendung des Konstruktes Lebensqualität in der Hämatologie und Onkologie

Die Erhebung (gesundheitsbezogener) Lebensqualität ist, neben Überlebenszeit und Toxizität, zu einem der wichtigen Parameter innerhalb klinischer Studien der Hämatologie und Onkologie geworden. Dabei stellen die hämatologisch-onkologischen Studien im Erwachsenenbereich im Vergleich zur Gesamtanzahl klinischer Studien mit der Zielvariable Lebensqualität einen nur geringen Anteil dar. Eine aktuelle PubMed-Recherche (www.pubmed.gov, Recherche vom 25.04.2014) ergibt 26667 Publikationen mit den Suchbegriffen „quality of life AND cancer“ zu klinischen Studien mit erwachsenen Patienten in den letzten 10 Jahren. Demgegenüber existieren lediglich 775 Publikationen mit den Suchbegriffen „quality of life AND cancer AND h(a)ematology“ zu klinischen Studien mit erwachsenen Patienten in den letzten 10 Jahren. Beispielhaft sollen einige Untersuchungen im Folgenden kurz dargestellt und diskutiert werden.

Lebensqualitätsbeurteilung von Krebspatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Efficace et al. [2011] publizierten erstmals Daten zur Lebensqualität von Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie (CML), um zu untersuchen, ob sich ein statistisch signifikanter Unterschied zur Lebensqualität der Normalbevölkerung aufzeigen lässt. Es wurden 448 CML Patienten (mittleres Alter = 57 Jahre) mittels SF-36 befragt mit einer durchschnittlichen onkologischen Behandlungsdauer (Behandlung mit Imatinib) von 5 Jahren (Range 3-9 Jahre). Die größten Unterschiede konnten für junge Patientengruppen (18-39 und 40-59 Jahre) nachgewiesen werden. Erstaunlich war, dass insbesondere die jüngsten Patienten (junge Erwachsene < 40. Lebensjahr) ganz ausgeprägte HRQoL-Minderungen zu bewältigen hatten. Ältere Patienten hingegen (> 60. Lebensjahr) wiesen Lebensqualitätsbeurteilungen vergleichbar zur Normalbevölkerung auf. Die Studienresultate werden hauptsächlich für behandelnde Ärzte und Patienten in der Phase der Behandlungsplanung und -aufklärung entscheidend sein. Anhand solcher empirischer Daten wird der aktuelle Bedarf an Studien zum Coping von chronischen Krankheitsverläufen bei jungen Krebspatienten unterstrichen [Clinton-Mc Harg et al., 2010; Koehler & Fischer, 2011].

Lebensqualitätsbeurteilung zwischen Patienten mit verschiedenen Behandlungsregimen

Messerer et al. [2008] untersuchten, wie die Lebensqualität bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie im Vergleich der Behandlungskonzepte Hochdosis-

Chemotherapie mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloSZT) vs. konventioneller Chemotherapie (konvCT) beeinflusst wird. Die Deutsche AML-Studiengruppe befragte 419 Patienten (mittleres Alter 42 Jahre) mit einem rezidivfreien Überleben von mindestens 5 Jahren nach Erstbehandlung (mittlere Zeitdauer nach Behandlung = 8 Jahre) mittels dem EORTC Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie nach Problemen und positiven Veränderungen aufgrund der Leukämie mit den Fragen "What has affected you because of leukemia very much or moderately?" und "Have there been any positive changes in your life since leukemia?". Der Funktionsstatus (WHO-ECOG Aktivitätsindex) entsprach für 45 % (alloSZT) vs. 60 % (konvCT) der Patienten einer normalen Aktivität. Alle EORTC QLQ-C30 Dimensionen, außer der körperlichen Funktionsfähigkeit und Schmerzen, waren im Vergleich bei den Patienten unter allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation schlechter vorzufinden. Die Probleme in den Freizeitaktivitäten, dem sozialen Leben, bei finanziellen Aspekten, die Beeinträchtigungen des Sexuallebens und Ausprägungen von Nebenwirkungen waren ebenso statistisch signifikant häufiger bei diesen Patienten. Ein multivariates logistisches Regressionsmodell berechnete das Alter > 45 Jahre und das Behandlungskonzept der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation als statistisch signifikante Risikofaktoren für diese Vielzahl von Beeinträchtigungen. Es konnte damit erstmals der enorme Langzeiteffekt einer Hochdosis-Chemotherapie mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf die Lebensqualität der AML-Patienten nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist u. a. relevant für klinisch schwierige Situationen der Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient im Falle von gegebenen Behandlungsalternativen.

Fragliche Anwendung von Lebensqualitätsbeurteilung

Die italienische Studiengruppe GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) publizierte Daten zur Untersuchung von 30 älteren Patienten (mittleres Alter = 69 Jahre, Range 61-83 Jahre) mit Philadelphia Chromosom positiver akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Eine Philadelphia Chromosom positive ALL tritt auf bei 25 % bis 30 % der erwachsenen ALL-Patienten und ist verbunden mit einer sehr schlechten Prognose; bei über 60jährigen Patienten liegt die mediane Überlebenszeit bei weniger als einem Jahr. Die Patienten wurden mit Imatinib (800mg / d) ohne weitere Chemotherapie behandelt. Die Studie wurde hinsichtlich Ansprechrates, Überlebenszeit, Toxizität und Lebensqualität evaluiert. 29 Patienten konnten ausgewertet werden, von denen alle eine hämatologisch komplette Remission erreichten [Vignetti et al., 2007]. Es wurde berichtet, dass keine ausgeprägten

Nebenwirkungen beobachtet werden konnten, die Behandlung sei bei *guter Lebensqualität* der Patienten abgeschlossen worden. Die mediane Überlebenszeit seit Diagnosestellung betrug 20 Monate.

Zweifelsohne drückt diese Studie das Bemühen aus, eine zufriedenstellende onkologische Behandlung für die betroffenen Patienten zu erreichen. Kritisch zu diskutieren ist allerdings, dass einerseits die Lebensqualitätsmessung in dieser Untersuchung *fehlte* und andererseits, dass aus der geringen Rate von Nebenwirkungen (NCI-CTC-Grad 3/4) auf die gute Lebensqualität der Patienten geschlossen wurde. Auf diese Weise entstehen unglückliche Fehlinterpretationen, wenn Lebensqualitätsuntersuchungen durchgeführt werden unter Ausschluss von Lebensqualitätsbeurteilungen.

Lebensqualitätsbeurteilung als Indikator zur Evaluation der Tumorthherapie

Anders verfahren wurde in der Studie von Wong et al. [2003]. Es wurden 29 Patienten (mittleres Alter = 59 Jahre, Range 55-69 Jahre) mit fortgeschrittener akuter myeloischer Leukämie ($n = 13$), myelodysplastischen Syndrom ($n = 7$) und chronisch myeloischer Leukämie ($n = 9$) unter der Behandlung mit Hochdosis-Chemotherapie und allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (mit nicht verwandten Spendern) bezüglich der Ansprechrate, Überlebenszeit nach Transplantation, Toxizität, Lebensqualität und Graft-versus-Host-Reaktionen untersucht. Die Lebensqualität wurde nach der onkologischen Behandlung mittels des Fragebogenverfahrens Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant Scale (FACT-BMT) erhoben. Der FACT-BMT ist ein 46-Item-Instrument mit Fragen zu körperlichen, funktionellen, sozial-familiären und emotionalen Beeinträchtigungen. Es beinhaltet zudem eine Subskala zur Behandlungssituation Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation mit 12 Items, die spezifische Probleme dieser Behandlungsart abfragen. Höhere Werte entsprechen einer besseren Ausprägung der Lebensqualität. Die Ergebnisse zeigen eine Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben von entsprechend 44 % und 37 %. Akute Graft-versus-Host-Reaktionen zwischen Grad 2- und Grad 4-Ausprägung traten bei 41 % der Patienten auf; chronische Graft-versus-Host-Reaktionen entwickelten sich bei 63 % der Patienten, die länger als die ersten 100 Tage überlebten. Von den insgesamt 11 Überlebenden konnten 9 Patienten zur Lebensqualität befragt werden. Diese konnten nach der Behandlung eine gute Lebensqualität angeben. In allen Dimensionen des FACT-BMT konnten hohe Punktwerte beantwortet werden. Interessanterweise waren die Ergebnisse dieser Studie vergleichbar mit den

Resultaten von Untersuchungen an jüngeren Patienten mit einem ähnlichem Krankheitsstatus.

Lebensqualitätsbeurteilung im Verlauf einer Tumorthherapie

Prospektive Verlaufsuntersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei hämatologisch-onkologischen Patienten während der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT) sind immer noch unzureichend belegt. Insbesondere fehlen Erhebungen zu behandlungsrelevanten Zeitpunkten aus Perspektive von Onkologen und Patienten. Die meisten Untersuchungen orientieren die Messzeitpunkte der Erhebung allein am onkologischen Behandlungsprotokoll aus, d.h. beispielsweise wird ein Messzeitpunkt auf den Tag 10 nach autologer PBSCT festgelegt. Dieses Studiendesign zeugt jedoch von einem geringen Bezug zum individuellen Erleben aus Patientenperspektive. Für die Beurteilung der Lebensqualität ist weniger der Tag 10 laut Behandlungsprotokoll entscheidend, sondern vielmehr z. B. der Tag der Entlassung. In einem eigenen wissenschaftlichen Kongressbeitrag [Koehler et al., 2011c] wurden 63 Patienten mit hämatologischen Malignomen zu den Zeitpunkten T₁) Stammzellmobilisierung und anschließende Stammzellseparation, T₂) Gabe der Hochdosis-Chemotherapie und T₃) Entlassung nach erster Behandlung mit autologer PBSCT zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36 befragt. Die Psychoonkologische Basisdokumentation wurde ergänzend zu T₁ eingesetzt. Als Referenzsysteme wurden der Vergleich zu T₁ (Baseline) und zu Daten der deutschen Normstichprobe des SF-36 genutzt.

Es zeigte sich in den Ergebnissen für die Verlaufsuntersuchung die statistisch signifikante Abnahme ($p < .05$) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzgl. körperlicher Gesundheit, körperlicher Funktionsfähigkeit, körperlicher Rollenfunktion und Schmerzen. Demgegenüber blieben psychische Gesundheit, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion im Behandlungsverlauf unverändert. Der Vergleich zur deutschen Normstichprobe konnte aufzeigen, dass insbesondere während der akuten Behandlungsphase (T₂-T₃) eine statistisch signifikante Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten ist; jedoch zu *keinem Zeitpunkt* der onkologischen Behandlung eine vergleichsweise Minderung des psychischen Wohlbefindens.

Die Ergebnisse wurden unter Berücksichtigung von möglichen Determinanten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität diskutiert: Lebensqualität unterliegt fast ausschließlich der subjektiven Beurteilung von Patienten. Zahlreiche Untersuchungen zu möglichen Prädiktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nachweisen, dass sie sehr viel mehr von innerpsychischen Variablen (z. B. emotionale

Labilität, Depressivität) als von objektiven Personen- oder Krankheitsparametern (z. B. Alter, Geschlecht, Gesundheit) abhängen kann [Diener et al., 1999; Herschbach, 2002]. Die Varianzaufklärung des Patienten-Alters an der körperlichen Gesundheit lag für diese Studie bei lediglich .1 %. Im Fazit konnte festgehalten werden, dass es der subjektiven Beurteilung der Behandlungssituation durch den einzelnen Patienten Aufmerksamkeit zu schenken gilt. Im Rahmen der onkologischen Arzt-Patient-Kommunikation sind Sensibilität und Bewusstsein für wechselnde Beeinträchtigungen und Bedürfnisse der Patienten erwünscht. Behandelnde Onkologen sind demnach gut beraten, wenn sie die Patientenantworten auf die ärztliche Frage „Wie geht's Ihnen heute?“ sorgfältig hinterfragen (häufige Patientenantwort: „Mir geht's gut.“). Eine gleichermaßen individuell ausgerichtete psychoonkologische Betreuung der Patienten wird für den gesamten Behandlungsverlauf der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen.

Zur Frage des Zusammenhangs von Lebensqualitätsbeurteilung und somatischen Beschwerden

Eine zweite eigene Vorarbeit war ein Kongressbeitrag [Koehler et al., 2007b] zur Frage des Zusammenhangs von gesundheitsbezogener Lebensqualität (psychisch vs. körperlich) und chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen bei Patienten mit autologer hämatopoetischer Transplantation nach Hochdosis-Chemotherapie (HDC) untersucht. Vor dem Hintergrund des Wissens um die subjektive Konnotation bei der Beurteilung der körperlichen und psychischen HRQoL stellte sich mir die Frage, wie sich dies in Bezug zu objektiven behandlungsbedingten somatischen Beschwerden niederschlagen würde. Es wurden 23 Patienten (Alter $M = 50$) mit hämatologisch-onkologischen Diagnosen (Multiples Myelom 52.2 %, indolentes NHL 21.7 %, aggressives NHL 13 %, Morbus Hodgkin 8.7 %, chronisch lymphatische Leukämie 4.4 %) zu drei Behandlungszeitpunkten befragt (siehe oben Koehler et al., 2011c). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels SF-36 erhoben und in Form der beiden Summenscores zur körperlichen und psychischen Lebensqualität ausgewertet. Die somatischen Beschwerden wurden durch die klinische Dokumentation der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen während des stationären Aufenthaltes erhoben. Es zeigte sich in den Ergebnissen, dass sowohl die Bewertung der körperlichen als auch psychischen Lebensqualität für den gesamten Behandlungsverlauf (statistisch signifikant) negativ korrelierte zu den objektiven behandlungsbedingten somatischen Beschwerden. Das heißt, eine hohe Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen ging mit einer gering ausgeprägten

sowohl körperlichen als auch psychischen Lebensqualitätsbewertung einher. Als Fazit konnte formuliert werden, dass sich bei dieser Fragestellung die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne das Zufriedenheitsparadox der Lebensqualitätsforschung vollzieht.

Ganz andere Ergebnisse zeigten sich hingegen in einer eigenen Vorarbeit als Tagungsbeitrag mit gleicher Fragestellung an erwachsenen Patienten mit *neudiagnostizierter* hämatologisch-onkologischer Erkrankung (akute Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom) während der zytostatischen Chemotherapie [Koehler et al., 2006b, c]. Es ließen sich unterschiedlich gerichtete bivariate Korrelationen (negativ vs. positiv) zwischen den chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen (CHINE) und den beiden Summenscores (körperlich, psychisch) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachweisen. Die CHINE korrelierten *negativ* zur körperlichen HRQoL, jedoch *positiv* zur psychischen HRQoL. Das heißt, häufiges Auftreten von CHINE stand in Verbindung mit einer niedrigen körperlichen Lebensqualität, aber einer hohen Ausprägung der psychischen Lebensqualität bei Patienten während des ersten Abschnittes einer zytostatischen Chemotherapie. Dieses Untersuchungsergebnis konnte im Sinne des Zufriedenheitsparadoxons nach Herschbach [2002] diskutiert werden.

In der Quintessenz dieser eigenen Vorarbeiten kann also ganz grundsätzlich festgehalten werden, dass insbesondere durch die Wahl der Fragestellung oder des onkologischen Behandlungskonzeptes durchaus verschiedene Ergebnisse der Lebensqualitätsmessungen anhand von Patientenkollektiven mit übereinstimmenden onkologischen Entitäten möglich sind.

Zur Frage der Einhergehens von Krankheitsstatus und Lebensqualitätsbeurteilung

Pettengell et al. [2008] befassten sich mit der Fragestellung, ob es eine Beziehung gibt zwischen dem Krankheitsstatus (z. B. Erstdiagnose, Rezidiv etc.) und dem subjektiv beurteilten Gesundheitszustand bei Patienten mit einem folliculären Lymphom. Es wurden 222 Patienten (mittleres Alter = 60 Jahre, Range 36-85 Jahre) in fünf mögliche Krankheitsstadien eingestuft ('aktive Erkrankung - neu diagnostiziert', 'aktive Erkrankung - Rezidiv', 'partielle Remission', 'komplette Remission' und 'krankheitsfrei') und die Beziehung zwischen Krankheitsstatus und subjektivem Gesundheitszustand als auch zwischen Krankheitsstatus und Chemotherapie ja/nein untersucht mittels den Fragebogenverfahren Function Assessment of Chronic Illness Therapy-general (FACT-G) und einer zusätzlichen 15-Item Lymphom-spezifischen Subskala (LYM). Der FACT-G besteht aus drei 7-Itemskalen, körperlicher Funktionsfähigkeit (PWB) (bewertet 0–28), soziale Funktionsfähigkeit (SWB) (bewertet 0–28) und funktionelle

Funktionsfähigkeit (FWB) (bewertet 0–28), und einer 6-Item Subskala zur emotionalen Funktionsfähigkeit (EWB) (bewertet 0–21). Der Gesamtpunktwert des Verfahrens Function Assessment of Chronic Illness Therapy–Lymphoma (FACT-LYM) wird berechnet durch Addition der Punktwerte aus dem FACT-G und der Lymphom-spezifischen Subskala LYM (der mögliche Gesamtscore liegt bei 168, welches die höchstmögliche Lebensqualität ausdrückt). Des Weiteren wurden die Beeinträchtigungen der Arbeitsproduktivität und -aktivität mittels der Verfahren Work Productivity and Activity Impairment Scale (WPAI) und die depressive Symptomatik und Angstsymptomatik mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gemessen.

In den Ergebnissen zur Lebensqualität zeigte sich schließlich, dass die Patienten der Kategorie 'aktive Erkrankung - Rezidiv' die niedrigste Ausprägung von körperlicher, sozialer, funktioneller und emotionaler Funktionsfähigkeit aufwiesen. Mittels Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass sich die Kategorie 'aktive Erkrankung - Rezidiv' als statistisch signifikanter Prädiktor für jede der in dieser Studie durch Patienten beurteilten Variablen darstellt. Weiterhin zeigte sich die Patientengruppe 'aktive Erkrankung - Rezidiv' auch als statistisch signifikanter Prädiktor für eine ausgeprägte Angstsymptomatik der Patienten. Mit diesen Resultaten konnte aufgezeigt werden, dass sich zum einen die patientenbeurteilte Lebensqualität unterscheidet je nach Krankheitsstatus und zum zweiten, dass insbesondere Rezidiv-Patienten (follikuläres Lymphom) die niedrigste Lebensqualität aufwiesen im Vergleich zu neu diagnostizierten Patienten, Patienten mit partieller / kompletter Remission oder krankheitsfreien Patienten. Als Konsequenz wurde von den Autoren geschlussfolgert, dass bei der Behandlungsplanung eben auch wegen der Lebensqualität und mentalen Stabilität der Patienten darauf geachtet werden sollte, dass die Patienten eine lange Zeitdauer rezidivfrei bleiben.

Zur Frage des Zusammenhangs von Lebensqualitätsbeurteilung und Prognose

Einige Studien haben die *Korrelation von Lebensqualität und Prognose* bei Krebspatienten untersucht [siehe Montazeri 2009; Quinten et al., 2009; Legrand & Efficace, 2009]. Strasser-Weippl und Ludwig [2008] führten mit dieser Fragestellung eine Untersuchung an 92 neu diagnostizierten und unbehandelten Patienten (mittleres Alter = 66, Range 43-84 Jahre) mit der Diagnose Multiples Myelom zu Beginn der konventionellen onkologischen Behandlung durch. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde mittels EORTC QLQ-C30 zu Beginn der Behandlung erhoben. Für die Analyse der Fragestellung wurden die Fragebogen-Skalen und bekannte prognostische Parameter (Laborwerte von Creatinin,

Calcium, LDH, Hb, b2-microglobulin, und Albumin) sowie die Ansprechrate auf die Behandlung genutzt. Die Daten konnten für den Behandlungsbeginn einen Zusammenhang zwischen den eher körperlichen Fragebogen-Skalen (Schmerzen, Fatigue, körperliche Funktionsfähigkeit, globale HRQoL) und dem Krankheitsstatus nachweisen. Die psychosozialen Dimensionen (Rollenfunktion, emotionale, soziale, kognitive Funktionsfähigkeit) zeigten diesen Zusammenhang nicht. Die multivariaten Analysen, die jede eine Fragebogen-Skala und bekannte prognostische Parameter beinhalteten, offenbarten hingegen einen markanten Unterschied bezüglich der prognostischen Relevanz zwischen den psychosozialen und anderen Fragebogen-Skalen. Alle *psychosozialen* Dimensionen der HRQoL konnten als *unabhängige prognostische Faktoren* nachgewiesen werden, währenddessen die körperliche HRQoL und globale HRQoL durch die krankheitsassoziierten prognostischen Variablen eliminiert wurden.

Das heißt, letztendlich wurden die psychosozialen Dimensionen der Lebensqualität und nicht die körperlichen Dimensionen als unabhängige prognostische Faktoren nachgewiesen. Es wurde aber auch mit dieser Untersuchung gezeigt, dass Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom zu Beginn der Behandlung eine gering ausgeprägte Funktionsfähigkeit und eine verstärkte Symptombelastung aufweisen. Schmerzen und Fatigue waren die beschwerlichsten Probleme zum Start der First-line-Therapie. Des Weiteren konnte geschlussfolgert werden, dass der Krankheitsstatus keine entscheidende Rolle spielt für das Ausmaß der psychischen Lebensqualität; es scheinen dafür andere Parameter relevant zu sein (z. B. Krankheitsbewältigung, soziale Unterstützung). Quinten et al. [2011] konnten in ihrer Studie an 2279 Krebspatienten aus 14 bereits abgeschlossenen EORTC Trials ebenfalls die prognostische Relevanz subjektiver Patienten-Beurteilungen belegen.

Zur Frage des Zusammenhangs zwischen Lebensqualitätsbeurteilung und Ausschüttung von Zytokinen

Eine neue Art von interdisziplinärer Studien-Fragestellung legten Panju et al. [2009] vor. Sie gingen davon aus, dass die Lebensqualität von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) beeinträchtigt wird aufgrund bestehender Fatigue. Zytokine, als Biomarker der Inflammation, moderieren womöglich beide genannten Outcome-Variablen. Das Forscherteam untersuchte die *Rolle von Zytokinen bei der Modulation von Lebensqualität und Fatigue* an einer Stichprobe mit 34 älteren AML-Patienten (mittleres Alter = 66 Jahre, Range 52-84 Jahre), die seit mindestens einem Jahr die Diagnose AML haben. Lebensqualität und Fatigue wurden zu zwei Zeitpunkten (vor Chemotherapie, nach Chemotherapie) mittels EORTC QLQ-C30

Fragebogen, FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy), dem FACT-Fatigue, einem globalen Fatigue-Item aus der Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), das sich niederschlägt in niedrig ausgeprägter Fatigue (1–3), moderater (4–6), oder schwerwiegender Fatigue (7–10) [Bruera et al., 1991]; und der Fatigue Subskala des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Blutentnahme wurde zeitgleich durchgeführt für die quantitative Messung eines 13-Zytokine-Panels. Die Messwiederholung wurde 4-6 Wochen später mit 28 Patienten durchgeführt. Bivariate Spearman-Korrelationen zwischen den psychometrischen Variablen und den Zytokine-Ausschüttungen wurde zum Zeitpunkt T_1 berechnet; als potentiell klinisch relevante Korrelation wurde ein $r \geq .30$ definiert.

In den Ergebnissen zeigten sich zu T_1 eine potentiell klinisch relevante Korrelation zwischen der globalen QoL und Interferon (IFN)- γ ($r = -.376$, $p = .031$), Interleukin (IL)-2 ($r = -.340$, $p = .053$), IL-5 ($r = -.368$, $p = .035$), IL-8 ($r = -.312$, $p = .077$), und TNF- α ($r = -.326$, $p = .064$). Eine ähnliche Korrelation wurde zwischen IL-6 and Fatigue ($r = .332$, $p = .059$) berechnet. Zwischen den Zeitpunkten gab es keine potentiell klinisch relevanten Korrelationen zwischen QoL und irgendeinem Zytokin. Potentiell klinisch relevante Korrelationen mit Fatigue wurden zwischen IL-5 ($r = .344$, $p = .073$) und IL-10 ($r = .326$, $p = .091$) zwischen den Zeitpunkten gemessen.

Es zeigte sich demnach ein Zusammenhang zwischen onkologischen Laborparametern und psychoonkologischen (psychometrischen) Variablen. Diese vorläufigen Daten sollten an größeren Stichproben weiter untersucht werden. Die klinisch potentiellen Auswirkungen dieser neuen Art von Fragestellung und Untersuchungsdesign sind insofern wichtig, als dass damit auch potentielle Interventionen und Interventionsevaluationen bezüglich der Lebensqualität von AML-Patienten erreichbar werden könnten [Barsevick et al., 2010].

Abschließend wird im Folgenden u.a. eine Interventionsstudie der Deutschen CLL-Studiengruppe vorgestellt. Durch die jeweils separate Publikation zweier verschiedener Studien-Fragestellungen wird die methodische und klinische Schwierigkeit unterstrichen, die Frage nach einem *geeigneten Maß zur Beurteilung der körperlichen Belastungen onkologischer Patienten* zufriedenstellend zu beantworten.

Eichhorst et al. [2007] untersuchten prospektiv den Verlauf gesundheitsbezogener Lebensqualität bei 249 bis dato chemotherapeutisch unbehandelten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) während der Chemotherapie. Die Patienten wurden hinsichtlich Behandlungsprotokoll randomisiert zwischen Fludarabine (Fludarabine 25 mg / m² / Tag für 5 Tage intravenös -IV-, wiederholt aller 28 Tage) oder

FC (Fludarabine 30 mg / m²/Tag für 3 Tage IV plus Cyclophosphamide 250mg / m²/Tag für 3 Tage, wiederholt alle 28 Tage). Sechs Zyklen der Behandlung wurden geplant. Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 allen Patienten ausgehändigt bzw. zugesendet zu den Zeitpunkten Baseline (Behandlungsbeginn), 6, 12 und 24 Monate nach Behandlungsbeginn.

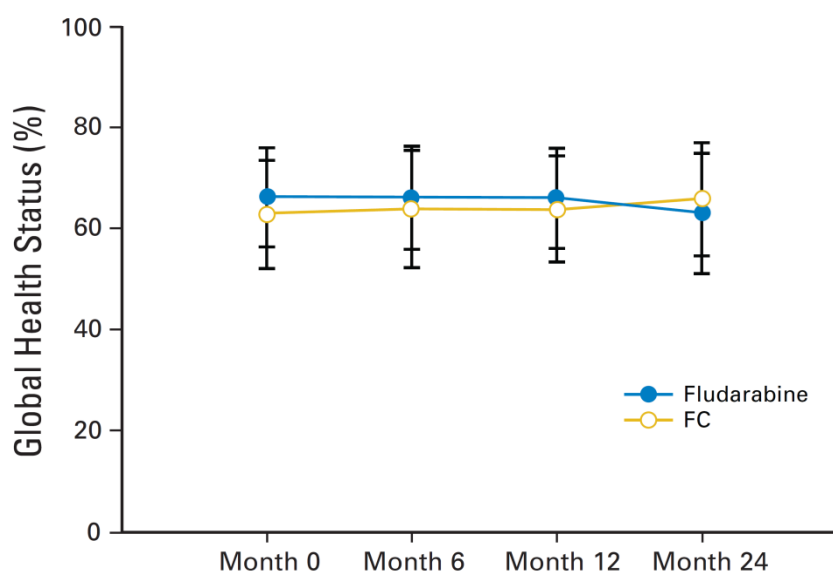


Abbildung 5: Globaler Gesundheitsstatus (Mittelwerte und Standardabweichung) der Patienten im Vergleich der Behandlungsarme
[Quelle: Eichhorst et al., 2007, S.1725]

Nach Berechnung einer multivariaten, linearen gemischten Modell-Analyse für longitudinale Daten, welche Geschlecht, Alter, Binet Stadium, ECOG Funktionsstatus, Hämoglobin-Wert, Anzahl der Behandlungszyklen, Therapie-Ansprechen und erhobene CTCAE-Grad 3 und 4 Toxizitäten als Kovariaten einschloss, zeigten sich *keine statistisch signifikanten Unterschiede*. Um mögliche Differenzen auszuschließen, die womöglich zufällig zustande gekommen waren, wurde zusätzlich eine Bonferroni Korrektur angewandt. Es wurden auch nach der Korrektur *keine statistisch signifikanten Unterschiede* gefunden werden (zum Beispiel, vgl. Abb. 5). Das heißt, es gab *keine* Unterschiede zwischen beiden Behandlungsprotokollarmen (Fludarabine vs. FC) in Bezug auf die beurteilten Aspekte der Lebensqualität.

Die klinischen Ergebnisse zur Toxizität der Interventionsarme wurden an anderer Stelle publiziert [Eichhorst et al., 2006]. Beim Vergleich dieser klinischen Studienergebnisse zur o. g. Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich relevante Aussagen bezüglich der *globalen Beurteilung der körperlichen Belastungen* von Patienten während der beschriebenen onkologischen Behandlung.

Tabelle 2: Patienten mit mindestens NCI-CTCAE Grad 3 / 4 AE, klassifiziert mittels NCI-CTCAE v1.0 [Eichhorst et al., 2006].

	Fludarabine	Fludarabine, Cyclophosphamid	<i>p</i>
Anzahl der Patienten	173	173	
NCI-CTCAE-Grade 3 und 4, in %			
Alle NCI-CTCAE Grade 3 und 4 AEs	54.0	72.6	.001
Myelotoxizität	39.3	64.2	.001
Leukozytopenie	26.0	55.5	< .001
Anämie	11.6	8.1	.28
Autoimmunhämolytische Anämie	3.8	2.2	.37
Thrombozytopenie	12.7	15.6	.44
Infektion	8.7	8.7	> .999
Gastrointestinale AEs (z.B. Erbrechen, Übelkeit, Mukositis)	1.7	5.8	.05

Abkürzungen: AE, adverse event; NCI-CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; *p*, p-Wert.

Die Daten zur Toxizität waren von 173 Patienten je Behandlungsarm auswertbar (vgl. Tab. 2). Die behandlungsbedingte Mortalität wurde für 5 Patienten (1.4 %) dokumentiert. Zwei Patienten starben an behandlungsbedingten Nebenwirkungen im FC-Behandlungsarm, 3 Patienten im Fludarabine-Behandlungsarm. Die Myelotoxizität (Schädigung des Knochenmarkes) war in beiden Armen die überwiegende Nebenwirkung: Sowohl leichte (CTCAE-Grad 1 und 2) als auch schwere (CTCAE-Grad 3 und 4) Grade der Myelotoxizität wurden statistisch signifikant häufiger im FC-Arm gemessen. Gleichmaßen statistisch signifikant mehr betroffen waren Patienten im FC-Arm mit behandlungsbedingter schwerer Leukozytopenie und Thrombozytopenie nach der NCI-CTCAE-Klassifikation. Die Rate an schweren Infektionen war gleich hoch in beiden Behandlungsarmen. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und Gastritis waren sehr viel häufiger anzutreffen im FC-Arm (gesamte tabellarische Darstellung siehe Eichhorst et al., 2006).

Sehr deutlich macht der Vergleich der beiden Studienergebnisse, dass es, je nach verwendeter Beurteilungsmethode bei onkologische Patienten (Lebensqualität vs. Toxizität), *auffallende Unterschiede* in der Auswertung der körperlichen Belastungen der Krebspatienten während ein und derselben onkologischen Behandlung geben kann. Konnten die Resultate zur Untersuchung der Lebensqualität *keine deutlichen Unterschiede* zwischen beiden Behandlungsarmen feststellen, so ist es hinsichtlich der

klinischen Toxizität sehr wohl möglich, *statistisch signifikante Differenzen* nachzuweisen.

Andere Therapie-Studien kommen zu ähnlich *scheinbar widersprüchlichen* Ergebnisdarstellungen:

Kluin-Nelemans et al. [2004] führten einen randomisierten Vergleich der Behandlung von Patienten (chronisch myeloische Leukämie) mittels niedrigdosierten vs. hochdosierten Interferon-Alpha durch. Hierbei ergaben sich bezüglich Lebensqualität *keine grundsätzlichen Unterschiede* zwischen beiden Behandlungsarmen (bei $p < .01$). Hingegen, der Vergleich anhand der Toxizitäten (schwerwiegend akute und verzögerte AEs) belegte eine *statistisch signifikant größere Belastung* für die Patienten der Hochdosis-Behandlung (Anzahl der Patienten mit chemotherapie-induzierten AEs: 76 / 44 % versus 45 / 29 %).

Pönisch et al. [2006] untersuchten im Rahmen einer Phase-III Studie bei Patienten mit neudiagnostizierten Multiplem Myelom die Behandlung mit Bendamustine / Prednisolone (BP) im Vergleich zur Behandlung mit Melphalan / Prednisolone (MP) hinsichtlich Zeit bis Therapieabbruch, Überlebenszeit, Remissionsrate, Toxizität und Lebensqualität. *Beide Therapiearme* wurden nach Aussage der Autoren bezüglich der Toxizität *gut toleriert*. Schwerwiegendes Erbrechen und Übelkeit zeigte sich bei lediglich 12 % der Patienten im BP-Arm. Im MP-Arm konnte es sogar bei keinem Patienten beobachtet werden. Bezüglich der hämatologischen Toxizität ergaben sich *keine statistisch signifikanten Unterschiede*: Grad 3 and 4 Anämie wurde bei 24 % der Patienten in beiden Armen beobachtet; in gleicher Weise wurden Grad 3 und 4 Leukozytopenie bei 40 vs. 31 % der Patienten und Thrombozytopenie bei 10 vs. 15 % der Patienten nach Behandlung mit Bendamustin vs. Melphalan erfasst. Die analysierten Parameter der Lebensqualitätsbeurteilung zeigten hingegen, dass die globale Lebensqualität und das emotionale Wohlbefinden bei den Patienten im BP-Arm statistisch *signifikant besser* waren als bei denen im MP-Arm. Des Weiteren berichteten vier Monate nach Behandlungsabschluss die Patienten des BP-Armes weniger häufig Schmerzepisoden als die Patienten des MP-Armes.

Diese Gegenüberstellung der Befunde zu Lebensqualität und Toxizität einer Krebstherapiestudie weist nochmals *deutlich* auf die erforderliche Verbesserung der etablierten Klassifikationssysteme hin. Auf den ersten Blick sind die beiden Gegenstandsbereiche der subjektiven und objektiven Beurteilungsmethoden

unvereinbar miteinander. Die Ergebnisse stehen scheinbar im Widerspruch zueinander. Dennoch sie zwei *verlässliche* Befunde über die körperlichen Belastungen der behandelten Krebspatienten dar. Nirgendwo besser als mittels solcher Vergleiche von klinischen Studien, wird der Bedarf weiterer Kriterien zur objektiven Beurteilung körperlicher Belastungen von onkologischen Patienten deutlich.

Daten zur objektiven Toxizität und zur subjektiven Lebensqualität sind *gleichermaßen relevante* Parameter bei der klinischen Entscheidungsbildung über die Durchführung einer Krebsbehandlung. Beide Parameter sind für den Prozess der Entscheidungsfindung notwendig. Jedoch gibt es bisher kein geeignetes objektives, numerisches Maß, welches beide Parameter zuverlässig berücksichtigt. Das Messen des Risikos und des Nutzens onkologischer Therapiekonzepte bedarf eines differenziert konzeptionellen Rahmens und dazugehöriger Methoden. Um diese Methoden zur Quantifizierung und Zusammenfassung von Risiken der onkologischen Behandlung zu optimieren, wurde der Somatische Belastungsscore (SBS-AE) im Rahmen der vorliegenden Arbeit als neue Methode entwickelt.

1.4 Theoretisches Fazit und Gegenstand der Untersuchung

Die genannten Studien verdeutlichen, dass es, realistisch gesehen, faktisch kaum durchführbar ist, alle potentiell relevanten Symptom-Informationen zu erfassen und im klinischen Behandlungssetting zu beurteilen. Doch wie viele Beurteilungskriterien sind ausreichend, um die notwendigen Daten für eine profilierte Entscheidungsfindung über den Nutzen eines onkologischen Behandlungskonzeptes zu erhalten? Diese Frage gilt es von daher bei der Diskussion um die „passende“ Verwendung etablierter Klassifikationssysteme (z. B. NCI-CTCAE) und Verfahren zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität onkologischer Patienten pragmatisch zu handhaben. Bis heute bleibt festzuhalten, dass mit dem Aufkommen der Lebensqualitätsforschung in der Onkologie und einem gegenwärtig gesteigerten Interesse in Bezug auf die Implementierung von Patient-Reported-Outcomes (PRO) in der onkologischen Forschung, der Aussagewert der alleinig CTCAE-basierten Belastungsmessung durch die *zusätzliche* Lebensqualitätsmessung ganz entscheidend *verbessert* wurde. Trotz der fehlenden breiten Akzeptanz für den Großteil klinischer onkologischer Studiendurchführungen wird dieser interdisziplinäre, methodische Ansatz mittlerweile im Rahmen diverser klinischer Studien angewandt [Cella et al., 2002; Varricchio & Sloan, 2002; Blanch et al., 2003; Butler et al., 2004; Morton et al., 2005; Heute et al., 2009; Engert et al., 2010; Greimel et al., 2011].

Eine Stärke des CTCAE-Systems des National Cancer Institute ist, dass es bei der Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit klinisch-onkologischer Studien seit 30 Jahren als internationaler Standard genutzt wird. Aufgrund dessen hat dieses System die Kontinuität und Übereinstimmung zwischen den einzelnen Therapie-Studien und untersuchten Entitäten effektiv erhöht. Des Weiteren wurden die NCI-CTCAE durch das National Cancer Institute entwickelt und unterstützend begleitet. Demgegenüber hat die Lebensqualitätsforschung kein derartig gegebenes Monitoring und es fehlt demzufolge die angesprochene Kontinuität und konzeptionelle Übereinstimmung über Studien und Entitäten hinweg. Bei der umfangreichen Anzahl von verfügbaren Lebensqualitätsinstrumenten ist es für den Wissenschaftler recht schwierig zu wissen, welches Instrument verwendet werden sollte, wie viele Instrumente miteinander möglicherweise kombiniert eingesetzt werden sollten und den optimalen Zeitpunkt für den Einsatz des Instrumentes festzulegen [Huschka et al., 2007]. Durch übergeordnete Institutionen wie die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oder die U. S. Food and Drug Administration (FDA) sind zwar Strukturen zur Vereinheitlichung der Lebensqualitätsforschung vorhanden, doch selbst dadurch wird zu keiner Zeit die gegebene internationale Allgemeingültigkeit des NCI-CTCAE-Systems erreicht [Huschka & Burger, 2006].

Demgegenüber sind allerdings die messmethodischen Gütekriterien der NCI-CTCAE überwiegend unzureichend. Reliabilität und Validität genügen kaum einem Standardanspruch bezüglich der Qualität von Testgütekriterien. Die während der Arzt-Patient-Interaktion (Visite, Aufnahme, Anamnese) erhobenen Toxizitäten können bspw. in mancher Hinsicht verfälscht werden durch eine Vielzahl von Variablen (unterschiedliche Erfahrung des Arztes beziehungsweise des Patienten mit derartigen Erhebungen, keine Schulung der Ärzte, keine standardisierte Befragung nach Manual, Dynamik der Arzt-Patient-Beziehung etc.). Die tatsächliche Aussagekraft CTCAE-basierter Daten kann auf diese Weise limitiert bleiben. Wenn also zum Beispiel eine Erhebung nicht ausdrücklich das Ausmaß von Distress für den Patienten *aufgrund der jeweiligen Toxizität* zu messen beabsichtigt, dann bleibt diese wertvolle Patienten-Information nach bisheriger Methode de facto nicht untersucht beziehungsweise ungeprüft [Huschka & Burger, 2006]. Eine Möglichkeit, in diesem Rahmen die Reliabilität zu erhöhen besteht darin, Medizinprofessionelle zu trainieren sowie spezifische Toxizitäten *rutinemäßig bei jedem Patienten* und zu *jeder* Befragung zu erheben.

Im Vergleich zum NCI-CTCAE-System geben globale Items beziehungsweise Summenscores zur Lebensqualität ein plastischeres Bild des Erlebens und Wohlbefindens von Patienten wider. Lebensqualitätserhebungen nehmen zudem die Information direkt aus der Patientenperspektive auf. Dadurch gelingt eine subjektive Messung der körperlichen und seelischen Belastungen eines Patienten. Bei diesem Ansatz ist es zwar erlaubt, die kritische Frage nach der Objektivität zu stellen (z. B. Ist Lebensqualität als subjektiver Parameter ein Entscheidungskriterium für die onkologische Behandlung?), jedoch wird letztendlich gerade diese Beurteilungsmethode mit einer vergleichsweise enorm hohen messmethodischen Qualität erhoben. Neben der Beurteilung des emotionalen und kognitiven Status (z. B. Niedergeschlagenheit, Konzentrationsfähigkeit) gibt es ein maßgebliches Interesse der Lebensqualitätsforschung am Ausmaß einzelner körperlicher Belastungen (z. B. Schmerzen, Übelkeit) beziehungsweise des Distress' oder der psychosozialen Auswirkung, welches ein unerwünschtes Ereignis auf den einzelnen Patienten hat. Doch gerade die letztere Fragestellung konnte bisher objektiv nicht beantwortet werden. Entweder wurde mittels Lebensqualitätsfragebogen die *subjektive* Ausprägung des somatischen Funktionsstatus erhoben oder mittels NCI-CTCAE eine *objektive* Aussage zum Ausmaß der behandlungsinduzierten Toxizität. Eine *objektive* Aussage zum Ausmaß der jeweiligen *behandlungsinduzierten Belastung* (z. B. aufgrund von Körpertemperatur) konnte hingegen bisher nicht getroffen werden. Bisher fehlte der Lebensqualitätsforschung ein objektives, numerisches Maß, welches für die individuelle Belastung bezüglich eines unerwünschten Ereignisses während einer Krebstherapie steht (vgl. Abb. 6). Von daher, um diesen im Laufe der Zeit verschiedenen angesammelten Argumenten zur Beurteilung der Toxizitäten und somatischen Belastung offensiv zu begegnen, wird mittlerweile empfohlen, statt der etwas simplen NCI-CTCAE-Erhebung, eher differenzierte und technisch detaillierte Instrumente zu berücksichtigen und in Studiendesigns einfließen zu lassen [z. B. Huschka & Burger, 2006; Trotti et al., 2007a; Trotti et al., 2007b; Minasian et al., 2007].

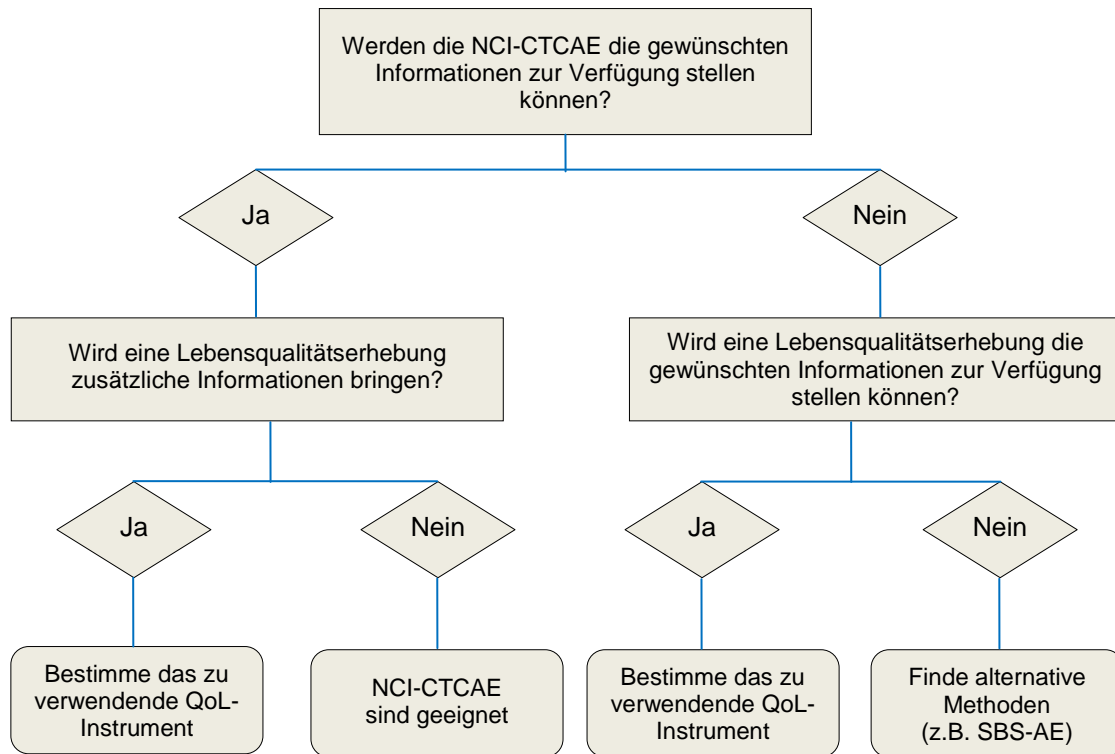


Abbildung 6: Flussdiagramm zur methodischen Entscheidungsfindung bei der Beurteilung von Toxizitäten, Lebensqualität oder anderen Formen körperlicher Belastung [modifiziert nach Huschka & Burger, 2006]

Zum *Grad der Übereinstimmung* zwischen beiden Methoden der Beurteilung der Belastungen onkologischer Patienten existieren unterschiedliche Ansichten. Es wird sowohl die Überschneidung zwischen Toxizitätsgraden und patientenbeurteilter Lebensqualität berichtet [Frost & Sloan, 2002; Marquié et al., 2003] als auch, dass die NCI-CTCAE das Ausmaß der Toxizitäten an sich unterbewerten beziehungsweise unvollständig wiedergeben [Macquart-Moulin et al., 1997; Huschka et al., 2007]. Sicher ist, dass das Wesen von Lebensqualität eher ein globales ist und dass Toxizitäten eine Komponente der Lebensqualität darstellen. Selbst wenn beide Beurteilungsmethoden eine gemeinsame Schnittmenge besitzen, was in der Schlussfolgerung die Frage nach der Notwendigkeit von zwei Maßen aufwerfen kann, so wird doch gegenwärtig meist empfohlen, *beide Maße* anzuwenden. Die Beurteilung der Lebensqualität offenbart dem Kliniker eher Informationen im *klinischen Sinne*, wohingegen die NCI-CTCAE das womöglich nicht leisten können [z. B. Huschka & Burger, 2006; Dubois et al., 2006; Muss et al., 2007].

Am Beispiel der Toxizität Diarrhoe kann sehr gut das Dilemma bei *alleiniger Verwendung* der NCI-CTCAE in der klinischen Onkologie abgebildet werden. Die NCI-

CTCAE sind der internationale, onkologische Standard bei der Beurteilung und Graduierung (auch Grading) von Nebenwirkungen. Doch obwohl mittels der vier Grade (mild – lebensgefährlich / Tod) eine Aussage zur Häufigkeit der Diarrhoe und dem Grad der Beeinträchtigung (mild - lebensgefährlich) getroffen werden kann, geben die NCI-CTCAE keine Aussage dazu, inwieweit die einzelnen Diarrhoe-Ereignisse das Wohlbefinden des Patienten beeinflussen. Eine Integration der verschiedenen Aspekte körperlicher Lebensqualität oder der Beurteilung der sogenannten „activities of daily living“ wird angeregt, doch bisher ohne die erforderliche Reliabilität und Validität [Edgerly & Fojo, 2008]. Das heißt, die NCI-CTCAE sind kaum imstande, eine Aussage zur *klinischen Relevanz einzelner AEs* zu treffen.

Es ist beispielsweise zum einen durchaus möglich, dass eine Diarrhoe Grad 1 mit einer Dauer von 20 Tagen den einzelnen Patienten sehr viel mehr belastet als die vier Tage dauernde Diarrhoe Grad 3. Zum anderen fällt bei der bisher üblichen Betrachtung zweier Patienten A und B kein Unterschied hinsichtlich der somatischen Belastung auf, wenn beide mit einer Diarrhoe Grad 3 dokumentiert werden. Scheinbar leiden beide Patienten gleich unter dieser Toxizität. Nach NCI-CTCAE-Klassifikation gibt es *keinen Unterschied* zwischen beiden Patienten in der Analyse der Diarrhoe. Nun erlebt aber Patient A diese Diarrhoe Grad 3 für vier Tage, hingegen der Patient B für zehn Tage. Hinsichtlich der Patientenperspektive der potentiellen Belastung aufgrund einer Nebenwirkung ist folglich die somatische Belastung des Patienten B durch die Diarrhoe weit ausgeprägter als die des Patienten A. Ungeachtet dessen bleibt die Dauer einzelner Nebenwirkungen bis in die Gegenwart jedoch unberücksichtigt bei der Beurteilung der somatischen Belastung onkologischer Patienten [Horiot, 2007].

Darüber hinaus wird die Aufmerksamkeit in der klinisch-onkologischen Praxis fast ausschließlich auf eine schwerwiegende Morbidität beschränkt (mindestens CTCAE-Grad 3). Dabei wird mittlerweile die Sichtweise vertreten, dass die Heilung des Patienten nicht mehr nur das alleinige Therapieziel ist, sondern dass gleichermaßen die Belange der Wiederherstellung und des Strebens nach Normalität als Zielgröße bemessen werden. Moderate oder auch geringfügige Probleme sind demzufolge von Interesse (CTCAE-Grade 1 / 2). Die ausgeprägte Häufigkeit eines niedrigen AE-Grades ergibt womöglich ebenfalls klinisch relevante Unterschiede zwischen zwei Behandlungsregimes. Diesen Aspekt gilt es zu beachten, weil auch daraus eine *Zunahme schwerwiegender Morbidität* kumulativ entstehen kann. Es sollten dahingehend alle behandlungsinduzierten Beeinträchtigungen in allen Graden erhoben und bewertet werden [Dische & Saunders, 2003].

Das heißt, obwohl zum Beispiel die NCI-CTCAE der sogenannte Goldstandard der klinischen Onkologie sind, stellen sie lediglich *einen Aspekt* körperlicher Belastungen

bzw. der globalen Lebensqualität von Krebspatienten dar. Es erscheint von daher empfehlenswert, dass die relevanten Informationen mittels mehrerer Methoden erfasst und zusammengeführt werden. Durch die Verwendung von Beurteilungsmethoden zur subjektiven Patientenbelastung in Ergänzung oder in einzelnen Fällen gar als Ersatz der NCI-CTCAE sollte es möglich sein, sehr viel detaillierter, spezifische Informationen zu erlangen, als es die NCI-CTCAE allein hätten jemals erreichen können.

Es bleibt festzuhalten, dass in der gegenwärtigen klinischen Onkologie leider nur begrenzt Symptom-Informationen um die *klinische Bedeutung* einzelner AE-Grade nach NCI-CTCAE erhoben und verwendet wird. Es ist möglich, eine Aussage über die Quantität oder den Schweregrad einzelner AE-Grade zu treffen. Jedoch ist es kaum möglich, die klinische somatische Belastung ausgewählter AEs objektiv zu benennen und zu beurteilen. Onkologische Ärzte können sehr zuverlässig die körperliche Belastetheit von Patienten aufgrund einzelner AEs hinsichtlich einer zu planenden Krebstherapie aus der objektiven Sicht der somatischen Medizin abschätzen. Diese Perspektive entspricht dem traditionellen Fokus der Medizin auf allgemeine biomedizinische Aspekte der Krebsbehandlung. Die Definition der körperlichen Belastetheit von Patienten aufgrund einzelner AEs, wie sie von den Patienten selbst verwendet wird, ist hingegen eine andere. Die behandelnden Onkologen sind kaum imstande, die globale, körperliche Belastetheit aufgrund einzelner AEs aus der subjektiven Patientenperspektive zu benennen [Koehler et al., 2010].

Das Messen des Risikos und des Nutzens onkologischer Therapiekonzepte bedarf eines differenziert konzeptionellen Rahmens und dazugehöriger Methoden. Die Überlebenszeit, als gängiges Kriterium für Therapieentscheidungen, hat eine inhärente Validität, ist eine einfache, binäre Variable (lebendig vs. tot) und drückt sich aus mittels eines gut beschriebenen Wertes auf einer begrenzten Skala (0-100 %). Das Risiko bzw. der potentielle Schaden eines onkologischen Behandlungskonzeptes ist relativ und hat keinen absoluten Nullpunkt, zu welchem ein bestimmter Messwert zugeordnet werden kann. Grundsätzlich sind folgende methodische Parameter bei dieser Nutzen-Risiko-Abwägung zu berücksichtigen [nach Trotti et al., 2007b]:

- Eine chemotherapie-induzierte Beeinträchtigung kann sich in vier verschiedenen Graden abbilden;
- Mehr als 1000 separate Formen von AEs sind bis heute in der Onkologie anerkannt;
- Ein Krebspatient erlebt nach Tumorthherapie eine kumulative Anzahl von AEs in Form von Symptomen, Beeinträchtigungen oder Episoden [Trotti et al., 2007b].

Aufgrund dieser Charakteristik ist davon auszugehen, dass ein effektives Zusammenfassen der vielfachen Facetten von Toxizität und ein Verstehen des wahren Ausmaßes der Belastung durch Toxizitäten sehr schwierig sind und eine immense Herausforderung bedeuten. Zudem ist dieses Anliegen komplexer als die Erhebung eines einzelnen vordefinierten Wirksamkeitsendpunktes.

Gegenstand der vorliegenden empirischen Forschungsarbeit ist die Entwicklung, theoretische Fundierung und Validierung eines Somatischen Belastungsscores (im Folgenden genannt und abgekürzt: SBS-AE) als neues, *objektives* Maß zur Beurteilung der körperlichen Belastungen von onkologischen Patienten aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen, um die bestehenden Methoden zur Quantifizierung und Zusammenfassung von Risiken der onkologischen Behandlung zu optimieren. Es werden dahingehend die bekannten Vorteile des CTCAE-System hinsichtlich 1) seiner Verwendung als internationales Gold-Standardinstrument und 2) seiner Fachtermini gebundenen Aussagemöglichkeiten zu Häufigkeit und Grad der Beeinträchtigung (mild - lebensgefährlich) genutzt. Darauf aufbauend wird es erstmals realisierbar, die klinisch relevante Frage nach der somatischen Belastung des Patienten bezüglich eines einzelnen AEs oder eines einzelnen AE-Grades *objektiv* und *quantitativ* zu beantworten. Es wird damit ein gewisser Kompromiss aus Toxizitätsdaten (objektiv) und globaler Lebensqualität (subjektiv) eingegangen, der sich in einem *einzigsten numerischen Wert* ausdrückt. Der Somatische Belastungsscore (SBS-AE) je AE (z. B. Temperatur) wird verstanden als eine sinnvolle Ergänzung zu den detaillierten Informationen der etablierten Klassifikationssysteme und nicht als ein methodisches Substitut. Auf der Grundlage der *objektiven Bewertung* von AEs durch Medizinprofessionelle (Ärzte, Fachkrankenschwestern) wird eine neue objektive Beurteilungsmethode entwickelt, die sich in dem Sinne als patientenorientiert begründet, weil sie durch eine patientenbezogene Belastungskomponente (die individuelle Behandlungszeit) determiniert wird.

2 Material und Methoden

2.1 Entwicklung und Validierung des Somatischen Belastungsscores

2.1.1 Entwicklung des Studienkonzeptes

Die jeweilige Perspektive der Behandelten und Behandelnden auf die körperlichen Belastungen onkologischer Therapiesituationen kann sowohl zueinander verschieden als auch sich ergänzend sein. Einerseits werden die Nebenwirkungen einer onkologischen Behandlung *objektiv* beurteilt durch Stationsteams mittels international anerkannter Klassifikationssysteme (z. B. NCI-CTCAE v3.0, Staff-Reported-Outcome). Andererseits nutzen klinische Onkologen *von Patienten* berichtete Einschätzungen (z. B. SF-36, Patient Reported Outcome, PRO) der Behandlungssituation wie die Lebensqualität, die Symptombelastung [„symptom burden“ nach Cleeland, 2007] oder Messungen und Unterschiede bezüglich des Symptomschweregrades.

Das AE-Daten-Konzept der klinischen Forschung mit Krebspatienten bildet die Gesamtheit der potentiell zu beurteilenden Symptom-Informationen und AE-Parameter einer klinischen Situation ab (vgl. Abb. 7) und wird in vier Domänen mit partiellen Überschneidungen unterteilt [modifiziert nach Bentzen et al., 2003; Trotti et al., 2007a; siehe auch Kapitel 1.3.3 Methodische Aspekte der Graduierung von Nebenwirkungen]:

- Analytische Grundeinheiten (Labor, Bildgebung oder andere technologiebasierte Untersuchungen mit dem Ziel der Identifikation und / oder Quantifizierung von Unregelmäßigkeiten, die wahrscheinlich nicht durch andere Maßnahmen entsprechend geschätzt werden könnten);
- Objektive Grundeinheiten werden erfasst und graduiert durch Kliniker mittels spezifisch medizinischer Begriffe und werden oftmals notiert bei der körperlichen Untersuchung oder sind Teil einer Ergebnisdarstellung oder von Syndrombeschreibungen;
- Von Klinikern graduierte Symptome werden zuerst von Patienten berichtet und später übersetzt durch Kliniker oder wissenschaftliche Mitarbeiter in medizinische Begriffe und Graduierungen;
- Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität und von Patienten berichtete Einschätzungen (PRO).

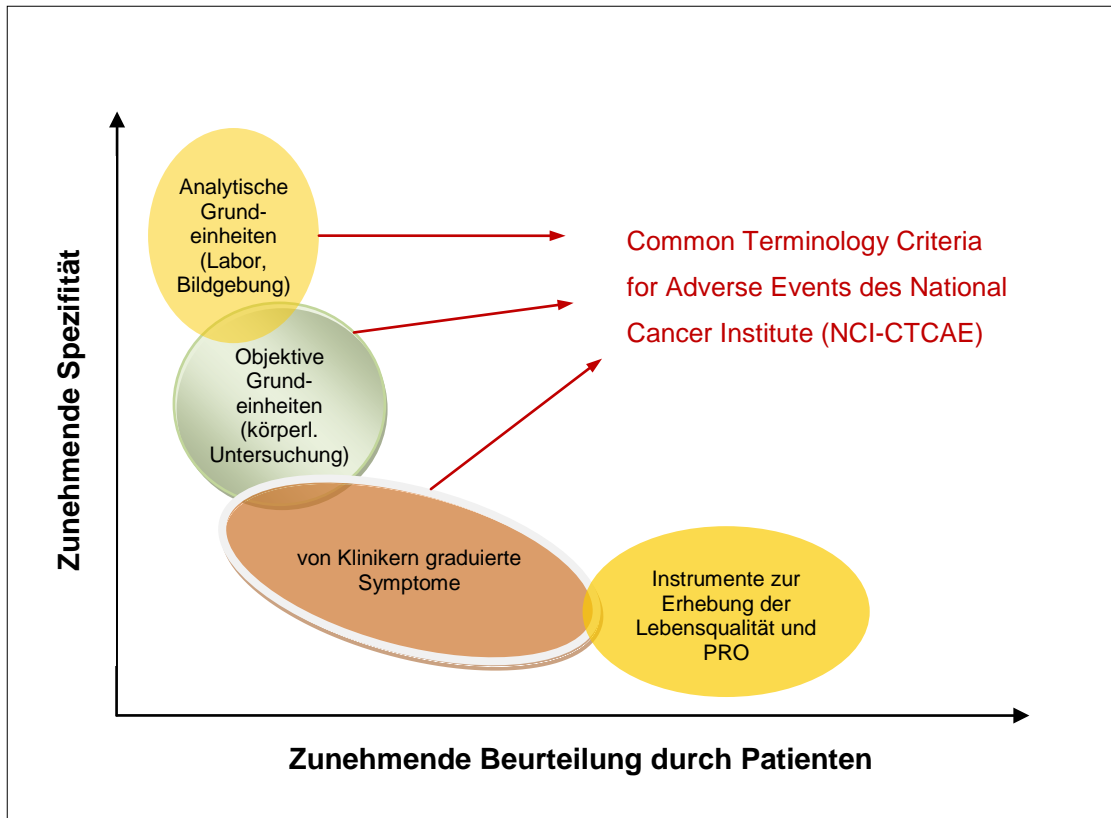


Abbildung 7: Darstellung des AE-Daten-Konzeptes der klinischen Forschung mit Krebspatienten [modifiziert nach Bentzen et al., 2003; Trotti et al., 2007a]

Dabei deckt die objektive AE-Datenbeurteilung (Staff-Reported-Outcome) mittels NCI-CTCAE-System drei der vier beschriebenen Domänen durch den Ausschluss der Lebensqualitäts- und PRO-Instrumente ab. Gleichmaßen sollte bedacht werden, dass die NCI-CTCAE-Klassifikationsmethode eine Aussage über einzelne Beeinträchtigungen und nicht über die allgemeine körperliche AE-Belastung der Krebspatienten treffen kann. Nach aktuellem Wissensstand existiert bis heute keine empirische Methode zur Zusammenfassung von AE-Daten in eine komprimierte numerische Angabe über die allgemeine körperliche AE-Belastung der behandelten Patienten. Es fehlt dem NCI-CTCAE-System, als onkologischem Goldstandard, die Beurteilungsmöglichkeit der klinischen Relevanz einzelner Symptom-Informationen für den Patienten. Frost et al. [2002] berichten, dass den beiden Rating-Perspektiven hinsichtlich der körperlichen Belastungen einer onkologischen Behandlungssituation (objektive versus subjektive Beurteilung) in den vergangenen Jahren zwar viel Aufmerksamkeit geschenkt wurde, jedoch sei auch mehrheitlich versäumt worden, die Evaluation der klinischen Relevanz beider Datenformate zu erforschen. Das heißt, im Rahmen onkologischer Therapiestudien kann gegenwärtig entweder die Frage nach der *objektiven Quantität* eines AE-Schweregrades *oder* nach der *subjektiven*,

körperlichen Lebensqualität der Patienten beantwortet werden. Wünschenswert wäre hingegen, die *objektive Beurteilung der körperlichen Belastung* aufgrund einzelner AEs oder AE-Grade.

Das bedeutet, bisher fehlt im allgemein anerkannten AE-Daten-Konzept nach Bentzen et al. [2003] tatsächlich eine fünfte Domäne, die objektiv etwas über die klinische Relevanz einer Nebenwirkung bzw. die globale somatische Belastung eines onkologischen Behandlungskonzeptes mitteilt. Aufgrund der Annahme, dass die Auswirkungen einzelner AEs beziehungsweise AE-Grade auf die Lebensqualität der Patienten einen Aspekt des AE-Daten-Konzeptes darstellen, ist die Erweiterung des etablierten AE-Daten-Konzeptes durch eine fünfte Domäne zu empfehlen:

- Somatische Belastung des Patienten aufgrund einzelner AE-Grade, AEs (z. B. Temperatur) oder onkologischer Behandlungsregimes (z. B. Hochdosis-Chemotherapie: BEAM versus TBI kombiniert mit Cyclophosphamid 120 mg / kg).

Die ausschlaggebende nominale Unterscheidung zwischen der dritten Domäne „von Klinikern graduierte Symptome“ (AEs) und der neu eingeführten Domäne „somatische Belastung aufgrund einzelner AEs“ zeigt sich aufgrund der neuen, objektiven Aussage über die körperliche Belastung des Patienten *bezüglich einzelner AEs oder AE-Grade*. Das heisst, die erforderliche Symptom-Information soll mittels der empirisch erfassten somatischen Belastung des Patienten beurteilt werden und nicht nur aufgrund der gezählten Häufigkeit von AEs oder deren Graduierung. Die Aufgabe der neuen Methode soll es sein, die klinische Relevanz eines AE-Symptoms in Form des körperlichen Belastungsgrades von Patienten bestimmen zu können. Ziel der Methoden-Entwicklung ist ein objektiver, patientenbezogener Belastungsparameter, der sich numerisch abbilden lässt.

Ausgangspunkt der Entwicklung der neuen quantitativen Beurteilungsmethode war ein methodischer Nachteil der etablierten Klassifikationssysteme: Das Nicht-Berücksichtigen der Dauer einzelner Nebenwirkungen [Horiot, 2007]. Empirische Grundlage des neuen konzeptionellen Rahmens wurde deshalb die empirisch gesicherte Tatsache, dass die Länge der stationären Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für die Lebensqualität der Patienten genutzt werden kann [Rogers et al., 2001; Whitehouse et al., 2002; Laky et al., 2010]. Dabei steht eine verminderte Lebensqualität für verlängerte stationäre Aufenthalte. Es konnte des Weiteren davon ausgegangen werden, dass vorgegebene Kostenpläne (z. B. Diagnosebezogene Fallgruppen) keine Determinante der tatsächlichen stationären Aufenthaltsdauer darstellen [Berg & Chattopadhyay, 2004]. Im Rahmen der

vorliegenden Forschungsarbeit konnten diese Befunde repliziert werden (siehe Kapitel 3.2.4 Stationäre Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für Lebensqualität).

Dahingehend lautete die *Kernidee zum Somatischen Belastungsscore*: Die zeitliche AE-Dauer kann als Determinante der AE-Belastung (körperliche HRQoL) angesehen werden [Koehler et al., 2007a]. Der Somatische Belastungsscore (SBS-AE) wurde als eine neue Klassifikation unter Berücksichtigung der Zeitdauer einzelner Nebenwirkungen entwickelt und in der Universitätsklinik Magdeburg seit 2006 angewendet. In einer eigenen Voruntersuchung (Kongressbeitrag DGHO 2007) konnte bereits gezeigt werden, dass die Klassifikation mittels Somatischen Belastungsscores eine Aussage zur somatischen Belastung von Patienten bezüglich ausgewählter Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Zeitdauer der ausgewählten Nebenwirkungen prinzipiell ermöglicht. Für das Verständnis galt es zu bedenken, dass diese neuartige Aussage *unabhängig* von der Zyklenanzahl einer Chemotherapie entsteht und auf diese Weise auch keine Aussage über die wirkliche *Anzahl* von unerwünschten Ereignissen (Nebenwirkungen) ermöglicht. Dahingehend entspricht dieser Ansatz nicht dem traditionellen Standard in der Onkologie, kann aber unter psychoonkologischen Gesichtspunkten effektiv neue Symptom-Informationen erbringen [Koehler et al., 2007a].

2.1.2 Berechnung des Somatischen Belastungsscores (SBS-AE)

Die Kalkulation des Somatischen Belastungsscore folgte dem beschriebenen Ziel, ein quantitatives Maß zur Beurteilung der körperlichen Belastung von onkologischen Patienten zu entwickeln, welches auf objektiven NCI-CTCAE-Daten basiert und gleichzeitig eine Aussage über die Ausprägung der Lebensqualität der Patienten treffen kann. Die primäre Zielgröße der Berechnung war die gewichtete, relative Dauer eines AE-Grades nach NCI-CTCAE v3.0 (Grad 1, 2, 3, 4). Die ausgewählten AEs Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis und Schmerzen wurden zwischen T₁-T₂ (Erhebungsintervall 1) und T₂-T₃ (Erhebungsintervall 2) für die Dauer des stationären Aufenthaltes täglich erhoben und durch das stationäre Behandlungsteam der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg beurteilt. Die Daten wurden in ein Format gebracht, das Vergleiche zwischen zukünftigen Studien ermöglicht und die weitere Analyse durch andere Kollegen erlaubt. Mögliche Tage der Aufenthalte der Patienten zu Hause („Heimurlaub“) wurden als „ohne AE“ eingestuft (Grad 0). Dieses Vorgehen entspricht exakt der AE-Evaluation im Rahmen

onkologischer Studienprotokolle nationaler und internationaler Studiengruppen (z. B. Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie e.V.).

Rechnerische Grundlage des SBS-AE wurde die Dauer (Anzahl der Tage) eines jeden CTCAE-Grades (1, 2, 3, 4) von jeder der fünf ausgewählten Nebenwirkungen. Um dies zu erreichen, wurde die max-time Methode, als internationale Standardmethode zur Erfassung von AE-Daten (siehe Kapitel 1.3.3 Methodische Aspekte der Graduierung von Nebenwirkungen), modifiziert. Als Erhebungszeitraum wurde jeder *einzelne Tag* der Behandlungsdauer definiert und nicht wie sonst üblich die gesamte stationäre Behandlungsdauer (z. B. 1 Tag vs. 126 Tage bei einem R-CHOP-21-Therapie-Protokoll). Die Umsetzung dieser Modifikation gegenüber der herkömmlichen Methode bedeutete eine *Erhöhung der Reliabilität* der Studie durch *tagesgenaues* Erfassen der AE-Schweregrad-Profile.

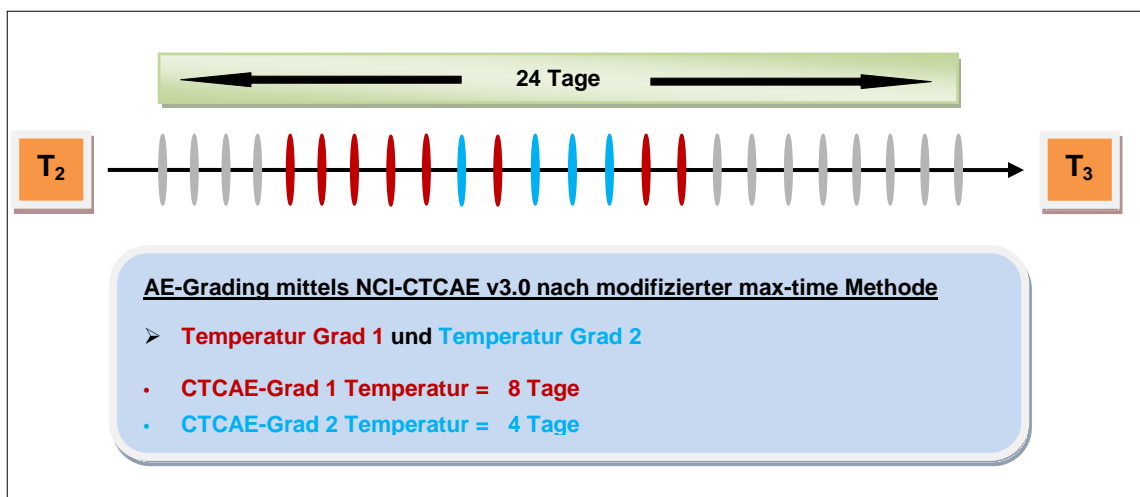


Abbildung 8: Schematische Darstellung der modifizierten max-time-Methode am Beispiel des Erhebungsintervalls 2 (T_2 - T_3)

Aufgrund dieser *täglichen Beurteilung* der AE-Daten bei *gleichzeitiger Beibehaltung* der international anerkannten, methodologischen Standards der NCI-CTCAE [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a, b] erreichte die modifizierte max-time Methode, gegenüber der herkömmlichen max-time Methode:

- Die Zusammenfassung der AE-Daten eines Erhebungsintervalls (T_2 - T_3) mittels eines AE-Profiles,
- Bei gleichzeitiger Optimierung der Präzision und Zuverlässigkeit der AE-Daten-Klassifikation.

Das heißt, der schlechteste (höchste) CTCAE-Grad einer jeden der ausgewählten Nebenwirkungen, der sich an einem Tag ereignete, wurde gezählt. Zum Beispiel, wenn

ein Patient den Grad 3 einer bestimmten AE-Kategorie (bspw. Temperatur) als den jeweils höchsten Grad dieses AEs an diesem Tag erlebte, repräsentierte dieser Grad 3 die jeweilige AE-Erfahrung dieses Patienten für diesen einen Tag, selbst wenn er an diesem Tag auch Grad 2- oder Grad 1-Temperatur erlebt hatte. Im Vergleich zur herkömmlichen max-time Methode, bei der mehrere Therapiezyklen einen einzigen Erhebungszeitraum (bspw. 6 x R-CHOP in 21tägigen Abstand = 126 Tage) bedeuten, wurde hierbei jeder einzelne Tag als ganzer Erhebungszeitraum betrachtet (vgl. Abb. 8).

Jedes AE-Profil eines jeden AE-Grades wurde *tagesgenau* in seiner Häufigkeit summiert (z. B. 10 Tage Grad 3-Temperatur). Die summierten AE-Grad-Profile wurden schließlich dividiert durch die gesamte Anzahl von Tagen des jeweiligen Intervalls.

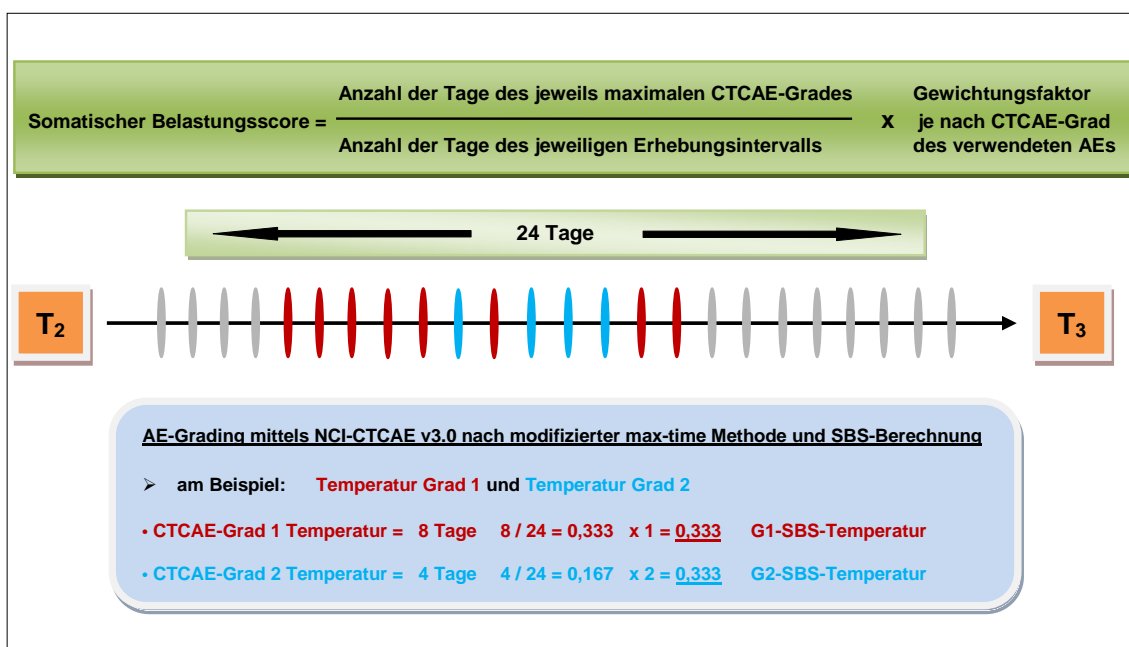


Abbildung 9: Berechnung des Somatischen Belastungsscores (SBS-AE) am Beispiel des Erhebungsintervalls 2 (T₂-T₃)

Diese vier errechneten Quotienten eines AEs wurden dann jeweils gewichtet mit dem Belastungs-Level des entsprechenden CTCAE-Grades (vgl. Abb. 9). Durch die Gewichtung wird die höhere somatische Belastung mit steigendem CTCAE-Ausprägungsgrad berücksichtigt. Das heißt, jeder berechnete Quotient aus den summierten AE-Grad-Profilen und der Gesamtanzahl von Tagen des jeweiligen Intervalls wurde multipliziert (gewichtet) mit dem Belastungs-Level des entsprechend maximalen CTCAE-Grades (z. B. Ausgangspunkt AE-Grad-Profil 3 = Gewichtungsfaktor 3). Da bisher keine vergleichbaren Studienkonzepte existieren, konnte der numerische Wert der Gewichte rechnerisch nicht abgeleitet

werden. Im Rahmen der methodischen Überlegungen habe ich mich bspw. gegen die β -Steigungskoeffizienten des Regressionsmodells als Gewichtungsfaktoren entschieden, aufgrund der Heterogenität der onkologischen Behandlungsregimes in der Studienstichprobe N . Eine standardisierte Zuordnung für alle Behandlungsregimes wäre nicht möglich gewesen.

Für eine optimierte Darstellung und Nutzung des Somatischen Belastungsscores im Klinikalltag und wissenschaftlichen Studien wurde der bis dato errechnete Wert noch mit 100 multipliziert. Dieser erhaltene numerische Wert wird *Grading-SBS (G-SBS)* genannt, da er je einem CTCAE-Grad (1, 2, 3, 4) einer ausgewählten Nebenwirkung zugeordnet werden kann (G1-SBS-Temperatur, G2-SBS-Temperatur, G3-SBS-Temperatur, G4-SBS-Temperatur). Der Grading-SBS gibt die relative somatische Belastung für den *CTCAE-Grad einer Nebenwirkung* während eines definierten Zeitraumes an.

In Fortsetzung dieser Kalkulation kann gleichermaßen ein gewichteter Summenwert der jeweiligen somatischen AE-Belastung über *alle vier Grade* berechnet werden. Die Summe der gewichteten Grading-SBS (1, 2, 3, 4) je Nebenwirkung ergibt den numerischen Wert des Overall-SBS-AE (z. B. O-SBS-Temperatur = .666). Dieser errechnete Wert wird *Overall-SBS-AE* genannt, da er der Summe der vier Grading-SBS entspricht, einschließlich Gewichtung der progredienten somatischen Belastung durch die jeweilige Nebenwirkung. Der O-SBS-AE gibt die relative somatische Belastung durch *eine Nebenwirkung* in einem definierten Zeitintervall an. In der vorliegenden Studie werden die einzelnen G-SBS-AE und O-SBS-AE jedes Patienten genutzt (keine gruppierten Summenwerte).

Aufgrund des gegebenen Verhältnisskalenniveaus des SBS-AE sind vielfältige Rechenoperationen und Relationen auf Grundlage der SBS-AE-Berechnung erlaubt. Eine Zusammenfassung zu den einzelnen Somatischen Belastungsscores befindet sich in Tabelle 3. Der O-SBS-T_{2-T3}, gibt als Overall-SBS die globale somatische Belastung aufgrund der erhobenen chemotherapieinduzierten Nebenwirkungen des gesamten Erhebungsintervalls 2 an. Nach gleichem Muster ist die numerische Angabe der globalen somatischen Belastung aufgrund der erhobenen chemotherapieinduzierten Nebenwirkungen des gesamten Erhebungsintervalls 1 möglich. Der O-SBS-G, gibt als Overall-SBS die globale somatische Belastung durch die erhobenen chemotherapieinduzierten Nebenwirkungen je CTCAE-Grad in einem definierten Zeitintervall an (z. B. O-SBS-G1, O-SBS-G2). Diese O-SBS in Zuordnung zu einem jeweiligen Therapieabschnitt oder auch der gesamten Behandlungszeit ermöglichen beispielsweise die numerische Beurteilung der globalen somatischen Belastung aufgrund einzelner Therapieregimes oder Therapiekonzepte; z. B. die

prospektiv randomisierte Prüfung des kurativen Potentials von myeloablativer Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventioneller Erhaltungstherapie mit Interferon alpha nach initialer zytoreduktiver Chemotherapie bei der Behandlung von Keimzentrumslymphomen (centroblastisch-centrocytischen Lymphomen), Mantelzell-Lymphomen (centrocytischen Lymphomen) und lymphoplasmocytischen Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien. Um die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Behandlungsregimes mit möglicherweise verschiedenen erhobenen Nebenwirkungen zu gewährleisten, werden die Overall-SBS je Behandlungsintervall / CTCAE-Grad / Behandlungsregime als Quotient berechnet. Die Folge einer einfachen Summenbildung wie beim O-SBS-AE wäre eine unüberschaubare Dynamik der einzelnen Additionen je Behandlungsregime und folgerichtig eine fehlende Aussage über die globale somatische Belastung einzelner Therapieregimes.

Tabelle 3: Übersicht zu den verschiedenen Somatischen Belastungsscores.

Somatischer Belastungsscore	Beispiele	Symptom-Information	Berechnung
Grading-SBS			
Grading-SBS-AE	G1-SBS-Temperatur G2-SBS-Temperatur G3-SBS-Temperatur G4-SBS-Temperatur	somatische Belastung der Patienten aufgrund eines CTCAE-Grades in einem definierten Zeitintervall	siehe Abbildung 9 (prinzipiell mit jeder Nebenwirkung möglich)
Overall-SBS			
O-SBS-AE	O-SBS-Temperatur O-SBS-Erbrechen O-SBS-Diarrhoe	somatische Belastung der Patienten aufgrund einer Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall	Summe der jeweiligen Grading-SBS-AE (1-4) $O-SBS-Temperatur = G1-SBS-Temperatur + G2-SBS-Temperatur + G3-SBS-Temperatur + G4-SBS-Temperatur$
O-SBS-G	O-SBS-G1 O-SBS-G2 O-SBS-G3 O-SBS-G4	somatische Belastung der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen je CTCAE-Grad in einem definierten Zeitintervall	Mittelwert der jeweiligen Grading-SBS-AE (1 / 2 / 3 / 4) $O-SBS-G1 = (G1-SBS-Temperatur + G1-SBS-Erbrechen + G1-SBS-Diarrhoe) / 3$
O-SBS-Therapieintervall	O-SBS-T ₁ -T ₂ O-SBS-T ₂ -T ₃	Somatische Belastung der Patienten aufgrund eines Behandlungsabschnittes	Mittelwert der jeweiligen O-SBS-AE (1-4) $O-SBS-T_1-T_2 = (O-SBS-Temperatur + O-SBS-Erbrechen + O-SBS-Diarrhoe) / 3$
O-SBS-Therapie	O-SBS-T ₁ -T ₃	somatische Belastung der Patienten aufgrund eines Behandlungsregimes	Mittelwert der jeweiligen O-SBS-Therapieintervall $O-SBS-T_1-T_3 = (O-SBS-T_1-T_2 + O-SBS-T_2-T_3) / 2$

2.2 Methodik

2.2.1 Fragestellung

Die Nebenwirkungen onkologischer Behandlungskonzepte sind neben der Überlebensrate, der somatischen und psychischen Lebensqualität der Patienten und der Tumorremissionsrate ein essentieller Parameter bei der klinischen Entscheidungsbildung über die Durchführung einer Krebsbehandlung. Die international verwendeten Systeme zur Graduierung von Nebenwirkungen, sogenannten unerwünschten Ereignissen (adverse events = AEs), offenbaren neben ihren Stärken (z. B. Fachtermini gebundene Aussagemöglichkeiten zu Häufigkeit und Grad der AEs, Monitoring) gleichermaßen ausgeprägte Schwächen. Neben der meist fehlenden Gütekriterienprüfung im Sinne empirischer Forschung ist es insbesondere das Ausblenden der individuellen Behandlungszeit, als relevante Komponente beim Beurteilen von chemotherapie-induzierten Beeinträchtigungen, und von Grad 1- und Grad 2-Nebenwirkungen bei der Beurteilung der Toxizität eines Behandlungsregimes.

Primärer Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung, theoretische Fundierung und Validierung eines objektiven Maßes zur Beurteilung der körperlichen Belastungen onkologischer Patienten aufgrund tumortherapie-induzierter Nebenwirkungen. Der Somatische Belastungsscore (SBS-AE), als neue Methode, sollte die klinisch relevante Frage nach dem körperlichen Belastungsgrad von Patienten bezüglich eines einzelnen AEs oder eines einzelnen AE-Grades beantworten können.

Ausgehend von diesem Forschungsgegenstand wurden im empirischen Teil der Arbeit folgende Testgüteprüfungen durchgeführt:

- Zur kriterienbezogenen (empirischen) Validität,
- Zur Konstruktvalidität mittels konvergenter Validierung und divergenter (oder auch diskriminanter) Validierung.

Als Kriterien zur Überprüfung der kriterienbezogenen Validität (Übereinstimmungsvalidität) wurden die subjektiv beurteilte, gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und die objektive erhobenen Toxizitäten der einzelnen Behandlungsintervalle genutzt.

Die fünf ausgewählten Nebenwirkungen zur Berechnung und Validierung des SBS-AE galten dabei *nicht als Skalen* des SBS-AE. Prinzipiell konnte die Validierung des SBS-AE mit *jedem AE* durchgeführt werden. Psychometrische Tests haben hingegen den Anspruch, normiert, objektiv, strukturiert und zulänglich zu sein [Bühner, 2004]. Die Unterscheidung zwischen einem „psychometrischen Test“ und dem Somatischen Belastungsscore lag im Fehlen der Strukturiertheit mittels Skalen. Die Kategorien der NCI-CTCAE v3.0 haben *keinen Skalencharakter*. Dahingehend wurden bspw. keine Berechnungen zur Itemanalyse und Itemselektion durchgeführt. Die NCI-CTCAE v3.0 waren die gegebene Datengrundlage zur Berechnung des Somatischen Belastungsscores. Das heißt, es bestand nicht der Anspruch auf Testung eines Modells hinsichtlich seiner Modellgüte oder der Berechnung der Parameterschätzungen des Modells (z. B. Faktorladungen). Es war bspw. aus der klinischen und logischen Überlegung heraus zu erwarten, dass es geringe Prädiktorinterkorrelationen zwischen den ausgewählten Nebenwirkungen geben konnte (z. B. Temperatur und Mukositis). Die Prüfung auf Multikollinearität wurde durchgeführt.

Sekundärer Gegenstand der Untersuchung war die deskriptive Auswertung der etablierten Beurteilungsmethoden bei onkologischen Patienten, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Toxizität nach NCI-CTCAE v3.0. Zwecks vergleichender Beurteilung zwischen diesen beiden herkömmlichen Methoden und dem neu entwickelten Somatischen Belastungsscore wurde eine erste Berechnung der Somatischen Belastungsscores der beteiligten Studienpatienten in Form ihrer somatischen Belastung aufgrund von ausgewählten Nebenwirkungen durchgeführt (siehe Kapitel 3.2.3 Somatische Belastung nach SBS-AE).

2.2.2 Studiendesign und Stichprobenbildung

Die Untersuchung wurde monozentrisch durchgeführt an der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Die vorliegende Studie nutzte ein prospektives follow-up-Fragebogen-Design mit drei Messzeitpunkten: T_1 zum Beginn der stationären zytostatischen Mobilisierungstherapie und anschließenden Stammzellseparation; T_2 zum Beginn der stationär durchgeführten Hochdosis-Chemotherapie und T_3 zur Entlassung des stationären Aufenthaltes nach Behandlung. Die Messzeitpunkte wurden zu den wichtigsten Behandlungszeitpunkten aus Sicht des onkologischen Behandlungskonzeptes und der Perspektive des subjektiven Patientenerlebens festgelegt. Bei der Planung haben wir uns mit Bedacht gegen das übliche Studiendesign mit ausschließlicher Beachtung des onkologischen

Behandlungssettings entschieden (z. B. T₁: Start HDC, T₂: Autologe PBSCT, T₃: Nadir, T₄: Tag 10 post-PBSCT), um tatsächlich die Patientenbeurteilung in Abhängigkeit erlebbarer Veränderungen abbilden zu können. Der Nadir, als Zeitpunkt der maximalen Verminderung der Leukozyten (Leukozyten-Nadir) oder der neutrophilen Granulozyten, spielte im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns keine Rolle in Bezug auf subjektiv wahrnehmbare und real erlebbare Veränderungen durch die Tumorthherapie. Die vorliegende Forschungsarbeit war eine Teilstudie einer longitudinalen, nicht-interventionellen Erhebung psychoonkologischer Variablen im Rahmen der psychotherapeutische Standarddiagnostik der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg (PSY-HAM-ONC) mit dem Ziel der Beurteilung verschiedener Parameter der Lebensqualität während der stationären Behandlung mittels Hochdosis-Chemotherapie (HDC) und autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT). Die psychotherapeutische Standarddiagnostik wurde zu den oben genannten festgelegten Untersuchungszeitpunkten des onkologischen Behandlungsverlaufes nach den NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ durchgeführt.

Für die *Stichprobenplanung* bzgl. der primären Fragestellung zur Prüfung der kriterienbezogenen Validität und Konstruktvalidität stützten wir uns auf Annahmen aus einer eigenen Voruntersuchung [Koehler et al., 2007a] zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen der absoluten und relativen Toxizität (relativ zur stationären Aufenthaltsdauer). Es zeigten sich statistisch signifikante bivariate Korrelationen (z. B. Mukositis: $r = .778$, $p < .01$, $d > 2.0$) mit einem starken Effekt. Für die Prüfung der Zusammenhangshypothesen hatte die a priori Poweranalyse für die primäre Hypothesenprüfung mittels multipler Korrelation mit $k = 5$ Prädiktoren, für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = .05$ zum Erreichen der Teststärke (Power) von .80 und einer Effektstärke ε^2 von mindestens .35 (bzw. $R^2 \geq .2593$) einen Stichprobenumfang von $n \geq 38$ ergeben [Bortz & Schuster, 2010; Bortz & Döring, 2006]. Für die Prüfung der Unterschiedshypothesen hatte die a priori Poweranalyse für die primäre Hypothesenprüfung für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = .05$ zum Erreichen der Teststärke (Power) von .80 und einer Effektstärke ε von mindestens .50 ($d \geq .5$) einen Stichprobenumfang von $n \geq 50$ ergeben [Bortz & Schuster, 2010; Bortz & Döring, 2006].

Die Patienten wurden konsekutiv rekrutiert. Alle Patienten wurden aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis (informierte Einwilligung) zum Studienbeginn. Die Untersuchung wurde geprüft und zugelassen durch die Ethikkommission der

Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. und durchgeführt nach den Leitsätzen der Deklaration von Helsinki und analog dem Leitfaden zur Durchführung klinischer Prüfungen (GCP, good clinical practice). Der Studienleiter ist GCP-zertifiziert. Die Untersuchung ist registriert im Deutschen Register Klinischer Studien (Main ID: DRKS00003453). Die schriftliche Aufklärung und informierte Einwilligung („informed consent“) ist im Anhang abgedruckt. Es wurde nach den von Faller [2004] formulierten State-of-the-Art-Empfehlungen an klinische Studien verfahren:

- Hypothesengeleitetes Design: Überprüfung a priori formulierter Hypothesen,
- Prospektives Design,
- Einsatz von standardisierten, multidimensionalen, vergleichbaren und in ihren Gütekriterien überprüften Erhebungsinstrumenten,
- Homogene Stichprobenbildung und differenziert biomedizinische Beschreibung der Stichprobe
- Berücksichtigung intervenierender medizinischer Parameter,
- Multivariate statistische Auswertung.

Der Fokus der vorliegenden Forschungsarbeit lag auf der Validierung des Somatischen Belastungsscores. Idealerweise erfährt ein neu vorgeschlagenes System von Toxizitätskriterien, darauf aufbauender spezifizierender Methoden oder Fragebögen zur Erhebung therapieinduzierter Nebenwirkungen eine systematische und wissenschaftliche Untersuchung der Gütekriterien empirischer Forschung. Das ist zweifelsohne ein beträchtliches Unterfangen, jedoch wurde es für die meisten in der Onkologie entwickelten Systeme zu großen Teilen unterlassen. Dieses Vernachlässigen hat zweierlei Folgen, die sich unmittelbar auf die Durchführung der vorliegenden Untersuchung auswirken:

Die Folge *klinischer Art* ist, dass die bis in die Gegenwart in klinischen Studien (Phase I, II, III) und therapeutischen Entscheidungs- und Beurteilungssituationen verwendeten Klassifikationssysteme nach den vielen Jahren der Anwendung und Modifikation zwar eine gegebene klinische (inhaltliche) Gültigkeit aufweisen, jedoch fehlt ihnen der grundsätzliche messmethodische Testgüte-Nachweis. Die alltägliche Situation von Onkologen, den Patienten objektiv zu beraten und gemeinsam mit ihm eine Therapieentscheidung zu treffen, wird allein aufgrund dieses Limits für Onkologen und Patienten implizit erschwert [Koehler et al., 2010].

Die Folge *wissenschaftlicher Art* ist, dass den bekannten Klassifikationssystemen eine wachsende Anzahl von Neu-Entwicklungen gegenüber steht. Diese sehen sich in der methodischen Schwierigkeit, dass keine validierten Messinstrumente für einen direkten Vergleich zur Verfügung stehen. Es gibt keine klaren objektiven Methoden für eine konsolidierende Datensicherheit bezüglich einer präzisen Wertezusammenfassung, die als teststatistisch geprüfter Goldstandard anzusehen wäre. Eine zunehmend relevante Rolle spielen deshalb beispielsweise validierte Fragebögen nach der Symptombelastung („symptom burden“) oder spezifische Symptomfragebögen. Bei der Beurteilung der Mukositis nach zytostatischer Chemotherapie haben diese letztgenannten quantitativen Skalen zur Einschätzung der oralen Mukositis sogar die CTCAE- bzw. WHO-Kriterien oftmals abgelöst, da durch diese altbekannten Klassifikationssysteme die Schwere der Mukositis unterschätzt wurde [Hartmann et al., 1998]. Zum einen wird die methodologische Überarbeitung bisheriger Klassifikationssysteme oder Entwicklung neuer Indexe und Fragebögen eine entscheidende Aufgabe der Onkologie für die nächsten Jahre sein. Zum anderen bedeutet es für die Entwicklung jener neuen Graduierungssysteme, dass auf methodisch weniger ausgereifte Systeme (z. B. NCI-CTCAE v3.0) für eine Validierung zurückgegriffen werden muss.

2.2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), behandlungsbedürftige hämatologisch-neoplastische Erkrankung, Durchführung einer zytostatischen Hochdosis-Chemotherapie und autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation, ausreichendes Beherrschen der deutschen Sprache, ausreichend kognitive Fähigkeiten zum Verständnis von Diagnose und Behandlung, ärztliche Aufklärung zur Diagnose und Behandlung durchgeführt, schriftliche und mündliche Informationen zur psychotherapeutischen Standarddiagnostik hat der Patient erhalten, schriftliche Einverständniserklärung.

Die Ausschlusskriterien waren: Eine vorausgegangene PBSCT, aktuell psychiatrische / psychotherapeutische Behandlung, Einnahme von stark sedierenden oder stark psychotrop wirkenden Medikamenten, hirnorganisches Psychosyndrom, Hirnmetastasen, Funktionsstatus ECOG > 2 .

2.2.3 Hypothesen

Im Sinne eines hierarchischen Vorgehens sind die Hypothesenprüfungen unter Verwendung des SF-36-Summscores bzw. der Overall-SBS als primär einzuordnen. Dies ist dadurch begründet, dass die SF-36-Summscores so konstruiert wurden, dass sie statistisch zueinander unabhängig sind und dabei dennoch über 80 % der reliablen Varianz der acht Subskalen klären. Entsprechend sind sie imstande, valide Aussagen über die generische körperliche / psychische Lebensqualität von Befragten zu liefern [Schmitz & Kruse, 2007]. In Bezug auf die vorangestellte Fragestellung wurden folgende Hypothesen gebildet:

1. Prüfung der kriterienbezogenen Validität (Übereinstimmungsvalidität)

Hypothese 1: Es gibt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und der körperlichen Lebensqualität der Patienten.

Begründung: Der Somatische Belastungsscore ist ein quantitatives Maß zur Beurteilung der körperlichen Belastungen von onkologischen Patienten, welches auf empirisch erhobenen, objektiven CTCAE-Daten basiert und gleichzeitig eine Aussage über die subjektive Ausprägung der Lebensqualität der Patienten trifft. Dabei ist bekannt, dass die Länge der stationären Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für die Lebensqualität der Patienten genutzt werden kann [Rogers et al., 2001; Whitehouse et al., 2002; Laky et al., 2010]. Durch das Berücksichtigen der Dauer einzelner Nebenwirkungen zwischen zwei definierten Messzeitpunkten wird bei der Kalkulation des SBS-AE davon ausgegangen, dass ein enger Zusammenhang zur subjektiven Lebensqualität der Patienten gewährleistet ist. Die primäre Zielgröße der SBS-AE-Berechnung ist die gewichtete, relative Dauer eines CTCAE-Grades nach NCI-CTCAE v3.0.

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 1 sind Daten des Erhebungsintervalls 2 (T_2 - T_3), da für dieses Intervall eine simultane Erhebung der Variablen gewährleistet werden konnte.

- O-SBS- T_2 - T_3 , Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen des Erhebungsintervalls 2;
- O-SBS-AE als die somatische Belastung durch eine chemotherapie-induzierte Nebenwirkung des Erhebungsintervalls 2 (z. B. O-SBS-Temperatur, O-SBS-Erbrechen etc.);

- Körperliche Lebensqualität in Form des SF-36-Summscore-körperliche Lebensqualität und der dazugehörigen SF-36-Subskalen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung).

Hypothese 2: Es gibt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE, G-SBS-AE) und den objektiv erhobenen Toxizitäten des onkologischen Behandlungsregimes, transfusions-abhängiger Thrombozytopenie und Anämie.

Begründung: Aufgrund der objektiven Datengrundlage des SBS-AE mittels erhobener CTCAE-Daten ist bei der Kalkulation davon auszugehen, dass ein enger Zusammenhang zu den empirisch gemessenen Toxizitäten und Anzahl der Transfusionen gegeben ist.

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 2 sind Daten der Erhebungsintervalle 1 (T_1 - T_2) und 2 (T_2 - T_3), die simultan erhoben worden sind.

- O-SBS- T_1 - T_3 , Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen beider Erhebungsintervalle 1 und 2;
- O-SBS- T_1 - T_2 und O-SBS- T_2 - T_3 , Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen der Erhebungsintervalle 1 bzw. 2;
- O-SBS-G, Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen je CTCAE-Grad der Erhebungsintervalle 1 und 2 (z. B. O-SBS-G1, O-SBS-G2, O-SBS-G3);
- O-SBS-AE, Overall-SBS als die somatische Belastung durch eine chemotherapie-induzierte Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall (z. B. O-SBS-Temperatur, O-SBS-Erbrechen etc.);
- G-SBS-AE, Grading-SBS-AE als die somatische Belastung durch einen CTCAE-Grad der jeweiligen Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall (z. B. G1-SBS-Temperatur, G2-SBS-Temperatur, G3-SBS-Temperatur, G4-SBS-Temperatur);

Analog zu den einzelnen o. g. Somatischen Belastungsscores werden die dazugehörigen AE-Profile zur Prüfung der Hypothese 2 verwendet.

- Toxizität- T_1 - T_3 , stehen für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil aller objektiv erhobenen Toxizitäten beider Erhebungsintervalle 1 und 2;

- Toxizität-T₁-T₂ und Toxizität-T₂-T₃ , stehen für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil aller objektiv erhobenen Toxizitäten je Erhebungsintervall 1 bzw. 2;
- Toxizität-G, steht für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil je CTCAE-Grad der Erhebungsintervalle 1 und 2 (z. B. Toxizität-G1, Toxizität-G2, Toxizität-G3);
- Toxizität-AE, Toxizität Adverse Event steht für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil einer objektiv erhobenen Toxizität in einem definierten Zeitintervall (z. B. Toxizität-Temperatur, Toxizität-Erbrechen, Toxizität-Diarrhoe etc.);
- Toxizität-CTCAE, Toxizität Common Toxicity Criteria Adverse Event steht für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil einer objektiv erhobenen Toxizität je CTCAE-Grad in einem definierten Zeitintervall (z. B. Toxizität-CTCAE-1-Temperatur, Toxizität-CTCAE-2-Temperatur etc.);
- Anzahl Thrombozythenkonzentrate / Erythrozythenkonzentrate nach HDC.

2. Prüfung der Konstruktvalidität mittels konvergenter Validierung

Hypothese 3: Es gibt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und der Vitalität der Patienten.

Begründung: Die Dimension Vitalität der SF-36-Summenskala „psychische Lebensqualität“ stellt ein geeignetes Maß für die somatische AE-Belastung dar, da sie gemäß dem konzeptionellen Rahmen des Somatischen Belastungsscores mit dem zu untersuchenden Konstrukt in Verbindung steht.

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 3 sind Daten des Erhebungsintervalls 2 (T₂-T₃), da für dieses Intervall eine simultane Erhebung der Zusammenhangsvariablen gewährleistet werden konnte.

- O-SBS-T₂-T₃, Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen des Erhebungsintervalls 2;
- O-SBS-AE als die somatische Belastung durch eine Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall (z. B. O-SBS-Temperatur, O-SBS-Erbrechen etc.);
- SF-36-Subskala Vitalität des Bereiches „psychische Lebensqualität“ des SF-36.

Hypothese 4: Es gibt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Variablen des körperlichen Funktionsniveaus-Baseline und der somatischen Belastung der Patienten (O-SBS-T₂-T₃) während des stationären Aufenthaltes zur Hochdosis-Chemotherapie.

Begründung: Variablen des körperlichen Funktionsniveaus zum Baseline-Zeitpunkt sind relevante Prädiktoren für ein vermindertes körperliches Funktionsniveau nach der Transplantation [Sherman et al., 2009; Pidala et al., 2010]. Der Grad der somatischen Belastung während des stationären Aufenthaltes zur Hochdosis-Chemotherapie ist ein direktes Indiz für den Grad des körperlichen Funktionsniveaus zum Zeitpunkt der Entlassung nach HDC.

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 4 sind Daten des Baseline-Zeitpunktes T₁ und des Erhebungsintervalls 2 (T₂-T₃).

- O-SBS-T₂-T₃, Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen des Erhebungsintervalls 2;
- PO-Bado-Körper-SS, Summenscore der körperlichen Belastungsskala der PO-Bado;
- PO-Bado-Item-Score Erschöpfung / Mattigkeit
- PO-Bado-Item-Score Schmerzen
- PO-Bado-Item-Score Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- ECOG, ECOG Funktionsstatus.

3. Prüfung der Konstruktvalidität mittels diskriminanter Validierung

Hypothese 5: Es gibt keinen Zusammenhang (Nullkorrelation) zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und dem Alter der Patienten.

Begründung: Die Behandlung der Sample-Patienten mit dem onkologischen Therapiekonzept der HDC wurde für die vorliegende Validierungsstudie nahezu altersunabhängig durchgeführt. Bei lediglich 10 Patienten (15.62 %) der Studienstichprobe (N = 64) spielte das tatsächliche Alter eine Rolle bei der Wahl der Therapie-Dosis (altersadaptierte Behandlungsregimes). Bei der Mehrheit der Studienpatienten (84.38 %) waren hingegen vielmehr klinische Parameter der onkologischen Grunderkrankung maßgeblich. Zudem gilt es als nachgewiesen, dass das Lebensalter einen äußerst geringen Einfluss auf die subjektive Lebensqualität hat.

Es kann nicht mehr als ca. 1 % der Varianz der Lebensqualität durch das Alter erklärt werden [Larson, 1978; Diener et al., 1999; Staudinger, 1999]. Das tatsächliche Alter der Patienten sollte von daher in keinem Zusammenhang zur somatischen AE-Belastung stehen. Gemäß dem konzeptionellen Rahmen des Somatischen Belastungsscores steht die Variable Alter nicht mit dem zu untersuchenden Konstrukt in Verbindung. Es werden keine negativen, sondern annähernde Nullkorrelationen erwartet.

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 5 sind Daten des Erhebungsintervalls 2 (T_2 - T_3).

- O-SBS- T_2 - T_3 , Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen des Erhebungsintervalls 2;
- O-SBS-AE als die somatische Belastung durch eine Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall (z. B. O-SBS-Temperatur, O-SBS-Erbrechen etc.);
- Alter der Patienten.

Hypothese 6: Es gibt geringe Zusammenhänge zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und Maßen komorbider psychischer Belastungen (positiver Zusammenhang zu depressiver Symptomatik, negativer Zusammenhang zu psychischer Gesundheit) und der Selbstwirksamkeit als Persönlichkeitsmerkmal (negativer Zusammenhang).

Begründung: Zur Erhebung komorbider psychischer Belastungen und eines Persönlichkeitsmerkmals wurden Selbstbeurteilungsinstrumente im Rahmen der psychotherapeutischen Standarddiagnostik der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg eingesetzt. Die erfassten Konstrukte (depressive Symptomatik, psychische Gesundheit, Selbstwirksamkeit) weisen nach dem Modell von Zissi et al. [1998] eine gemeinsame Varianz mit der Lebensqualität von Patienten auf, jedoch sollte der SBS-AE dazu geeignet sein, diese überlappenden Belastungen und Ressource zu unterscheiden. Es werden geringe positive Zusammenhänge zur depressiven Symptomatik und geringe negative Zusammenhänge zur psychischen Gesundheit sowie gering negative Zusammenhänge zur Selbstwirksamkeit erwartet. Alle verwendeten Konstrukte sind Determinanten der Lebensqualität und sollten sich deshalb in einem geringen Zusammenhang zum SBS-AE zeigen.

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 6 sind Daten des Erhebungsintervalls 2 (T_2 - T_3), da für dieses Intervall eine simultane Erhebung der Zusammenhangsvariablen gewährleistet werden konnte.

- O-SBS- T_2 - T_3 , Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen des Erhebungsintervalls 2;
- Depressive Symptomatik mittels PHQ-9;
- SF-36-Summenscore Psychische Gesundheit des Bereiches „psychische Lebensqualität“ des SF-36;
- Selbstwirksamkeit anhand der Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeit.

Hypothese 7: Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der somatischen Belastung aufgrund zytotoxischer Chemotherapie (Behandlungsintervall 1: O-SBS- T_1 - T_2 , O-SBS-G, O-SBS-AE, G-SBS-AE) vs. somatischer Belastung aufgrund zytotoxischer Hochdosis-Chemotherapie (Behandlungsintervall 2: O-SBS- T_2 - T_3 , O-SBS-G, O-SBS-AE, G-SBS-AE).

Begründung: Für die weitere Prüfung der diskriminanten Validität wird die zeitliche Unterteilung des gesamten Behandlungsverlaufes in die zwei vorhandenen Zeitintervalle (T_1 - T_2 vs. T_2 - T_3) genutzt. Nach dem Stand der Literatur ist davon auszugehen, dass während der Induktionstherapie, also der ersten Behandlungsphase mit zytotoxischer Chemotherapie (Stammzellseparation bis Beginn HDC, T_1 - T_2), eine statistisch signifikant geringere somatische AE-Belastung auftritt als in der zweiten Behandlungsphase mit der Hochdosis-Chemotherapie (Beginn HDC bis Entlassung, T_2 - T_3). Studien belegen, dass eine Induktionstherapie / Standardtherapie sowohl mit einer geringeren Ausprägung und Häufigkeit der Toxizitäten als auch mit einer besseren Lebensqualität einhergeht im Vergleich zu einem Hochdosis-Chemotherapiekonzept [Gulbrandsen et al., 2001; Milpied et al., 2004; Lazarus et al., 2008; Mercadal et al., 2008; Vitolo et al., 2009; Sherman et al., 2009; Josting et al., 2010].

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 7 sind Daten der Erhebungsintervalle 1 (T_1 - T_2) und 2 (T_2 - T_3).

- O-SBS- T_1 - T_2 und O-SBS- T_2 - T_3 , Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen je Erhebungsintervall

- O-SBS-G, Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen je CTCAE-Grad in einem definierten Zeitintervall (z. B. O-SBS-G1, O-SBS-G2)
- O-SBS-AE, Overall-SBS als die somatische Belastung durch eine Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall (z. B. O-SBS-Temperatur, O-SBS-Erbrechen etc.);
- G-SBS-AE, Grading-SBS als die somatische Belastung durch einen CTCAE-Grad der jeweiligen Nebenwirkung in einem definierten Zeitintervall (z. B. G1-SBS-Temperatur, G2-SBS-Temperatur, G3-SBS-Temperatur, G4-SBS-Temperatur).

Hypothese 8: Der Somatische Belastungsscore vermag Patientengruppen hinsichtlich spezifisch kennzeichnender Merkmale zu unterscheiden. Es werden statistisch signifikante Unterschiede erwartet hinsichtlich des Geschlechts (weiblich vs. männlich), des ECOG Funktionsstatus (0 vs. 1-2) und des HCT-CI Komorbiditätsscores nach Sorrow für Patienten vor Stammzelltransplantation (0-1 vs. ≥ 2).

Begründung: Die Fähigkeit des SBS-AE zwischen Patienten mit spezifisch kennzeichnenden Merkmalen zu unterscheiden wird anhand der gesamten somatischen Belastung der Erhebungsintervalle 1 und 2 (T_1 - T_3) zwischen jeweils zwei verschiedenen Patientengruppen überprüft.

Als Referenz wurden zum einen Untersuchungen zum „symptom burden“ nach Cleeland [Cleeland, 2007] verwendet, weil diese Beurteilungsmethode vergleichsweise zahlreiche inhaltliche Gemeinsamkeiten zum SBS-AE aufweist. Nach dem Stand der Literatur ist davon auszugehen, dass Patientinnen eine ausgeprägtere somatische Belastung aufweisen als Patienten [Campagnaro et al., 2007]. Wir erwarten außerdem statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf den Baseline ECOG Funktionsstatus (0 vs. 1-2) [Wang et al., 2004; 2010; Cleeland et al., 2011].

Als zweiter Referenznachweis wurden Studien zur Validierung und Anwendung des HCT-CI Komorbiditätsscores für Patienten vor Stammzelltransplantation nach Sorrow [Sorrow, 2005; Sorrow, 2010; Sorrow, 2013] genutzt. Der HCT-CI Komorbiditätsscore vermag gegenüber anderen stammzelltransplantations-spezifischen Komorbiditätsscores eine bessere Vorhersage der transplantationsbezogenen Mortalität und Morbidität, wodurch er zu einem präzisen und zuverlässigen Parameter hinsichtlich einer balancierten Risiko-Nutzen-Abwägung vor Einleitung des Behandlungsverfahrens wurde. Wenn der SBS-AE eine ausreichende

Diskriminationsfähigkeit besitzt, sollte er hinsichtlich des Komorbiditätsgrades zuverlässig die Patientengruppen unterscheiden können (HCT-CI 0-1 vs. ≥ 2).

Die rechnerische Grundlage zur Prüfung der Hypothese 8 sind Daten der Erhebungsintervalle 1 (T_1 - T_2) und 2 (T_2 - T_3).

- O-SBS- T_1 - T_3 , Overall-SBS als die globale somatische Belastung durch chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen der Erhebungsintervalle 1 und 2
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- WHO-ECOG-Funktionsstatus (ECOG Funktionsstatus 0 vs. 1-2)
- HCT-CI (0-1 vs. ≥ 2).

2.2.4 Instrumente und Datengrundlagen

Die Datenerhebung der vorliegenden Validierungsstudie erfolgte über drei Selbstbeurteilungs- und zwei Fremdbeurteilungsverfahren sowie die stationären Patientenkurven (vgl. Tab. 4):

- Soziodemographische Daten,
- SF-36 [Medical Outcomes Study-36 Item Short Form Health Survey, Ware et al., 1998; Bullinger & Kirchberger, 1998],
- PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9 (Gesundheitsfragebogen für Patienten, Depressions-Modul) [Gräfe et al., 2004; Kroenke et al., 2010],
- SWE, Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeit [Schwarzer & Jerusalem, 1995];
- PO-Bado [Knight et al., 2008; Herschbach et al., 2008],
- NCI-CTCAE v3.0 [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a, b].

Der SF-36 wurde zum Erhebungszeitpunkt T_3 verwendet, der PHQ-9 zu T_3 , die SWE-Skala zu T_3 , die PO-Bado zu T_1 , und die NCI-CTCAE v3.0 wurden für die Klassifikation der ausgewählten Nebenwirkungen (AEs) während der stationären Aufenthalte der Erhebungsintervalle 1 (T_1 - T_2) und 2 (T_2 - T_3) eingesetzt. Grundsätzlich füllten die Patienten ein umfangreicheres Fragebogenset aus, in dem neben soziodemografischen und klinischen Daten weitere psychometrische Verfahren zum Einsatz kamen (psychotherapeutische Standarddiagnostik).

Tabelle 4: Psychometrische Gütekriterien der verwendeten Verfahren

Instrument	Konvergente Validität	Diskriminante Validität	Cronbach's Alpha	Änderungs-sensitivität	Anzahl der Items	Test-Güte gegeben
SF-36	$r = .69$ Energie/Mobilität vs. Vitalität	$p < .001$ (Mittelwerte körperl. Funktionsfähigkeit bei Hypertonie-Patienten)	$\alpha = .70$	gegeben mit $p < .001$ (Migräne-Pat. vor vs. nach Therapie)	36	✓
PHQ-9	OR = 2.2; 95 % KI 1.4–3.4 Derzeit arbeitsunfähig bei psychische Störung vs. keine psychische Störung		$\alpha = .88$	Effektstärke = 1.33 $p < 0.0001$	9	✓
SWE	$r = -.46, p < .01$ (Depression)	$r = .07, p < .01$ (Alter)	$\alpha = .81$	$F = 76.23$ $df = 4.274$ $p < .001$	10	✓
PO-Bado	$r = .57, p < .001$ (Gesamtscore psychische Belastungen)	10.9 vs. 13.1 (Mittelwert, Geschlecht) $t = 3.82, p < .001$	$\alpha = .85$ (psychische Belastungen)	Effektstärke = .45 $p < .001$ (Gesamtscore som. Belastungen)	Fremd-einschätzung	✓

Abkürzungen: PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; PO-Bado, Psychoonkologische Basisdokumentation; SF-36, Medical Outcomes Study-36 Item Short Form Health Survey; SWE, Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeit.

Nach Empfehlung der Reviewer der Publikation der vorliegenden Forschungsarbeit [Koehler et al., 2014] wurde retrospektiv noch der HCT-CI Komorbiditätsscore nach Sorrow für Patienten vor Stammzelltransplantation bestimmt [Sorrow et al., 2005; Sorrow et al., 2010; Sorrow et al., 2013]. Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Verfahren sind im Anhang abgedruckt (NCI-CTCAE v3.0 auszugsweise).

2.2.4.1 Soziodemographische Daten

Die soziodemographischen Daten wurden als Fragebogenbestandteil der psychotherapeutischen Standarddiagnostik der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg erhoben [Koehler et al., 2005], in welchem die Antwortkategorien vorgegeben wurden. Die folgenden Variablen wurden für die vorliegende Validierungsstudie genutzt:

- Familienstand
(ledig, verheiratet, mehr als 1 x verheiratet, unverheiratet, aber in fester Partnerschaft lebend, getrennt, geschieden, verwitwet)
- Anzahl der Kinder
- Größe des Haushaltes

- Höchster Schulabschluss
(ohne Schulabschluss, Sonderschulabschluss, Hauptschulabschluss, Realschulabschluss / Mittelschulabschluss, Abitur / Fachabitur)
- Höchster Berufsabschluss
(noch in Berufsausbildung, Lehre, Meister, Fachhochschule / Universität, ohne Abschluss, sonstiger Abschluss)
- Stellung im Beruf
(Hausfrau / Hausmann, Arbeiter(in), Facharbeiter(in), einfach(e) Angestellte(r) / Beamte(r), mittlere(r) Angestellte(r) / Beamte(r), höhere(r) Angestellte(r) / Beamte(r), selbständig ohne bezahlte Beschäftigte, selbständig mit bezahlten Beschäftigten, freischaffend, sonstiges, Wehr- oder Zivildienst, ohne Beruf, zur Zeit arbeitslos, Sozialhilfeempfänger, Auszubildende(r) / Umschüler(in), Schüler(in) / Student(in), Rentner(in) / Vorruhestand)
- Durchschnittliches Haushaltseinkommen (Netto in Euro)
(< 500, 500 - 1000, 1000 - 2000, 2000 - 3000, > 3000)

2.2.4.2 Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Untersuchung mit dem Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Survey Instrument erhoben [SF-36; Ware et al., 1998; Bullinger & Kirchberger, 1998; siehe auch Kapitel 1.3.5 Instrumente zur Messung von Lebensqualität) in der Version des Selbstbeurteilungsbogens mit Zeitfenster eine Woche. Der SF-36 zeichnet sich aus als ein kompaktes, zuverlässig entwickeltes und intensiv geprüfetes Instrument mit einer international standardisierten Implementierung (the International Quality of Life Assessment Project: IQOLA) [Bullinger, 1995; The International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project, 2012]. Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde entwickelt auf Grundlage des Medical Outcomes Study Functional Status und des Well-Being-Fragebogens. Er erfasst mittels 36 Items acht Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ einordnen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Korrespondierend zu jeweils vier

Subskalen können zwei Summenscores zur körperlichen und psychischen Lebensqualität (Summenscore körperliche / psychische Lebensqualität) berechnet werden. Die Summenscores wurden entwickelt, um die hoch korrelierten (redundanten) Subskalen zu vereinen und entsprechende Analysen zu vereinfachen, ohne dass diese unter einem substantiellen Informationsverlust leiden würden. Die SF-36-Summenscores wurden so konstruiert, dass sie statistisch zueinander unabhängig sind und dabei dennoch über 80 % der reliablen Varianz der acht Subskalen klären. Entsprechend liefern sie valide Aussagen über die generische körperliche / psychische Lebensqualität von Befragten [Schmitz & Kruse, 2007]. Die Subskalen des SF-36 können als annähernd intervallskaliert eingestuft werden [Maurischat et al., 2004]. Die psychometrische Testung des deutschen SF-36 wurde auf der Datengrundlage von acht Studienpopulationen ($N = 2914$) durchgeführt und beinhaltete Analysen zur Reliabilität, Validität und Responsivität des Instrumentes [Bullinger & Kirchberger, 1998]. Die Erfolgsstatistik „Skalenfit“, welche die Häufigkeit der Fälle angibt mit der ein zu einer Subskala gehörendes Item höher mit seiner eigenen Skala als mit anderen Skalen korreliert, zeigte sehr gute Ergebnisse mit bis zu 100 % für alle acht Populationen. Die besten Skalenfit-Indizes ergaben sich dabei für die körperlichen und funktionalen SF-36-Subskalen. Die interne Konsistenz (Cronbach's Alpha) der SF-36-Subskalen liegt für alle Subskalen über dem Kriterium $\alpha = .70$ (vgl. Tab. 5).

Tabelle 5: Skalenstruktur und Reliabilität des SF-36 Health Survey (Normstichprobe, $N = 2914$).

	Fehlende Daten %	M (0-100)	s	Boden %	Decke %	Skalenfit %	Interne Konsistenz
Körperliche Funktion	1.0	83.8	23.6	1.1	40.7	100	.94
Rollenfunktion, körperlich	2.0	81.2	33.8	10.6	71.3	100	.89
Schmerzen	.3	77.2	28.5	1.4	.7	100	.88
Allg. Gesundheitswahrnehmung	1.9	66.2	21.0	.3	1.9	100	.76
Vitalität	1.3	61.8	19.2	.3	1.2	100	.80
Soziale Funktionen	.1	87.7	19.5	.6	58.6	100	.74
Rollenfunktion, emotional	2.0	88.2	28.3	6.7	82.6	100	.85
Psychisches Wohlbefinden	1.5	72.8	17.3	0	2.5	97.5	.80

Abkürzungen: *M*, Mittelwert; *s*, Standardabweichung.

Die Validierung des SF36 (konvergente, diskriminante) erfolgte durch Korrelation des SF-36 mit anderen Fragebögen, die subjektive Gesundheit messen, z. B. dem

Nottingham Health Profile und ergab genügend hohe Korrelationen. Der körperliche und der psychische Summenscore sind imstande zwischen 80 % und 85 % der Varianz der acht Subskalen in verschiedenen Stichproben aufzuklären [Mc Horney et al., 1993]. Die Skalenwerte liegen zwischen 0 und 100, wobei höhere Werte für ein höheres Level der Funktionsfähigkeit stehen. Zahlreiche Publikationen belegen, dass der SF-36 ein wertvolles generisches Instrument zur Beschreibung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität von gesunden Probanden oder Patienten im Rahmen epidemiologischer Studien und verschiedenster klinischer Studien ist (vgl. Tab. 5). Der SF-36 wird neben anderen Lebensqualitätsfragebögen für die wissenschaftliche Befragung von Krebspatienten und auch ausdrücklich für Krebspatienten mit einer autologen / allogenen Stammzelltransplantation empfohlen aufgrund der geringen Beanspruchung für die Patienten [Kaasa et al., 1998; Anderson et al., 1996; Pidala et al. 2010]. Insbesondere konnte in annähernd 400 randomisiert kontrollierten, klinischen Studien gezeigt werden, dass der Fragebogen aussagekräftig ist für eine Evaluation des Behandlungsbenefits und der *relativen Krankheits- und Symptombelastetheit* [McDowell & Newell, 1996; Sprangers et al., 2000; Turner-Bowker et al., 2002; Thong et al., 2011].

Der generische Messansatz ermöglicht eine Validierung unabhängig von der malignen Erkrankung, des Alters oder des Behandlungskonzeptes. Internationale Arzneimittelzulassungsbehörden wie die FDA (Food and Drug Administration, USA) empfehlen den Einsatz des SF-36, um die Effektivität verschiedener Therapieformen zu beurteilen [Bullinger & Kirchberger, 1998].

Im Rahmen der aktuellen Untersuchung wurde die körperliche Lebensqualität mittels den Subskalen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung und dem Summenscore zur körperlichen Lebensqualität (Physical Component Summary Score) erhoben. Für die Durchführung der konvergenten Validierung wurde zudem die Subskala Vitalität (der psychischen Lebensqualität zugeordnet) erhoben und ausgewertet.

Die Testauswertung erfolgte mittels einer eigens modifizierten SPSS-Syntax des Testmanuals.

2.2.4.3 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

Die depressive Symptomatik der Patienten wurde mit dem Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9, Gesundheitsfragebogen für Patienten) erhoben [Gräfe et al., 2004, Kroenke et al., 2010], dem sogenannten Depressions-Modul des PHQ-D. Die Auswertung wurde nach den diagnostischen Kriterien des DSM-IV als sogenannte

kontinuierliche Diagnostik mittels des Skalensummenwertes durchgeführt, der aufgrund der numerischen Bewertung der einzelnen neun Items gebildet wurde [Kroenke et al., 2010]. Die Test-Retest-Reliabilität des Depressionsmoduls liegt zwischen $ICC = .81$ und $ICC = .96$ [Löwe et al., 2004a]. Die Kriteriumsvalidität für die ausdrückliche Diagnostik einer Major Depression bei Krebspatienten wurde aktuell durch Thekkumpurath et al. [2011] ermittelt mit einem Cut-off > 8 unter Bezug auf das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I) als "Goldstandard" und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Dabei wurden ausgezeichnete Klassifikationseigenschaften ermittelt (Major Depression mit Cut-off > 8 : Sensitivität: 93 %, Spezifität: 81 %). Hervorzuheben ist des Weiteren die statistisch signifikant bessere Kriteriumsvalidität des Verfahrens im Vergleich zu anderen Instrumenten [Löwe et al., 2004b; Löwe et al., 2004c]. Es bleibt insgesamt festzuhalten, dass der PHQ-9 empfohlen werden kann für die Messung depressiver Symptomatik bei körperlich Gesunden und Krebspatienten.

2.2.4.4 Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeit

Die allgemeine Selbstwirksamkeit wurde mittels der gleichnamigen eindimensionalen, 4-stufigen 10-Item-Skala von Schwarzer und Jerusalem [Schwarzer & Jerusalem, 1995] erhoben. Mittels Hauptkomponentenanalyse konnte gezeigt werden, dass tatsächlich ein einziger Faktor existiert, auf dem alle Items hoch laden und der 57.1 % der Varianz aufklärt. Im Verlauf von zwei Jahrzehnten haben zahlreiche Studien gute psychometrische Kennwerte für die SWE-Skala nachweisen können [z. B. Jäkle et al., 1999].

2.2.4.5 Psychoonkologische Basisdokumentation PO-Bado

Die psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Beschreibung der Belastungen von Tumorpatienten. Sie hat die Zielstellung, die psychologische Einordnung des Patienten insbesondere zum onkologischen Behandlungsbeginn zu vereinheitlichen und transparente Grundlagen zur Feststellung der psychosozialen Unterstützungsbedürftigkeit von Tumorpatienten zu schaffen. Des Weiteren trägt sie zur Verbesserung der klinischen Kommunikation mit und über den Patienten bei und unterstützt die psychoonkologische Forschung. Die Dokumentation der manualisierten Fremdbeurteilung erfolgt in der Regel nach dem Erstgespräch und erfasst den aktuellen Zustand des Patienten während der letzten drei Tage. Als Voraussetzung für die Dokumentation gilt das persönliche Gespräch mit dem

Patienten. Der Interviewer bespricht verschiedene Teilbereiche individueller Belastungen mit dem Patienten, wie körperliche Belastungen (z. B. Schmerzen, Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens), psychische Belastungen (z. B. Schlafstörungen, Angst, Hilflosigkeit) sowie zusätzliche Belastungsfaktoren (z. B. familiäre, wirtschaftliche / berufliche Probleme). Die Belastungsfaktoren wurden nach umfangreicher Testung klinischer und psychometrischer Gütekriterien ausgewählt [z. B. Knight et al., 2008]. Bei den Angaben geht es nicht um eine Symptombeschreibung, sondern um das individuelle Erleben des Patienten. Bei der Bewertung sollte immer die zentrale Frage beachtet werden „Wie stark leidet der Patient unter den einzelnen Aspekten oder Folgen seiner Krankheit?“ Die einzelnen Faktoren werden Anhand einer Skala von 0 (= nicht) bis 4 (= sehr) gewertet, wobei die Abstände zwischen den einzelnen Werten als gleich anzusehen sind. Ähnlich den oben genannten Summenscores des SF-36 ist es auch mit der PO-Bado möglich, Summenwerte für die Bereiche der somatischen und psychischen Belastungen zu bilden. Ein weiterer Bereich enthält soziodemographische und medizinische Angaben und besteht aus 15 Items. Es werden zum Beispiel Angaben zur familiären Situation, zur Tumordiagnose, weiteren somatischen Erkrankungen und zum aktuellen Funktionsstatus (WHO-ECOG-Skala) gemacht. Schließlich erfragt ein Item die Indikationsstellung für psychoonkologische Betreuung.

Die interne Konsistenz der PO-Bado ist insgesamt zufriedenstellend ($\alpha = .70$ für die körperlichen Belastungsitems, $\alpha = .85$ für die psychischen Belastungsitems). Die Prüfung der konvergenten Validität ergab ausnahmslos statistisch signifikante Korrelationen ($p < .001$) mit $r \geq .30$ (außer „kognitive Beeinträchtigungen“). Die diskriminante Validität gilt als sehr gut gegeben, ebenso die Änderungssensitivität (Gesamtscore somatische Belastungen: Effektstärke = $.45$, $p < .001$). Die PO-Bado kann zuverlässig sowohl geschlechtsspezifische Belastungsunterschiede feststellen als auch hinsichtlich der Patientengruppen Erstdiagnose- vs. Rezidivpatienten [Knight et al., 2008].

Die PO-Bado ist für die Dokumentation im Akut- und Rehabilitationsbereich geeignet und kann sowohl in der stationären als auch ambulanten Behandlung eingesetzt werden. Die PO-Bado kann nach entsprechender Einweisung von Ärzten, Krankenpflegekräften, Psychologen und Sozialarbeitern angewendet werden. Bei den stationären Patienten der vorliegenden Erhebung wurde die psychoonkologische Basisdokumentation als diagnostisches Instrument durch den Psychotherapeuten der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die folgenden Parameter ausgewertet:

- Alter
- Geschlecht
- Tumor-Diagnose
- Datum der Erstdiagnose
- Aktueller Krankheitsstatus
(*Ersterkrankung, Rezidiv, Zweittumor, Remission, derzeit nicht zu beurteilen*)
- Behandlungen in den letzten zwei Monaten
(*OP, Chemotherapie, Bestrahlung, Hormontherapie, sonstige, keine*)
- Psychopharmaka / Opiate
- Psychologische / psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit
- Aktueller Funktionsstatus
(*WHO-ECOG Skala: 0 = Normale Aktivität, 1 = Symptome vorhanden, Patient ist aber fast uneingeschränkt gehfähig, 2 = zeitweise Bettruhe, aber weniger als 50 % der normalen Tageszeit, 3 = Patient muss mehr als 50 % der normalen Tageszeit im Bett verbringen, 4 = Patient ist bettlägerig*)
- Subskala Somatische Belastungen mit Summenwert
(*Erschöpfung / Mattigkeit, Schmerzen, Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens, weiteren somatischen Belastungen*)
- Subskala Psychische Belastungen mit Summenwert
(*Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen / Verunsicherung, kognitiven Einschränkungen, Hilflosigkeit / Ausgeliefertsein, Angst / Sorgen / Anspannung, Scham / Selbstunsicherheit, Trauer / Niedergeschlagenheit / Depressivität, weiteren psychischen Belastungen*)

2.2.4.6 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (NCI-CTCAE v3.0)

Das National Cancer Institute definiert "Nebenwirkung einer Krebstherapie" (= unerwünschtes Ereignis, adverse event, AE) als "any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure" [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a]. AEs werden in Chemotherapie-Studien routinemäßig

durch das medizinische Behandlungsteam der Patienten (Ärzte, Pflege) mittels Graduierungssystemen wie den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE v3.0) erhoben [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010b]. Die NCI-CTCAE v3.0 beinhalten mehr als 1000 Termini im Sinne von unerwünschten Ereignissen und stellen das erste umfassend übergreifende Graduierungssystem für das Berichten von sowohl akuten als auch verzögerten Nebenwirkungen in der Onkologie dar (siehe Kapitel 1.2.3.3 Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute). Sie sind aufgebaut in der Art eines Wörterbuches und geben mittels den AE-Graden 1 bis 4 (Grad 1 = Gering / Leicht; Grad 2 = Mäßig / Deutlich; Grad 3 = Stark / Ausgeprägt; Grad 4 = Lebensbedrohlich) Aufschluss über die Häufigkeit und den Schweregrad des jeweiligen AEs in Form verschiedener Prozentanteile je AE-Grad. Objektive AE-Daten werden von Onkologen genutzt z. B. für das Abwägen von Risiken alternativer Behandlungsoptionen.

Das ausschlaggebende Argument bei der Entscheidung für die Verwendung der NCI-CTCAE v3.0 in der vorliegenden Validierungsstudie war deren absolut *universelle und internationale Anwendung* in der klinischen Onkologie und bei der Durchführung von Krebstherapiestudien. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die AEs Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen erhoben und beurteilt durch das stationäre Behandlungsteam. Die Auswahl dieser fünf genannten AEs entstand aus der Frage nach häufig auftretenden AEs im onkologischen Hochdosis-Therapieverlauf mit einem hohen subjektiven Belastungsgrad der Patienten [Bellm et al., 2000], mit der Notwendigkeit, dass Veränderungen der AE-Grade tatsächlich von Patienten in ihrer körperlichen Lebensqualität individuell erfahren und erlebt werden können. Weiterhin war es erforderlich, dass durch die klinische Dokumentation der AEs im stationären Regelbetrieb eine wissenschaftliche Auswertung zuverlässig und präzise möglich ist. Die transfusions-abhängige Thrombozytopenie und Anämie wurden mittels der Anzahl der stationär gegebenen Transfusionen (Thrombozythenkonzentrate, Erythrozytenkonzentrate), als Kriterium für die Initialisierung der supportiven Panzytopenie-Therapie, erhoben.

Die klinische Erhebung dieser ausgewählten AEs ist Teil der standardisierten Patienten-Krankenblatt-Dokumentation an der Klinik und wurde entsprechend den Instruktionen und Leitlinien des Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institutes durchgeführt [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a, b]. Die ausführliche Darstellung der Datenerhebung, -dokumentation und -klassifikation ist im Kapitel 2.2.5.2 Datenerhebung zu finden. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung werden die folgenden Parameter ausgewertet:

- Toxizität-T₁-T₂ und Toxizität-T₂-T₃ , stehen für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil aller objektiv erhobenen Toxizitäten je Erhebungsintervall 1 und 2;
- Toxizität-G, steht für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil je CTCAE-Grad der Erhebungsintervalle 1 und 2 (z. B. Toxizität-G1, Toxizität-G2, Toxizität -G3);
- Toxizität-AE, steht für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil einer objektiv erhobenen Toxizität (z. B. Toxizität-Temperatur, Toxizität-Erbrechen, Toxizität-Diarrhoe etc.);
- Toxizität-CTCAE, Toxizität-Common Toxicity Criteria Adverse Event steht für das nach der max-time-Methode generierte AE-Profil einer objektiv erhobenen Toxizität je CTCAE-Grad (z. B. Toxizität-CTCAE-1-Temperatur, Toxizität-CTCAE-2-Temperatur etc.).
- CTCAE-Grad steht für die einzelnen vier Beeinträchtigungs-Grade der NCI-CTCAE v3.0
- Anzahl Thrombozythenkonzentrate / Erythrozytenkonzentrate nach HDC.

2.2.4.7 HCT-CI Komorbiditätsscore für Patienten vor Stammzelltransplantation

Der Komorbiditätsscore HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index) wurde 2005 von Mohamed L. Sorrow entwickelt und validiert, um eine effektive Vorhersage verschiedener Tumortherapie-relevanter Parameter (z.B. Überlebenszeit, krankheitsfreies Überleben) für Patienten vor Stammzelltransplantation zu ermöglichen [Sorrow et al., 2005; Sorrow et al., 2010]. Anhand der vorliegenden Daten der Patientenakten wurde für jeden Patienten retrospektiv ein HCT-CI erhoben.

2.2.4.8 Patienten-Krankenakten

Die Patienten-Krankenakten sind vom Typ Hinz Doku 2000 und beinhalten alle pflegerischen und medizinischen Dokumentationen des jeweiligen Patienten (Anordnungen, Kurve, Pflegedokumentation). Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erhobenen AEs wurden durch onkologische Fachkrankenschwestern täglich nach einem standardisierten Schema am Patienten beurteilt und dokumentiert, so dass eine lückenlose und zuverlässige Erhebung der Schweregrade und Dauer einzelner Nebenwirkungen gegeben war.

2.2.5 Datenerhebung im onkologischen Behandlungssetting

Die vorliegende Validierungsstudie war Teil einer longitudinalen Erhebung psychoonkologischer Variablen im Rahmen der psychotherapeutischen Standarddiagnostik der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg mit dem Ziel der Beurteilung verschiedener Parameter der Lebensqualität während der stationären Behandlung mittels zytostatischer Hochdosis-Chemotherapie (HDC) und autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT).

2.2.5.1 Hochdosis-Chemotherapie mit autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT)

Das onkologische Therapiekonzept der PBSCT basiert auf einer entscheidenden Funktion der Stammzellen: Stammzellen weisen sowohl die Eigenschaft der unbeschränkten Selbsterneuerung als auch die der Ausreifung in verschiedene Gewebe- oder Zelltypen auf. Seit der Erstpublikation des Verfahrens (1978) wurde die hämatopoetische Zelltransplantation für die Behandlung von Patienten mit malignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) ein allgemein anerkanntes Verfahren. Im Jahre 2005 wurden allein in den Vereinigten Staaten von Amerika mehr als 4000 Patienten mit einem NHL mittels hämatopoetischer Zelltransplantation behandelt. Schätzungsweise 80% dieser Patienten erhielten dabei ihre eigenen Stammzellen. Dieses Verfahren wird autologe Transplantation genannt (gegenüber der allogenen Transplantation mit fremden Stammzellen) [Appelbaum, 2008]. Das Therapieschema der HDC mit autologer PBSCT läuft in standardisierten Phasen ab.

Nach Klärung der therapeutischen Indikation zur HDC mit autologer PBSCT beginnt die Vorbereitung der Behandlung, indem nach einer Stammzellmobilisierungstherapie periphere Blutstammzellen des Patienten in ausreichender Menge mittels Zellseparator in der Uni-Blutbank der Universitätsklinikums Magdeburg (Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie mit Blutbank; Direktor: Prof. Dr. med. Marcell U. Heim) gewonnen werden (sogenannte Apherese). Diese Phase ist die erste behandlungsentscheidende Situation (T_1), da sich hierbei klärt, ob die indizierte Therapie überhaupt durchgeführt werden kann. Nur bei erfolgreicher Apherese bleiben die Patienten geeignet für dieses Behandlungskonzept. So ist zu erklären, dass es gleichermaßen eine höchst relevante Situation für den Patienten bedeutet. Nach einem ca. 4-8wöchigen Aufenthalt zu Hause erfolgt die zweite stationäre Aufnahme für die Konditionierung durch Hochdosis-Chemotherapie (T_2), z. T. in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung (TBI, total body irradiation), sowie die nach wenigen Tagen

erfolgende Rückübertragung der zuvor gewonnenen autologen Stammzellen. Diese Situation der Stammzell-Rückübertragung wird von Patienten und klinischen Mitarbeitern als „Transplantation“ bezeichnet. Nach dem Engraftment der Zellen und dem ca. 14 Tage dauernden Wiederaufbau eines funktionsfähigen blutbildenden Systems können die Patienten nach Hause entlassen werden (T_3). Der gesamte stationäre Aufenthalt zwischen T_2 und T_3 dauert ca. 25 Tage. Es schließt sich die ambulante Phase der Nachsorge und Rehabilitation an, in der weitere Kontrolluntersuchungen nötig sind.

2.2.5.2 Datenerhebung

Das prospektive follow-up-Fragebogen-Design erstreckte sich nach gegebenem „informed consent“ (IC) über drei Messzeitpunkte: T_1 zum Beginn der stationären zytostatischen Mobilisierungstherapie und anschließenden Stammzellseparation, T_2 zum Beginn der stationär durchgeführten Hochdosis-Chemotherapie und T_3 zur Entlassung des stationären Aufenthaltes nach Behandlung.

Für die vorliegende Validierungsstudie wurden, wie oben beschrieben, *psychoonkologische Variablen* mittels SF-36, PHQ-9 und Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeit in Selbstbeurteilung sowie PO-Bado und NCI-CTCAEv3.0 in Fremdbeurteilung erhoben und ausgewertet.

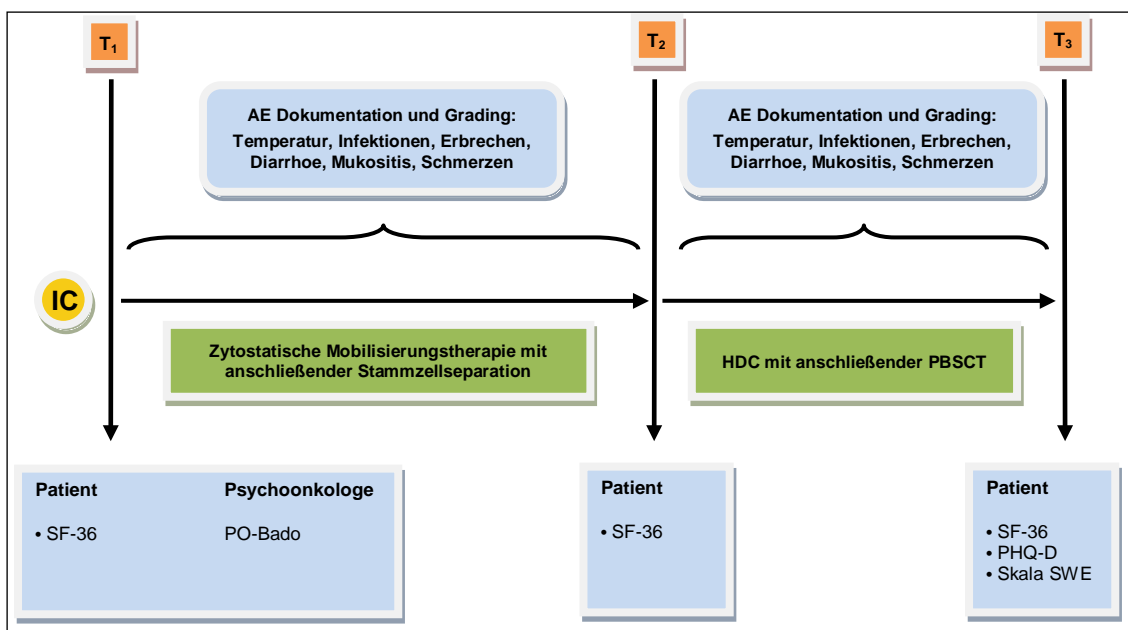


Abbildung 10: Flow Chart Studiendesign
(Deutsches Register Klinische Studien Main ID: DRKS00003453)

Die *onkologischen Variablen* wurden im Verlauf des ersten (T_1 - T_2) und zweiten (T_2 - T_3) stationären Aufenthaltes erhoben und für die Auswertung verwendet (vgl. Abb. 10: Flow Chart Studiendesign). An jedem stationären Aufenthaltstag der Studienpatienten wurden zwischen T_1 und T_2 (Intervall 1) sowie zwischen T_2 und T_3 (Intervall 2) fünf ausgewählte AEs (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen) täglich in ihrem Ausprägungsgrad durch das medizinische Behandlungsteam (onkologische Fachkrankenschwester, Stationsärzte) dokumentiert. Diese Art der Datenerfassung war Teil der standardisierten Kurvendokumentation der Station 40/6 der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg und wurde entsprechend den Instruktionen und Leitlinien des Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institutes durchgeführt [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a, b]. Während jeder dieser mehrfach täglich stattfindenden, standardisierten, klinischen Situationen durch die Bereichsschwestern und Visiten wurden die genannten AE-Informationen dokumentiert mittels Patienten-Krankenakten und Checklisten vom Typ Hinz Doku 2000. Dabei wurde bspw. die Mukositis mittels der Gradeinteilung der Mukositis nach den WHO-Toxizitätskriterien durchgeführt, welche inhaltlich identisch war zu den NCI-CTCAE v3.0 und damit eine reliable Graduierung gewährleistete. Eine Herausforderung hinsichtlich der zuverlässigen Graduierung von chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen war die der Schmerzklassifikation. Hierzu wurden im Rahmen der standardisierten Pflegedokumentation sowohl die 10-stufige visuelle Analogskala zur Patienten-Schmerzbeurteilung als auch die handschriftliche Beschreibung der individuellen Patientenschmerzen im Pflegebericht genutzt. Ein dritter Punkt bei der Graduierung von Schmerzen war die ärztlich angeordnete Schmerzmedikation als Bedarfsmedikation oder fest angesetzte Medikation. Unter Verwendung dieser drei beschriebenen Datenpools konnte die Übertragung der Daten von der Schmerzdokumentation zur Schmerzgraduierung zuverlässig vollzogen werden (vgl. Tab. 6).

Das Extrahieren und Klassifizieren der dokumentierten Nebenwirkungen geschah in der gleichen Weise wie es im Rahmen onkologischer Therapiestudien standardgemäß durchgeführt wird. Tage ohne stationären Aufenthalt innerhalb der beschriebenen Intervalle wurden deshalb entsprechend mit gezählt und als „ohne Nebenwirkungen“ eingestuft. Dieses Vorgehen entspricht auch exakt der DRG-Codierung von Nebenwirkungen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden diese Daten ausschließlich durch eine einzige geschulte Mitarbeiterin der Klinik (Stationsärztin) aus den Patienten-Krankenakten extrahiert und entsprechend den NCI-CTCAE v3.0 klassifiziert, um eine möglichst geringe Variabilität sowie ein zeitstabiles Verständnis der einzelnen AEs in ihrer Häufigkeit und Schweregradausprägung zu gewährleisten.

In Fällen fraglicher Klassifikation wurden die Fälle der jeweils schwierigen Übertragung von AE-Daten aus den Patienten-Kurven gemeinsam geprüft durch die geschulte Projektmitarbeiterin (Stationsärztin), eine onkologische Fachkrankenschwester und dem Projektleiter, um eine reliable Entscheidung treffen zu können.

Tabelle 6: AE-Grading im Vergleich Studien-Kodierung und NCI-CTCAE v3.0.

Grad	0 =	1 =	2 =	3 =	4 = „Lebens-
Toxizität	„Keine“	„Gering“	„Mäßig“	„Ausgeprägt“	bedrohlich“
Schmerzen (Studien- Kodierung)	Keine	Gering, leicht, ohne Narkotika	Mäßig, deutlich, mit Narkotikabedarf	Stark, ausgeprägt, mit Narkotika- bedarf	Trotz Narkotika, Schmerzen ausgeprägt
Pain (NCI-CTCAE v3.0)	---	Mild pain not interfering with function	Moderate pain; pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activity daily living	Severe pain; pain or analgesics severely interfering with activity daily living	Disabling

Um die zugrundeliegende Berechnung des Somatischen Belastungsscores anhand der modifizierten max-time Methode durchführen zu können, beinhaltete diese Graduierung, dass die exakte Anzahl der Tage je AE-Grad-Profil für die Dauer des stationären Aufenthaltes eines Patienten gezählt wurde. Für den Fall, dass an einem Tag mehrere AE-Grade eines AEs zu klassifizieren waren, entschieden wir uns (entsprechend der allgemein gebräuchlichen max-time Methode in onkologischen Therapiestudien) für den höchsten Schweregrad. Durch Anwendung der modifizierten max-time Methode wurden die erhobenen AE-Daten eines Tages zusammengefasst in ein AE-Profil durch Verwendung des höchsten (schlechtesten) Grades jeder AE-Kategorie (z. B. Temperatur, Mukositis), der an einem Tag auftrat. Im Gegensatz zur herkömmlichen max-time Methode wurde der einzelne Erhebungstag bezüglich des Patientenerlebens betrachtet und nicht wie sonst üblich der gesamte Behandlungsverlauf (z. B. 1 Tag vs. 126 Tage bei 6 x R-CHOP in 21-tägigen Abstand).

Die im Rahmen der kriterienbezogenen Validierung notwendigen Aussagen über die objektiv erhobenen Toxizitäten wurden wiederum nach der herkömmlichen max-time Methode ermittelt. Die oberste Prämisse der Methodenwahl zur vorliegenden Validierung war es, stets die jeweils anerkannte Standardmethode für die Validierung

zu verwenden. Dahingehend wurde die generelle Inzidenz eines AE-Profiles je Behandlungsintervall (Toxizität-T₁-T₂ und Toxizität-T₂-T₃) oder AE-Grad (z. B. Toxizität-CTCAE-1-Temperatur, Toxizität-CTCAE-2-Temperatur etc.) nach der max-time Methode ermittelt.

2.2.6 Statistische Methoden

Die EDV-Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 21.0.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde für die Prüfung auf Normalverteilung angewandt. Nach Prüfung der Verteilungscharakteristik der Daten und des Skalenniveaus kamen parametrische und nonparametrische Verfahren zum Einsatz.

Als Parameter der deskriptiven Statistik wurden Maße der zentralen Tendenz (arithmetisches Mittel, Median) und Dispersion (Standardabweichung, Minimum / Maximum) ermittelt. In der Ergebnisdarstellung wurden hierfür die gebräuchlichen Abkürzungen verwendet: Mittelwert (*M*), Standardabweichung (*s*), Anzahl (*n*).

Für die graphische Darstellung der Resultate wurden Mittelwertsgraphiken ± 1 Standardabweichung (außer bei extrem schiefen Verteilungen oder gleichzeitiger Einblendung der Datenbeschriftungen) und die Area under the curve (AUC) gewählt.

Im Sinne eines hierarchischen Vorgehens wurden die Hypothesenprüfungen unter Verwendung des SF-36-Summscores „Körperliche Lebensqualität“ bzw. der Overall-SBS als *primär* eingestuft.

Um eine mögliche Konfundierung der Variable „Alter“ bei der Prüfung der Zusammenhangshypothesen auszuschließen, wurden im Vorfeld bivariate Korrelationen zwischen Alter und SF-36-Summscore körperliche Lebensqualität bzw. Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen nach CTCAE berechnet ($r_{\text{Lebensqualität}} = -.016$; $r_{\text{CTCAE}} = .121$), welche das Alter als Konfounder ausschließen konnten [siehe Bortz & Döring, 2006; Bortz & Schuster, 2010].

Die Überprüfung der *Zusammenhangshypothesen* 1, 3 und 5 fand mittels Berechnung der multiplen Korrelation per multiple linearer Regression (Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais-Pearson) statt. Der Vorteil der multiplen linearen Regression als multivariaten Verfahren besteht darin, den unabhängigen Beitrag jedes Prädiktors auf die Vorhersage des Kriteriums zu erhalten, da die Prädiktorinterkorrelationen berücksichtigt werden. Der erhaltene Korrelationskoeffizient nach Pearson und Bravais wird zwischen zwei mindestens intervallskalierten Variablen berechnet [siehe Bühner, 2004]. Im Rahmen der multiplen linearen Regression wurde zusätzlich eine

univariate Varianzanalyse (ANOVA) berechnet inklusive der Prüfung auf Signifikanz des Gesamtmodells durch den F -Test. Der erhaltene Determinationskoeffizient R^2 beschreibt den gemeinsamen Varianzanteil zwischen Prädiktoren und Kriterium.

Für die Prüfung der *Zusammenhangshypothesen* 2, 4 und 6 wurden bivariate Berechnungen der Spearman-Rangkorrelation durchgeführt, da es sich um die Prüfung des Zusammenhangs zwischen intervallskalierten und ordinalskalierten Daten handelte. Dieses Verfahren wird empfohlen nach Leonhart [2004].

Bei der Überprüfung der *Zusammenhangshypothesen* 1, 3 und 5 wurde zusätzlich die Prüfung auf Multikollinearität mittels Kollinearitätsstatistik und Kollinearitätsdiagnose durchgeführt (Prüfen der Toleranz, des Variance Inflation Factor, des Konditionsindex und der dazugehörigen Varianzproportionen).

Die Überprüfung der *Unterschiedshypothese* 7 zur Frage der diskriminanten Validität wurde bei intervallskalierten Daten und einer Stichprobe $n > 30$ mittels t -Test-Vergleich der Stichprobenmittelwerte (bei zwei verbundenen Stichproben) vorgenommen [Bortz & Döring, 2006; Sachs, 1999].

Die Überprüfung der *Unterschiedshypothese* 8 zur Frage der diskriminanten Validität wurde bei intervallskalierten Daten und einer Stichprobe $n > 30$ mittels t -Test-Vergleich der Stichprobenmittelwerte (bei zwei unabhängigen Stichproben), inklusive Levene-Test zur Varianzgleichheit (F -Test) und dem sich anschließenden Welch-Test vorgenommen [Bortz & Döring, 2006; Sachs, 1999]. Mittels zweifaktorieller ANOVA wurde anschließend überprüft, ob es neben dem Effekt durch das Geschlecht auch einen statistisch signifikanten Haupteffekt durch die Tumordiagnose (Multiples Myelom vs. maligne Lymphome) geben könnte.

Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der stationären Aufenthaltsdauer und der körperlichen Lebensqualität der Patienten zum Abschluss der stationären Aufenthaltsdauer wurde mittels bivariater Berechnungen der Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais-Pearson durchgeführt.

Der Vergleich der SF-36-Skalenscores (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität) zu T_3 (Entlassung nach Hochdosis-Chemotherapie) zu den Werten der deutschen Normstichprobe des SF-36 wurde mittels Einstichproben- t -Test durchgeführt.

Die Überprüfung von Unterschieden zwischen hypothesenrelevanten Daten der Studienstichprobe und dropout-Stichprobe wurde bei intervallskalierten und normalverteilten Daten mittels t -Test-Vergleich der Stichprobenmittelwerte (bei zwei unabhängigen Stichproben), inklusive Levene-Test zur Varianzgleichheit (F -Test) und

dem sich anschließenden Welch-Test vorgenommen [Bortz & Döring, 2006; Sachs, 1999].

Die Überprüfung von Unterschieden zwischen verschiedenen Daten der Ergebnisdarstellung des somatischen Belastungsscores wurde mittels *t*-Test-Vergleich der Stichprobenmittelwerte (bei zwei verbundenen Stichproben) durchgeführt [Bortz & Döring, 2006; Sachs, 1999].

Die Überprüfung von Unterschieden zwischen Daten der Ergebnisdarstellung der Summenscores aus der PO-Bado und den aus der Literatur bekannten Summenscore-Daten wurde mittels Einstichproben-*t*-Test durchgeführt [Bortz & Döring, 2006; Sachs, 1999].

Die Überprüfung von medianen Unterschieden zwischen ordinalskalierten Daten der Ergebnisdarstellung wurde mittels Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt [Bortz & Döring, 2006; Sachs, 1999].

Um Scheinsignifikanzen durch α -Fehler-Kumulierung zu vermeiden, wurden begründete a priori formulierte Hypothesen und eine hierarchische Hypothesenprüfung eingesetzt sowie nach Möglichkeit multivariate Verfahren durchgeführt [Bortz, Lienert & Boenke, 2008].

Die zu Beginn der Untersuchung formulierten Hypothesen sind gerichtet. Das statistische Signifikanzniveau wurde a priori für *p*-Werte kleiner als .05 (einseitig) festgelegt.

Neben der Angabe der statistischen Signifikanz wurden noch Effektstärken als Angabe der klinischen Relevanz jeweils berechnet. Die Bestimmung der Effektgrößen aufgrund der Untersuchungsergebnisse wird nach Bortz & Schuster [2010] für jede Untersuchung empfohlen (sog. Ex-post-Bestimmung von Effektgrößen). Der Einsatz von Effektstärken wird insbesondere für die Lebensqualitätsforschung empfohlen [Fletcher, 1992]. Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Effektstärken verwendet:

- Effektstärke der Mittelwertsunterschiede Cohens $d = t \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$
- Effektstärke der multiplen Korrelation $f^2 = \frac{R^2}{1-R^2}$

In einem Messwiederholungsdesign, wie in der vorliegenden Arbeit, wurde *d* in der Metrik unabhängiger Stichproben berechnet [vgl. Dunlap et al., 1996]. Beide Effektgrößen ermöglichen die Interpretation der realen bzw. klinischen Relevanz, im Gegensatz zur statistischen Signifikanz wissenschaftlicher Studienresultate [Ellis, 2010; Bortz & Döring, 2006]. Um in der vorliegenden Arbeit eine einheitliche

Verwendung von Effektgrößen zu gewährleisten, wurde im Bedarfsfall vom Korrelationskoeffizienten r in Cohens d konvertiert mittels folgender anerkannter Formel

[vgl. Ferguson, 2009]: Cohens $d = \frac{2r}{\sqrt{1-r^2}}$

Als Richtlinie zur Einschätzung der Größe eines Effektes [1988] gilt nach Cohen: $d = .2$ (klein), $d = .5$ (mittel), $d = .8$ (groß). Die Effektstärke f^2 wurde genutzt, um im Vergleich zum Determinationskoeffizienten R^2 eine echte allgemeingültige Aussage treffen zu können [Wentura, 2004]. Als Richtlinie zur Einschätzung der Größe des Effektes einer multiplen Korrelation [1988] gilt nach Cohen: $f^2 = .02$ (klein), $f^2 = .15$ (mittel), $f^2 = .35$ (groß).

2.2.7 Umgang mit fehlenden Werten

Für den SF-36 wurden fehlende Werte gemäß der Auswertungsvorschriften der Handanweisung berechnet [siehe Bullinger & Kirchberger, 1998, S. 17ff]. Für die verbleibenden Fragebögen der longitudinalen Erhebung psychoonkologischer Variablen im Rahmen der psychotherapeutischen Standarddiagnostik der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg wurden fehlende Werte auf der Ebene der Subskalen jeweils durch den Mittelwert aller gültigen Werte der jeweiligen Subskala ersetzt. Auf diese Weise wurden keine Rechen-Prozeduren zum Umgang mit fehlenden Daten erforderlich.

3 Ergebnisse

Da die zur Überprüfung der Hypothesen relevanten Verfahren teilweise ein Intervallskalenniveau und Normalverteilung voraussetzen, wurden die Daten entsprechend geordnet. Die folgenden untersuchten Variablen zeigen Intervallskalenniveau:

Alter, Anzahl der Kinder, Größe des Haushaltes, SF-36-Summscore Körperliche Lebensqualität, SF-36-Summscore Psychische Lebensqualität, die SF-36-Subskalen, depressive Symptomatik nach PHQ-9, die für jeden Erhebungsintervall (T_1 - T_3 , T_1 - T_2 , T_2 - T_3) errechneten Grading-SBS und Overall-SBS, die Behandlungsdauer zwischen den Messzeitpunkten (z_1 , z_2). Nach Prüfung der Verteilungscharakteristik der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test zeigten sich die meisten Variablen der primären Hypothesenprüfung mit Normalverteilung (vgl. Anhang Tab. 37).

Ordinalskaliert sind folgende Daten:

- Durchschnittliches Haushaltseinkommen, WHO-ECOG-Funktionsstatus, HCT-CI, die Auftretenshäufigkeit der fünf ausgewählten Nebenwirkungen (Toxizität-CTCAE, Toxizität Common Toxicity Criteria Adverse Event) je Intervall (T_1 - T_2 , T_2 - T_3) mittels max-time-Methode (z. B. Toxizität-CTCAE-1-Temperatur, Toxizität-CTCAE-2-Temperatur, Toxizität-CTCAE-3-Temperatur).

Nominalskalenniveau weisen folgende Variablen auf:

- Geschlecht, feste Partnerschaft, Familienstand, höchster Schulabschluss, höchster Berufsabschluss, Stellung im Beruf, Tumor-Diagnose, Datum der Erstdiagnose, aktueller Krankheitsstatus, Behandlungen in den letzten zwei Monaten, Psychopharmaka / Opiate, psychologische / psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit.

3.1 Beschreibung der Stichprobe

In die Untersuchung wurden konsekutiv Patienten mit hämatologischen Erkrankungen aufgenommen, die an der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg mit einer Hochdosis-Chemotherapie und anschließend einer Transplantation autologer, peripherer Blutstammzellen (PBSCT) behandelt wurden. 70 Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden in das Sample aufgenommen und alle 70 Patienten erklärten sich nach der informierten Einwilligung und Aufklärung bereit zur

Studienteilnahme (Einschlussrate: 100 %). Die Dropout-Rate lag mit sechs Patienten (8.57 %), die die Behandlung bis zum Zeitpunkt T_3 nicht komplett abschließen konnten, auf einem sehr niedrigen Niveau. Bei fünf dieser sechs Patienten (7.14 %) wurde ein temporärer Aufenthalt auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. notwendig, was mit einem verminderten ECOG Funktionsstatus einherging (ECOG > 2); ein Patient (1.43 %) verstarb während des zweiten stationären Aufenthaltes (T_2 - T_3). Es gibt keine Baseline-Unterschiede von statistischer Relevanz zwischen dem Dropout-Sample ($N = 6$) und dem Studiensample ($N = 64$) bezüglich den hypothesenrelevanten Variablen Alter ($t(68) = 1.239$, $p = .220$); SF-36-Summenscore körperliche Lebensqualität ($t(68) = -.076$, $p = .939$); SF-36-Subskala Vitalität ($t(68) = -.418$, $p = .678$).

3.1.1 Soziodemographische Daten

Die soziodemographische Charakteristik des Studiensamples wird in Tabelle 7 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 7: Soziodemographische Charakteristika der Patienten (N = 64).

Geschlecht, Anzahl (%)	
Männlich	34 (53.1)
Weiblich	30 (46.9)
Alter, Jahre	
Mittelwert (s)	52,95 (9.3)
Range	24-72
Familienstand, Anzahl (%)	
Verheiratet	48 (75.0)
mehr als 1x verheiratet und aktuell verheiratet	6 (9.4)
Geschieden	1 (1.6)
Verwitwet	5 (7.8)
Ledig	4 (6.3)
Anzahl der Kinder	
Mittelwert (s)	1.86 (0.97)
Range	0-5
Größe des Haushaltes	
Mittelwert (s)	2.48 (1.0)
Range	1-5
Schulabschluss, Anzahl (%)	
ohne Schulabschluss	1 (1.6)
Hauptschulabschluss	13 (20.3)
Realschulabschluss / Mittelschulabschluss	34 (53.1)
Abitur/Fachabitur	16 (25.0)
Berufsabschluss, Anzahl (%)	
Lehre	33 (51.6)
Meister	5 (7.8)
Fachhochschule / Universität	15 (23.4)
Sonstiger Abschluss	11 (17.2)
Stellung im Beruf, Anzahl (%)	
Hausfrau/Hausmann	1 (1.6)
Arbeiter(in)	7 (10.9)
Facharbeiter(in)	11 (17.2)
einfache(r) Angestellte(r)	11 (17.2)
mittlere(r) Angestellte(r)	6 (9.4)
höhere(r) Angestellte(r)	5 (7.8)
Selbständig ohne bezahlte Beschäftigte	1 (1.6)
Selbständig mit bezahlten Beschäftigten	3 (4.7)
arbeitslos	6 (9.4)
Rentner(in) / Vorruhestand	13 (20.3)
Durchschnittliches Haushaltseinkommen (Netto in Euro), Anzahl (%)	
< 500	1 (1.6)
500 - 1000	11 (17.2)
1000 - 2000	34 (53.1)
2000 - 3000	12 (18.8)
> 3000	6 (9.4)

Abkürzungen: s, Standardabweichung; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FS, Funktionsstatus.

3.1.2 Medizinische Daten

Die medizinischen Merkmale der Stichprobe werden in Tabelle 8 gezeigt. Zum Vergleich: Der Summenwert der PO-Bado-Subskala Somatische Belastungen der PO-Bado-Validierungsstudie lag bei 5.6 / 3.5 (*M* / *s*); der Summenwert der PO-Bado-Subskala Psychische Belastungen bei 12.4 / 6.5 (*M* / *s*) [Knight et al., 2008], was einen statistisch signifikanten Unterschied zur eigenen Stichprobe bedeutet ($p < .0001$).

Vier Patienten erhielten je ein psychopharmakologisches Medikament. Es handelte sich jeweils um die folgende Medikation: Remergil (15 mg / d), Tavor (1.0 mg / d), Zoloft (50 mg / d), Tegretal (300 mg / d). Durch die vier Präparate und angewandten Dosierungen wurden die Einschlusskriterien der Studie eingehalten.

Die 64 im Studiensample eingeschlossenen Patienten waren überwiegend an einer hämatologisch malignen Neoplasie erkrankt und erhielten nach der erfolgreich durchgeführten Chemomobilisierung (zytostatische Standard-Chemotherapie und Stammzellmobilisierung) eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von der autologen PBSCT. Folgende zytostatische Regimen wurden zur Chemomobilisierung eingesetzt:

- IEV: Epirubicin 100 mg / m², Etoposid 150 mg / m², Ifosfamid 2500 mg / m² (30 Patienten, 46.9 %)
- DHAP: Dexamethason 4 x 40 mg, Cytarabin 2 x 2000 mg / m², Cisplatin 100 mg / m² (5 Patienten, 7.8 %)
- R-DHAP: Rituximab 375 mg / m² plus DHAP (12 Patienten, 18.7 %)
- Dexamethason 3 x 8 mg, Carmustin 60 mg / m², Etoposid 300 mg / m², Cytarabin 800 mg / m², Melphalan 20 mg / m² (11 Patienten, 17.2 %)
- Cyclophosphamid mono 4 g / m² (6 Patienten, 9.4 %)

Die Stadienbeurteilung der onkologischen Grunderkrankung mittels der TNM Klassifikation von malignen Tumoren (TNM: Tumor-Nodes-Metastasen) ist für hämatologische Malignome aufgrund des Systemcharakters der einzelnen Entitäten nicht üblich. Die Patienten mit Multiplen Myelom hatten die folgenden Stadien (entsprechend den Kriterien nach Salmon und Durie; Anzahl / Prozent): Stadium I (4 / 11.4 %); Stadium II (6 / 17.1 %) und Stadium III (25 / 71.4 %).

Tabelle 8: Medizinische Charakteristika der Patienten (N = 64).

Tumor-Diagnose, Anzahl (%)	
Indolente Non-Hodgkin-Lymphome	17 (26.6)
Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome	8 (12.5)
Hodgkin-Lymphom	2 (3.1)
Multiples Myelom	35 (54.7)
Chronisch lymphatische Leukämie	1 (1.6)
Amyloidose	1 (1.6)
Datum der Erstdiagnose, Anzahl (%)	
1995	1 (1.6)
1996	1 (1.6)
2000	2 (3.1)
2002	1 (1.6)
2003	3 (4.7)
2004	13 (20.3)
2005	16 (25.0)
2006	14 (21.9)
2007	9 (14.1)
2008	4 (6.3)
Aktueller Krankheitsstatus, Anzahl (%)	
Ersterkrankung	38 (59.4)
Zweitumor	5 (7.8)
Rezidiv	21 (32.8)
Vorherige Krebstherapie (während der letzten 2 Monate), Anzahl (%)	
Chemotherapie	38 (59.4)
Strahlentherapie	1 (1.6)
keine	25 (39.1)
Psychopharmaka / Opiate, Anzahl (%)	
Ja	4 (6.3)
Keine	60 (93.8)
Psychologische / psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit, Anzahl (%)	
Ja	7 (10.9)
Nein	57 (89.1)
Baseline ECOG FS, Anzahl (%)	
0	36 (56.3)
1	26 (40.6)
2	2 (3.1)
PO-Bado somatische Subskala, Mittelwert (Range)	2.86 (0-8)
PO-Bado psychische Subskala, Mittelwert (Range)	6.86 (0-16)

Abkürzungen: s, Standardabweichung; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FS, Funktionsstatus.

Mehr als die Hälfte der 64 Patienten erhielten die HDC aufgrund der Diagnose Multiples Myelom (35, 54.69 %). 23 Patienten (35.94 %) das zytostatische Medikament Melphalan mit 200 mg / m², 11 Patienten (17.19 %) erhielten Melphalan mit 140 mg / m² und 2 Patienten (3.13 %) erhielten es mit 100 mg / m². Eine Patientin (1.56 %) mit der Diagnose Amyloidose erhielt ebenso Melphalan mit 200 mg / m². Die Melphalan-Dosis wird nach internationalen Empfehlungen in Abhängigkeit des Funktionsstatus (primär bei eingeschränkter Creatinin-Clearance) und des Alters adaptiert [Denz et al., 2006]. 10 der 34 Patienten mit Multiplem Myelom erhielten die adaptierte Dosis (140 mg / m², 100 mg / m²) und sind > 60 Jahre alt.

28 Patienten (43.75 %) des Studiensamples hatten die Diagnose malignes Lymphom. Aufgrund dessen kamen vier verschiedene HDC-Regimes zur Anwendung:

1) Das erste HDC-Protokoll lief über eine Ganzkörperbestrahlung (TBI, total body irradiation, 12 Gray) kombiniert mit Cyclophosphamid 120 mg / kg. 12 Patienten (18.75 %) erhielten dieses Regime: Drei Pat. mit der Diagnose Mantelzell-Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose chronisch lymphatische Leukämie, sieben Pat. mit der Diagnose follikuläres Lymphom und ein Pat. mit der Diagnose Immunozytom.

2) Das zweite Regime war der zweite Behandlungsarm des erst genannten Hochdosis-Protokolls aus Ganzkörperbestrahlung kombiniert mit Cyclophosphamid 120 mg / kg. Es bestand aus der Ganzkörperbestrahlung (TBI 10 Gray), 6g / m² Cytarabin und 140 mg / m² Melphalan. Ein Patient (1.56 %) mit der Diagnose Mantelzell-Lymphom erhielt dieses Regime.

3) Das dritte Regime war Cytarabin 1600 mg / m² plus Etoposid 1200 mg / m² plus Melphalan 140 mg / m² plus Carmustin 300 mg / m² (genannt BEAM). Sieben Patienten (10.94 %) wurden damit behandelt: Ein Pat. mit der Diagnose follikuläres Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose rezidiertes follikuläres Lymphom, zwei Pat. mit der Diagnose rezidiertes Hodgkin-Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose rezidiertes MALT Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose rezidiertes diffus großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose rezidiertes B-Zell-lymphoblastisches Lymphom.

4) Das vierte Regime war ein adaptiertes BEAM-Regime: Etoposid wurde mit 800 mg / m² gegeben; alle anderen Substanzen wurden in der oben genannten Weise verabreicht. Acht Patienten (12.5 %) erhielten dieses Regime: Ein Pat. mit der Diagnose Mantelzell-Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose Progress Mantelzell-Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose Progress follikuläres Lymphom, ein Pat. mit der Diagnose rezidiertes follikuläres Lymphom, drei Pat. mit der Diagnose rezidiertes diffus großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom.

Die zytostatische und supportive Behandlung wurde nach den behandlungstechnischen Standards der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie im Rahmen onkologischer Therapiestudien oder einer studienäquivalenten Medikation durchgeführt.

3.2 Deskriptive Auswertungen

3.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36

Die für die Validierungsstudie relevanten SF-36-Skalenscores zu T₃ (Entlassung nach Hochdosis-Chemotherapie) ergaben folgende Ausprägungen der Studienpatienten (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9: SF-36-Skalenscores zu T₃.

	Mittelwert / Standardabweichung
Summenscore körperliche Lebensqualität	33.05 / 9.96
Summenscore psychische Lebensqualität	50.20 / 12.01
Subskala körperliche Funktionsfähigkeit	48.05 / 28.39
Subskala körperliche Rollenfunktion	21.09 / 37.59
Subskala körperliche Schmerzen	56.56 / 27.28
Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	50.50 / 17.66
Subskala Vitalität (Bereich psychische Lebensqualität)	41.64 / 23.72

Zusätzlich wurden die berechneten Skalenwerte statistisch verglichen zur deutschen Normstichprobe des SF-36 als allgemein anerkannte Referenz: Subskala körperliche Funktionsfähigkeit ($t(63) = -10.613$, $p = .0001$), Subskala körperliche Rollenfunktion ($t(63) = -13.324$, $p = .0001$), Subskala körperliche Schmerzen ($t(63) = -6.603$, $p = .0001$), Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ($t(63) = -7.952$, $p = .0001$), Subskala Vitalität (Bereich psychische Lebensqualität) ($t(63) = -7.294$, $p = .0001$).

Der gerechnete Vergleich zur deutschen Normstichprobe zeigte, dass für die befragten Patienten während der akuten Behandlungsphase (T₂-T₃) eine statistisch signifikante Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten war. Lediglich das psychische Wohlbefinden der Patienten unterschied sich zu keinem behandlungsrelevanten Zeitpunkt von den Daten der deutschen Normstichprobe für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Koehler et al., 2011c).

3.2.2 Toxizitäten nach CTCAE v3.0

Die Darstellung der Toxizitäten nach CTCAEv3.0 erfolgte entsprechend dem internationalen Standard onkologischer Therapiestudien mittels der max-time-Methode. Auf die ausführliche Ergebnisdarstellung der Toxizitäten für das Intervall 1 wird an dieser Stelle verzichtet. Im Sinne der Vollständigkeit werden die CTCAE-Inzidenzen für beide Erhebungsintervalle jedoch in Tabellenform gezeigt (vgl. Tab. 10, Tab. 11, Abb. 11).

Tabelle 10: Toxizitäten Behandlungsintervall 1 (T₁-T₂).

Ereignis	CTCAE-Grad 1-4		CTCAE-Grad 1		CTCAE-Grad 2		CTCAE-Grad 3		CTCAE-Grad 4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Temperatur	63	64	33	52	29	45	1	2	0	0
Diarrhoe	15	19	9	14	5	8	1	2	0	0
Erbrechen	27	28	13	20	13	20	1	2	0	0
Mukositis	56	72	44	69	11	17	1	2	0	0
Schmerzen	85	89	43	67	36	56	5	8	1	2
Insgesamt	246	95	142	92	94	83	9	11	1	2

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Die im Folgenden vorliegende Ergebnisdarstellung bezieht sich auf das prozentuale Auftreten der CTCAE-Grade je Patient, die Ereignishäufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen (AEs, adverse events) und die jeweilige Gesamtinzidenz (CTCAE-Grad 1-4) für das Erhebungsintervall 2 (T₂-T₃) (vgl. Tab. 11, Abb. 11, Abb. 12).

Tabelle 11. Toxizitäten Behandlungsintervall 2 (T₂-T₃).

Ereignis	CTCAE-Grad 1-4		CTCAE-Grad 1		CTCAE-Grad 2		CTCAE-Grad 3		CTCAE-Grad 4	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Temperatur	101	91	51	80	47	73	3	5	0	0
Diarrhoe	88	77	43	67	30	47	13	20	2	3
Erbrechen	67	66	38	59	25	39	4	6	0	0
Mukositis	98	89	57	89	22	34	17	27	2	3
Schmerzen	117	89	43	67	38	59	31	48	5	8
Insgesamt	471	100	232	100	162	94	68	63	9	11

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

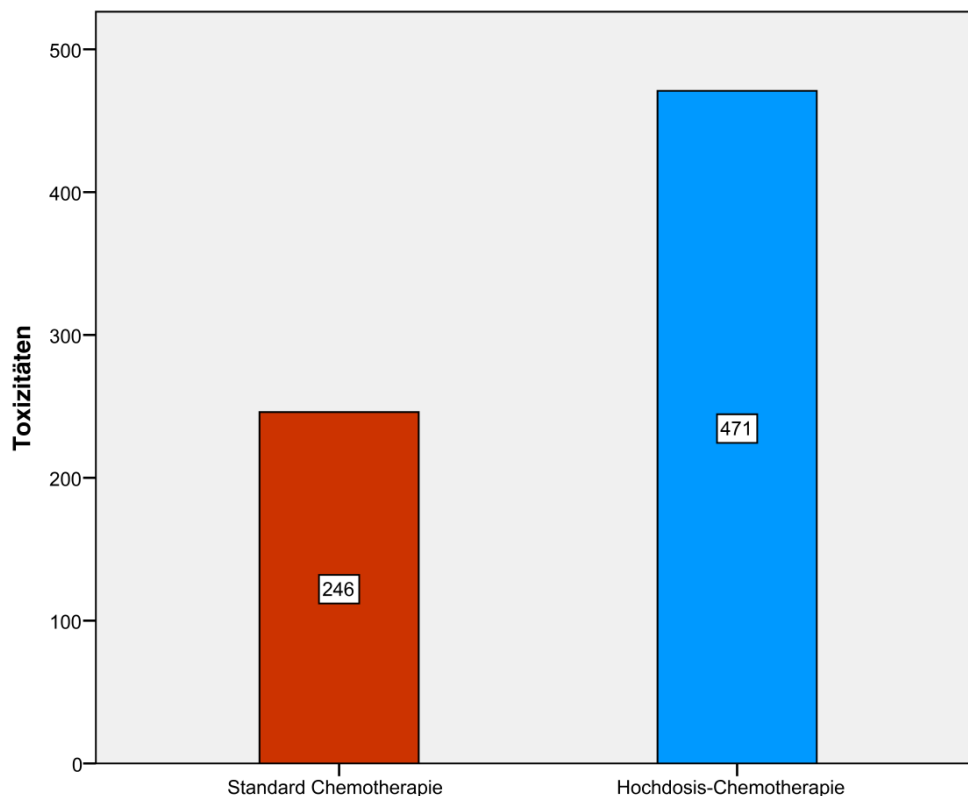


Abbildung 11: Toxizitäten nach NCI-CTCAEv3.0

64 Patienten berichteten mindestens eine Nebenwirkung der CTCAE-Grade 1, 2, 3 oder 4 nach Hochdosis-Chemotherapie (Gesamtinzidenz von 471 AEs bei 100 % der Patienten).

Bei den Grad 1-Ereignissen waren die meisten Patienten beeinträchtigt durch CTCAE-Grad 1-Temperatur und CTCAE-Grad 1-Mukositis (80 % / 89 % der Patienten), hingegen waren CTCAE-Grad 4-Temperatur und CTCAE-Grad 4-Erbrechen (0 % / 0 % der Patienten) nicht zu beobachten. 63 % der Patienten haben mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung (CTCAE-Grad 3) gezeigt. Bezogen auf die Einteilung nach CTCAE-Graden waren die CTCAE-Grade 1 (232 Ereignisse) und CTCAE-Grade 2 (162 Ereignisse) diejenigen mit der höchsten Gesamtinzidenz. In Bezug auf die Einteilung nach Nebenwirkungen waren Schmerzen, Temperatur und Mukositis, die in der Summe am häufigsten aufgetretenen Ereignisse (117 / 101 / 98 AEs). Diarrhoe, Mukositis und Schmerzen wurden im Mittel als die schwerwiegendsten Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad 4 nach Gabe der Hochdosis-Chemotherapie angegeben (3 % / 3 % / 8 % der Patienten).

Es zeigte sich des Weiteren, dass die Ereignishäufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen und das prozentuale Auftreten der CTCAE-Grade stabil regredient verliefen mit steigendem CTCAE-Ausprägungsgrad. Das heißt, je ausgeprägter die

CTCAE-Grade, umso geringer waren die Inzidenz der Ereignisse und die Anzahl von beeinträchtigten Patienten (vgl. Abb. 12). Die klinische Bedeutung von CTCAE-Graden 1 wurde ebenfalls daran offensichtlich, dass alle Patienten mindestens einmal aufgrund einer CTCAE Grad 1-Nebenwirkung beeinträchtigt waren.

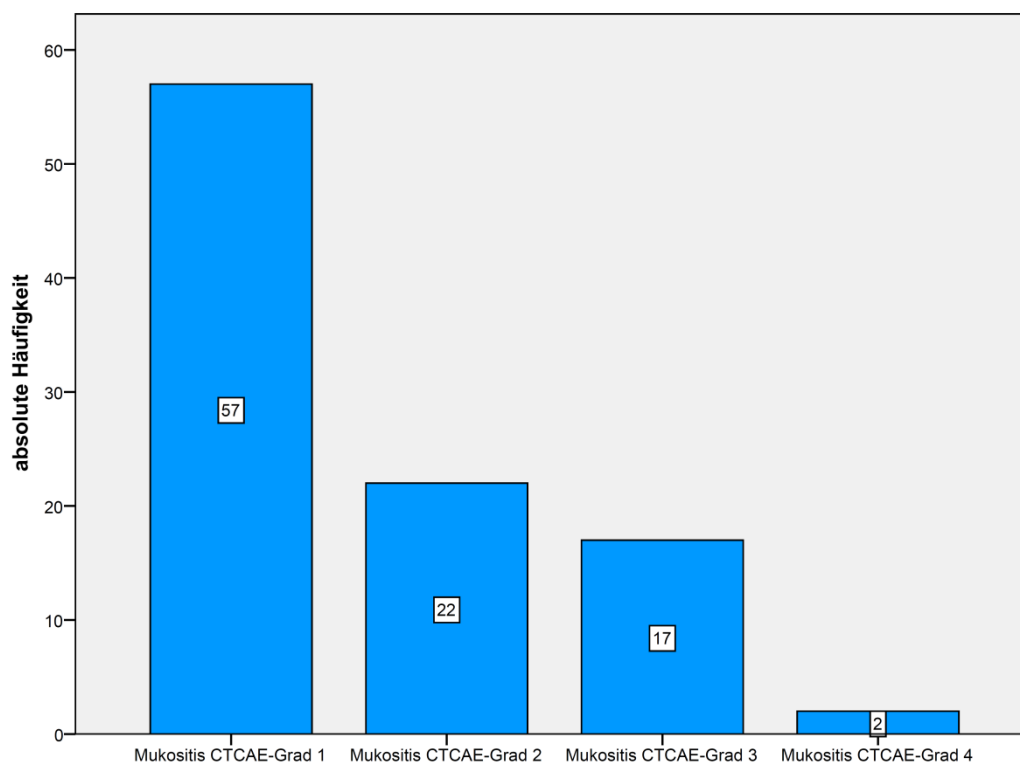


Abbildung 12: Mukositis Behandlungsintervall 2 (HDC) nach NCI-CTCAEv3.0

Der beispielhafte Vergleich zwischen dem BEAM-Protokoll und dem adaptierten BEAM-Protokoll hinsichtlich der aufgetretenen Toxizitäten (Median, vgl. Abb. 13) nach NCI-CTCAE v3.0 zeigt sich ohne statistisch signifikanten Unterschied, obwohl eine Adaptation der Etoposid-Dosis im BEAM-Protokoll von 1200 mg / m² auf 800 mg / m² durchgeführt wurde ($p < .536$, Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben).

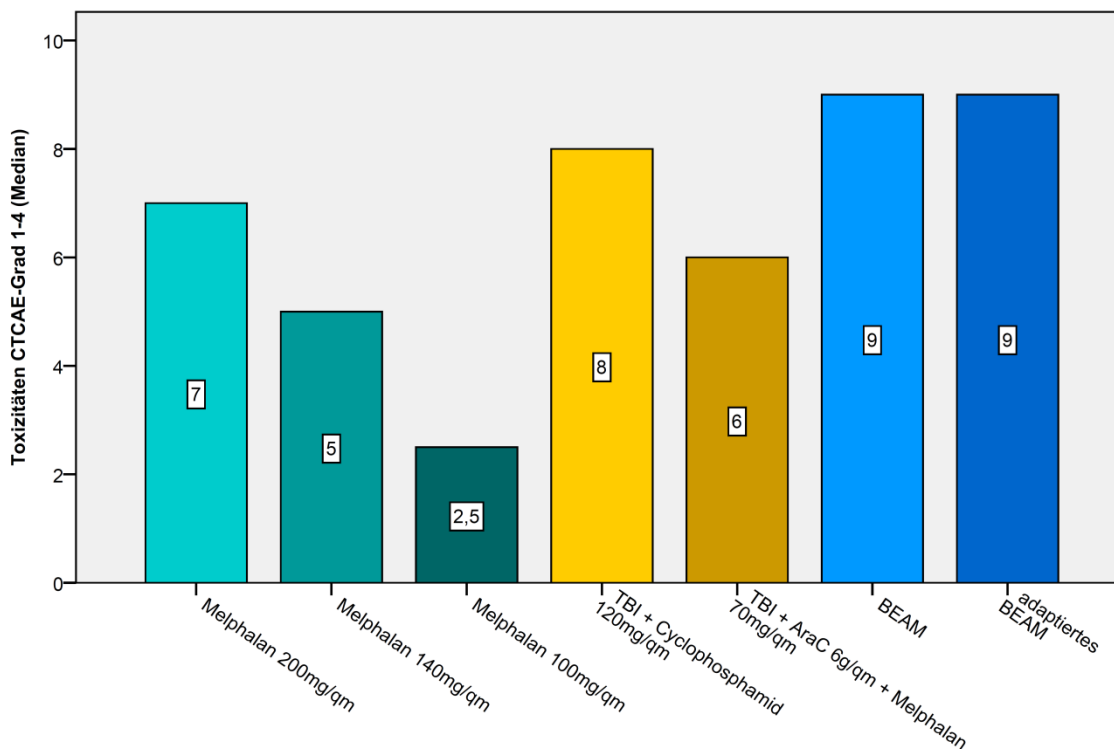


Abbildung 13: Toxizitäten der HDC-Regimen nach NCI-CTCAE v3.0

3.2.3 Somatische Belastung nach SBS-AE

Nach Beendigung des stationären Aufenthaltes der Patienten wurde die gesamte Dauer (in Tagen) eines jeden einzelnen maximalen CTCAE-Grades je Nebenwirkung berechnet und ad hoc summiert, um die Gesamtinzidenz jedes maximalen CTCAE-Grades (z. B. CTCAE-Grad 1) und im Umfang aller CTCAE-Grade (CTCAE-Grade 1-4) zu erhalten. Diese Summen bildeten die Berechnungsgrundlage für den Somatischen Belastungsscore (= Anzahl der Tage des jeweils maximalen CTCAE-Grades).

Auf die ausführliche Ergebnisdarstellung der Daten für den Intervall 1 wird an dieser Stelle verzichtet. Im Sinne der Vollständigkeit werden die Daten für beide Erhebungsintervalle jedoch in Tabellenform gezeigt (Tab. 12 und Tab. 13).

Tabelle 12 zeigt die *absolute Dauer* der CTCAE-Grade (in Tagen) je Nebenwirkung (AE) für Intervall 1 (T_1 - T_2) als Ergebnis des *ersten Berechnungsschritts* zum Somatischen Belastungsscore. Die durchschnittliche Dauer des Intervalls 1 belief sich auf $z_1 = 54.25$ Tage ($s = 11.25$; Range: 35-91 Tage).

Tabelle 12: absolute Dauer der maximalen CTCAE-Grade (in Tagen) je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 1: T₁-T₂).

Ereignis	CTCAE-Grad 1-4 (z ₁ = 54.25)		CTCAE-Grad 1 (z ₁ = 54.25)		CTCAE-Grad 2 (z ₁ = 54.25)		CTCAE-Grad 3 (z ₁ = 54.25)		CTCAE-Grad 4 (z ₁ = 54.25)	
	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R
Temperatur	2.38 / 3.224	0-20	1.22 / 1.704	0-8	1.14 / 1.934	0-11	0.02 / 0.125	0-1	0 / 0	0
Diarrhoe	0.44 / 1.125	0-5	0.31 / 0.924	0-4	0.11 / 0.441	0-3	0.2 / 0.125	0-1	0 / 0	0
Erbrechen	0.88 / 2.028	0-10	0.36 / 0.915	0-5	0.50 / 1.195	0-5	0.02 / 0.125	0-1	0 / 0	0
Mukositis	4.30 / 3.787	0-13	3.67 / 3.334	0-11	0.59 / 1.488	0-7	0.250 / 0.03	0-2	0 / 0	0
Schmerzen	5.83/ 6.326	0-27	3.22 / 4.736	0-22	2.16 / 3.252	0-15	0.42 / 1.688	0-11	0.03 / 0.250	0-2
Mittelwert	2.766 / --		1.756 / --		.90 / --		0.182 / --		0.006 / --	

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; M, Mittelwert; R, Range; s, Standardabweichung; z₁, durchschnittliche Dauer Behandlungsintervall 1.

Tabelle 13: absolute Dauer der maximalen CTCAE-Grade (in Tagen) je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 2: T₂-T₃).

Ereignis	CTCAE-Grad 1-4 (z ₂ = 24.00)		CTCAE-Grad 1 (z ₂ = 24.00)		CTCAE-Grad 2 (z ₂ = 24.00)		CTCAE-Grad 3 (z ₂ = 24.00)		CTCAE-Grad 4 (z ₂ = 24.00)	
	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R
Temperatur	6.33 / 5.033	0-23	3.13 / 2.881	0-12	3.14 / 3.413	0-15	0.06 / 0.302	0-2	0 / 0	0
Diarrhoe	3.19 / 3.616	0-17	1.64 / 1.785	0-8	1.00 / 1.425	0-7	0.52 / 1.491	0-9	0.03 / 0.175	0-1
Erbrechen	2.56 / 3.477	0-15	1.39 / 1.733	0-6	1.09 / 2.083	0-10	0.08 / 0.324	0-2	0 / 0	0
Mukositis	10.72 / 7.280	0-36	6.67 / 4.504	0-18	2.25 / 4.276	0-19	1.44 / 3.121	0-16	0.36 / 2.170	0-16
Schmerzen	10.51 / 8.293	0-35	4.66 / 4.765	0-18	2.42 / 4.054	0-23	2.91 / 4.162	0-17	0.53 / 2.443	0-16
Mittelwert	6.662 / --		3.498 / --		1.98 / --		1.002 / --		0.184 / --	

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; M, Mittelwert; R, Range; s, Standardabweichung; z₂, durchschnittliche Dauer Behandlungsintervall 2.

Tabelle 13 zeigt die *absolute Dauer* der CTCAE-Grade (in Tagen) je Nebenwirkung (AE) für Intervall 2 zwischen Beginn der Hochdosis-Chemotherapie (T_2) und Entlassung nach Hochdosis-Chemotherapie (T_3) als Ergebnis des ersten Berechnungsschritts zum Somatischen Belastungsscore. Die durchschnittliche Dauer des Intervalls 2 belief sich auf $z_2 = 24.00$ Tage ($s = 6.9$; Range: 16-45 Tage).

Die Nebenwirkungen CTCAE-Grad 1-Mukositis und CTCAE-Grad 1-Schmerzen haben die Patienten im Mittel am längsten erlebt (6.67 / 4.66 Tage). CTCAE-Grad 4-Diarrhoe, CTCAE-Grad 3-Temperatur und CTCAE-Grad 3-Erbrechen waren die im Mittel am kürzesten erfahrenen Nebenwirkungen (0.03 / 0.06 / 0.08 Tage).

Bezogen auf die Einteilung nach CTCAE-Graden waren die CTCAE-Grade 1 (3.498 Tage) und CTCAE-Grade 2 (1.98 Tage) diejenigen mit der längsten Auftretensdauer. In Bezug auf die Einteilung nach Nebenwirkungen waren das die Ereignisse Mukositis und Schmerzen (10.72 / 10.51 Tage).

Mit dieser Ergebnisdarstellung war es außerdem möglich, die durchschnittliche Gesamtdauer aller erhobenen Nebenwirkungen eines einzelnen Behandlungskonzeptes anzugeben (= 6.662 Tage). Das bedeutete für den Fall der vorliegenden Untersuchung, dass die Patienten im Mittel 17.34 Tage keine AE-bezogene somatische Belastung (bei $z_2 = 24.00$ Tage) nach Hochdosis-Chemotherapie erlebt haben.

Die *Darstellung des somatischen Belastungsgrades* der Patienten aufgrund einzelner Nebenwirkungen und einzelner CTCAE-Grade je Nebenwirkung resultiert im Folgenden aus der neu entwickelten Methode des Somatischen Belastungsscores (SBS). Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die somatischen Belastungsgrade für den Behandlungsintervall 1 (T_1 - T_2) und den Behandlungsintervall 2 (T_2 - T_3).

Tabelle 14 zeigt die durchschnittlichen somatischen Belastungsgrade aufgrund einzelner CTCAE-Grade je Nebenwirkung (AE) zwischen dem Zeitpunkt der Stammzellseparation (T_1) und dem Beginn der Hochdosis-Chemotherapie (T_2). Ausgehend von diesen numerischen Einzel-Werten wird die komplette Ergebnisdarstellung sowohl für einzelne Nebenwirkungen als auch für den gesamten Behandlungsintervall (O-SBS- T_1 - T_2) ermöglicht.

Tabelle 14: Somatische Belastung aufgrund CTCAE-Grad je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 1: T₁-T₂).

Ereignis	O-SBS-AE (z ₁ = 54.25)		G1-SBS-AE (z ₁ = 54.25)		G2-SBS-AE (z ₁ = 54.25)		G3-SBS-AE (z ₁ = 54.25)		G4-SBS-AE (z ₁ = 54.25)	
	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R
Temperatur	6.67 / 8.57	0-36.26	2.38 / 3.23	0-11.63	4.24 / 6.58	0-24.18	0.05 / 0.41	0-3.30	0 / 0	0
Diarrhoe	0.93 / 2.30	0-10.99	0.55 / 1.67	0-8.16	0.33 / 1.19	0-6.59	0.05 / 0.41	0-3.30	0 / 0	0
Erbrechen	2.89 / 6.49	0-25.00	0.71 / 1.74	0-8.06	2.08 / 4.93	0-19.23	0.10 / 0.77	0-6.12	0 / 0	0
Mukositis	9.80 / 10.71	0-50.00	7.03 / 6.68	0-25.71	2.50 / 6.76	0-36.84	0.27 / 2.14	0-17.14	0 / 0	0
Schmerzen	17.43 / 20.96	0-93.65	6.25 / 9.11	0-35.71	8.57 / 12.78	0-57.69	2.41 / 9.29	0-52.38	0.20 / 1.59	0-12.70
O-SBS-T ₁ -T ₂	7.544 / --		3.384 / --		3.544 / --		0.576 / --		0.04 / --	

Abkürzungen: M, Mittelwert; R, Range; s, Standardabweichung; z₁, durchschnittliche Dauer Behandlungsintervall 1.

Tabelle 15: Somatische Belastung aufgrund CTCAE-Grad je Nebenwirkung (Behandlungsintervall 2: T₂-T₃).

Ereignis	O-SBS-AE (z ₂ = 24.00)		G1-SBS-AE (z ₂ = 24.00)		G2-SBS-AE (z ₂ = 24.00)		G3-SBS-AE (z ₂ = 24.00)		G4-SBS-AE (z ₂ = 24.00)	
	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R	M/s	R
Temperatur	37.38 / 24.89	0-106.25	12.77 / 10.82	0-40.91	23.68 / 22.29	0-93.75	.92 / 4.57	0-31.58	0 / 0	0
Diarrhoe	21.68 / 28.36	0-150.00	6.97 / 7.25	0-30.43	8.27 / 12.08	0-58.33	6.00 / 15.98	0-79.41	0.45 / 2.56	0-17.39
Erbrechen	15.98 / 23.47	0-105.56	5.75 / 7.21	0-33.33	9.23 / 16.34	0-80.00	1.00 / 4.68	0-33.33	0 / 0	0
Mukositis	64.66 / 50.92	0-257.78	28.81 / 20.10	0-78.95	15.46 / 27.05	0-102.70	16.08 / 33.06	0-116.67	4.31 / 24.17	0-142.22
Schmerzen	79.91 / 62.77	0-224.32	19.26 / 19.52	0-62.07	20.97 / 34.70	0-200.00	34.13 / 47.24	0-150.00	5.55 / 23.62	0-142.22
O-SBS-T ₂ -T ₃	43.922 / --		14.712 / --		15.522 / --		11.626 / --		2.062 / --	

Abkürzungen: M, Mittelwert; R, Range; s, Standardabweichung; z₂, durchschnittliche Dauer Behandlungsintervall 2.

Die durchschnittliche Dauer des Intervalls 1 belief sich auf $z_1 = 54.25$ Tage ($s = 11.25$; Range: 35-91 Tage). Durch das Verhältnisskalenniveau der Daten ist den Werten beispielsweise zu entnehmen, dass die Grad 1-Mukositis (G1-SBS-Mukositis = 7.03) als annähernd *drei Mal belastender* erlebt wurde als die Grad 2-Mukositis (G2-SBS-Mukositis = 2.50). Weiterhin zeigte sich, dass die AE-bedingte somatische Belastung des Behandlungskonzeptes (O-SBS- T_1 - $T_2 = 7.544$) *fast vollständig* durch die somatische Belastung aufgrund der Grad 1- und Grad 2-AEs (G1-SBS-AE = 3.384; G2-SBS-AE = 3.544) erklärt werden konnte. Die somatische Belastung aufgrund der Grad 3- und Grad 4-AEs spielte hingegen nur eine geringe Rolle für das Patientenerleben des Behandlungszeitraumes T_1 - T_2 .

Tabelle 15 zeigt die durchschnittlichen somatischen Belastungsgrade aufgrund einzelner CTCAE-Grade je Nebenwirkung (AE) zwischen dem Beginn der Hochdosis-Chemotherapie (T_2) und dem Zeitpunkt der stationären Entlassung nach Hochdosis-Chemotherapie (T_3). Auch diesen Werten kann durch deren Verhältnisskalenniveau entnommen werden, dass zum Beispiel die Grad 2-Mukositis und Grad 3-Mukositis als *gleich belastend* erlebt wurden ($t(63) = -.124$, $p = .902$). Hingegen wurde die somatische Belastung aufgrund der Grad 1-Mukositisereignisse sogar als fast zweifach belastender erlebt als die somatische Belastung aufgrund der Grad 2- und Grad 3-Mukositisereignisse (vgl. Abb. 14).

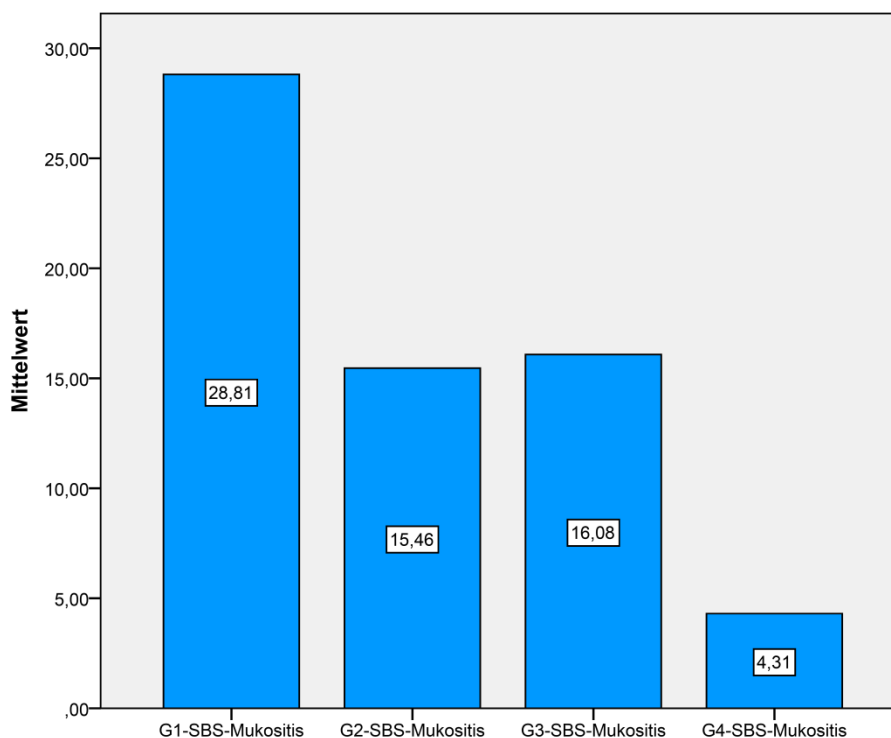


Abbildung 14: Grading-SBS-Mukositis Behandlungsintervall 2 (HDC) nach SBS-AE

Für die somatische Belastung durch Diarrhoe zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Grad 1-Diarrhoe und Grad 3-Diarrhoe ($t(63) = .480, p = .633$). Die somatische Belastung durch Grad 2-Erbrechen war 9.2fach belastender als durch Grad 3-Erbrechensereignisse. Die somatische Belastung aufgrund der Grad 4-AEs spielte wiederum (bezogen auf die gesamte somatische Belastung des Behandlungskonzeptes) nur eine *marginale* Rolle für das Belastungserleben der Patienten während des Behandlungszeitraumes T₂-T₃.

Die gesamte somatische Belastung des zweiten Behandlungszeitraumes (O-SBS-T₂-T₃) war mit Anwendung der Hochdosis-Chemotherapie 5.8fach ausgeprägter als die gesamte somatische Belastung des ersten Behandlungszeitraumes (T₁-T₂) mit der Durchführung konventioneller zytotoxischer Chemotherapie (7.54 vs. 43.92, bei rechnerischer Nutzung dieser fünf ausgewählten Nebenwirkungen, vgl. Abb. 15).

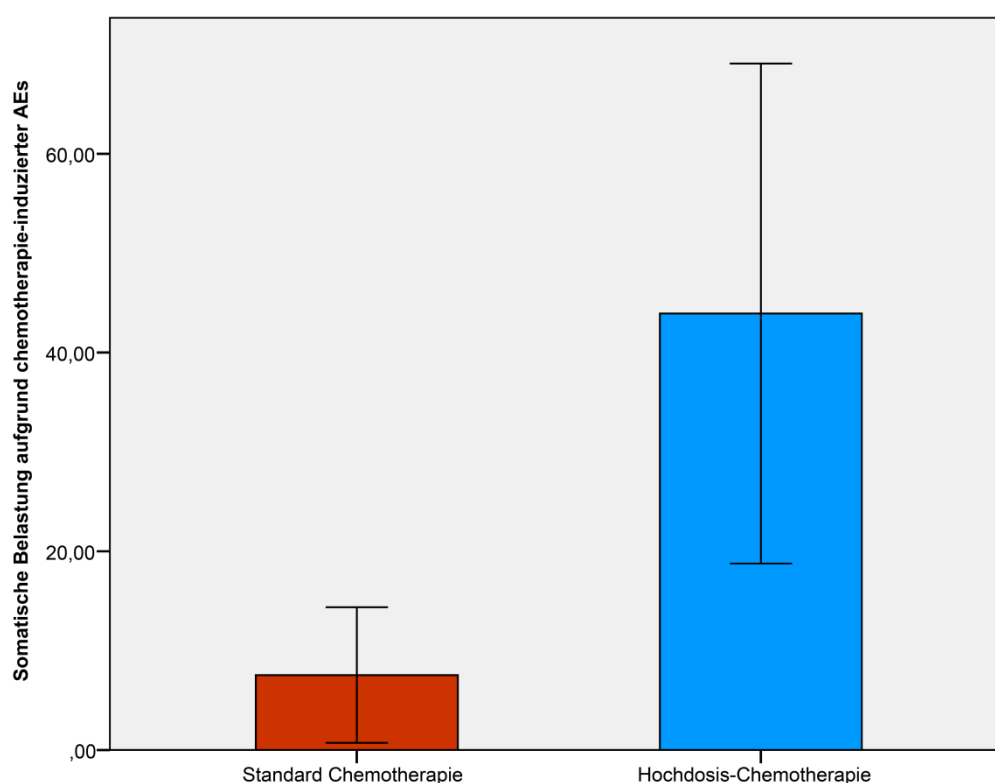


Abbildung 15: Somatische Belastung nach SBS-AE

Hinsichtlich der Aufrechnung der somatischen Belastung eines jeden angewandten Behandlungsregimes zeigte sich an den Patienten der vorliegenden Studie bspw. kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Standard-Melphalan-Protokoll

(200mg / m²) und dem in Abhängigkeit des Funktionsstatus (primär bei eingeschränkter Creatinin-Clearance) und des Alters adaptierten Protokolls mit 140 mg / m² ($t(32) = -.079, p < .937$). Die am adaptierten Therapieprotokoll teilgenommenen Patienten hätten vermutlich eine viel größere somatische Belastung mit einem womöglich kritischen Ausgang der Behandlung erlebt, wenn diese Anpassung nicht durchgeführt worden wäre (vgl. Abb. 16).

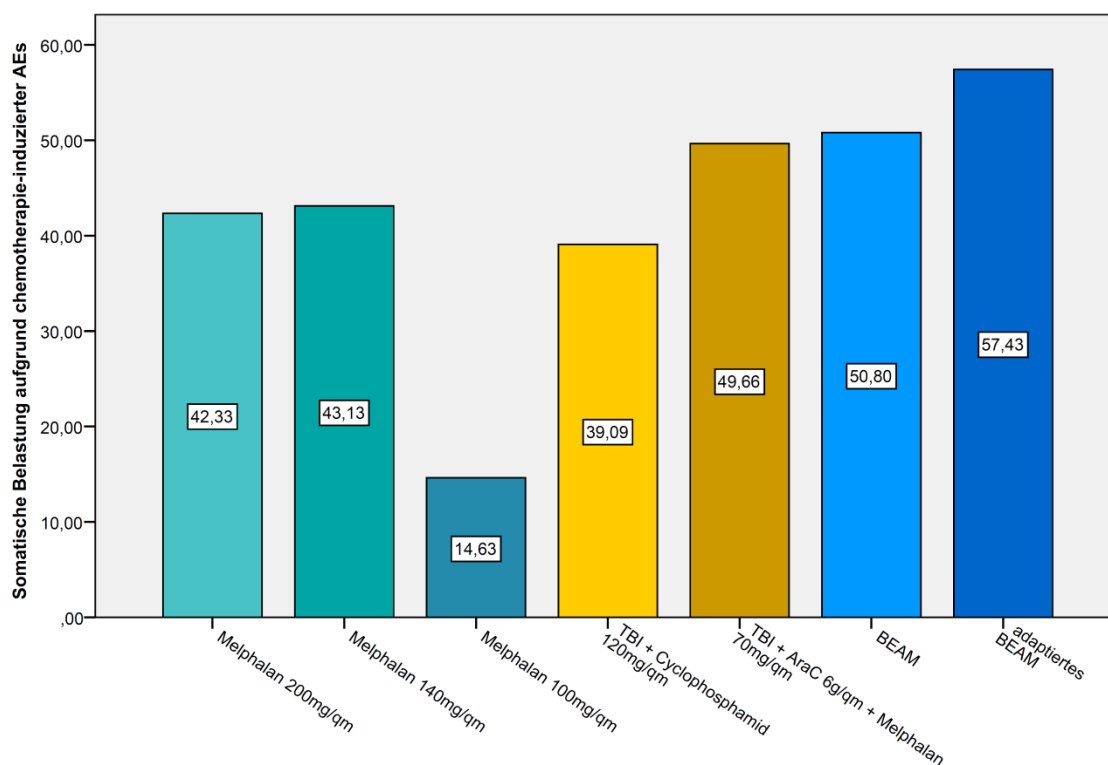


Abbildung 16: Somatische Belastung der HDC-Regime nach SBS-AE

Der Vergleich zwischen dem BEAM-Protokoll und dem adaptierten BEAM-Protokoll zeigte sich mit einem ähnlichen Ergebnis. Obwohl eine Adaptation der Etoposid-Dosis im BEAM-Protokoll von 1200 mg / m² auf 800 mg / m² durchgeführt wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der somatischen Belastung aufgrund der verabreichten Hochdosistherapie ($t(13) = -.555, p < .588$).

3.2.4 Stationäre Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für Lebensqualität

Die statistische Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der stationären Aufenthaltsdauer des Behandlungsintervalls 2 ($z_2 = 24.00$ Tage; $s = 6.9$; Range: 16-45 Tage) und der körperlichen Lebensqualität der Patienten (SF-36-Summenscore körperliche Gesundheit: 33.05, $s = 9.96$) zum Abschluss der stationären

Aufenthaltsdauer ergab eine statistisch signifikante negative Korrelation ($r = -.269$, $p = .03$, $d = .6$). Dahingehend konnte die zentrale Idee und Berechnungsgrundlage des SBS-AE, dass die zeitliche AE-Dauer als eine Determinante der AE-Belastung (= körperliche Lebensqualität) aufgefasst werden konnte, statistisch signifikant und mit einer mittleren Effektstärke bestätigt werden (siehe auch Kapitel 2.1.1 Entwicklung des Studienkonzeptes, S. 57).

3.2.5 Inhaltsvalidität

Die Inhaltsvalidität (Kontentvalidität, logische Validität) bezeichnet die Eignung und Repräsentativität eines Verfahrens zur Messung eines bestimmten Merkmals. Da gerade dem NCI-CTCAE-System eine stabile Inhaltsvalidität bestätigt wurde durch die über 30jährige umfassende Anwendung in klinischer Praxis und Studien sowie das kontinuierliche Monitoring der Items durch das National Cancer Institute und den damit verbundenen iterativen Verbesserungen [Trotti et al., 2007a], konnte auf Grundlage dieser gegebenen Expertise von einer gesicherten Kontentvalidität für den Somatischen Belastungsscore im Rahmen der hier durchgeführten Validierung ausgegangen werden.

3.2.6 Kriterienbezogene (empirische) Validität

Für die folgende Ergebnisdarstellung wurden im Sinne der kriterienbezogenen Validierung (Übereinstimmungsvalidität) die Hypothesen 1 und 2 überprüft. Ziel dieser Validierung war es, gemeinsame Varianzanteile der einzelnen Somatischen Belastungsscores mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den erlebten Toxizitäten der Patienten nachzuweisen. Das heißt, die Korrelation zwischen den Variablen sagte aus, in welchem Umfang das Ausmaß der Somatischen Belastungsscores mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehungsweise den Toxizitäten der Patienten übereinstimmte.

Hypothese 1: Es gibt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung aufgrund ausgewählter Nebenwirkungen (O-SBS-AE) und der körperlichen Lebensqualität der Patienten.

Die Korrelationen zwischen dem Overall-SBS-T₂-T₃ und dem SF-36-Summenscore körperliche Lebensqualität sowie den entsprechenden SF-36-Subskalen (vgl. Tab. 16) zeigten statistisch signifikante Zusammenhänge und sehr große Effektstärken an ($r = -.621$, $p < .0001$, $d = 1.58$).

Nach Berechnung der simultanen multiplen Korrelation, welche die Prädiktorinterkorrelationen berücksichtigte (vgl. Tab. 17), zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem SF-36-Summscore körperliche Lebensqualität und den Overall-SBS-Werten für alle ausgewählten Nebenwirkungen (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen). Die Varianzaufklärung des Modells lag bei 44.7 % (Determinationskoeffizient $R^2 = .447$), Multikollinearitätsprobleme konnten ausgeschlossen werden. Die Annahme des Gesamtmodells konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden ($F(5, 58) = 9.380$, $p < .0001$, Effektstärke $f^2 = .82$). Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen, was für dieses Modell mit $f^2 = .82$ gegeben ist. Mindestens 45 % der Unterschiede in der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen können demnach auf Unterschiede in der körperlichen Lebensqualität der Patienten zurückgeführt werden.

Tabelle 16: Kriterienbezogene Validität, Kriterium körperliche Lebensqualität: Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und SF-36-Summscore / -Subskalen zur körperlichen Lebensqualität.

	Körperliche Lebensqualität SF-36-Summscore	Körperliche Funktionsfähigkeit SF-36-Subskala	Körperliche Rollenfunktion SF-36-Subskala	Körperliche Schmerzen SF-36-Subskala	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung SF-36-Subskala
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
O-SBS-T₂-T₃	-.621****	-.607****	-.369***	-.641****	-.394***
Cohens <i>d</i>	1.58	1.53	.79	1.67	.86

Anmerkung: Die primäre Hypothesenprüfung ist **fett** markiert.

Abkürzungen: O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *p*, p-Wert; *r*, Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson; **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001, *****p* < .0001.

Tabelle 17: Kriterienbezogene Validität, Kriterium körperliche Lebensqualität: Multiple Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und SF-36-Summscore / -Subskalen zur körperlichen Lebensqualität.

	Körperliche Lebensqualität SF-36-Summscore	Körperliche Funktionsfähigkeit SF-36-Subskala	Körperliche Rollenfunktion SF-36-Subskala	Körperliche Schmerzen SF-36-Subskala	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung SF-36-Subskala
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
O-SBS-Temperatur	-.318**	-.256*	-.126	-.282*	-.060
O-SBS-Diarrhoe	-.304**	-.424****	-.132	-.344**	-.191
O-SBS-Erbrechen	-.362**	-.398***	-.167	-.251*	-.430****
O-SBS-Mukositis	-.301**	-.325**	-.297**	-.326**	-.119
O-SBS-Schmerzen	-.602****	-.511****	-.325**	-.658****	-.421****
Gesamtmodell, R^2	.45****	.45****	.15	.49****	.30**
Effektstärke, f^2	.82	.82	.18	.96	.43

Anmerkung: Die primäre Hypothesenprüfung ist **fett** markiert. Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen ($f^2 > .15$, mittlerer Effekt).

Abkürzungen: O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *p*, p-Wert; *r*, Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson; R^2 , Determinationskoeffizient;

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; **** $p < .0001$.

Die Analysen des Zusammenhangs zwischen den Werten der einzelnen SF-36-Subskalen zur körperlichen Lebensqualität und den somatischen Belastungsgraden aufgrund einzelner Nebenwirkungen (O-SBS-AE) werden zur weiteren Exploration der kriterienbezogenen Validierung im Folgenden dargestellt.

Die Korrelation zwischen der SF-36-Subskala körperliche Funktionsfähigkeit und dem Overall-SBS-T₂-T₃ zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang und eine sehr große Effektstärke an ($r = -.607$, $p < .0001$, $d = 1.53$).

Es zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Werten der SF-36-Subskala körperliche Funktionsfähigkeit und den Overall-SBS-Werten der ausgewählten Nebenwirkungen (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen). Die Varianzaufklärung des Modells lag bei 44.7 % (Determinationskoeffizient $R^2 = .447$), Multikollinearitätsprobleme konnten ausgeschlossen werden. Die Annahme des Gesamtmodells konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden ($F(5, 58) = 7.717$, $p < .0001$, Effektstärke $f^2 = .82$). Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen, was für dieses Modell mit $f^2 = .82$ gegeben ist.

Die Korrelation zwischen der SF-36-Subskala körperliche Rollenfunktion und dem Overall-SBS-T₂-T₃ zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang und eine große Effektstärke an ($r = -.369$, $p = .001$, $d = .79$).

Es zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Werten der SF-36-Subskala körperliche Rollenfunktion und den Overall-SBS-Werten für die ausgewählten Nebenwirkungen Mukositis und Schmerzen; Multikollinearitätsprobleme konnten ausgeschlossen werden. Die Varianzaufklärung des Gesamtmodells lag bei 14.7 % (Determinationskoeffizient $R^2 = .147$) und konnte demnach nicht angenommen werden ($F(5, 58) = .09$, $p = .154$, Effektstärke $f^2 = .18$). Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .15$ von einem mittleren Effekt auszugehen, was für dieses Modell mit $f^2 = .18$ gegeben ist.

Die Korrelation zwischen der SF-36-Subskala körperliche Schmerzen und dem Overall-SBS-T₂-T₃ zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang und eine sehr große Effektstärke an ($r = -.641$, $p < .0001$, $d = 1.67$).

Es zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Werten der SF-36-Subskala körperliche Schmerzen und den Overall-SBS-Werten der ausgewählten

Nebenwirkungen (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen). Die Varianzaufklärung dieses Modells lag bei 49.0 % (Determinationskoeffizient $R^2 = .49$), Multikollinearitätsprobleme konnten ausgeschlossen werden. Die Annahme des Gesamtmodells konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden ($F(5, 58) = 11.014$, $p < .0001$, Effektstärke $f^2 = .96$). Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen, was für dieses Modell mit $f^2 = .96$ gegeben ist.

Die Korrelation zwischen der SF-36-Subskala allgemeine Gesundheitswahrnehmung und dem Overall-SBS-T₂-T₃ zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang und eine große Effektstärke an ($r = -.394$ $p = .001$, $d = .86$).

Es zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Werten der SF-36-Subskala allgemeine Gesundheitswahrnehmung und den Overall-SBS-Werten für die ausgewählten Nebenwirkungen Erbrechen und Schmerzen. Die Varianzaufklärung dieses Modells lag bei 29.7 % (Determinationskoeffizient $R^2 = .297$), Multikollinearitätsprobleme konnten ausgeschlossen werden. Die Annahme des Gesamtmodells konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden ($F(5, 58) = 4.908$, $p = .001$, Effektstärke $f^2 = .43$). Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen, was für dieses Modell mit $f^2 = .43$ gegeben ist.

Hypothese 2: Es gibt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE, G-SBS-AE) und den objektiv erhobenen Toxizitäten des onkologischen Behandlungsregimes, transfusions-abhängiger Thrombozytopenie und Anämie.

Die Korrelation zwischen den summierten AE-Profilen der objektiv erhobenen Toxizitäten Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen des gesamten Behandlungsverlaufes (T₁-T₃) und dem Overall-SBS-T₁-T₃ zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang und eine große Effektstärke an (vgl. Tab. 18). Dieses Ergebnis konnte auch für die Daten des ersten Behandlungsintervalls (T₁-T₂) und des zweiten Behandlungsintervalls (T₂-T₃) nachgewiesen werden (vgl. Tab. 18). Es war demnach davon auszugehen, dass mindestens 48 % der Unterschiede in der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auf Unterschiede in der Toxizität der Behandlungsregimes zurückgeführt werden können ($.48 \leq R^2 \leq .67$).

Tabelle 18: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten.

	<i>r</i>	Cohens <i>d</i>
O-SBS-T₁-T₃ Toxizität-T ₁ -T ₃	.696****	<i>d</i> = 1.94
O-SBS-T₁-T₂ Toxizität-T ₁ -T ₂	.812****	<i>d</i> = 2.78
O-SBS-T₂-T₃ Toxizität-T ₂ -T ₃	.817****	<i>d</i> = 2.83

Anmerkung: Nach Cohen [1988] indiziert *d* = .2 einen kleinen Effekt, *d* = .5 einen mittleren und *d* = .8 einen starken Effekt.

Abkürzungen: Cohens *d*, Effektstärke; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *p*, p-Wert;

r, Korrelationskoeffizient nach Spearman;

p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001; *****p* < .0001.

Nach Berechnung der bivariaten Spearman-Rangkorrelation (vgl. Tab. 19) zeigten sich ebenso für beide Intervalle statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den objektiv erhobenen Toxizitäten Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen (als summierte AE-Profile; z. B. Toxizität-Temperatur, Toxizität-Diarrhoe) und den Overall-SBS-Werten für alle ausgewählten Nebenwirkungen (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen).

Statistisch signifikante Zusammenhänge (vgl. Tab. 20, Tab. 21) ließen sich gleichermaßen aufzeigen zwischen den AE-Profilen der objektiv erhobenen Toxizitäten (als einzelne AE-Profile je CTCAE-Grad; z. B. Toxizität-CTCAE-1-Temperatur, Toxizität-CTCAE-2-Temperatur usw.) und den dazugehörigen Grading-SBS-Werten für alle ausgewählten AEs (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen).

Die Korrelation zwischen dem Overall-SBS-T₂-T₃ und transfusions-abhängiger Thrombozytopenie und Anämie war statistisch signifikant (*p* < .0001) mit einem großen Effekt (*d* > .89)

Tabelle 19: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten.

	Intervall 1	Intervall 2
	<i>r / Cohens d</i>	<i>r / Cohens d</i>
O-SBS-Temperatur Toxizität-Temperatur	.875**** / 3.61	.686**** / 1.89
O-SBS-Diarrhoe Toxizität-Diarrhoe	.995**** / 19.92	.933**** / 5.19
O-SBS-Erbrechen Toxizität-Erbrechen	.993**** / 16.81	.959**** / 6.77
O-SBS-Mukositis Toxizität-Mukositis	.868**** / 3.5	.880**** / 3.71
O-SBS-Schmerzen Toxizität-Schmerzen	.751**** / 2.27	.680**** / 1.85

Abkürzungen: O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *r*, Korrelationskoeffizient nach Spearman;
p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001; *****p* < .0001.

Tabelle 20: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Grading-SBS-AE und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten.

	Intervall 1	Intervall 2
	<i>r</i>	<i>r</i>
G1-SBS-Temperatur Toxizität-CTCAE-1-Temperatur	.920****	.700****
G2-SBS-Temperatur Toxizität-CTCAE-2-Temperatur	.943****	.772****
G3-SBS-Temperatur Toxizität-CTCAE-3-Temperatur	1.000****	1.000****
G4-SBS-Temperatur Toxizität-CTCAE-4-Temperatur	Kein AE	Kein AE

Abkürzungen: G-SBS, Grading-Somatischer Belastungsscore; *r*, Korrelationskoeffizient nach Spearman;
p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001; *****p* < .0001.

Tabelle 21: Kriterienbezogene Validität, Kriterium Toxizität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Grading-SBS-AE und entsprechenden AE-Profilen der Toxizitäten.

	Intervall 1	Intervall 2
	<i>r</i>	<i>r</i>
G1-SBS-Diarrhoe		
Toxizität-CTCAE-1-Diarrhoe	.996****	.828****
G2-SBS-Diarrhoe		
Toxizität-CTCAE-2-Diarrhoe	.999****	.938****
G3-SBS-Diarrhoe		
Toxizität-CTCAE-3-Diarrhoe	1.000****	.992****
G4-SBS-Diarrhoe		
Toxizität-CTCAE-4-Diarrhoe	Kein AE	1.0000
G1-SBS-Erbrechen		
Toxizität-CTCAE-1-Erbrechen	.992****	.881****
G2-SBS-Erbrechen		
Toxizität-CTCAE-2-Erbrechen	.992****	.961****
G3-SBS-Erbrechen		
Toxizität-CTCAE-3-Erbrechen	1.000****	.999****
G4-SBS-Erbrechen		
Toxizität-CTCAE-4-Erbrechen	Kein AE	Kein AE
G1-SBS-Mukositis		
Toxizität-CTCAE-1-Mukositis	.815****	.541***
G2-SBS-Mukositis		
Toxizität-CTCAE-2-Mukositis	.994****	.971****
G3-SBS-Mukositis		
Toxizität-CTCAE-3-Mukositis	1.000****	.984****
G4-SBS-Mukositis		
Toxizität-CTCAE-4-Mukositis	Kein AE	1.000****
G1-SBS-Schmerzen		
Toxizität-CTCAE-1-Schmerzen	.828****	.828****
G2-SBS-Schmerzen		
Toxizität-CTCAE-2-Schmerzen	.898****	.881****
G3-SBS-Schmerzen		
Toxizität-CTCAE-3-Schmerzen	.999****	.932****
G4-SBS-Schmerzen		
Toxizität-CTCAE-4-Schmerzen	1.000****	.999****

Abkürzungen: G-SBS, Grading-Somatischer Belastungsscore; *r*, Korrelationskoeffizient nach Spearman;

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; **** $p < .0001$.

3.2.7 Konstruktvalidität

Für die folgende Ergebnisdarstellung wurden im Sinne der nomologischen Konstruktvalidierung die Hypothesen 3, 4, 5, 6, 7 und 8 überprüft.

3.2.7.1 Konvergente Validität

Hypothese 3: Es gibt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und der Vitalität der Patienten.

Die Korrelation zwischen der SF-36-Subskala Vitalität (Bereich psychische Lebensqualität) und dem Overall-SBS-T₂-T₃ zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang und eine große Effektstärke an (vgl. Tab. 22).

Tabelle 22: Konvergente Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall und SF-36-Subskala Vitalität.

	Vitalität SF-36-Subskala Psychische Lebensqualität	
	<i>r</i>	Cohens <i>d</i>
O-SBS-T ₂ -T ₃	-.503****	<i>d</i> = 1.16

Abkürzungen: *d*, Effektstärke Cohens *d*; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *r*, Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson; **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001; *****p* < .0001.

Nach Berechnung der simultanen multiplen Korrelation zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Werten der SF-36-Subskala Vitalität und den Overall-SBS-Werten für alle ausgewählten Nebenwirkungen (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen). Die Varianzaufklärung des Modells lag bei 30.7 % (Determinationskoeffizient $R^2 = .307$) und zeigte demnach eine gegebene Güte (vgl. Tab. 23); Multikollinearitätsprobleme konnten ausgeschlossen werden. Die Annahme des Gesamtmodells konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden ($F(5, 58) = 5.127$, $p = .001$, Effektstärke $f^2 = .45$). Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen, was für dieses Modell mit $f^2 = .45$ gegeben ist.

Tabelle 23: Konvergente Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und SF-36-Subskala Vitalität.

	Vitalität				
	SF-36-Subskala	ANOVA			Effektstärke
	Psychische Lebensqualität	R^2	F	p	f^2
O-SBS-Temperatur	-.254*				
O-SBS-Diarrhoe	-.380***				
O-SBS-Erbrechen	-.310**				
O-SBS-Mukositis	-.284**				
O-SBS-Schmerzen	-.389***				
Gesamtmodell		.31	5.127	.001	.45

Abkürzungen: ANOVA, Varianzanalyse; F , F-Wert des F-Tests; f^2 , Effektstärke des Gesamtmodells; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; p , p-Wert; r , Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson; R^2 , Determinationskoeffizient; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Hypothese 4: Es gibt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Variablen des körperlichen Funktionsniveaus-Baseline und der somatischen Belastung der Patienten (O-SBS-T₂-T₃) während des stationären Aufenthaltes zur Hochdosis-Chemotherapie.

Die Korrelationen zwischen dem Overall-SBS-T₂-T₃, dem PO-Bado-Summenscore Somatische Belastungen, den PO-Bado-Item-Scores Erschöpfung / Mattigkeit, Schmerzen, Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens, weitere somatische Belastungen (z. B. Übelkeit) und dem ECOG Funktionsstatus zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang und gegebene mittlere bis große Effektstärken an (vgl. Tab. 24).

Tabelle 24: Konvergente Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall, PO-Bado-Scores, ECOG Funktionsstatus (r / Cohens d).

	SBS-AE		PO-Bado				
	O-SBS-T ₂ -T ₃	Summenscore Somatische Belastungen	Erschöpfung, Mattigkeit	Schmerzen	Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens	Weitere somatische Belastungen	ECOG Funktionsstatus
O-SBS-T ₂ -T ₃							
Summenscore	.383***						
Somatische Belastungen	$d = .83$						
Erschöpfung, Mattigkeit	.344** $d = .73$.780**** $d = 2.49$					
Schmerzen	.298** $d = .62$.688**** $d = 1.9$.378** $d = .82$				
Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens	.259* $d = .54$.841**** $d = 3.12$.720**** $d = 2.08$.427**** $d = .94$			
Weitere somatische Belastungen	.229* $d = .47$.684**** $d = 1.88$.514**** $d = 1.2$.234* $d = .48$.470**** $d = 1.06$		
ECOG Funktionsstatus	.263* $d = .55$.504**** $d = 1.17$.470**** $d = 1.06$.394** $d = .86$.467**** $d = 1.06$.202 $d = .41$	

Anmerkungen: Primäre Hypothesenprüfung ist **fett** markiert.

Abkürzungen: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; **** $p < .0001$.

3.2.7.2 Diskriminante Validität

Hypothese 5: Es gibt keinen Zusammenhang (Nullkorrelation) zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und dem Alter der Patienten.

Nach Berechnung der bivariaten Korrelation nach Bravais-Pearson zwischen dem Alter der Patienten ($N = 64$) und dem Overall-SBS-T₂-T₃ zeigte sich kein Zusammenhang an ($R^2 = .0004$, vgl. Tab. 25).

Tabelle 25: Diskriminante Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE-Behandlungsintervall 2 und Alter.

	Alter	
	<i>r</i>	<i>p</i>
O-SBS-T₂-T₃	-0.02	.434

Abkürzungen: O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *p*, p-Wert; *r*, Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson.

Nach Berechnung der simultanen multiplen Korrelation zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen dem Alter der Patienten und den Overall-SBS-Werten für alle ausgewählten Nebenwirkungen (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen); Multikollinearitätsprobleme konnten ebenso ausgeschlossen werden (vgl. Tab. 26). Die Varianzaufklärung des Modells lag bei 7.8 % (Determinationskoeffizient $R^2 = .078$) und zeigte demnach keine gegebene Güte. Das Gesamtmodell musste demnach abgelehnt werden ($F(5, 58) = .983, p = .436$).

Tabelle 26: Diskriminante Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels Korrelation zwischen Overall-SBS-AE und Alter.

	Alter		ANOVA	
	<i>r</i>	R^2	<i>F</i>	<i>p</i>
O-SBS-Temperatur	-.037			
O-SBS-Diarrhoe	.162			
O-SBS-Erbrechen	-.195			
O-SBS-Mukositis	-.031			
O-SBS-Schmerzen	.007			
Gesamtmodell		.078	.983	.436

Abkürzungen: ANOVA, Varianzanalyse; *F*, F-Wert des F-Tests; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *p*, p-Wert; *r*, Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson; R^2 , Determinationskoeffizient; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Hypothese 6: Es gibt geringe Zusammenhänge zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und Maßen komorbider psychischer Belastungen (positiver Zusammenhang zu depressiver Symptomatik, negativer Zusammenhang zu psychischer Gesundheit) und der Selbstwirksamkeit als Persönlichkeitsmerkmal (negativer Zusammenhang).

Die Korrelationen zwischen dem Overall-SBS-T₂-T₃, dem SF-36-Summenscore Psychische Gesundheit, der depressiven Symptomatik (PHQ-9) und der Selbstwirksamkeit (Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeit) zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang und mindestens eine mittlere Effektstärke an (vgl. Tab. 27).

Tabelle 27: Diskriminante Validität: Korrelationen zwischen O-SBS-T₂-T₃, SF-36-Summenscore Psychische Gesundheit, PHQ-9, Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeit.

	SF-36 Psychische Gesundheit <i>r / Cohens d</i>	PHQ-9 Depressive Symptomatik <i>r / Cohens d</i>	Allgemeine SWE Selbstwirksamkeit <i>r / Cohens d</i>
O-SBS-T₂-T₃	-.323** / .68	.365*** / .78	-.300** / .63

Abkürzungen: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; **** $p < .0001$.

Hypothese 7: Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der somatischen Belastung aufgrund zytotoxischer Chemotherapie (Behandlungsintervall 1: O-SBS-T₁-T₂, O-SBS-G, O-SBS-AE, G-SBS-AE) vs. somatischer Belastung aufgrund zytotoxischer Hochdosis-Chemotherapie (Behandlungsintervall 2: O-SBS-T₂-T₃, O-SBS-G, O-SBS-AE, G-SBS-AE).

Nach Berechnung der diskriminanten Validität mittels *t*-Test-Vergleiches der Stichprobenmittelwerte (bei zwei verbundenen Stichproben) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < .0001$) für alle Overall-SBS (O-SBS-Behandlungsintervall, O-SBS-AE).

Tabelle 28: Diskriminante Validität: Primäre Hypothesenprüfung mittels *t*-Test mit den Overall-SBS-AE für Behandlungsintervall 1 und 2.

Paare	<i>t</i>	<i>df</i>	Cohens <i>d</i>
O-SBS-AE Intervall 1 / Intervall 2	-12.297****	63	2.17
O-SBS-Temperatur Intervall 1 / Intervall 2	-10.042****	63	1.76
O-SBS-Diarrhoe Intervall 1 / Intervall 2	-5.967****	63	1.05
O-SBS-Erbrechen Intervall 1 / Intervall 2	-4.987****	63	.88
O-SBS-Mukositis Intervall 1 / Intervall 2	-8.640****	63	1.53
O-SBS-Schmerzen Intervall 1 / Intervall 2	-8.841****	63	1.56

Abkürzungen: *df*, Freiheitsgrade; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; *t*, *t*-Wert;

p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001; **** *p* < .0001.

Da nicht allein die statistische Signifikanz für die Bedeutsamkeit eines Ergebnisses ausschlaggebend war, wurden zusätzlich zu den *t*-Testergebnissen die Effektstärken (Cohens *d*) des Mittelwertunterschiedes der Overall-SBS-AE der beiden Behandlungsintervalle bestimmt (vgl. Tab. 28). Die Effektstärke veranschaulicht die klinische Bedeutsamkeit der Unterschiede zwischen den Behandlungsintervallen in Bezug auf die somatische Belastung aufgrund der Nebenwirkungen. Es zeigten sich hohe bis sehr hohe klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen dem Behandlungsregime der zytotoxischen Chemotherapie vs. zytotoxischer Hochdosis-Chemotherapie ($.88 \leq d \leq 2.17$).

Für die sekundäre Hypothesenprüfung des angenommenen Unterschiedes der Grading-SBS zwischen den Behandlungsintervallen zeigten sich folgende Somatische Belastungsscores mit statistisch signifikanten Unterschieden (vgl. Tab. 29, Tab. 30):

- G1-SBS-Temperatur, G2-SBS-Temperatur
- G1-SBS-Diarrhoe, G2-SBS-Diarrhoe, G3-SBS-Diarrhoe
- G1-SBS-Erbrechen, G2-SBS-Erbrechen
- G1-SBS-Mukositis, G2-SBS-Mukositis, G3-SBS-Mukositis
- G1-SBS-Schmerzen, G2-SBS-Schmerzen, G3-SBS-Schmerzen.

Tabelle 29: Diskriminante Validität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels *t*-Test mit den Grading-SBS-AE für Behandlungsintervall 1 und 2.

Paare	<i>t</i>	<i>df</i>	Cohens <i>d</i>
G1-SBS-Temperatur Intervall 1 / Intervall 2	-8.442****	63	1.49
G2-SBS-Temperatur Intervall 1 / Intervall 2	-6.848****	63	1.21
G3-SBS-Temperatur Intervall 1 / Intervall 2	-1.510	63	.27
G4-SBS-Temperatur Intervall 1 / Intervall 2	Kein AE	63	--
G1-SBS-Diarrhoe Intervall 1 / Intervall 2	-6.778****	63	1.2
G2-SBS-Diarrhoe Intervall 1 / Intervall 2	-5.361****	63	.95
G3-SBS-Diarrhoe Intervall 1 / Intervall 2	-3.000***	63	.53
G4-SBS-Diarrhoe Intervall 1 / Intervall 2	-1.391	63	.25

Abkürzungen: *d*, Effektstärke Cohens *d*; *df*, Freiheitsgrade; G-SBS, Grading-SBS; *t*, *t*-Wert;

p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001; **** *p* < .0001.

Statistisch signifikante Unterschiede fehlten demnach für folgende somatische Belastungsscores:

- G3-SBS-Temperatur
- G4-SBS-Diarrhoe
- G3-SBS-Erbrechen
- G4-SBS-Mukositis
- G4-SBS-Schmerzen.

Tabelle 30: Diskriminante Validität: Sekundäre Hypothesenprüfung mittels *t*-Test mit den Grading-SBS-AE für Behandlungsintervall 1 und 2.

Paare	<i>t</i>	<i>df</i>	Cohens <i>d</i>
G1-SBS-Erbrechen Intervall 1 / Intervall 2	-6.087****	63	1.08
G2-SBS-Erbrechen Intervall 1 / Intervall 2	-3.799****	63	.67
G3-SBS-Erbrechen Intervall 1 / Intervall 2	-1.522	63	.27
G4-SBS-Erbrechen Intervall 1 / Intervall 2	Kein AE	63	--
G1-SBS-Mukositis Intervall 1 / Intervall 2	-8.737****	63	1.54
G2-SBS-Mukositis Intervall 1 / Intervall 2	-3.716****	63	.66
G3-SBS-Mukositis Intervall 1 / Intervall 2	-3.804****	63	.67
G4-SBS-Mukositis Intervall 1 / Intervall 2	-1.425	63	.25
G1-SBS-Schmerzen Intervall 1 / Intervall 2	-5.235****	63	.93
G2-SBS-Schmerzen Intervall 1 / Intervall 2	-3.297***	63	.58
G3-SBS-Schmerzen Intervall 1 / Intervall 2	-5.585****	63	.99
G4-SBS-Schmerzen Intervall 1 / Intervall 2	-1.850	63	.33

Abkürzungen: *d*, Effektstärke Cohens *d*; *df*, Freiheitsgrade; G-SBS, Grading-S; *t*, *t*-Wert;

p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001; **** *p* < .0001.

Hypothese 8: Der Somatische Belastungsscore vermag Patientengruppen hinsichtlich spezifisch kennzeichnender Merkmale zu unterscheiden. Es werden statistisch signifikante Unterschiede erwartet hinsichtlich des Geschlechts (weiblich vs. männlich), des ECOG Funktionsstatus (0 vs. 1-2) und des HCT-CI Komorbiditätsscores nach Sorrow für Patienten vor Stammzelltransplantation (0-1 vs. ≥ 2).

Frauen wiesen ein statistisch signifikant höheres Ausmaß somatischer Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auf ($t(62) = -2.454$, $p = .017$, $d = .43$).

Patienten mit einem schlechteren ECOG Funktionsstatus zu Behandlungsbeginn ($\text{ECOG} \geq 1$) wiesen ein statistisch signifikant höheres Ausmaß somatischer Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auf ($t(62) = -2.576$, $p = .012$, $d = .46$).

Patienten mit einem höheren HCT-CI zu Behandlungsbeginn ($\text{HCT-CI} \geq 2$) wiesen ebenfalls eine statistisch signifikant höhere somatische Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auf ($t(33) = -2.183$, $p = .03$, $d = .39$).

Mittels univariater, zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) konnte dahingehend kein statistisch signifikanter Haupteffekt für die Tumordiagnose (multiples Myelom vs. maligne Lymphome) bestätigt werden [$F(1, 60) = .334$, $p = .566$], hingegen blieb der Effekt bzgl. Patientengeschlecht erhalten [$F(1, 60) = 5.265$, $p = .025$].

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten von 70 Patienten mit überwiegend hämatologisch malignen Erkrankungen Baseline-Daten zu T_1 erfasst werden, die an der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg mit einer Hochdosis-Chemotherapie und einer sich anschließenden Transplantation autologer, peripherer Blutstammzellen (PBSCT) behandelt wurden. Die Patientenaufnahme in die Studie erfolgte konsekutiv, die follow-up-Datenerhebung prospektiv. Die Zahl der beteiligten Studienpatienten verringerte sich zu T_3 auf 64 Patienten durch temporäre Aufenthalte von fünf Patienten auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. (Ausschlusskriterium $\text{ECOG} > 2$) und einem verstorbenen Patienten. Es gab im Hinblick auf die untersuchten Variablen Alter, SF-36-Summenscore körperliche Lebensqualität und SF-36-Subskala Vitalität keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen dem Dropout-Sample ($N = 6$) und dem Studiensample ($N = 64$).

Der Altersmittelwert des Studiensamples betrug 52.95 Jahre (Range 24-72 Jahre). Die Geschlechterverteilung war annähernd gleich mit 34 männlichen und 30 weiblichen Patienten (53.1 % / 46.9 %). Die Mehrzahl der Befragten war verheiratet (54, 84.4 %). Ein Großteil der Patienten befand sich in der Situation der onkologischen Ersterkrankung (38, 59.4 %) bzw. in einer Rezidivsituation (21, 32.8 %). Es kamen insgesamt sieben verschiedene Hochdosis-Chemotherapie-Regimes zur Anwendung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wies für die 64 Studienpatienten im Vergleich zur deutschen Normstichprobe eine statistisch signifikante Minderung für sieben SF-36-Subskalen während der akuten Behandlungsphase (T_2 - T_3) auf. Lediglich die Subskala psychisches Wohlbefinden der Patienten unterschied sich zu keinem behandlungsrelevanten Zeitpunkt von den Daten der deutschen Normstichprobe für gesundheitsbezogene Lebensqualität [Koehler et al., 2011c].

Die Ergebnisdarstellung der Toxizitäten nach CTCAE v3.0 erfolgte mittels der max-time-Methode. Alle 64 Patienten des Studiensamples berichteten mindestens eine Nebenwirkung der CTCAE-Grade 1, 2, 3 oder 4 (Gesamtinzidenz von 471 AEs bei 100 % der Patienten). Die meisten Patienten waren beeinträchtigt durch CTCAE-Grad 1-Temperatur und CTCAE-Grad 1-Mukositis (80 % / 89 % der Patienten). 63 % der Patienten haben mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung (CTCAE-Grad 3) gezeigt. Bezogen auf die Einteilung nach CTCAE-Graden waren die CTCAE-Grade 1 (232 Ereignisse) und CTCAE-Grade 2 (162 Ereignisse) diejenigen mit der höchsten Gesamtinzidenz. In Bezug auf die Einteilung nach Nebenwirkungen waren Schmerzen, Temperatur und Mukositis, die in der Summe am häufigsten aufgetretenen Ereignisse (117 / 101 / 98 AEs). Diarrhoe, Mukositis und Schmerzen wurden im Mittel als die schwerwiegendsten Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad 4 nach Gabe der Hochdosis-Chemotherapie angegeben (3 % / 3 % / 8 % der Patienten). Insbesondere die niedrigen CTCAE-Schweregrade gingen mit einer hohen Inzidenz der Ereignisse und Anzahl von beeinträchtigten Patienten einher. Die klinische Bedeutung von CTCAE-Graden 1 wird daran offensichtlich, dass alle Patienten mindestens einmal aufgrund einer CTCAE Grad 1-Nebenwirkung beeinträchtigt waren.

Die durchschnittliche Dauer des Intervalls 1 belief sich auf $z_1 = 54.25$ Tage ($s = 11.25$, Range: 35-91 Tage), die durchschnittliche Dauer des Intervalls 2 auf $z_2 = 24.00$ Tage, ($s = 6.9$, Range: 16-45 Tage). Es wurde die gesamte Dauer (in Tagen) eines jeden einzelnen maximalen CTCAE-Grades je Nebenwirkung berechnet und ad hoc summiert, um die Gesamtinzidenz jedes CTCAE-Grades (z. B. CTCAE-Grad 1) und im Umfang aller CTCAE-Grade (CTCAE-Grade 1-4) zu erhalten. Die Nebenwirkungen CTCAE-Grad 1-Mukositis und CTCAE-Grad 1-Schmerzen haben die Patienten während des Intervalls 2 (T_2 - T_3) im Mittel am längsten erlebt (6.67 / 4.66 Tage). Die Nebenwirkungen CTCAE-Grad 4-Diarrhoe, CTCAE-Grad 3-Temperatur und CTCAE-Grad 3-Erbrechen waren die im Mittel am kürzesten erfahrenen (0.03 / 0.06 / 0.08 Tage). Bezogen auf die Einteilung nach CTCAE-Graden waren die CTCAE-Grade 1 (3.498 Tage) und CTCAE-Grade 2 (1.98 Tage) diejenigen mit der längsten Auftretensdauer. In Bezug auf die Einteilung nach Nebenwirkungen waren

Mukositis und Schmerzen die in der Summe am längsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (10.72 / 10.51 Tage). Für den Fall der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Patienten im Mittel 17.34 Tage keine AE-bezogene somatische Belastung (bei $z_2 = 24.00$) nach Hochdosis-Chemotherapie erlebt haben.

Die Darstellung des somatischen Belastungsgrades der Patienten aufgrund einzelner Nebenwirkungen und einzelner CTCAE-Grade je Nebenwirkung resultierte aus der neu entwickelten Methode des *Somatischen Belastungsscores (SBS-AE)*. Die Daten zum Intervall 1 (T_1 - T_2) zeigten, dass die Grad 1-Mukositis (G1-SBS-Mukositis = 7.03) als annähernd drei Mal belastender erlebt wurde als die Grad-2-Mukositis (G2-SBS-Mukositis = 2.50). Weiterhin zeigte sich, dass die AE-bedingte somatische Belastung des Behandlungsintervalls 1 (O-SBS-AE = 7.544) fast vollständig durch die somatische Belastung aufgrund der Grad 1- und Grad 2-AEs (G1-SBS-AE = 3.384; G2-SBS-AE = 3.544) erklärt werden konnte. Die somatische Belastung aufgrund der Grad 3- und Grad 4-AEs spielte hingegen nur eine geringe Rolle für das Patientenerleben des Behandlungszeitraumes T_1 - T_2 .

Die Daten zum Intervall 2 (T_2 - T_3) zeigten an, dass zum Beispiel die Grad 2-Mukositis und Grad 3-Mukositis als gleich belastend erlebt wurden ($t(63) = -.124$, $p = .902$). Hingegen wurde die somatische Belastung aufgrund der Grad 1-Mukositis-Ereignisse fast zweifach belastender erlebt als die somatische Belastung aufgrund der Grad 2- und Grad 3-Mukositis-Ereignisse. Für die somatische Belastung durch Diarrhoe zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Grad 1-Diarrhoe und Grad 3-Diarrhoe ($t(63) = .480$, $p = .633$). Die somatische Belastung durch Grad 2-Erbrechen war 9.2fach belastender als durch Grad 3-Erbrechensereignisse. Die somatische Belastung aufgrund der Grad 4-AEs spielte wiederum (bezogen auf die gesamte somatische Belastung des Behandlungsintervalls) nur eine marginale Rolle für das Belastungserleben der Patienten während des Behandlungszeitraumes T_2 - T_3 .

Die gesamte somatische Belastung des zweiten Behandlungszeitraumes (T_2 - T_3) mit Anwendung der Hochdosis-Chemotherapie war 5.8fach ausgeprägter als die gesamte somatische Belastung des ersten Behandlungszeitraumes (T_1 - T_2) mit der Durchführung konventioneller zytotoxischer Chemotherapie (bei rechnerischer Nutzung der fünf ausgewählten Nebenwirkungen).

Die Resultate zur Validierung des Somatischen Belastungsscores (SBS-AE) werden in Zuordnung zur jeweiligen Hypothese in Tabelle 31 dargestellt.

Die *Zusammenhangshypothesen* 1, 2, 3, 4, 5 und 6 zur Prüfung der kriterienbezogenen, empirischen Validität (Übereinstimmungsvalidität) und der nomologischen, theorieorientierten Konstruktvalidität (konvergente / diskriminante Validität) konnten mit statistischer Signifikanz und gegebener klinischer Relevanz angenommen werden.

Gleichermaßen konnten die *Unterschiedshypothesen* 7 und 8 zur weiteren Prüfung der nomologischen, theorieorientierten Konstruktvalidität (diskriminante Validität) mit statistischer Signifikanz und gegebener klinischer Relevanz angenommen werden.

Tabelle 31: Übersicht über die Ergebnisse zu den untersuchten Hypothesen.

Hypothesen	empirischer Nachweis gegeben	Kommentar	Effektstärken
<i>Kriterienbezogene Validität</i>			
<i>Hypothese 1:</i>			
Es gibt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung aufgrund ausgewählter Nebenwirkungen (O-SBS-AE) und der körperlichen Lebensqualität der Patienten.	✓	Der SBS-AE hat einen gemeinsamen Varianzanteil von 45 % mit dem Kriterium der körperlichen Lebensqualität der Patienten.	$.79 \leq d \leq 1.67$ $.18 \leq f^2 \leq .96$
<i>Hypothese 2:</i>			
Es gibt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE, G-SBS-AE) und den objektiv erhobenen Toxizitäten des onkologischen Behandlungsregimes, transfusions-abhängiger Thrombozytopenie und Anämie.	✓	Der SBS-AE hat einen gemeinsamen Varianzanteil von mindestens 48 % mit dem Kriterium der objektiv erhobenen Toxizitäten der Hochdosis-Regimes.	$.89 \leq d \leq 2.8$ $.48 \leq R^2 \leq .67$
<i>Konvergente Validität</i>			
<i>Hypothese 3:</i>			
Es gibt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und der Vitalität der Patienten.	✓	Es können ca. 31 % der Unterschiede in der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auf Unterschiede in der Vitalität der Patienten, als Bereich deren psychischer Lebensqualität, zurückgeführt werden.	$d = 1.16$ $f^2 = .45$
<i>Hypothese 4:</i>			
Es gibt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang zwischen Variablen des körperlichen Funktionsniveaus-Baseline und der somatischen Belastung der Patienten (O-SBS-T ₂ -T ₃) während des stationären Aufenthaltes zur Hochdosis-Chemotherapie.	✓	Variablen des körperlichen Funktionsniveaus zum Baseline-Zeitpunkt sind mögliche Prädiktoren für den Grad der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen.	$.47 \leq d \leq .83$
<i>Diskriminante Validität</i>			
<i>Hypothese 5:</i>			
Es gibt keinen Zusammenhang (Nullkorrelation) zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und dem Alter der Patienten.	✓	Lebensalter hat einen äußerst geringen Einfluss auf die subjektive Lebensqualität. Das Alter der Patienten klärt lediglich 7.8 % der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen.	$r = -.02$ $R^2 = .078$
Anmerkung: Nach Cohen [1988] indiziert $d = .2$ einen kleinen Effekt, $d = .5$ einen mittleren und $d = .8$ einen starken Effekt. Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen ($f^2 > .15$, mittlerer Effekt).			
Abkürzungen: Cohens d , Effektstärke; f^2 , Effektstärke; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; R^2 , Determinationskoeffizient; r^2 , Maß der Varianzaufklärung.			

Tabelle 31: Übersicht über die Ergebnisse zu den untersuchten Hypothesen.

Hypothesen	empirischer Nachweis gegeben	Kommentar	Effektstärken
<p><i>Hypothese 6:</i> Es gibt geringe Zusammenhänge zwischen der somatischen Belastung (O-SBS-AE) und Maßen komorbider psychischer Belastungen (positiver Zusammenhang zu depressiver Symptomatik, negativer Zusammenhang zu psychischer Gesundheit) und der Selbstwirksamkeit als Persönlichkeitsmerkmal (negativer Zusammenhang).</p>	✓	Der SBS-AE hat einen gemeinsamen Varianzanteil von 10 % mit der psychischen Lebensqualität der Patienten. Dieses Ergebnis gibt einen Hinweis auf mögliche somatopsychische Zusammenhänge hinsichtlich somatischer Belastungen aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen.	$.63 \leq d \leq .78$ $.09 \leq R^2 \leq .13$
<p><i>Hypothese 7:</i> Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der somatischen Belastung aufgrund zytotoxischer Chemotherapie (Behandlungsintervall 1) vs. somatischer Belastung aufgrund zytotoxischer Hochdosis-Chemotherapie (Behandlungsintervall 2).</p>	✓	Die somatische Belastung aufgrund einer konventionellen zytotoxischen Chemotherapie zeigt sich mit einer großen Effektstärke und auch statistisch signifikant verschieden von der somatischen Belastung aufgrund einer Hochdosis-Chemotherapie.	$.88 \leq d \leq 2.17$
<p><i>Hypothese 8:</i> Der Somatische Belastungsscore vermag Patientengruppen hinsichtlich spezifisch kennzeichnender Merkmale zu unterscheiden. Es werden statistisch signifikante Unterschiede erwartet hinsichtlich des Geschlechts (weiblich vs. männlich), des ECOG Funktionsstatus (0 vs. 1-2) und des HCT-CI (0-1 vs. ≥ 2)</p>	✓	Der SBS-AE vermag, forschungsbasiert belegte Unterschiede bezüglich der Symptom-Informationen zweier Patientengruppen statistisch signifikant und mit mittleren Effekten abzubilden.	$.39 \leq d \leq .46$

Anmerkung: Nach Cohen [1988] indiziert $d = .2$ einen kleinen Effekt, $d = .5$ einen mittleren und $d = .8$ einen starken Effekt. Nach Bortz und Döring [2006] ist bei dieser Stichprobengröße und einer multiplen Korrelation bei einer Effektstärke von $f^2 > .35$ von einem großen Effekt auszugehen ($f^2 > .15$, mittlerer Effekt).

Abkürzungen: Cohens d , Effektstärke; f^2 , Effektstärke; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore; R^2 , Determinationskoeffizient; r^2 , Maß der Varianzaufklärung.

4 Diskussion

In dieser Forschungsarbeit wurden zunächst theoretische und klinische Perspektiven sowie empirische Befunde zu den etablierten Beurteilungsmaßen körperlicher Belastung für onkologische Patienten dargestellt. Da das Anliegen dieser psychoonkologischen Arbeit die Entwicklung einer quantitativen Methode zur Erfassung der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen ist, wurden die methodischen und anwendungsrelevanten Kriterien der Lebensqualitätsbeurteilung und der Toxizitätsklassifikation besonders differenziert beschrieben.

Vor diesem Hintergrund wurden die Entwicklung des konzeptionellen Rahmens dieser Studie und die Berechnung des Somatischen Belastungsscores dargestellt. Primärer Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung, theoretische Fundierung und Validierung des Somatischen Belastungsscore als ein objektives, quantitatives Maß zur Beurteilung der somatischen Belastung onkologischer Patienten aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen. Es wurden dahingehend die Testgüteprüfungen zur kriterienbezogenen (empirischen) Validität und zur Konstruktvalidität mittels konvergenter und divergenter Validierung vorgestellt. Sekundärer Gegenstand dieser Studie war die Darstellung der deskriptiven Auswertung der beiden etablierten Beurteilungsmaße körperlicher Belastung für onkologische Patienten, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Toxizitäten nach NCI-CTCAE, sowie eine vergleichende Gegenüberstellung zwischen den beiden herkömmlichen Methoden und dem Somatischen Belastungsscore.

Die Diskussion nimmt die Reihenfolge der Ergebnisdarstellung auf und beginnt zunächst mit der Diskussion der soziodemographischen Charakteristik der Studien-Stichprobe, gefolgt von der Ergebnisdiskussion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, den Toxizitäten nach NCI-CTCAE und der somatischen Belastung aufgrund von Nebenwirkungen nach SBS-AE. Im zweiten Teil greift die Diskussion die Resultate der Testgüteprüfungen auf, gibt eine ausführliche Erörterung der methodischen Einschränkungen der Studie und vollzieht zum Abschluss, mit der Diskussion des SBS-AE-Studienkonzeptes, die vergleichende Beurteilung zwischen den derzeit verfügbaren Beurteilungsmethoden für onkologische Patienten und die kritische Einordnung der neuen Methode in das Fachgebiet Psychoonkologie.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Charakteristika der Stichprobe

Die Patienten-Stichprobe der vorliegenden Untersuchung kann bezüglich der soziodemographischen Parameter und Kategorien mit den Daten zur Normalbevölkerung des Statistischen Bundesamtes aus dem Datenreport 2006 (Deutschland) und den Daten des Statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt aus dem Mikrozensus 2009 (Sachsen-Anhalt) vergleichend diskutiert werden (vgl. Tab. 32).

Die geschlechtermäßige Verteilung entsprach annähernd den Werten der Normalbevölkerung Deutschlands und Sachsen-Anhalts. Die Häufigkeiten der Kategorien zum Familienstand divergierten ausgeprägt. Die Stichprobe wies zum Beispiel eine fast doppelte Anzahl an Verheirateten auf, eine um ein mehrfaches verminderte Anzahl Lediger und Geschiedener und im regionalen Abgleich eine fast um die Hälfte geringere Häufigkeit bei den Verwitweten. Die durchschnittliche Anzahl der Kinder entsprach dem Bundesdurchschnitt, die durchschnittliche Größe des Haushaltes war nur geringfügig erhöht. Hinsichtlich unterschiedlicher Schulabschlüsse gab es Übereinstimmungen mit der deutschen Normalbevölkerung für den Hauptschulabschluss und das Abitur/ Fachabitur. Im Vergleich zur Bevölkerung Sachsen-Anhalts beinhaltete die Stichprobe vermehrt Patienten mit Realschulabschluss und Abitur/ Fachabitur, hingegen weniger Patienten mit einem Hauptschulabschluss. Die Patienten der Stichprobe wiesen im Vergleich zur Bevölkerung Deutschlands einen doppelt so hohen Anteil an Akademikern auf. Die beruflichen Stellungen der Patienten unterschieden sich regional bei den Arbeitern und besonders den Angestellten (34.4 % vs. 53.5 %), ansonsten waren weitestgehend Übereinstimmungen ablesbar.

Die Datenlage zu einem möglichen Zusammenhang von Bildung, sozioökonomischen Status und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist uneinheitlich. Witter et al [1984] berichteten auf Basis einer Literatur-Meta-Analyse eine mittlere Effektstärke von .13 über den Zusammenhang zwischen Ausbildung und subjektivem Wohlbefinden. Allerdings gab es auch kaum Unterschiede zwischen den untersuchten Kriterien Zufriedenheit (.15), Glück (.12) oder Lebensqualität (.12). Gleichermäßen konnte das seit 30 Jahren regelmäßig erfasste „Eurobarometer“ zur Lebenszufriedenheit der Menschen in den Ländern der Europäischen Union wiederholt bestätigen, dass nur geringe Zusammenhänge gefunden wurden zu Variablen wie Geschlecht, Einkommen oder Bildung. Sozioökonomische Variablen zeigen nicht mehr als 10-15 % gemeinsame Varianzaufklärung mit Lebensqualität [Herschbach, 2002; vgl. Tab. 33].

Tabelle 32: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe im Vergleich zur Normalbevölkerung.

	Studie (2012)	Deutschland¹ (2004)	Sachsen-Anhalt² (2009)
Geschlecht, %			
Männlich	53.1	49	48.9
Weiblich	46.9	51	51.1
Alter, Jahre			
Mittelwert (s)	52.95 (9.3)	-	-
Range	24-72	-	-
Familienstand, %			
Verheiratet	84.4	44.8	46.4
Geschieden	1.6	6.8	11.8
Verwitwet	7.8	7.4	14.9
Ledig	6.3	41.0	26.9
Anzahl der Kinder			
Mittelwert (s)	1.86 (.97)	1.71	-
Range	0-5	-	-
Größe des Haushaltes			
Mittelwert (s)	2.48 (1.0)	2.12	1.95
Range	1-5	-	-
Schulabschluss, %			
ohne Schulabschluss	1.6	7.4	2.1
Hauptschulabschluss	20.3	23.5	26.3
Realschulabschluss / Mittelschulabschluss	53.1	43.7	42.9
Abitur/Fachabitur	25.0	25.5	16.3
Berufsabschluss, %			
Lehre / Meister	59.4	50.5	62.3
Fachhochschule / Universität	23.4	11.8	16.9
Sonstiger Abschluss	17.2	-	18.9
Stellung im Beruf, %			
Arbeiter(in) (inkl. Hausfrau/Hausmann)	29.7	29.9	35.1
Angestellte(r)	34.4	51.2	53.47
Beamte(r)	-	6.6	3.7
Selbständig	6.3	11.0	7.8
arbeitslos	9.4	9.2	7.2
Rentner(in) / Vorruhestand	20.3	-	-
Durchschnittliches Haushaltseinkommen (Netto in Euro), %			
	-	2675	2140
< 500	1.6	-	-
500 - 1000	17.2	-	-
1000 - 2000	53.1	-	-
2000 - 3000	18.8	-	-
> 3000	9.4	-	-

¹ Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Datenreport 2006.

² Daten des Statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt aus dem Mikrozensus 2009.

Anmerkungen: Die Daten der Statistischen Ämter ergeben summiert nicht zwingend 100 %, da zum Teil andere Kategoriensysteme verwendet wurden.

Abkürzungen: s, Standardabweichung.

Andere Ergebnisse berichteten Miravittles et al. [2011], die bei Patienten mit einer COPD Erkrankung (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) statistisch signifikante Zusammenhänge finden konnten zwischen Lebensqualität und sozioökonomischen Status. Auch Aarts et al. [2010] konnten Zusammenhänge nachweisen zwischen dem sozioökonomischen Status und der Lebensqualität von Überlebenden nach Prostatakrebs.

In Bezug auf die onkologischen Entitäten zeigte sich das Studiensample, nach den State-of-the-art-Empfehlungen psychoonkologischer Forschung, als homogen. Der breite Altersrange (24-72 Jahre) war repräsentativ für die Patientenklientel der Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer PBSCT.

4.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die deskriptive Analyse der Lebensqualitätsdaten für die 64 Patienten der vorliegenden Studie konnte im Vergleich zur deutschen Normstichprobe eine statistisch signifikante Minderung ($p < .0167$) für sieben SF-36-Subskalen während der akuten Behandlungsphase (nach HDC bis Entlassung) nachweisen. Lediglich die Subskala psychisches Wohlbefinden der Patienten unterschied sich zu keinem behandlungsrelevanten Zeitpunkt von den Daten der deutschen Normstichprobe für gesundheitsbezogene Lebensqualität [Koehler et al., 2011c]. Demnach wurden insbesondere die körperlichen Aspekte der Lebensqualität als ausgeprägt vermindert beurteilt durch die Studien-Patienten nach der Hochdosis-Chemotherapie-Gabe. Die psychischen Aspekte der durch Patienten berichteten Lebensqualität verblieben relativ stabil, trotz einer objektiv, angestregten somatischen Situation.

Ein möglicher Erklärungsansatz dafür liegt in der grundsätzlich bekannten Dichotomie objektiver und subjektiver Determinanten gesundheitsbezogener Lebensqualität [Herschbach, 2002]. In der o. g. eigenen Untersuchung, mit einer nahezu identischen Stichprobe, konnte gezeigt werden, dass HRQoL sehr viel mehr von innerpsychischen Variablen (z. B. Depressivität) als von objektiven Personen- oder Krankheitsparametern (z. B. Alter, Gesundheit) abhängt (vgl. Tab. 33).

Tabelle 33: Varianzaufklärung R^2 .

	Körperliche Gesundheit	Psychische Gesundheit
Alter der Patienten	.1 %	.5 %
ECOG Funktionsstatus Baseline	9.5 %	6.4 %
Temperatur Grad 3 (NCI-CTCAE)	.2 %	1.2 %
Depressive Symptomatik	25.0 %	47.9 %

Die Varianzaufklärung des Patienten-Alters an der körperlichen Gesundheit lag für diese Studie bei lediglich .1 %. Der ECOG Funktionsstatus, ein nachgewiesenermaßen relevanter Prädiktor für die Überlebenszeit von Tumorpatienten, erklärte weniger als 10 % der körperlichen und psychischen Gesundheit. Hingegen hatte die depressive Symptomatik einen gemeinsamen Varianzanteil von 25 % mit der subjektiv wahrgenommenen körperlichen Gesundheit.

Eine weitere mögliche Erklärung sind verschiedene Anpassungsmechanismen der subjektiven Regulation. Neben Abwehrmechanismen wie Verleugnung (ein äußerer Realitätsausschnitt wird unbewusst in seiner Bedeutung nicht anerkannt), Verdrängung (ein innerer bedrohlicher Affekt oder Vorstellung wird von der bewussten Wahrnehmung des Betreffenden ausgeschlossen) und Reaktionsbildung (unangenehme oder bedrohliche Affekte / Vorstellungen werden unbewusst ins Gegenteil verkehrt) sind auch Befunde heranzuziehen, die dafür Hinweise geben, dass im Zeitverlauf charakteristische Veränderungen der HRQoL stattfinden. Zahlreiche Studien zu einer guten Lebensqualität bei körperlich beeinträchtigten Menschen (Patienten, körperlich behinderte Menschen) weisen darauf hin, dass positive Selbsteinschätzungen erst nach einem gewissen Anpassungsprozess zustande kamen. So konnte bspw. gezeigt werden, dass Rückenmarkverletzte eine Woche nach der Verletzung vor allem Trauer und Furcht empfanden. Jedoch bereits nach der achten Woche dominierten positive über negative Affekte [Herschbach, 2002].

Unter dem Blickwinkel, dass sich zwar ein Großteil der in der vorliegenden Validierungsstudie befragten Patienten in einer onkologischen Ersterkrankungssituation befand, allerdings ca. 60 % von ihnen in den letzten zwei Monaten vor der Stammzellseparation eine Tumortherapie erhielten, erscheint auch dieser dritte Erklärungsansatz überlegenswert.

Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem hämatologisch-onkologischen Patientenkollektiv, die sich vergleichbar zur vorliegenden Studie zeitlich nah am stationären Behandlungsverlauf (Stammzellseparation, Aufnahme zur

Transplantation, Entlassung nach Transplantation) orientieren, sind unterrepräsentiert [Hacker & Ferrans, 2003; Hjermstad et al., 2004; Uyl-de Groot et al., 2005; Sherman et al., 2009; Pidala et al., 2010]. Die recherchierten Studien konnten eine substantielle Minderung der körperlichen und psychischen Bereiche von Lebensqualität zwischen dem Zeitpunkt der Transplantation und 14 Tage danach aufzeigen. Relevante Prädiktoren für ein vermindertes körperliches Funktionsniveau nach der Transplantation waren die Variablen des körperlichen Funktionsniveaus zum Baseline-Zeitpunkt. Dabei wurden die Erhebungen zumeist an feststehenden Tagen nach der Transplantation durchgeführt (z. B. Tag 10), unabhängig davon, auf welchem Level der Regeneration (Blutzellreihen, körperliche/ psychische Lebensqualität) sich der Patient befand. Im Gegensatz dazu wurde in der eigenen Studie darauf Wert gelegt, dass die Erhebungszeitpunkte zwar präzise definiert waren anhand des onkologischen Behandlungsablaufes (z. B. T₂: Gabe der HDC, T₃: Entlassung nach HDC), jedoch gleichermaßen individuell und patientenorientiert die subjektive Lebensqualität erfragten, da jeder Patient tatsächlich einen eigenen zeitlichen Verlauf der stationären Behandlung aufwies (durchschnittliche Dauer Behandlungsintervall T₂-T₃, z₂ = 24.00 Tage, Range: 16-45 Tage).

Nach aktueller Recherche (www.pubmed.gov, Recherche vom 28.04.2014 mit den Suchbegriffen „SF-36 AND autologous AND cancer“) konnten vier Studien ermittelt werden, die den SF-36-Fragebogen verwendeten [Hann et al., 1997; vanAgthoven et al., 2001; Loberiza et al., 2002; Buijs et al., 2007]. Lediglich zwei Studien untersuchten Patienten mit hämatologischen Malignomen (vanAgthoven et al., 2001; Loberiza et al., 2002), wiederum nur eine der beiden ermittelte die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt zum Zeitpunkt der autologen PBSCT [Loberiza et al., 2002]. Alles in allem konnte jedoch keine Studie für einen präzisen und direkten Vergleich der SF-36-Skalenscores recherchiert werden, da entweder die Zeitpunkte der Erhebung oder die erfassten Entitäten nicht mit der vorliegenden Arbeit übereinstimmten. Das Studiendesign von Buijs et al. [2007] kommt dabei dem der vorliegenden Arbeit am nächsten. Die befragten Patientinnen (Hochrisiko Mamma-Ca, N = 399) zeigten nach HDC-Gabe in fast allen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine statistisch signifikante Minderung im Vergleich zur entsprechenden Normstichprobe (außer Skala allgemeine Gesundheitswahrnehmung). Da in der publizierten Untersuchung keine numerischen Skalenscores angegeben wurden, sondern lediglich auf grafische Darstellungen zurückgegriffen wurde, muss eine zuverlässige Vergleichsanalyse ausbleiben.

4.1.3 Toxizitäten

Bei den Patienten der vorliegenden Studie kamen fünf unterschiedliche Regimes zur Chemomobilisierung (Standard Chemotherapie) und sieben unterschiedliche Regimes einer Hochdosis-Chemotherapie zur Anwendung. Die mediane Häufigkeit der Toxizitäten lag bei 4.0 vs. 7.5 (vgl. Abb. 17). Die zytostatische und supportive Behandlung wurde nach den behandlungstechnischen Standards der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie im Rahmen einer onkologischen Therapiestudie oder einer studienäquivalenten Medikation durchgeführt.

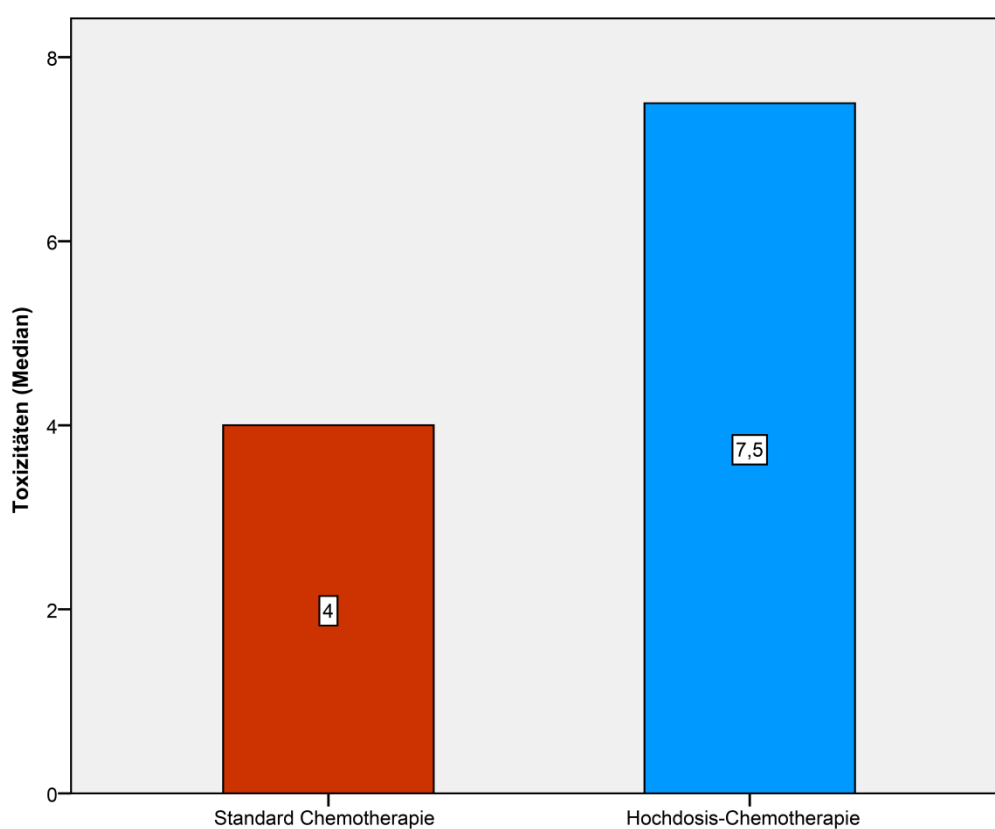


Abbildung 17: Toxizitäten (Median) nach NCI-CTCAE v3.0

Aufgrund der heterogenen Regimeanwendungen im Rahmen des psychoonkologischen Studiendesigns ist kaum eine exakte und verlässliche Diskussion mit onkologischen Vergleichsstudien möglich. Studienübergreifend lässt sich jedoch belegen, dass nach der Transplantation bei 50 % der Patienten eine schwerwiegende Mukositis und bei 70 % Fieber unklarer Herkunft beobachtet werden können [Castagna et al., 2007]. Insgesamt erleben 60-100 % der Patienten infektiöse Komplikationen im Zuge der autologen PBSCT nach HDC [Bertz et al., 2003]. Insbesondere bei der Gabe von Hochdosis-Melphalan gehören Mukositis und

folgenreiche Entzündungen des Gastrointestinaltraktes zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen für die Patienten. Diese AEs sind zumeist mit ausgeprägten Schmerzen verbunden und können Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Krämpfe nach sich ziehen [Lazarus et al., 2008].

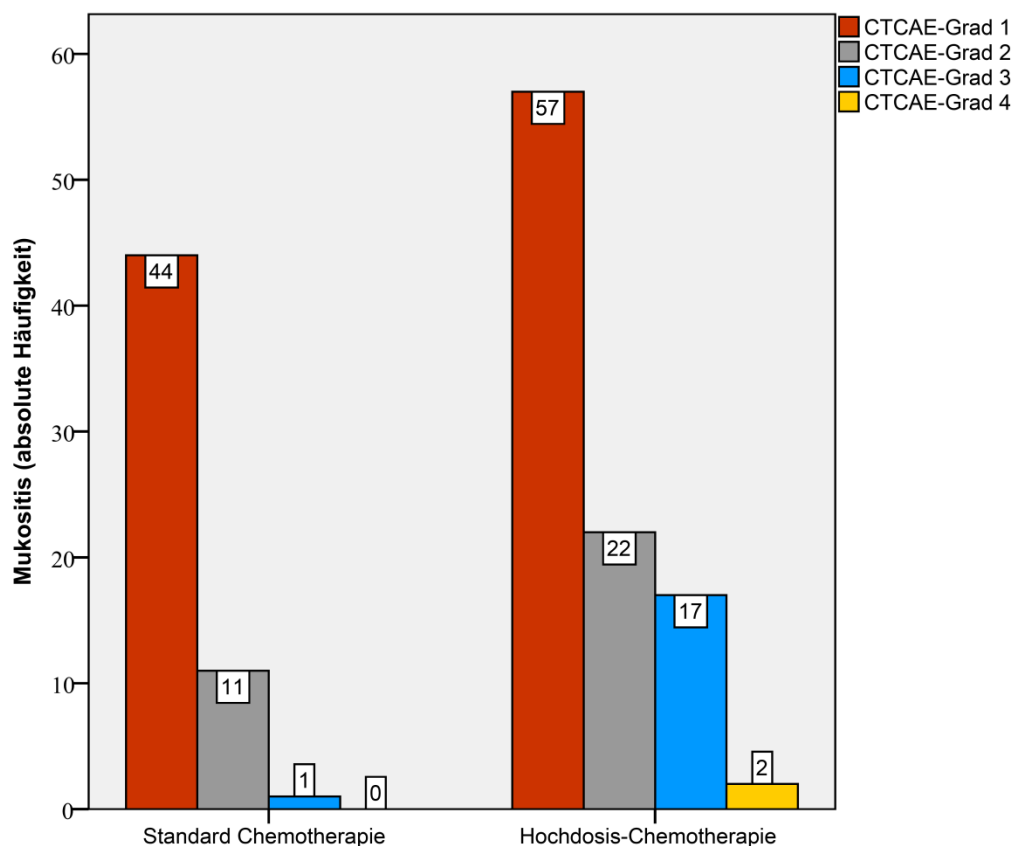


Abbildung 18: Mukositis nach NCI-CTCAE v3.0

63 % der im Rahmen der Studie behandelten Patienten hatten mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung nach Hochdosis-Chemotherapie (CTCAE-Grad 3). Die AEs Schmerzen, Temperatur und Mukositis waren die in der Summe am häufigsten aufgetretenen Ereignisse (117 / 101 / 98 AEs). Diarrhoe, Mukositis und Schmerzen wurden im Mittel als die schwerwiegendsten Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad 4 nach Gabe der Hochdosis-Chemotherapie angegeben (3 % / 3 % / 8 % der Patienten). Insofern sind diese erhobenen AEs vergleichbar zu den berichteten Häufigkeiten schwerwiegender AEs (CTCAE-Grad 3, CTCAE-Grad 4) im Rahmen internationaler, klinisch onkologischer Hochdosis-Therapiestudien.

Es zeigte sich insgesamt deutlich, dass je ausgeprägter die CTCAE-Grade, umso geringer waren die Inzidenz der Ereignisse und die Anzahl von beeinträchtigten Patienten (vgl. Abb. 18). Dieses Teilergebnis unterstreicht die enorm klinische

Bedeutung von CTCAE-Grad 1-Ereignissen insofern, dass alle Patienten mindestens einmal aufgrund einer CTCAE Grad 1-Nebenwirkung beeinträchtigt waren.

4.1.4 Somatische Belastung aufgrund von Nebenwirkungen

Durch die Entwicklung des Somatischen Belastungsscores wurde eine valide Grundlage geschaffen, die somatische Belastung der Patienten aufgrund chemotherapie-induzierter AEs numerisch aufzuzeigen und vergleichend zu beurteilen. Unter Verwendung dieser neuen Methode konnte im Rahmen der dargestellten Untersuchung bspw. aufgezeigt werden, dass die Patienten während des Behandlungsintervalls 1 (T_1 - T_2 , Standard Chemotherapie) die Grad 1-Mukositis als nahezu dreifach belastender erlebt haben als die Grad 2-Mukositis (vgl. Abb. 19).

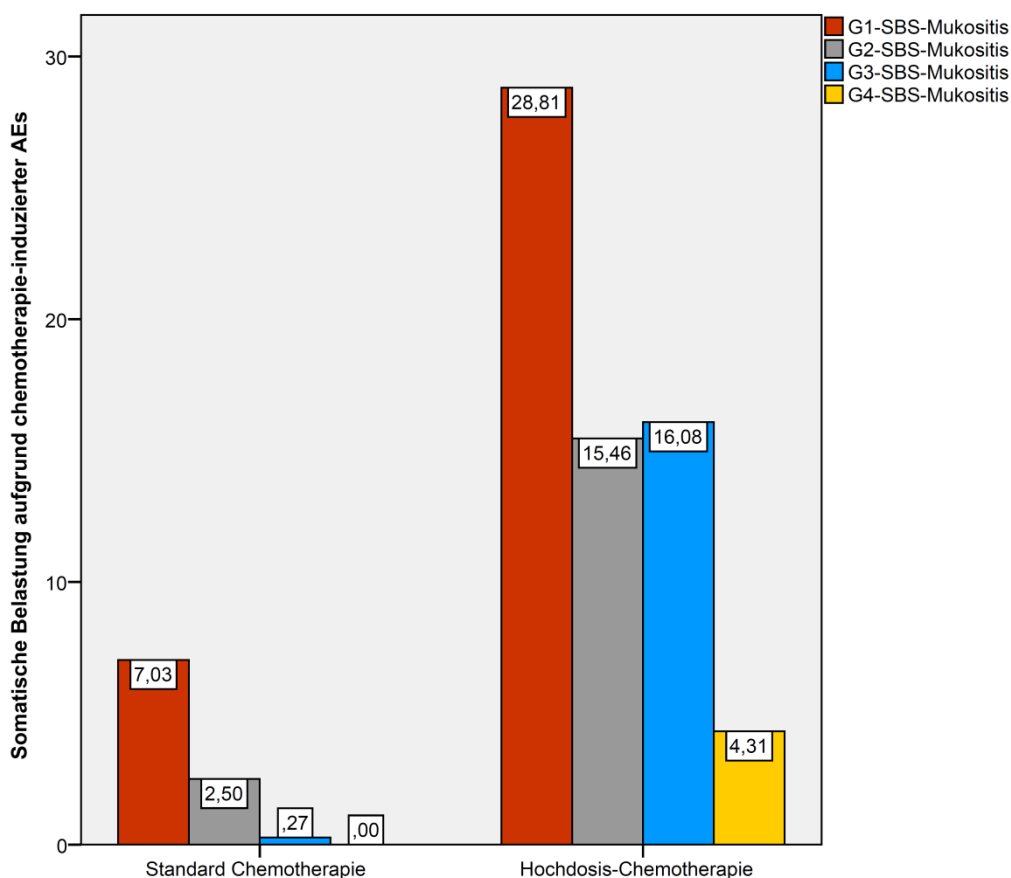


Abbildung 19: Grading-SBS Mukositis nach SBS-AE

Es konnte für den ersten Behandlungsabschnitt ebenso nachgewiesen werden, dass die aufgrund der sieben onkologischen Behandlungsregimes erfahrene somatische Belastung (O-SBS-AE = 7.544) fast vollständig durch die somatische Belastung

aufgrund der Grad 1- und Grad 2-AEs (G1-SBS-AE = 3.384; G2-SBS-AE = 3.544) erklärt werden konnte. Die somatische Belastung aufgrund der Grad 3- und Grad 4-AEs spielte hingegen nur eine untergeordnete Rolle für das Patientenerleben dieses Behandlungszeitraumes.

Diese ersten Teilergebnisse zum Behandlungsabschnitt 1 sind insofern ein Novum, als dass sie zum einen numerisch aufdecken, dass die in onkologischen Therapiestudien fast ausschließlich verwendeten Grad 3- und Grad 4-AEs hinsichtlich der potentiellen, somatischen Belastung bzw. Gefährdung der Patienten durch Chemotherapie wahrscheinlich bisher überbewertet worden sind. Es ist demnach durchaus möglich, dass Grad 1- und Grad 2-Ereignisse den somatischen Belastungsgrad von Patienten sehr viel mehr erklären als Grad 3- und Grad 4-Ereignisse. Des Weiteren lassen diese ersten Ergebnisse die Schlussfolgerung zu, dass AEs mit geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1) eine größere somatische Belastung für die Patienten bedeuten können als schwerwiegendere AEs (\geq CTCAE-Grad 3).

Für die Messungen zum Intervall 2 (Hochdosis-Chemotherapie bis Entlassung) lassen sich ähnlich neue Aussagen aufzeigen. Die Grad 2- und Grad 3-Mukositis wurden als gleich belastend erlebt ($t = -.124$, $df = 63$, $p = .902$), obwohl beide ein ganzer Schweregrad nach NCI-CTCAE-Klassifikation trennt (vgl. Abb. 19). Die somatische Belastung aufgrund der Grad 1-Mukositis wurde indessen als knapp zweifach belastender erlebt als die somatische Belastung aufgrund der Grad 2- und Grad 3-Mukositis. Die Erhebungen zeigten weiterhin, dass sich für die somatische Belastung durch Diarrhoe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Grad 1-Diarrhoe und Grad 3-Diarrhoe belegen ließen ($t = .480$, $df = 63$, $p = .633$). Die somatische Belastung durch Grad 2-Erbrechen war 9.2fach ausgeprägter als durch Grad 3-Erbrechen. Die somatische Belastung aufgrund der Grad 4-AEs spielte wiederum (bezogen auf die gesamte somatische Belastung des Behandlungskonzeptes) nur eine marginale Rolle für das Belastungserleben der Patienten während des Behandlungszeitraumes 2.

Diese neue Sichtweise bei der Bewertung behandlungsbedingter Beeinträchtigungen der Patienten entsteht durch den Einbezug der *Dauer von Nebenwirkungen*. Die bisherige Vorgehensweise, dass ein Patient mit einer CTCAE-Grad 4-Nebenwirkung als belasteter eingeschätzt wurde als ein Patient mit einer CTCAE-Grad 2-Nebenwirkung ist weniger orientiert an des Patienten *Lebensqualität*, denn die *Schweregrade* seiner Nebenwirkungen. Werden zwei Patienten A und B anhand der dokumentierten AE-Dauer miteinander verglichen, wobei Patient A während eines stationären Aufenthaltes von 20 Tagen, 15 Tage lang eine CTCAE-Grad 2-Mukositis

erlebt und Patient B zwei Tage lang eine CTCAE-Grad 4-Mukositis, so ist es aus *Patientenperspektive* nicht zu begründen, weshalb Patient B Mukositis-bedingt belasteter gelten soll als Patient A. Doch im Rahmen der bisherigen Risiko-Nutzen-Einschätzung von Tumorthérapien wurde die Dauer einzelner Nebenwirkungen bzw. CTCAE-Grade von Nebenwirkungen während des onkologischen Behandlungsverlaufes nicht beachtet.

Des Weiteren konnte beim Vergleich der gesamten somatischen Belastung zwischen dem ersten und zweiten Behandlungsabschnitt numerisch nachgewiesen werden, dass die Anwendung der Hochdosis-Chemotherapie eine 5,8fach höhere somatische Belastung für die Patienten ergibt als die konventionelle zytotoxische Chemotherapie des ersten Behandlungsintervalls (bei rechnerischer Verwendung der fünf ausgewählten Nebenwirkungen).

Das heißt, bereits anhand der vorliegenden Ergebnisse zur Validierungsstudie lassen sich erste zuverlässige Aussagen darüber formulieren, dass der SBS-AE tatsächlich neue Blickwinkel für die *objektive Einschätzung* somatischer Risiken und des therapeutischen Nutzens gegenüber der ausschließlichen Anwendung der etablierten Beurteilungsmethoden ermöglicht (vgl. Abb. 20).

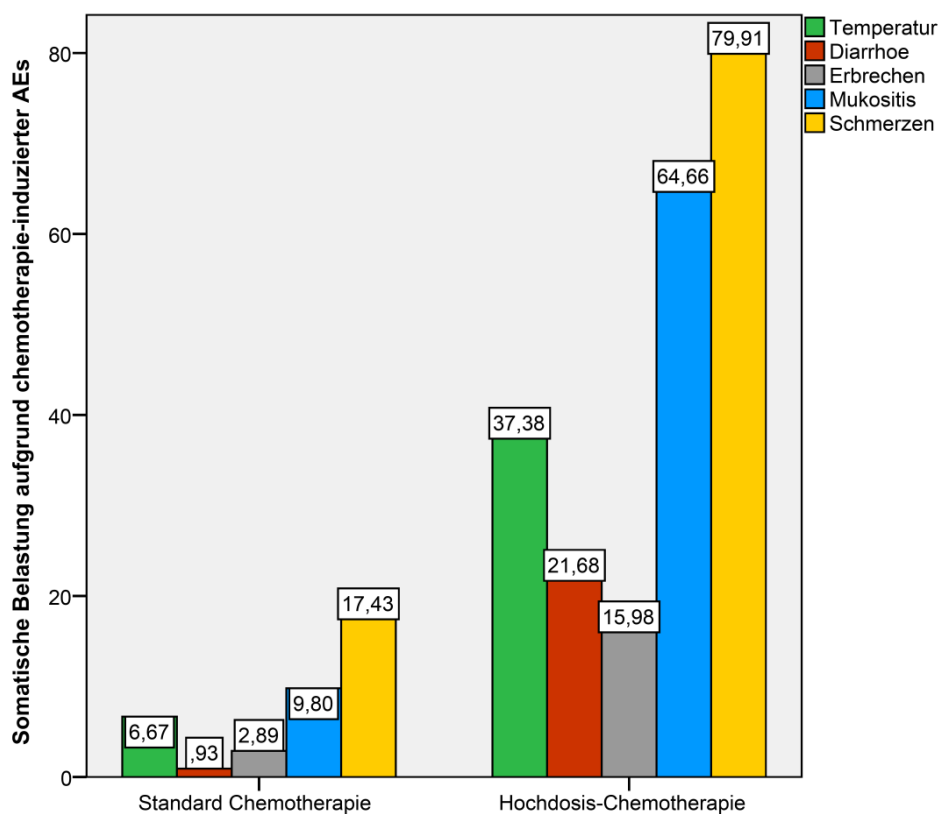


Abbildung 20: Somatische Belastung nach Overall-SBS-AE

Dass fragebogenbasierte Lebensqualitätsbeurteilungen und ordinale Schweregradbeurteilungen (NCI-CTCAE) nicht das alleinige Optimum zur Beurteilung der somatischen Belastung darstellen, konnte auch Cleeland [2011] mit der theoretischen Einführung und forschungsbezogenen Verwendung des Konstrukts Symptombelastung („symptom burden“) bestätigen. Unter den in der Literatur bekannten und validierten Beurteilungsmethoden ist die Erfassung der Symptombelastung wahrscheinlich jene, welche *inhaltlich* dem Somatischen Belastungsscore am nächsten kommt. Cleeland's Auffassung zur symptomatischen Belastung geht ähnlich wie das theoretische Konzept des SBS-AE davon aus, dass durch das Messen einzelner Patientenbeschwerden die individuelle Belastung tatsächlich nur partiell beschrieben werden kann. Viel mehr gibt es nach Auffassung von Cleeland [2007] hinreichende Nachweise dafür, dass Symptome meist in Bündeln („Cluster“) erscheinen. Im Gegensatz zur theoretischen Fundierung des SBS-AE innerhalb des AE-Daten-Konzeptes nach Bentzen et al. [2003], stellen nach Cleeland's Auffassung die Auswirkungen dieser multiplen Symptome auf den Patienten jedoch einen Aspekt der Patient-Reported-Outcomes-Domäne dar, die gleichermaßen den Schweregrad und die Auswirkungen der Symptome in der Patientenwahrnehmung einschließt. Die „Symptombelastung“ nach Cleeland stellt demnach für die Summe der verschiedenen Auswirkungen von Krankheit oder Behandlung eine Beurteilungsmethode mit hoher subjektiver Relevanz und geringer Spezifität der Symptom-Information dar.

Nach aktueller Recherche (www.pubmed.gov, Recherche vom 28.04.2014 mit den Suchbegriffen „*symptom burden AND autologous*“) konnten drei Studien ermittelt werden, die die subjektive Symptombelastung an Patienten während eines HDC-Behandlungsregimes mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation untersuchten. Die drei Arbeiten entstammen der Arbeitsgruppe von Cleeland. Anderson et al. [2007] befragten 100 Patienten mit Multiplem Myelom ($N = 66$) und Non-Hodgin-Lymphom ($N = 34$) nach deren Symptombelastung, Aspekten der Lebensqualität und emotionaler Belastung während der akuten Behandlungsphase der autologen Stammzelltransplantation über fünf Messzeitpunkte (Baseline-prä-HDC, während HDC-Gabe, Tag der PBSCT, Leukozyten-Nadir, Tag 30 post-PBSCT). Die Symptombelastung wurde unter Verwendung des M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) von Cleeland gemessen. Das MDASI ist ein PRO-Fragebogen, welcher 13 symptomatische Kernbelastungen von Krebspatienten (z. B. Schmerz, Schlafstörungen, Fatigue) über eine 0-10-Skala (0 = nicht vorhanden, 10 = so unerträglich, wie Sie es sich nur vorstellen können) abfragt. Es konnte gezeigt werden, dass die Symptombelastung zum Zeitpunkt 1 geringfügig war, zu den Zeitpunkten 2

und 3 ausgeprägter, zum Zeitpunkt des Nadirs (Tiefpunkt der Zytopenie) mit einem symptomatischen Belastungsgipfel und bis zum Tag 30 wiederum abnehmend, fast bis auf das Baseline-Niveau. Es ließen sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der genannten Outcome-Variablen in Abhängigkeit der Krebsdiagnose nachweisen. Die Arbeit von Campagnaro et al. [2008] untersuchte mit einem identischen Studiendesign ausschließlich Patienten mit einem Multiplen Myelom ($N = 64$) und konnten demzufolge identische Resultate aufzeigen. Die Studie von Wang et al. [2014] konnte nachweisen, dass Entzündungsparameter (z.B. Serum IL-6, IL-10, C-reaktives Protein) mit einer erhöhten subjektiven Symptombelastung von Patienten mit Multiplem Myelom während der akuten Phase der ersten 30 Tage autologer PBSCT einhergehen. Die genannten Studien zur Symptombelastung zeigen, dass es klinisch Sinn macht, neben der Erhebung von Toxizitäten gleichermaßen die *subjektive Symptombelastung* der Patienten zu erfragen. Aufgrund des gewählten PRO-Konzeptes bei der Messung des „symptom burden“ bleibt es jedoch letztendlich außerordentlich schwierig, zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptombelastung der Patienten deutlich zu unterscheiden. Dies zeigt sich insbesondere daran, dass beide Konstrukte und auch einzelne Skalen der Fragebögen synonymhaft nebeneinander verwendet wurden. In der Diskussion der beiden Arbeiten wird ebenso keine Unterscheidung von den Autoren angeboten, obwohl durch die ausgewählten Fragebögen sich konzeptionell unterscheidende Variablen (Lebensqualität vs. Symptombelastung) erhoben worden sind. Einerseits bestätigt Cleeland die konzeptionelle Divergenz zwischen beiden Parametern: „In the conceptual model of HRQoL, the patient’s perception of the impact of symptoms goes beyond the reporting of symptom severity into the more abstract concepts included in the meaning of HRQoL. The model does, however, limit questioning of impact to the patient’s impressions of the impact of specific symptoms or symptom clusters. ... Several recent studies have suggested that symptom measures, in contrast to global HRQoL measures, may provide information that is more indicative of treatment differences.“ [Cleeland, 2007, S.18-19]. Auf der anderen Seite ist die gewünschte Unterscheidung zwischen beiden Konstrukten vermutlich kaum dadurch möglich, weil beide der Patient-Reported-Outcomes-Domäne innerhalb des AE-Daten-Konzeptes zugeordnet werden.

Im Fazit zur deskriptiven Auswertung der somatischen Belastungen aufgrund von Nebenwirkungen mittels SBS-AE ist demnach festzuhalten, dass zwar klinisch-inhaltliche Parallelen zu bestehenden Beurteilungsmethoden somatischer Belastung existieren. Jedoch sind bezüglich der *theoretischen Fundierung* definierte Unterscheidungen zwischen subjektiven (Patient-Reported-Outcomes) und objektiven

(Staff-Reported-Outcomes) Beurteilungsmethoden festzustellen. Diese konzeptionelle Unterscheidung hat unmittelbar methodische und erhebungstechnische Auswirkungen auf die Durchführung von Studien.

Ferner birgt die neuartige Gewichtung der Dauer einzelner AEs oder AE-Grade bei der Berechnung der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auch unmittelbar klinische Auswirkungen in sich. Patienten wünschen sich im Rahmen der Aufklärung zur Tumorthherapie häufig eine ärztliche Beurteilung über die Wahrscheinlichkeit für die globale somatische Belastung aufgrund von AEs. Doch bisher gab es darüber keine objektive, numerische Angabe. Zukünftige Studien sollten mögliche Auswirkungen der Anwendung des SBS-AE auf das Verständnis der Patienten zur Tumorthherapie, die Therapieadhärenz, die Behandlungszufriedenheit, das Therapieansprechen oder die Arzt-Patient-Kommunikation untersuchen.

4.1.5 Stationäre Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für Lebensqualität

Die zentrale Idee und Berechnungsgrundlage des SBS-AE, dass die stationäre Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter der subjektiv eingeschätzten körperlichen Lebensqualität genutzt werden kann, konnte durch die Replikation der Befunde von Rogers et al. [2001], Whitehouse et al. [2002] und Laky et al. [2010] verifiziert werden (siehe dazu auch Kapitel 2.1.1 Entwicklung des Studienkonzeptes, S.56-57).

Es ist zu vermuten, dass auch für diesen Befund gilt, dass die körperliche Lebensqualität und damit auch die stationäre Aufenthaltsdauer determiniert werden durch subjektive Parameter wie Depressivität, emotionale Belastetheit oder verschiedene Persönlichkeitsmerkmale (Selbstwirksamkeit, Neurotizismus). Kitagawa et al. [2011] konnten bspw. zeigen, dass Depressivität die Dauer des Hospitalaufenthaltes von Krebspatienten mit Thoraxoperationen verlängert und dass möglicherweise die frühzeitige Diagnose und Behandlung depressiver Symptome zukünftig erforderlich wird, um die Behandlungsergebnisse der Betroffenen zu verbessern.

Nach Patrick et al. [2007] vermag die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Gesamtheit dessen *wie sich ein Patient belastet fühlt oder funktioniert als Resultat einer medikamentösen Therapie* gut abzubilden. Interessanterweise ist die Einführung vorgegebener Kostenpläne (z. B. Diagnosebezogene Fallgruppen) nicht mit der Länge der stationären Aufenthaltsdauer assoziiert [Berg & Chattopadhyay, 2004].

4.1.6 Inhaltsvalidität

Aufgrund des langjährigen Monitorings der NCI-CTCAE-Items durch das National Cancer Institute und den damit verbundenen iterativen Verbesserungen [Trotti et al., 2007a], konnte auf Grundlage einer mehrfach gegebenen Expertise von einer gesicherten Kontentvalidität für den Somatischen Belastungsscore im Rahmen der hier durchgeführten Validierung ausgegangen werden.

4.1.7 Kriterienbezogene Validität des SBS-AE

Die empirischen Befunde zur Übereinstimmungsvalidität des SBS-AE stellten sowohl für das Kriterium der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch das Kriterium der Toxizitäten Argumente für eine Beibehaltung des gewählten Ansatzes zur somatischen Belastung von Patienten aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen dar. Die kriterienbezogene Validität (Übereinstimmungsvalidität) des Somatischen Belastungsscores war sowohl bezüglich der körperlichen Lebensqualität der Patienten als auch bezüglich der objektiv erhobenen Toxizitäten des onkologischen Behandlungskonzeptes als gegeben anzusehen. Das kompromisshafte Ziel, mit dem Somatischen Belastungsscore eine gemeinsame Varianz mit der subjektiv beurteilten Lebensqualität und den objektiv erhobenen Toxizitäten zu finden, wurde erreicht.

10 der 64 eingeschlossenen Patienten wurden altersadaptiert behandelt (15.6 % der Gesamtstichprobe), so dass im Vorfeld die Konfundierung der Variable „Alter der Patienten“ mittels Korrelation mit den Variablen der Primäranalyse statistisch überprüft wurde. Es zeigten sich keine Zusammenhänge, so dass dem Alter der Patienten kein Einfluss auf die Validierung des SBS-AE zugeschrieben wurde.

4.1.7.1 Kriterium gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es zeigte sich in Bezug auf den inhaltlich besonders relevanten SF-36-Summenscore zur körperlichen Lebensqualität eine sehr gute Varianzaufklärung des gewählten Modells von 45 % mit einer Effektstärke von $f^2 > .82$ (ab einer Effektstärke von $f^2 > .35$ ist von einem großen Effekt auszugehen). Die Ergebnisse der gerechneten bivariaten Korrelationen bestätigten ebenfalls ein stabilen großen Effekt der Hypothesenprüfung ($.79 \leq d \leq 1.67$). Eine a posteriori durchgeführte Teststärkebestimmung (Post-hoc-Analyse) ergab 100 % [Faul et al., 2009; Rasch et al., 2010]

Bei gründlicher Analyse der Übereinstimmungsvalidität bezüglich der körperlichen SF-36-Einzelskalen liess sich dieses Ergebnis für die körperliche Funktionsfähigkeit (45 %

Varianzaufklärung), die körperlichen Schmerzen (49 % Varianzaufklärung) und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (30 % Varianzaufklärung) fortsetzen. Allein die körperliche Rollenfunktion (15 % Varianzaufklärung) zeigte sich ohne statistisch signifikante Bedeutung zur Erklärung des theoretischen Ansatzes. Bei der Überprüfung dieses Teilergebnisses fiel auf, dass statistisch signifikante Korrelationen erreicht wurden mit dem O-SBS-Mukositis und dem O-SBS-Schmerzen, jedoch nicht mit den übrigen O-SBS-AEs (Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen). Vermutlich waren die inhaltlichen Formulierungen der Items zur körperlichen Rollenfunktion nicht ganz passend zum onkologischen Behandlungssetting der Patienten („Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.“ oder „Ich habe weniger geschafft als ich wollte.“), so dass sich fehlende Zusammenhänge daraus ergaben. Bei Verwendung der empfohlenen Effektstärkenberechnung zeigte sich hingegen für alle SF-36-Subskalen zur körperlichen Lebensqualität mindestens ein mittlerer Effekt ($.18 \leq f^2 \leq .96$).

Die durchgängig statistisch signifikanten Korrelationen ($p < .01$) zeugen von einem stabilen Zusammenhang zwischen den Werten des Overall-SBS-AE und der subjektiv wahrgenommenen körperlichen Gesundheit der Patienten (SF-36-Summenscore). Die größtenteils durchgängig statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Werten des Overall-SBS-AE und den Subskalen zur körperlichen Lebensqualität sind kritisch zu diskutieren. Ein Großteil der einzelnen O-SBS-AE korrelierte mit der Mindestkorrelation von $r \geq .30$ mit den jeweiligen Lebensqualitätsskalen. Es bleibt einerseits festzuhalten, dass diese erreichten statistisch signifikanten Korrelationen mit $r \geq .30$ für einen mittelgroßen Effekt sprechen [Cohen, 1988]. Andererseits zeigten sich die Korrelationen heterogen, was für die häufigste Herausforderung der kriteriumsorientierten Validierung spricht, eine geeignete Kriteriumserfassung zu finden [Aaronson, 1988; Aaronson, 1989]. Aufgrund dessen sind folgende Punkte kritisch zu diskutieren:

- Das *Bandbreiten-Genauigkeits-Dilemma* („The bandwidth-fidelity dilemma“) besagt, dass je globaler ein Merkmal ist, desto weniger genau und zuverlässig lässt es sich erfassen bzw. zufriedenstellende Korrelationen mit anderen Variablen berechnen. Der SF-36 ist ein Fragebogen zur generischen Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er ist charakterisiert durch eine multidimensionale Struktur, welche eine breite und komplexe Erfassung der relevanten Subskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht. Der SF-36 ist zwar ein teststatistisch sehr gut überprüfbares Verfahren, jedoch kann die gegebene Breite dieser generischen Lebensqualitätsbeurteilung eine entscheidende Determinante heterogener Korrelationen mit Variablen darstellen, die im Gegensatz

zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, eher eng umgrenzt sind in ihrem Inhalt und ihrer Bedeutung. Die einzelnen Variablen der NCI-CTCAE sind im Vergleich zum SF-36 relativ gut zueinander abgrenzbar. Eine „optimal ausbalancierte“ Kriteriumserfassung ist vermutlich kaum möglich zu erreichen. Eine Ergänzung zur generischen Erfassung der Lebensqualität wäre die zusätzliche krankheitsspezifische Lebensqualitätsbeurteilung gewesen.

- Die Frage der *generischen versus krankheitsspezifischen Erhebung* der Lebensqualität wurde im Vorfeld der Validierungsstudie mit Sorgfalt geprüft. Der prinzipielle Vorteil generischer Instrumente ist, dass sie Vergleiche über eine Vielzahl von Studien und die Befragung jedes Patienten, ganz unabhängig von seiner Erkrankung, ermöglichen. Der Nachteil zeigt sich bei der Erfassung spezifischer Situationen oder Symptom Informationen (z. B. Nebenwirkungen). Im Vergleich dazu gestatten gerade die krankheitsspezifischen Instrumente die Beurteilung solcher eng umschriebenen Variablen, was sich allerdings auch auf das erforderliche Maß von Generalisierbarkeit der Ergebnisse hinderlich auswirken kann.
- Der *erfragte zeitliche Rahmen der SF-36-Items* kann individuell verschieden die Patientenantworten beeinflussen. Zum einen ist das in der vorliegenden Validierungsstudie verwendete SF-36-Zeitfenster von einer Woche („Wie stark waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche?“) der zeitliche Rahmen, in welchem die Patienten tatsächlich meistens die Nebenwirkungen erleben (die letzten acht Tage vor der Entlassung nach Hochdosis-Chemotherapie). Aber es bleibt auch ein individueller Behandlungsverlauf, so dass sich nicht alle Patienten durch dieses Zeitfenster angesprochen fühlen.

Es fällt auf, dass die errechneten Varianzaufklärungen von maximal 45 % den kompromisshaften Ansatz des Somatischen Belastungsscores zwischen einer Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Toxizitäten wiedergeben.

Die Ergebnisse können dahingehend interpretiert werden, dass die Dauer einzelner AEs oder AE-Grade in einem engen Zusammenhang mit dem subjektiven Patienten-Belastungserleben steht. Anhand der ausnahmslos negativen Korrelationen zwischen SBS-AE und körperlicher Lebensqualität ist abzulesen, dass eine verminderte körperliche Lebensqualität mit verlängerten stationären Aufenthalten in Verbindung steht.

Fraglich bleibt, inwiefern *psychologische Parameter* die somatische Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen determinieren können. Bekannte Lebensqualitätsmodelle [z. B. nach Zissi et al., 1998] kommen zu dem Schluss, dass psychologische Faktoren (internale Zustände, Persönlichkeitsvariablen) unser Wohlbefinden und körperliche Funktionsfähigkeit beeinflussen. Mehrfach konnte dieser Zusammenhang in Meta-Analysen nachgewiesen werden [Rosenfield, 1992; Mechanic et al., 1994; DeNeve & Cooper, 1998; Angermeyer & Kilian, 2006]. Aktuelle Meta-Analysen gehen davon aus, dass zwischen 39 % und 63 % der Varianz subjektiver Lebensqualität durch Persönlichkeitseigenschaften geklärt werden könnten [Steel et al., 2008]. Neben Persönlichkeitsmerkmalen wurden auch eine Reihe von kognitiven Orientierungsmustern, wie z. B. Kontrollüberzeugungen, Selbstbewusstsein und Optimismus als Einflussfaktoren identifiziert [DeNeve & Cooper, 1998; Cummins et al., 2002]. Dahingehend können gleichermaßen die *subjektiven Krankheitstheorien* onkologischer Patienten eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Bewertung der einzelnen Dimensionen subjektiver Lebensqualität einnehmen [Koehler et al., 2011a; Koehler K et al., 2011b]. Eine eigene, randomisierte klinische Studie zur klinischen Prüfung einer strukturierten psychoonkologischen Kurzintervention für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener (AYA) mit malignen hämatologischen Erkrankungen (DRKS Main ID: DRKS00004259) geht bspw. in der Sekundärfragestellung diesem Sachverhalt nach [Koehler et al., 2012]: Kann durch Reflexion und Modifikation der subjektiven Krankheitstheorien der Eltern eine Beeinflussung der psychischen Symptombelastung und Lebensqualität der dazugehörigen AYA Patienten erreicht werden? Zukünftige Studien sollten weiterhin versuchen, diese Fragen zu beantworten, indem besonders potentielle Determinanten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verlaufsuntersuchungen mit erhoben werden.

4.1.7.2 Kriterium Toxizitäten

Die Prüfung der kriterienbezogenen Validität des SBS-AE in Bezug auf die objektiv erhobenen Toxizitäten des onkologischen Behandlungsregimes, transfusionsabhängige Thrombozytopenie und Anämie ergab statistisch signifikante Übereinstimmungen zwischen den jeweiligen Werten der Beurteilungsmethoden. Es ließen sich fast ausnahmslos Korrelationen von $r \geq .60$ für beide Behandlungsintervalle (T_1 - T_2 , T_2 - T_3) berechnen, obwohl die NCI-CTCAE lediglich einen Aspekt der Toxizitätsbelastung bzw. der globalen Lebensqualität von Krebspatienten abbilden können [Dische & Saunders, 2003]. Hervorzuheben ist, dass es in Bezug auf den nachgewiesenen Zusammenhang keine Unterschiede zwischen den einzelnen

Behandlungsintervallen und auch nicht zwischen den Ergebnissen zum Overall-SBS-AE (O-SBS-AE) und Grading-SBS-AE (G-SBS-AE) gab. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass mindestens 48 % der Unterschiede in der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen auf Unterschiede in der Toxizität der Behandlungsregimes zurückgeführt werden können.

Diese Resultate sprechen dafür, dass der gewählte Ansatz zuverlässig funktioniert, unabhängig vom onkologischen Behandlungsansatz (Standardtherapie versus Hochdosis-Chemotherapie) und der Verwendung des globalen Overall-SBS-AE oder des Grading-SBS-AE. Die jeweiligen Resultate sprechen für eine breite *Evidenz des SBS-AE*, die somatische Belastung aufgrund ausgewählter Toxizitäten angeben zu können.

Die NCI-CTCAE und die max-time Methode wurden im Rahmen der Datenerhebung dieser psychoonkologischen Arbeit in der gleichen Weise verwendet wie es im Rahmen onkologischer Therapiestudien standardgemäß geschieht und in den Leitlinien des National Cancer Institute empfohlen wird [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a, 2010b]. Es war nicht Gegenstand der Arbeit, diese Methoden grundsätzlich zu verändern. Das Güte-Dilemma dieser beiden onkologischen Standards in Bezug auf das Berichten und Analysieren von AE-Daten war von Studienbeginn an bekannt.

Erste Schritte zu einer Optimierung sind aktuelle Studien mit elektronischen Symptom-Tagebüchern, mit denen stationäre oder ambulante Patienten beim Auftreten der einzelnen AEs eine ad-hoc-Dokumentation durchführen können [Palen et al., 2012]. Die Implementierung der technischen Voraussetzungen für solche Neuerungen beginnen derzeit durch den Arbeitsbereich Psychoonkologie in der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie im Rahmen einer Kooperation mit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie (Prof. Dr. H.-H. Flechtner) [Koehler et al., 2011d].

4.1.8 Konstruktvalidität des SBS-AE

Die empirischen Resultate zur Prüfung der Konstruktvalidität des SBS-AE belegen die inhaltliche und methodische Richtigkeit des gewählten konzeptionellen Rahmens sowohl in Bezug auf die konvergente als auch die diskriminante Validität. Nach Cronbach [1971] ist daran zu denken, dass nicht das neue Verfahren als solches konstruktvalidiert wird, sondern die Interpretation der erhobenen Daten. Insofern hat der vorliegende, erbrachte empirische Nachweis nicht nur eine Relevanz bezüglich der

gelungenen Gütekriterienprüfung, sondern auch im Hinblick auf die erlangte Überprüfung des theoretischen Konzeptes der SBS-AE-Verfahrensentwicklung.

4.1.8.1 Konvergente Validität

Es zeigt sich für die Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem SBS-AE und der Vitalität der Studienpatienten eine Annahme der Hypothese mit einer sehr großen Effektstärke. Die Korrelationen zwischen Variablen des körperlichen Funktionsniveaus zu Beginn der Behandlung (Baseline) und der somatischen Belastung der Patienten während des stationären Aufenthaltes zur Hochdosis-Chemotherapie waren hingegen niedrig und heterogen. Die Effektstärken zeigten allerdings einen mittleren bis großen Effekt der Hypothesenprüfung an. Die konvergente Validität des Somatischen Belastungsscores ist als bedingt gegeben anzusehen.

Die SF-36-Subskala Vitalität wurde ausgewählt aufgrund ihrer Eignung als Maß für das Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität, welches gemäß dem gewählten theoretischen Konzept mit dem SBS-AE in Verbindung steht. Die Varianzaufklärung des Modells (31 %) spricht für eine klinische Beteiligung der Vitalität an der Ausprägung der somatischen Belastung aufgrund von Nebenwirkungen und unterstreicht die empfohlene Einführung der fünften Domäne „somatische Belastung aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes“ innerhalb des AE-Daten-Konzeptes. Eine hohe Vitalität der Patienten steht in Verbindung mit einem geringen somatischen Belastungserleben der Patienten aufgrund ausgewählter Nebenwirkungen (z. B. „Ich fühlte mich in der vergangenen Woche meistens voller Energie.“). Die Ergebnisse der gerechneten Korrelation zum Overall-SBS des Behandlungsintervalls zwischen Hochdosis-Chemotherapie und Entlassung sprechen für einen stabilen großen Effekt des Modells ($r = -.503$, $d = 1.16$). Eine a posteriori durchgeführte Teststärkebestimmung (Post-hoc-Analyse) ergab 99.8 % [Faul et al., 2009; Rasch et al., 2010].

Die durchgängig statistisch signifikanten multiplen Korrelationen ($p < .05$) zeugen von einem stabilen Zusammenhang zwischen den Werten der einzelnen Overall-SBS-AE und der subjektiv wahrgenommenen Vitalität der Patienten. Dennoch sind die erreichten Korrelationen kritisch zu diskutieren. Sie erreichten zwar mit $r \geq -.25$ einen mittelgroßen Effekt von $d \geq .53$ [Cohen, 1988], zeigten sich dabei allerdings auch heterogen ($-.254 < r < -.389$) und als konvergentes Validierungsmaß eher niedrig. Die höchste Korrelation wurde errechnet zur somatischen Belastung aufgrund von Schmerzen, die niedrigste zur somatischen Belastung aufgrund von erhöhter

Temperatur. Bis auf die Korrelationen zum O-SBS-Temperatur und O-SBS-Mukositis wurden solide Mindestkorrelationen von $r > -.3$ erreicht. Die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Generalisierungsebenen (O-SBS-T₂-T₃ vs. O-SBS-AE) und der Subskala Vitalität sind entsprechend abgestuft, was für eine ausreichende Differenzierung zwischen den beiden Overall-SBS-Arten spricht.

Die meist niedrigen Korrelationen zu den klinisch relevanten Variablen des körperlichen Baseline-Funktionsniveaus (z. B. Erschöpfung / Mattigkeit, Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens) sind an sich unzureichend. Als Mindestkorrelation der konvergenten Validierung eines interdisziplinär ausgerichteten Forschungsinstrument ist $r > .3$ akzeptabel [Herschbach et al., 2008]. Andererseits handelt es sich um Variablen des *Baseline*-Zeitpunktes und, unabhängig vom korrelierten Konstrukt, wurden durchgängig statistisch signifikante Zusammenhänge mit einem mittleren Effekt von Cohens $d > .47$ erreicht.

Es ist davon auszugehen, dass das o. g. Bandbreiten-Genauigkeits-Dilemma („The bandwidth-fidelity dilemma“), die Frage der generischen versus krankheitsspezifischen Erhebung der Lebensqualität und auch der erfragte zeitliche Rahmen der Items wieder eine bedeutsame Rolle spielen. Dahingehend ist denkbar, dass sowohl die Items der SF-36-Subskala Vitalität als auch die PO-Bado-Items eine inhaltlich zu allgemeine Verbalisierung in Bezug auf die somatische Belastung aufgrund spezifischer Nebenwirkungen aufweisen, so dass es schwierig ist, ausgeprägte Zusammenhänge zu finden [Fitzpatrick et al., 1992]. Neben der akzeptablen Varianzaufklärung der Subskala Vitalität an der gesamten somatischen Belastung des Behandlungsintervalls der Hochdosis-Chemotherapie und den akzeptablen mittleren Effekten der Korrelation zu klinisch relevanten Variablen des körperlichen Baseline-Funktionsniveaus fallen die Varianzaufklärungen mit dem Overall-SBS-Hochdosis-Chemotherapie und den PO-Bado-Items tatsächlich sehr gering aus ($5.2\% \leq R^2 \leq 14.7\%$). Insgesamt sollte davon ausgegangen werden, dass sich in den Korrelationen auch der kompromisshafte, interdisziplinäre Ansatz des Somatischen Belastungsscores zwischen Lebensqualitätsbeurteilung und Toxizitätsbeurteilung zeigt. Aufgrund der verschiedenen, spezifischen Methoden, Datenquellen und teilweise unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte beider Beurteilungen ist von keiner gemeinsamen Methodenvarianz auszugehen, so dass die errechneten Zusammenhangsmaße ein sehr realistisches Abbild geben und in der Folge das Risiko von Fehlinterpretationen minimieren.

4.1.8.2 Diskriminante Validität

Der empirische Nachweis zur diskriminanten Validität des SBS-AE-Konzeptes konnte nach umfangreicher Evaluation gegeben werden.

Die Variable „Alter der Patienten“ wurde ausgewählt, da sie gemäß dem theoretischen Konzept des SBS-AE nicht mit dem zu untersuchenden Konstrukt (SBS-AE) in Verbindung steht. Es wurde davon ausgegangen, dass aufgrund der erwarteten gemeinsamen Varianz mit der körperlichen Lebensqualität, das Patientenalter keinen Beitrag zur Aufklärung liefert. Es wurden keine negativen, sondern annähernde Nullkorrelationen erwartet.

Die Varianzaufklärung des Modells lag mit 7.8 % entsprechend niedrig, die errechneten Korrelationen lagen zwischen $-.195 \leq 0 \leq .162$. In der Schlussfolgerung musste dieses geprüfte Modell abgelehnt werden, was einer *Annahme* der Hypothese 4 entspricht. Das Alter der Patienten stand in keiner determinierenden Verbindung zur somatischen Belastung der Patienten aufgrund ausgewählter Nebenwirkungen. Das tatsächliche Alter der Patienten stellt von daher keinen geeigneten Indikator für die somatische AE-Belastung dar.

Zusätzlich zur Varianzaufklärung des Alters am SBS-AE wurde noch die tatsächliche Varianzaufklärung des Alters an der körperlichen Lebensqualität (SF-36-Summenscore körperliche Lebensqualität) berechnet. Diese lag für die im Rahmen der vorliegenden Studie behandelten Patienten bei .1% ($R^2 = .001$, $F = .044$, $p = .835$) und damit weit unter der aus der Literatur belegten Varianzaufklärung von maximal 1 %. Dieses Resultat hebt nochmals hervor, dass objektive Personenmerkmale nur den *geringsten* Teil zur Varianzaufklärung der Lebensqualität beitragen können [Koehler et al., 2011c]. Des Weiteren gibt dieses Ergebnis nochmals einen Hinweis auf die diskriminante Validität des SBS-AE-Konzeptes und darauf, dass die 10 altersadaptiert behandelten Patienten (15.6 %) der Studienstichprobe ($N = 64$) tatsächlich keinen bedeutsamen Einfluss auf die Prüfung des Zusammenhangs hatten.

Dass in der vorliegenden Forschungsarbeit nicht der biologische Alterseindruck (Fremdbeurteilung Ärzte) oder der subjektive Alterseindruck (Selbstbeurteilung Patienten) mit diesem eindeutigen Nachweis erhoben wurde, sondern das vorliegende, objektive Lebensalter als Analyse-Grundlage diente, unterstreicht neben der gegebenen diskriminanten Validität auch den Anspruch, mit dem SBS-AE eine partielle Lebensqualitätsbeurteilung valide durchführen zu können. Das tatsächliche Alter von Menschen spielt *keine Rolle* in Bezug auf die Beurteilung ihrer Lebensqualität. Nicht mehr als ca. 1% der Varianz der Lebensqualität können durch das Alter erklärt werden [Diener et al., 1999; Larson, 1978; Staudinger, 1999]. Repräsentative Studien konnten

aufzeigen, dass sich die Lebensqualität mit dem Alter nicht vermindert (zumindest bis zum 65. Lebensjahr) [Diener et al., 1999].

Bei der Prüfung der Differenzierung zu Maßen komorbider psychischer Belastungen und der Selbstwirksamkeit als Persönlichkeitsmerkmal fällt auf, dass sich die Korrelationskoeffizienten von diskriminanter und konvergenter Validierung kaum unterscheiden. Da im Unterschied zur konvergenten Validierung mittels der SF-36-Skala Vitalität bei der diskriminanten Validierung jedoch ausschließlich Selbstbeurteilungsverfahren genutzt wurden, ist von einer gemeinsamen Methodenvarianz auszugehen, wodurch sich die Koeffizienten etwas erhöht zeigen sollten. Aufgrund der statistisch signifikanten Korrelationen und des gemeinsamen Varianzanteils von ca. 10 % mit der psychischen Lebensqualität der Patienten werden psychosoziale Anteile der körperlichen Lebensqualitätsbeurteilung, psychische Komorbiditäten bzw. somatopsychische Zusammenhänge vermutet. In der klinischen Anwendung und Aussagekraft bleibt das Verfahren des Somatischen Belastungsscores davon wenig beeinflusst, allerdings wird eine zusätzliche psychologische Diagnostik zur differenzierten Abklärung psychischen Distress' oder psychischer Störungen empfohlen.

Durch die Prüfung des Zusammenhangs zur Selbstwirksamkeit als ein transsituationales Persönlichkeitsmerkmal und kognitives Konstrukt [Schwarzer & Jerusalem, 1995] ist sowohl eine gewisse Abgrenzung zum SBS-AE nachgewiesen als auch der generell mögliche Einfluss von Persönlichkeitskonstrukten oder Dimensionen der Persönlichkeit („big five“: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Gewissenhaftigkeit, Verträglichkeit) gezeigt worden. Vitterso [2011] konnte aufzeigen, dass, wenn Persönlichkeitseigenschaften nach dem Fünf-Faktoren-Modell gruppiert werden, die emotionale Stabilität (der positive Pol von Neurotizismus) sich als der stärkste Prädiktor von subjektiver Lebensqualität bzw. Lebenszufriedenheit darstellen lässt. Des Weiteren konnten Meta-Analysen nachweisen, dass zwischen 39 % und 63 % der Varianz subjektiver Lebensqualität durch Persönlichkeitseigenschaften geklärt werden können [Steel et al., 2008]. Dahingehend ist davon auszugehen, dass gleichermaßen die *subjektiven Krankheitstheorien* onkologischer Patienten eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Bewertung der einzelnen Dimensionen subjektiver Lebensqualität einnehmen [Koehler K et al., 2006a; Koehler et al., 2011a; Koehler K et al. 2011b; Koehler et al. 2013]. Insgesamt ist es erstaunlich, dass sich, trotz moderner antiemetischer Therapie und einer Reihe pharmakologischer und non-pharmakologischer Maßnahmen, somatopsychische Zusammenhänge andeuten. Unberücksichtigt blieben bisher bspw. auch die Persönlichkeitseigenschaften und

kognitiven Handlungsdeterminanten der evaluierenden Onkologen. Die NCI-CTCAE bieten zwar eine spezifische Kategorisierung existenter Nebenwirkungen aufgrund einer Tumortherapie an, allerdings sind die daraus abgeleiteten Symptom-Informationen Kliniker-graduiert, so dass eine gemeinsame Varianz der Kliniker-Persönlichkeit und der Toxizitätsbeurteilung zu vermuten ist (siehe auch Kapitel 4.1.9 Methodische Einschränkungen). Zukünftige Untersuchungen sollten versuchen, diese Verbindungen theoriebasiert zu evaluieren.

Die Prüfung des SBS-AE auf seine Fähigkeit zum kontrastierenden Vergleich berechneter Mittelwerte zweier Datengruppen, von denen man annimmt, dass sie sich bezüglich der Ausprägung des Konstrukts (Somatische Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen) unterscheiden, ist gleichermaßen als gegeben anzusehen.

Der Vergleich der fünf O-SBS-AE zwischen beiden Behandlungsintervallen zeigte durchgängig statistisch signifikante Unterschiede ($p < .0001$) hinsichtlich der somatischen Belastung der Patienten aufgrund der erlebten Nebenwirkungen. Der Vergleich der Grading-SBS (G-SBS-AE) für die zytotoxische Chemotherapie vs. der zytotoxischen Hochdosis-Chemotherapie konnte für einen Großteil der Score-Vergleiche ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede nachweisen ($p < .001$). Die wenigen fehlenden statistisch signifikanten Vergleiche sind auf die geringe Häufigkeit einzelner Grad 3- und Grad 4-Nebenwirkungen im gesamten Behandlungsverlauf zurückzuführen.

Zur Verdeutlichung der klinischen Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse wurde zusätzlich die Berechnung der Effektstärken der fünf Overall-SBS-AE durchgeführt. Die überwiegend hohen bis sehr hohen klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen dem Behandlungsregime der zytotoxischen Chemotherapie vs. zytotoxischer Hochdosis-Chemotherapie lassen auf eine *Steigerung* der somatischen Belastung für die Patienten aufgrund von Nebenwirkungen hindeuten ($.88 \leq d \leq 2.17$). Das heißt, der SBS-AE ist gleichermaßen zuverlässig imstande, klinisch bedeutsame Unterschiede abzubilden.

Demnach geben diese Resultate zur Prüfung auf die diskriminante Validität des SBS-AE den aktuellen Stand der Literatur zur Thematik wider. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass eine Induktionstherapie/ Standardtherapie sowohl mit einer geringeren Ausprägung und Häufigkeit der Toxizitäten als auch mit einer besseren Lebensqualität im Vergleich zu einem Hochdosis-Chemotherapiekonzept einhergeht [Gulbrandsen et al., 2001; Milpied et al., 2004; Lazarus et al., 2008; Mercadal et al., 2008; Vitolo et al.,

2009; Sherman et al., 2009; Josting et al., 2010]. Aufgrund der heterogenen Anwendungen chemotherapeutischer Regimes im Rahmen des vorliegenden psychoonkologischen Studiendesigns ist allerdings kaum eine weiterführende, präzise vergleichende Diskussion anhand onkologischer Therapiestudien möglich.

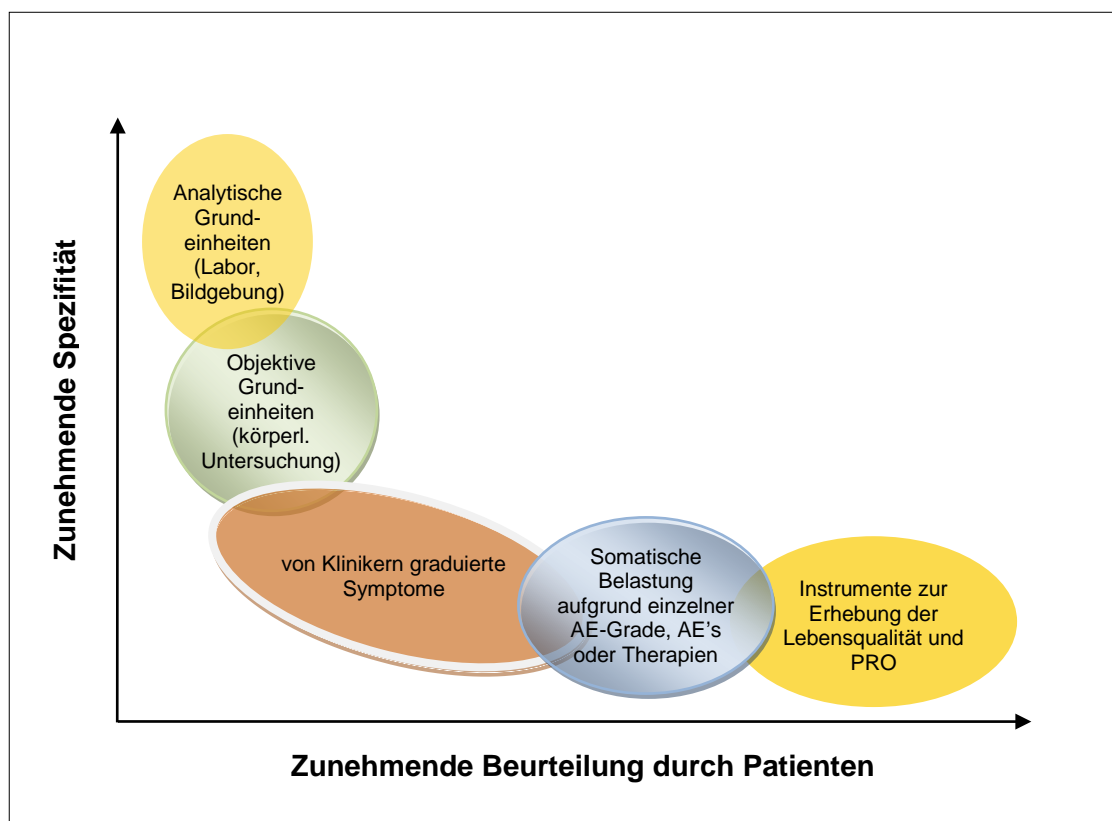


Abbildung 21: Schematische Darstellung des modifizierten AE-Daten-Konzeptes

Der SBS-AE vermag außerdem eine zuverlässige unterscheidende Aussage (Cohens $d \geq .39$) zu treffen hinsichtlich erwarteter statistisch signifikanter Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts (weiblich vs. männlich), des ECOG Funktionsstatus (0 vs. 1-2) und des HCT-CI Komorbiditätsscores nach Sorror für Patienten vor PBSCT (0-1 vs. ≥ 2). Es konnte kein statistisch signifikanter Haupteffekt für die Tumordiagnose (multiples Myelom vs. maligne Lymphome) bestätigt werden.

Diese Nachweise der diskriminanten Validität des SBS-AE belegen die gegebene Empfehlung zur Einrichtung der fünften Domäne „somatische Belastung aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes“ innerhalb des AE-Daten-Konzeptes (vgl. Abb. 21). In Anlehnung an Cronbach [1971] ist eine erste Überprüfung des theoretischen Konzeptes der SBS-AE-Verfahrensentwicklung gelungen.

4.1.9 Methodische Einschränkungen

Die hypothesenkonformen Resultate der vorliegenden Forschungsarbeit müssen unter den folgenden methodischen Einschränkungen evaluiert und kritisch diskutiert werden.

Die Studie wurde monozentrisch, prospektiv durchgeführt mit einer konsekutiven Patientenrekrutierung an der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg. Die untersuchte Patientenklientel begab sich in Behandlung aufgrund einer einzelnen malignen Entitätengruppe, den malignen Lymphomen. Wenn auch diese Gruppe hämatologischer Malignome die *größte Heterogenität* an Diagnosen und entsprechenden Hochdosis-Chemotherapie-Regimes beinhaltet, so blieben doch Patienten mit soliden Tumorerkrankungen außen vor. Diese hohe Spezifität der Stichprobe limitiert die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse. Die Fragestellung sollte in einem nächsten Schritt gleichermaßen an heterogenen Patienten-Stichproben mit anderen onkologischen Behandlungskonzepten oder einem ambulanten Behandlungssetting überprüft werden.

Der Stichprobenumfang von $N = 64$ erlaubte aufgrund der gegebenen Heterogenität einzelner Entitäten (z. B. Multiples Myelom, Mantelzell-Lymphom, folliculäres Lymphom) und onkologischen Behandlungsregimes keine Gruppierung anhand soziodemographischer oder medizinischer Variablen im Rahmen der Validierung. Es bleibt fraglich, inwieweit einzelne Behandlungsregimes oder einzelne Medikamente die Daten zu den Toxizitäten, der Lebensqualität und zur somatischen Belastung möglicherweise beeinflusst haben bzw. sich andere Studienresultate nach einer Gruppierung ergeben hätten. Nichtsdestotrotz kann beispielsweise aufgrund der a priori durchgeführten Poweranalyse und Hypothesenformulierung von einem methodisch anerkannten Untersuchungsplan ausgegangen werden [Wottawa, 1993]. Des Weiteren kann von Repräsentativität hinsichtlich der soziodemographischen (bzgl. Sachsen-Anhalt und Deutschland) und medizinischen (bzgl. Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie) Merkmale ausgegangen werden.

Die vorliegende Studie war Teil einer longitudinalen Erhebung psychoonkologischer Variablen im Rahmen der psychotherapeutischen Standarddiagnostik der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg mit dem Ziel der Beurteilung verschiedener Parameter der Lebensqualität während der stationären Behandlung mittels zytostatischer Hochdosis-Chemotherapie (HDC) und autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT). Zudem wurden alle

Studienpatienten bedarfsgerecht psychoonkologisch versorgt durch den integrierten, psychoonkologischen Arbeitsbereich der Klinik. Dabei können sowohl die Erhebung psychischer und psychosozialer Parameter für sich allein als auch die klinisch-psychoonkologische Versorgung potentielle Störfaktoren darstellen. Das Erzählen und Berichten bestehender Belastungsmomente mit potentiell biographischem Bezug kann zum Beispiel eine gewisse psychologische Interventionswirkung bedeuten [„narrative Bewältigung“, Lucius-Hoene, 2002]. Dadurch allerdings, dass alle Patienten der Klinik mit einem Hochdosis-Chemotherapie-Regime *standardmäßig* sowohl an der psychotherapeutischen Standarddiagnostik wie auch der psychoonkologischen Versorgung teilnehmen, sind lediglich tendenzielle Einflüsse auf die Resultate der Validierung zu erwarten.

Die prospektive Datenerhebung im Rahmen der Validierungsstudie begann erst ab dem Zeitpunkt der Mobilisierungstherapie und Stammzellseparation. Dahingehend war es kaum zu eruieren, ob Krankheitsmerkmale, Nebenwirkungen vorangegangener Tumortherapien oder psychische Belastungen nicht selbst schon Ausdruck des bisherigen somatischen Belastungserlebens waren. Es besteht die Möglichkeit, dass die errechneten studienbezogenen Häufigkeiten, Ausprägungen und Zusammenhänge auf Drittvariablen zurückgehen, die noch unbekannt und damit in der vorliegenden Untersuchung nicht kontrolliert sind. Auf der Patientenseite sind bspw. zu nennen Vorerfahrungen mit Nebenwirkungen, soziale Unterstützung, dyadisches Coping, Beurteilungen der Arzt-Patient-Beziehung, Anzahl erlebter kritischer Lebensereignisse und Belastungen (z. B. Arbeitsplatzverlust, Scheidung, Umzüge). Auf der Klinikerseite wären letztlich die gleichen Variablen zu erheben, da auch die Beurteilung klinisch objektiver Daten (z. B. Prognose / Überlebenszeit) einer subjektiven Konnotation der beteiligten Kliniker unterliegt [Glare et al., 2003; Gripp et al., 2007].

Für die Datenerhebung wurden einzelne, spezifische Verfahren zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von AE-Daten genutzt. Um eine möglichst hohe Reliabilität der Studie zu gewährleisten, wurde stets der *internationale Standard* der jeweiligen Datenerhebung nach Empfehlung anerkannter Forschungsinstitutionen verwendet (International Quality of Life Assessment, IQOLA; National Cancer Institute, NCI). Andererseits kann die Verwendung dieser einzelnen, spezifischen Verfahren unter Umständen jedoch auch eine Datenselektion bedeuten. Des Weiteren besitzen diese international standardmäßigen Instrumente und Methoden auch selbst methodische Einschränkungen, die im Folgenden präzisiert werden sollen.

Der SF-36, als generisches Messinstrument, gestattet einerseits eine Validierung unabhängig von der malignen Erkrankung, des Alters oder des Behandlungskonzeptes und wird neben anderen Lebensqualitätsfragebögen für Krebspatienten und auch ausdrücklich für Krebspatienten mit einer autologen /allogenen Stammzelltransplantation empfohlen [Kaasa et al., 1998; Anderson et al., 1996; Pidala et al. 2010]. Darüber hinaus ist er nachweislich geeignet für eine Evaluation der *relativen Krankheits- bzw. Symptombelastetheit* [McDowell & Newell, 1996; Sprangers et al., 2000; Turner-Bowker et al., 2002; Thong et al., 2011]. Obwohl er das weltweit am häufigsten eingesetzte, krankheitsübergreifende Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist und bezüglich seiner psychometrischen Qualität und Ökonomie als das international führende Verfahren bezeichnet wird, bleibt es dennoch diskussionswürdig, ob die SF-36-Subskalen tatsächlich für Patienten im onkologischen Behandlungssetting geeignet sind bzw. ob der generische Ansatz zu empfehlen ist.

Einerseits berichten gerade onkologische Patienten mit hämatologischen Malignomen selten eine ausgewiesene körperliche Befindensverschlechterung aufgrund ihrer Diagnose. Meistens fühlen sie sich gesund und schätzen die eigene Lebensqualität als „gut“ ein. 56 % der befragten Patienten dieser vorliegenden Validierungsstudie hatten einen ECOG = 0; 97 % der Patienten hatten einen ECOG \leq 1. Andererseits ist beispielsweise zu vermuten, dass die inhaltlichen Formulierungen der Items zur Subskala „körperliche Rollenfunktion“ nicht ganz passend sind zum onkologischen Behandlungssetting der Patienten: „Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.“ oder „Ich habe weniger geschafft als ich wollte.“ Dahingehend sind beispielsweise partiell fehlende Zusammenhänge der Prüfung auf Kriteriumsvalidität fast unabwendbar. Kritisch anzumerken sind insbesondere die bekannten Probleme jeder fragebogenbasierten Lebensqualitätsbeurteilung (das o. g. Bandbreiten-Genauigkeits-Dilemma, die Frage der generischen versus krankheitsspezifischen Erhebung der Lebensqualität, der erfragte zeitliche Rahmen der SF-36-Items). Der Einsatz eines zweiten Fragebogenverfahrens mit einem krankheitsspezifischen Itemaufbau hätte möglicherweise die Nachteile des SF-36 ausgleichen können. Nichtsdestotrotz wäre das grundsätzliche Problem der verschiedenen Auffassungen zur Lebensqualität und Lebensqualitätsbeurteilung nicht zu lösen gewesen (Stichwort „Konsensdefinition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“).

Ein weiterer methodologischer Aspekt der Fragebogenbeantwortung betrifft die potentielle Verzerrung durch Antworttendenzen. Generell sind Antworttendenzen (z. B. im Sinne der sozialen Erwünschtheit, Tendenz zur Mitte) einzelner Patienten im Rahmen einer Fragebogenbeurteilung grundsätzlich immer möglich. Zumindest auf der

Ebene von Gruppenvergleichen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sich diese möglichen Tendenzen ausgleichen und in der gesamten Studienstichprobe nicht zu systematischen Verzerrungen führen.

Die Erhebung und das Klassifizieren der AE-Daten wurde entsprechend den Instruktionen und Leitlinien des Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institutes durchgeführt [Cancer Therapy Evaluation Program NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 Online Instructions and Guidelines. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. [accessed May 07, 2014]. Dennoch bleiben NCI-CTCAE-bezogene, bekannten potentiellen Fehlerquellen erhalten [siehe Trotti et al., 2007a; Trotti et al., 2007b]:

Das *Graduieren von Symptom-Informationen* durch Kliniker und Pflege bleibt bei allen methodischen Anstrengungen und medizinischen Ausbildungsstandards von einer subjektiven Beurteilung der einzelnen Schweregrade konnotiert [Basch et al., 2009]. Die Klassifikation von Nebenwirkungen bleibt trotz zahlreicher Standardisierungen und iterativer Verbesserungen von Selektivität und Heterogenität gekennzeichnet [Sivendran et al. 2014]. Der NCI-CTCAE-Grad 3 bei Infektion ist insbesondere definiert durch intravenöse Gabe von Antibiotika. Für die Vergabe des NCI-CTCAE-Grades 2 bedeutet das orale Antibiotika bzw. keine intravenöse Antibiotika. Das heißt, das AE „Infektionen“ wird vor allem anhand der unterschiedlichen Verordnung von Antibiotika (oral vs. intravenös) graduiert. Aufgrund personeller Veränderungen der Klinik-Station während der Datenerhebung zur vorliegenden Validierungsstudie kam es ebenfalls zu Änderungen des Antibiotikaschemas, so dass im Laufe der Validierungsstudie das AE „Infektionen“ aus der Untersuchung eliminiert wurde. Wir mussten feststellen, dass z. B. jeder behandelnde Arzt individuelle Prioritäten bei der Verordnung von Antibiotika setzt, wodurch sich letztendlich die Datengrundlage für die Graduierung von Infektionen hätte verändern können (siehe auch oben „Diskriminante Validität“). Durch das Eliminieren der Nebenwirkung „Infektion“ wurde die Inhaltsvalidität des SBS-AE etwas vermindert. Ein Verfahren wird als inhaltsvalide bezeichnet, wenn es das zu messende Merkmal wirklich erfasst („Repräsentationsschluss“). Dessen ungeachtet blieb die Inhaltsvalidität jedoch weiterhin logisch und fachlich abgeglichen, so dass die Eliminierung keinen Einfluss auf die Validierung des Verfahrens hatte.

Die *Übertragung der Symptom-Information* von der AE-Dokumentation nach dem standardisierten Pflege-Schema hin zur Graduierung der Nebenwirkungen nach CTCAE v3.0 durch eine Stationsärztin als geschulte Projektmitarbeiterin stellte eine in

der Literatur bekannte Herausforderung dar [z. B. Trotti et al., 2007a; Sivendran et al. 2014].

Zur Gewährleistung einer hohen Reliabilität seitens der Studienmethodik wurde zum einen für die Übertragung der Informationen ein international anerkanntes Schema verwendet [Basch et al., 2009]. Des Weiteren wurde mit dieser Aufgabe des Extrahierens und Klassifizierens der AE-Daten aus den Patienten-Akten und Kurvenverläufen ausschließlich *eine geschulte ärztliche* Projektmitarbeiterin betraut, welche als Stationsärztin selbst direkt an der AE Beurteilung beteiligt war, wodurch die NCI Guidelines for Investigators erfüllt wurden [Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010c].

Anhand der Kodierung der NCI-CTCAE-Grade wurden die Nebenwirkungen graduiert. Bis auf die Nebenwirkung Schmerzen war eine eindeutige Zuordnung gewährleistet. Bei der Graduierung von Schmerzen musste auf drei verschiedene Datenpools zurückgegriffen werden (10-stufige visuelle Analogskala zur Patientenschmerzbeurteilung, handschriftliche Beschreibung der individuellen Patientenschmerzen im Pflegebericht, ärztliche Anordnungen zur Schmerzmedikation). Unter Verwendung dieser drei beschriebenen Datenpools konnte die Übertragung der Daten von der Schmerzdokumentation zur Schmerzgraduierung zuverlässig vollzogen werden. Im Sinne einer Qualitätssicherung wurden in seltenen Fällen von Nicht-Übereinstimmung oder fraglicher Klassifikation die Fälle der jeweils schwierigen Übertragung von AE-Daten aus den Patienten-Kurven gemeinsam geprüft durch die geschulte Projektmitarbeiterin (Stationsärztin), eine onkologische Fachkrankenschwester und dem Projektleiter, um eine zuverlässige Entscheidung treffen zu können.

Eine weitere in der Verwendung des internationalen Standards begründete methodische Einschränkung betrifft die zugrundeliegende Berechnung des Somatischen Belastungsscores anhand der modifizierten *max-time Methode*. Aufgrund dieser Modifikation konnte eine sehr viel präzisere und zuverlässigere AE-Datenerhebung gewährleistet werden unter gleichzeitiger Beibehaltung der anerkannten methodologischen Standards der NCI-CTCAE. Der grundlegende Nachteil der Methode bleibt, dass trotz tagesgenauer Erfassung die Nebenwirkungen eher statisch statt ad-hoc dokumentiert werden. Erste Schritte zu einer Optimierung sind aktuelle Studien mit elektronischen Symptom-Tagebüchern, mit denen stationäre oder ambulante Patienten beim Auftreten der einzelnen AEs eine ad-hoc-Dokumentation durchführen können [Palen et al., 2012].

Die im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen AEs Temperatur, Diarrhoe, Erbrechen, Mukositis, Schmerzen sind eine Auswahl aus dem potentiellen AE-Spektrum von Hochdosis-Chemotherapien. Diese fünf genannten AEs wurden evaluiert, da sie nach Bellm et al. [2000] häufig auftretende AEs mit einem hohen subjektiven Belastungsgrad der Patienten im onkologischen Hochdosis-Chemotherapieverlauf sind und es sich um Nebenwirkungen handelt, deren Veränderungen hinsichtlich Schweregraden tatsächlich von Patienten in ihrer körperlichen Belastung individuell erfahren und erlebt werden können. Weiterhin war es erforderlich, dass durch die klinische Dokumentation der AEs im stationären Regelbetrieb eine wissenschaftliche Auswertung zuverlässig und präzise gewährleistet ist. Trotz alledem bleibt dies eine Datenselektion und dahingehend im Sinne einer potentiell methodischen Limitierung zu diskutieren. Möglich ist, dass diese Datenselektion Auswirkungen auf die gemeinsame Varianzaufklärung zu beiden Kriterien der kriterienbezogenen Validierung hatte. Zukünftige Studien sollten diesen Punkt aufgreifen und gleichermaßen nicht erlebbare Nebenwirkungen, wie bspw. Leukopenie, in die Datenerhebung aufnehmen.

4.2 Diskussion des Studienkonzeptes

Mit der Entwicklung und Validierung des Somatischen Belastungsscores steht nun erstmals eine Methode zur Verfügung, welche eine Vielzahl der erwünschten Kriterien zum Berichten und Beurteilen von AEs aus der klinischen Perspektive bzgl. der Kriterien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Tumortherapie-Toxizität berücksichtigt [siehe Trotti & Bentzen, 2004; Horiot, 2007; Koehler et al., 2014]. Durch die gegebene nomologische Konstruktvalidität des SBS-AE wurde gleichermaßen das vorliegende Studienkonzept mit der Modifikation des AE-Daten-Konzeptes nach Bentzen et al. [2003] bestätigt. Die Klassifikation dieser spezifischen Form der *somatischen Belastung* umfasst fünf grundlegende Dimensionen, welche bei der Beurteilung eines ausgesuchten Patienten oder einer Patientengruppe eine Rolle spielen können [modifiziert nach Trotti et al., 2007b]:

- Umfang (Vielfalt der Nebenwirkungen),
- Schwere (Schweregrade),
- Vielfältigkeit (mehrfach gleichzeitige als auch sequentielle AEs),
- Zeitlicher Rahmen (Dauer),
- Lebensqualität (subjektiver Gesundheitszustand).

Umfang und Schwere sind grundlegende Merkmale der NCI-CTCAE. Die Methode SBS-AE steuert die Vielfältigkeit, den zeitlichen Rahmen und die Lebensqualität des Patienten bei durch die Anwendung einer neuen Berechnungsformel. Anhand der gemeinsamen Varianzaufklärung des SBS-AE mit der subjektiv beurteilten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (45 %) und den objektiv erhobenen Toxizitäten während des Behandlungsverlaufes (> 48 %) kann diese Aussage quantitativ unterlegt werden. Die Domäne „Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität und von Patienten berichtete Einschätzungen (PRO)“ wird deshalb auch zukünftig *zusätzliche und essentielle* Symptom-Informationen der onkologischen Patienten erheben müssen.

Der SBS-AE zeichnet sich aufgrund seines Datenniveaus (Verhältnisskala) dadurch aus, dass

- Die Merkmalsausprägungen als Zahl (numerischer Wert) dargestellt werden,
- Für die Zahlenwerte ein natürlicher Nullpunkt existiert,
- Die Maßeinheit willkürlich definiert werden darf.

Beim Somatischen Belastungsscore entsprechen die Zahlen (numerischen Werte) der Ausprägung der somatischen Belastung des Patienten aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes („Merkmalsausprägung“), je höher der Wert, um so stärker ist die somatische Belastung (0 = keine somatische Belastung, 400 = maximale somatische Belastung). Das numerische Verhältnis zwischen je zwei Zahlen entspricht dabei exakt dem Verhältnis der Merkmalsausprägungen (z. B. zwischen G2-SBS-Temperatur und G3-SBS-Temperatur). Das heißt, es kann beispielsweise eine numerische Aussage darüber getroffen werden, wie vielfach sich eine Merkmalsausprägung größer oder kleiner im Verhältnis zu einer anderen Merkmalsausprägung verhält. Aufgrund des Verhältnisskalenniveaus des SBS-AE konnte zum Beispiel im Rahmen der dargestellten Untersuchung gezeigt werden, dass die Patienten während des Behandlungsintervalls 1 (T₁-T₂, Stammzellseparation bis HDC) die Grad 1-Mukositis als *nahezu dreifach belastender* erlebt haben als die Grad 2-Mukositis.

Im direkten Vergleich zwischen SBS-AE und etablierter Toxizitätenbeurteilung per NCI-CTAE und max-time-Methode zeigten sich hinsichtlich der Effektstärke deutliche Unterschiede bei der Abbildung des klinisch relevanten Unterschiedes zwischen beiden Behandlungsintervallen ($.88 \leq d \leq 2.17$). Daraus lassen sich zwei Ableitungen formulieren (vgl. Tab. 34):

- Der SBS-AE deckt zuverlässig klinisch relevante Unterschiede zwischen Behandlungsregimes auf, die sich hinsichtlich der Toxizität unterscheiden (zytostatische Chemotherapie vs. Hochdosis-Chemotherapie).
- Die Effektstärken beider Beurteilungsmaße unterscheiden sich in der Mehrheit der abgebildeten gepaarten Vergleiche deutlich voneinander. Das heißt, die Aussage des SBS-AE erbringt tatsächlich eine neuartige Perspektive für die Evaluation der Symptom-Informationen von Krebspatienten und deren onkologischer Behandlungsregimes, die sich deutlich unterscheidet von der bisherigen Aussage bezüglich klinischer Wirksamkeitsunterschiede. Der Vergleich zwischen zytostatischer Mobilisierungstherapie und Hochdosis-Chemotherapie verdeutlicht, dass sich die somatische Belastung aufgrund der Ereignisse Temperatur, Mukositis und Schmerzen klinisch bedeutsamer für den betroffenen Patienten darstellt als sich durch die etablierte Häufigkeitsdarstellung der einzelnen Ereignisse (AEs) nach NCI-CTCAE abbildet.

Tabelle 34: Vergleich des SBS-AE zur bisherigen Toxizitätenbeurteilung mittels NCI-CTCAE v3.0 anhand der Unterschiede zwischen den Behandlungsintervallen 1 und 2 (Cohens d).

O-SBS-AE Intervall 1 / 2	O-SBS- Temperatur Intervall 1 / 2	O-SBS- Diarrhoe Intervall 1 / 2	O-SBS- Erbrechen Intervall 1 / 2	O-SBS- Mukositis Intervall 1 / 2	O-SBS- Schmerzen Intervall 1 / 2	
d	2.17	1.76	1.05	.88	1.53	1.56
Toxizität Intervall 1 / 2	Toxizität- Temperatur Intervall 1 / 2	Toxizität- Diarrhoe Intervall 1 / 2	Toxizität- Erbrechen Intervall 1 / 2	Toxizität- Mukositis Intervall 1 / 2	Toxizität- Schmerzen Intervall 1 / 2	
d	1.61	.78	1.43	.95	.87	.70

Anmerkung: Nach Cohen [1988] indiziert $d = .2$ einen kleinen Effekt, $d = .5$ einen mittleren und $d = .8$ einen starken Effekt.

Abkürzungen: d , Effektstärke Cohens d ; O-SBS, Overall-Somatischer Belastungsscore.

Für den Vergleich zwischen den Tumortherapie-relevanten Symptom-Informationen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Symptombelastung (symptom burden), der Toxizität und der somatischen Belastung aufgrund von AEs, und den dazugehörigen etablierten Erhebungsverfahren zeichnen sich folgende Resultate ab (vgl. Tab. 35):

- Der SBS-AE ist derzeit das einzige zur Verfügung stehende Verfahren / Beurteilungsmaß, welches *objektiv und valide* die somatische Belastung aufgrund von chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen abbilden kann.

- Jedes einzelne Beurteilungsmaß leistet einen Beitrag zur Eruiierung von Symptom-Informationen. Das heißt, der tatsächliche Einsatz eines Verfahrens wird von der jeweiligen Studien-Fragestellung abhängen. Es gibt kein universell einsetzbares Verfahren, welches gleichermaßen subjektiv und objektiv beurteilte Symptom-Informationen umfassend abbildet.
- Die Verfahren zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere die krankheitsspezifischen Verfahren (z. B. EORTC-QLQ-C30) erfragen beim Patienten den Grad der *Beeinträchtigung* durch eine Nebenwirkung, bspw. „Haben Sie erbrochen?“: Überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr. Das heißt, diese Fragebögen geben *keine Aussage* zur somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen, sondern vielmehr, entsprechend der Konsensdefinition zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, eine multidimensionale Beschreibung des subjektiven Gesundheitszustandes von Betroffenen [Cleeland, 2007].
- Der SBS-AE und das M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) sind die beiden Verfahren, welche die patientenbezogene Belastungsebene der körperlichen Lebensqualität abbilden können. Dabei ist der SBS-AE das Verfahren mit dem höchsten Skalenniveau (Verhältnisskala), wodurch die errechneten Befunde den höchsten Grad des Informationsgehaltes besitzen. Das heißt, mit dem MDASI lassen sich zwar Merkmalsausprägungen eindeutig ordinal ordnen, jedoch ist allein der SBS-AE imstande, dass die numerischen Aussagen zuverlässig und exakt im Vergleich zueinander interpretiert werden können (inklusive Bildung eines Mittelwertes).

Tabelle 35: Übersicht zu Tumorthherapie-relevanten Symptom-Informationen und den dazugehörigen etablierten Erhebungsverfahren.

	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Symptombelastung	Toxizität / AE	Somatische Belastung aufgrund von AEs
Verfahren (meist genutzt)	SF-36, EORTC-QLQ-C30	M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)	NCI-CTCAE v3.0	Somatischer Belastungsscore SBS-AE
Art der Beurteilung	Subjektiv	Subjektiv	Objektiv	Objektiv
Art der quantitativen Ergebnisdarstellung	Score 0-100 (0 = Lebensqualität ↓, 100 = Lebensqualität ↑)	Score 0-10 (0 = Belastung ↓, 10 = Belastung ↑)	Häufigkeiten von AEs / von betroffenen Patienten (in Prozent, absolute Auftrittshäufigkeit)	O-SBS-AE: 0-400 G1-SBS-AE: 0-100 G2-SBS-AE: 0-200 G3-SBS-AE: 0-300 G4-SBS-AE: 0-400 (0 = somat. AE-Belastung ↓, 400 = somat. AE-Belastung ↑)
Skalenniveau	Intervallskala	Ordinalskala	Ordinalskala	Verhältnisskala
Maße deskriptiver Statistik	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeiten: absolut, in Prozent, kumuliert - Maße der zentralen Tendenz: Modus, Median, arithmetisches Mittel - Maße der Variabilität: Varianz, Standardabweichung, AD-Streuung, Range, Interquartilsabstand 	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeiten: absolut, in Prozent, kumuliert - Maße der zentralen Tendenz: Modus, Median - Maße der Variabilität: Range, Interquartilsabstand 	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeiten: absolut, in Prozent, kumuliert - Maße der zentralen Tendenz: Modus, Median - Maße der Variabilität: Range, Interquartilsabstand 	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeiten: absolut, in Prozent, kumuliert - Maße der zentralen Tendenz: Modus, Median, arithmetisches Mittel - Maße der Variabilität: Varianz, Standardabweichung, AD-Streuung, Range, Interquartilsabstand, Variationskoeffizient
erlaubte Relationen / Rechenoperationen	= ≠ < > + -	= ≠ < >	= ≠ < >	= ≠ < > + - · ÷

Abkürzungen: G-SBS-AE, Grading-Somatischer Belastungsscore; O-SBS-AE, Overall-Somatischer Belastungsscore.

Folgende relevante Grundlagen des *Studienkonzeptes zum Somatischen Belastungsscore* bleiben kritisch zu diskutieren:

Die Beurteilung der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen gelingt aufgrund der *Kernidee zum SBS-AE*, dass die zeitliche AE-Dauer als Determinante der AE-Belastung (körperliche HRQoL) angesehen werden kann [Koehler et al., 2007a]. Die Berechnung des SBS-AE hätte dem Anschein nach auch auf der Bestimmung der Area under the curve (AUC) der somatischen Belastung basieren können, welche durch die zeitliche Dauer einzelner Nebenwirkungen und der patientenbezogenen Gesamt-Zeitdauer eines Behandlungsintervalls charakterisiert wäre (vgl. Abb. 22). Die AUC entspricht dann der jeweils relativen AE-Dauer und folgerichtig dem einfachen Quotienten der SBS-AE-Formel ohne Gewichtungsfaktor.

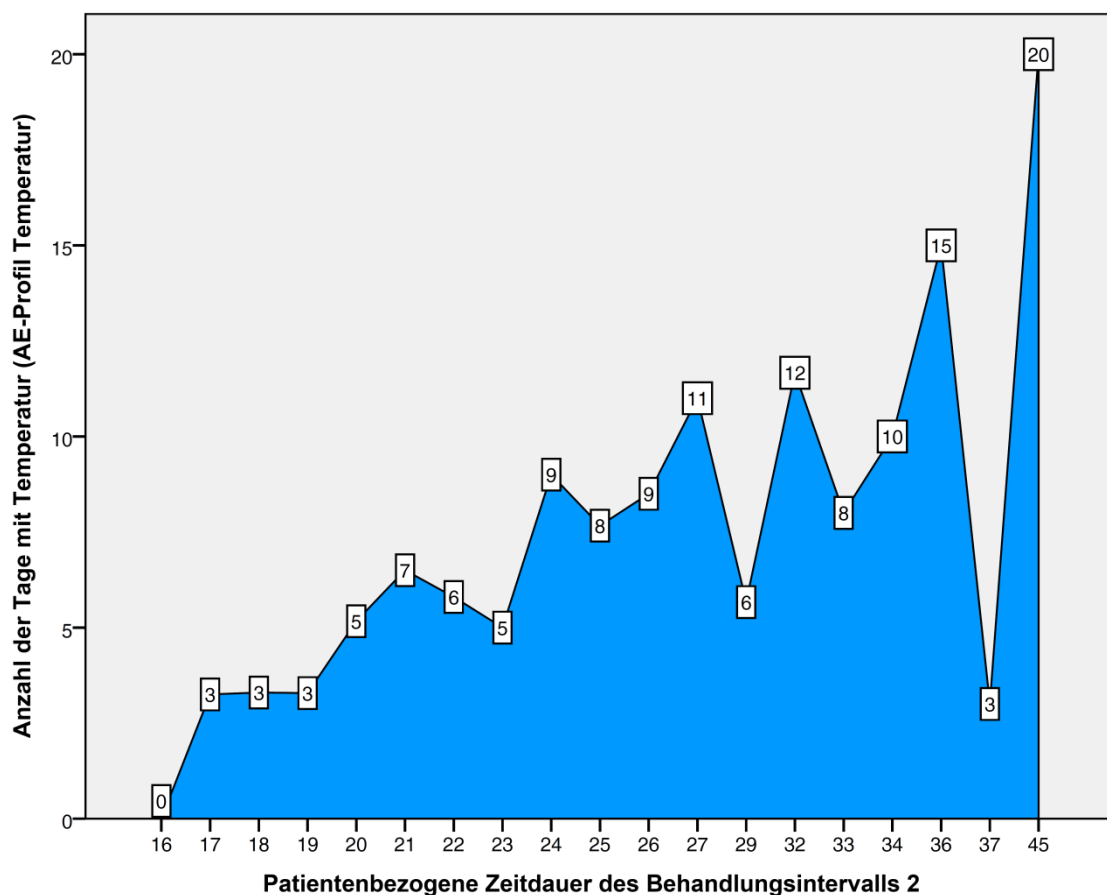


Abbildung 22: Area under the curve für Temperatur

Anhand der AUC wird sichtbar, dass Patienten mit einer zeitlichen Dauer von $z_2 = 16$ Tagen für den Behandlungsintervall 2 (post HDC) kein AE „Temperatur“ hatten, hingegen Patienten mit einer stationären Behandlungsdauer von 36 Tagen davon 15 Tage lang zumindest Temperatur Grad 1 erlebten. Insgesamt wird an diesem Beispiel

deutlich, dass zeitlich langanhaltende AEs mit einer längeren Behandlungsdauer für den Patienten verbunden sind.

Diese Quintessenz ist aus Sicht der Lebensqualitätsforschung allerdings trivial gegenüber der möglichen Aussage zur *somatischen Belastung aufgrund einer Nebenwirkung*. Das entscheidende Manko der schematischen AUC-Aufrechnung für klinische Phänomene ist die fehlende subjektive Relevanz der erhaltenen Symptom-Information. Erst durch die *schweregradabhängige* Gewichtung der relativen Dauer einzelner AE-Schwergrade steuert der Somatische Belastungsscore eine objektive, valide und vor allem innovative Aussage zur umfassenden Evaluation von Symptom-Informationen bei.

Die Möglichkeit einer *Cut-off-Wert-Bestimmung* zur Unterscheidung somatisch gering belasteter und hoch belasteter Krebspatienten habe ich überlegt. Die Ermittlung eines Cut-off-Wertes erfolgt mittels der ROC-Analyse (Receiver-Operating Characteristics), mit welcher außerdem die Sensitivität und Spezifität eines Verfahrens errechnet werden können. Letztendlich habe ich davon abgesehen, weil derzeit keine verlässliche Referenz für die Einteilung bzw. Gruppierung in somatisch gering belastete und somatisch hoch belastete Patienten existiert. Momentan gibt es kein inhaltlich vergleichbares Kriterium für das Konstrukt „somatische Belastung des Patienten aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes“. Darüber hinaus ist es tatsächlich fraglich, ob eine erzwungene Dichotomisierung des Kontinuums „somatische Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen“ ratsam ist.

Die verwendeten fünf Nebenwirkungen zur Validierung des SBS-AE haben *keinen Skalencharakter*. Das heißt, prinzipiell kann die Validierung des SBS-AE mit *jedem AE* durchgeführt werden. Psychometrische Tests haben jedoch den Anspruch, normiert, objektiv, strukturiert und zulänglich zu sein [Bühner, 2004]. Die Unterscheidung zwischen einem „psychometrischen Test“ und dem Somatischen Belastungsscore liegt jedoch im Fehlen der Strukturiertheit mittels Skalen. Dieser Sachverhalt ist damit zu begründen, dass die Kategorien der NCI-CTCAE v3.0, als die gegebene Datengrundlage zur Berechnung des Somatischen Belastungsscores, ebenfalls *keinen Skalencharakter* aufweisen. Deshalb wurden im Rahmen der vorliegenden Validierungsstudie bspw. keine Berechnungen zur internen Konsistenz mittels Cronbach's Alpha oder Itemanalyse und Itemselektion durchgeführt. Das heißt, es bestand nicht der Anspruch auf Testung eines Modells hinsichtlich seiner Modellgüte oder der Berechnung der Parameterschätzungen des Modells (z. B. Faktorladungen).

Nichtsdestotrotz wurden die gerechneten multiplen Korrelationsmodelle ausführlich auf Multikollinearität überprüft mit dem Resultat, dass Multikollinearität im Rahmen der Prüfung der Zusammenhangshypothesen ausgeschlossen werden konnte.

Die Formel zur Berechnung des SBS-AE enthält eine bereits angesprochene *schweregradabhängige Gewichtung*. Jeder berechnete Quotient aus den summierten AE-Grad-Profilen und der Gesamtanzahl von Tagen des jeweiligen Intervalls wird multipliziert (gewichtet) mit dem Belastungs-Level des entsprechend maximalen CTC-AE-Grades (z. B. Ausgangspunkt AE-Grad-Profil 3 = Gewichtungsfaktor 3). Durch diese Gewichtung wird die höhere somatische Belastung mit steigendem Ausprägungsgrad der Nebenwirkung berücksichtigt. Da bisher keine vergleichbaren Studienkonzepte existierten, konnte allerdings der numerische Wert der Gewichte nicht rechnerisch abgeleitet werden. Im Rahmen der methodischen Überlegungen entschied ich mich bspw. gegen die β -Steigungskoeffizienten des Regressionsmodells als Gewichtungsfaktoren, aufgrund der Heterogenität der onkologischen Behandlungsregimes in der Studienstichprobe. Eine standardisierte Zuordnung für alle Behandlungsregimes wäre nicht möglich gewesen. Zu diskutieren bleibt die methodische Ungewissheit, ob die gewählte Gewichtung und die damit verbundenen Abstände zwischen den einzelnen Gewichtungsfaktoren tatsächlich einen „messbaren“ Indikator darstellen, der sich interindividuell vergleichen lässt [Daig & Lehmann, 2007]. Im Kontext der Grundannahmen der Lebensqualitätsforschung kommentieren Bernhard et al. [2004], dass die Erfassung des subjektiven Patienten-Erlebens auch mit einer patientenzentrierten, individuellen Selektion ausgewählter Dimensionen (z. B. Temperatur) und deren Gewichtung verbunden sein sollte. Nach Guyatt & Cook [1994] stelle sich dann jedoch wieder die Frage, ob die individuelle Relevanz dieser einzelnen Dimensionen überhaupt interindividuell statistisch signifikante Differenzen aufweisen würde und somit folgerichtig tatsächlich eine individuelle Bestimmung und Gewichtung der zu messenden Parameter erforderlich macht. Zweifel bestehen ebenfalls darin, wie sich daraus interindividuell vergleichbare Daten gewinnen lassen sollten, denn eine individualisierte Sichtweise hinsichtlich der Lebensqualität geht davon aus, dass die Lebensqualität eines Patienten ausschließlich intra-individuell beschreibbar ist [Joyce et al., 1999; Carr et al., 2001]. Dahingehend werden zukünftige Studien erforderlich sein, die eine Quantifizierung einer Ist-Sollwert-Abweichung in der quantitativen Beurteilung des individuellen Zustandes ermöglichen. Denn im Rahmen der vorliegenden Validierungsstudie wurde nicht die Frage nach der *subjektiven Lebensqualitätsbeurteilung* der einzelnen Grading-SBS-AE oder Overall-SBS-AE gestellt. Vorerst bleibt es unbeantwortet, ob sich eine im Vergleich numerisch

gleichwertige (gruppierte oder individuelle) somatische Belastung (z. B. O-SBS-Grad 1 vs. O-SBS-Grad 4) auch in der individuellen Lebensqualitätsbeurteilung abbilden ließe. Oder ob sich gleiche Abstände zwischen Patientengruppen hinsichtlich der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen übertragen ließen auf *klinisch relevante* Unterschiedsmessungen mittels subjektiver Lebensqualitätsverfahren. Zukünftige Studien sollten diese Fragen aufnehmen und untersuchen.

Aufgrund der Einführung eines neuen quantitativen Beurteilungsmaßes von Symptom-Informationen in das Fachgebiet existieren keine inhaltlich vergleichbaren Studien, so dass einzelne Ergebnisdiskussionen (z. B. deskriptive Auswertung der somatischen Belastung nach SBS-AE) per se lediglich unzureichend durchgeführt werden konnten. Ähnlich verhält es sich mit der vorliegenden Diskussion des SBS-AE-Studienkonzeptes. Die Erweiterung des AE-Daten-Konzeptes um eine fünfte Domäne („somatische Belastung aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes“) kann ausschließlich im Sinne eines theoretischen Modells diskutiert werden. Zukünftige Studien sollten die Re-Evaluation des erweiterten AE-Daten-Konzeptes beispielsweise in Bezug auf potentielle Operationalisierungsprobleme zum Begriff der „somatischen Belastung aufgrund von Nebenwirkungen“ durchführen.

Die Frage nach der subjektiven somatischen Belastung eines Krebspatienten wird inzwischen im Rahmen onkologischer Therapiestudien mit Hilfe verschiedener Fragebögen beantwortet. Diese erreichte Vielfältigkeit ist primär der progressiven Entwicklung der Lebensqualitätsforschung zu verdanken [Efficace et al., 2007; Efficace et al., 2012]. Empirische Studien konnten zeigen, dass Onkologen und Patienten bei der Beurteilung von Symptom-Informationen unterschiedliche Antworten geben [Basch et al., 2006; Basch et al., 2009]. Symptome und tumortherapie-induzierte Nebenwirkungen werden unterschiedlich beantwortet, weil ganz unterschiedliche Auffassungen und Foki darüber bei Medizinern vs. Patienten existieren. Demnach kann es vermutlich *kein universelles und eindeutiges Maß* für die Beurteilung von Symptom-Informationen geben, sondern vielmehr eine Reihe parallel bestehender Parameter und Methoden, die allesamt das Recht für sich in Anspruch nehmen dürfen, ein begründetes, quantitatives Beurteilungsmaß zu sein.

Bentzen et al. [2003] beschrieb in seinem AE-Daten-Konzept das Abwägen zwischen der *objektiven Spezifität* von Toxizitäten-Items (z. B. NCI-CTCAE v3.0) und der

subjektiven Relevanz für den Patienten. Die Lebensqualitäts- und Patient Reported Outcome-Daten, mit der geringsten Spezifität und höchsten subjektiven Relevanz hinsichtlich der Symptom-Informationen, stehen für die systematische Erfassung verschiedener subjektiver Aspekte der körperlichen und psychischen Funktionsfähigkeit. Und obwohl es zunehmend von großem Interesse zeugt, die Lebensqualität der Patienten in onkologischen Therapiestudien zu erheben, so gibt dieses Konstrukt doch keine spezifische Indikation über den *biologischen Effekt* einer Krebstherapie. Anders hingegen vermag bspw. eine statistisch signifikante, empirische Veränderung einer T1-Relaxation, dargestellt durch einen Kernspintomographen, möglicherweise eine *biologische Bedeutung* in Bezug auf ein Therapieansprechen haben, jedoch verursacht diese Veränderung *keinerlei Symptomatik oder somatische Belastung* für den Patienten (Domäne „analytische Grundeinheiten“ des AE-Daten-Konzeptes). Versuche, diese grundsätzlich verschiedenen Dimensionen bzw. Domänen des AE-Daten-Konzeptes in einer Gesamtmenge oder in summierten Scores zusammenzufassen oder numerisch zu komprimieren, waren bisher von geringem Erfolg gezeichnet [Bentzen et al., 2003].

Frühere Befürworter der Idee eines *einzigsten numerischen Wertes*, der die globale toxizitätsbedingte Belastung eines Behandlungskonzeptes ausdrückt, zogen Analogien zur Stadieneinteilung maligner Tumoren, der TNM-Klassifikation (auch: TNM-System; engl.: TNM Classification of Malignant Tumours). Nach Bentzen et al. [2003] zeige sich allerdings ein ganz grundsätzlicher Unterschied zwischen diesen beiden Evaluationen: Die Gruppierung der Tumorenstadien basiert auf Gemeinsamkeiten / Ähnlichkeiten in Bezug auf das Tumorstadien-spezifische Überleben. Das heißt für den Fall, wenn ein T_3N_0 und ein T_2N_1 Tumor in *einer überlebenszeitbezogenen* Tumor-Gruppe eingetragen sind, dann dürfte es *keine Unterschiede* hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen beiden Tumoren geben. Die Überlebenszeit wäre die sogenannte „operational taxonomic unit“ (OTU). Im Falle des Graduierens der *Toxizität* gibt es allerdings *keine* OTU. Als eine mögliche OTU wurde in früheren Zeiten bereits die Lebensqualität diskutiert. Jedoch hätte das bedeutet, dass spezifische Tumormarker und Symptome zusammen gruppiert würden, wenn sie einen vergleichbaren Effekt auf die Lebensqualität hätten. Dieses System würde allerdings nicht funktionieren, da objektiv, organisch gegebene Merkmale kombinieren werden würden mit der individuellen Art, wie der Patient seine Behandlungssituation beurteilt [Bentzen et al., 2003].

Anders hingegen verhält es sich nun mit der neu entwickelten Beurteilung der *somatischen Belastung* aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen. *Für den SBS-AE gibt es eine OTU*. Die körperliche Lebensqualität darf als OTU verwendet

werden, da es empirisch nachgewiesen gilt, dass die Länge der stationären Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für die Lebensqualität der Patienten genutzt werden kann [Rogers et al., 2001; Whitehouse et al., 2002; Laky et al., 2010]. Dabei steht eine verminderte Lebensqualität für verlängerte stationäre Aufenthalte. Es kann darüber hinaus davon ausgegangen werden, dass vorgegebene Kostenpläne (z. B. Diagnosebezogene Fallgruppen) keine Determinante der tatsächlichen stationären Aufenthaltsdauer darstellen [Berg & Chattopadhyay, 2004]. Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit konnte dieser Befund auch repliziert werden (siehe Kapitel 3.2.4 Stationäre Aufenthaltsdauer als Surrogatparameter für Lebensqualität, S. 109). Die Lebensqualität kann dahingehend als OTU der somatischen Belastung verwendet werden, da bspw. die globale somatische Belastung aufgrund von Temperaturereignissen (Overall-SBS-Temperatur) gleichermaßen eine valide Aussage treffen kann über die Ausprägung der körperlichen Lebensqualität des einzelnen Patienten oder der Patientengruppe.

Die meisten klinischen Manifestationen von AEs werden aufgrund ihres Schweregrades mittels internationaler Klassifikationssysteme beurteilt (das sogenannte grading oder scoring). Aufgrund der fast ausschließlichen Verwendung dieser etablierten Klassifikationen (wie z. B. NCI-CTCAE v3.0) ist letztlich zu bedenken, dass:

- Diese Verfahren zwar eine gesicherte Kontentvalidität im klinischen Sinne nachweisen können, jedoch keiner umfassenden Gütekriterienprüfung bzgl. ihrer Reliabilität und Validität jemals unterzogen worden sind;
- Die Skalen der Klassifikationssysteme zur Graduierung der AEs ein ordinales Datenniveau aufweisen. Das heißt, die definierten Merkmalsausprägungen (Grad 1, Grad 2 etc.) lassen sich zwar eindeutig zuordnen, jedoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Differenzen zwischen den Merkmalsausprägungen gleich sind (eine Grad 4-Temperatur ist nicht doppelt so schwerwiegend wie eine Grad 2-Temperatur);
- Aufgrund des ordinalen Datenniveaus der etablierten Klassifikationssysteme sind die Merkmalsausprägungen nicht metrisch, nicht quantitativ und können zueinander nicht multipliziert / dividiert werden bzw. es ist unmöglich einen globalen numerischen Wert im Sinne eines Mittelwertes und einer dazugehörigen Streuung zu berechnen.

Ausgehend von diesen genannten Kritikpunkten entwickelten Trotti et al. [2007b] bisher als einzige Arbeitsgruppe ein neues System (TAME) zur Beurteilung von

unerwünschten Ereignissen. Es war bisher die einzige umfassende Methode bei der eine Bewertung von AEs bezüglich der Behandlungszeit grob gegeben ist. Neben dem Gewinn dieser Methode gegenüber den etablierten Klassifikationssystemen bleiben jedoch im Verhältnis zum selbst entwickelten Somatischen Belastungsscore weiterhin folgende Punkte kritisch anzumerken:

- TAME liefert im Vergleich zum SBS-AE *keine* quantitative Beurteilung der somatischen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter AEs, sondern es ist „a new reporting system (TAME) for summarising the *toxicity burden* of cancer treatment.“ [Trotti et al., 2007b, S. 613];
- TAME berücksichtigt im Vergleich zum SBS-AE *nicht* die tatsächliche zeitliche AE-Dauer als Surrogatparameter der körperlichen Lebensqualität, sondern leistet durch die Unterteilung der gesamten Behandlungszeit in zwei Intervalle (on-treatment interval vs. first follow-up interval) lediglich eine gewisse *Betonung* der erhobenen AEs je definierter Behandlungsdauer.
- Unter Verwendung des AE-Daten-Konzeptes nach Bentzen et al. [2003] ist TAME demnach eine Methode der Domäne „Kliniker graduierte Symptome“ und vermag *nicht* wie der SBS-AE die *subjektive Relevanz* einer Symptom-Information abzubilden. Der Somatische Belastungsscore hat eine gemeinsame Varianzaufklärung von 45 % mit der subjektiv beurteilten Lebensqualität der Patienten und von mindestens 48 % mit den objektiv beurteilten Toxizitäten.

Das heißt, gerade im direkten Vergleich zu TAME als onkologische Methode wird nochmals deutlich, dass der Somatische Belastungsscore ein psychoonkologischer Methodenansatz ist, der das kompromisshafte Ziel hat, eine gemeinsame Varianz sowohl mit den subjektiv als auch objektiv beurteilten Symptom-Informationen zu klären. Mit der neuen Domäne „somatische Belastung aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes“ kann der SBS-AE in ein bestehendes theoretisches Modell eingeordnet werden.

Welchen Nutzen kann der zukünftige Gebrauch des Somatischen Belastungsscores bieten?

Hinsichtlich des primären Nutzens für psychoonkologische Interventionen mit Krebspatienten eröffnet der Somatische Belastungsscore neue Möglichkeiten. Er bietet bspw. neben der gängigen Lebensqualitätsbeurteilung und Distress-Diagnostik einen neuen Ansatz der Evaluation von Symptom-Informationen in Bezug auf ein psychoonkologisches Therapieansprechen. Nach dem aktuellen Stand der Literatur

kann davon ausgegangen werden, dass psychoonkologische Interventionen die Lebensqualität und das emotionale Befinden von Krebspatienten verbessern [Faller, 2009; Stanton, 2012; Li et al., 2012; Hart et al., 2012; Mehnert et al., 2012]. Der SBS-AE ermöglicht, mit einem objektiven Messansatz zu prüfen:

- Inwieweit sich die somatische Belastung der Patienten aufgrund tumorthherapie-induzierter Nebenwirkungen vermindern lässt [siehe Frommer, 2004];
- Inwieweit die somatische Belastung eine Determinante für psychischen Distress oder psychische Störungen onkologischer Patienten darstellt [siehe Tecchio et al., 2012];
- Inwieweit die somatische Belastung eine Mediator- oder Moderatorfunktion bei der empirischen Prüfung psychoonkologischer Interventionen für Tumorpatienten einnimmt [siehe Stanton et al., 2012; Moyer et al., 2012];
- Inwieweit die somatische Belastung von Patienten mit immunologischen Parametern assoziiert ist bzw. welche Zusammenhänge existieren bei der von Patienten häufig berichteten ansteigenden Vitalität bei beginnender Regeneration der Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten [siehe Avlund et al., 2012];
- Inwieweit die somatische Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen während des onkologischen Behandlungsverlaufes vorhergesagt werden kann durch psychologische und psychosoziale Parameter, wie bspw. Depressivität, Angstsymptomatik, Copingmechanismen, somatosensorische Wahrnehmung etc., der Patienten zum Behandlungsbeginn [siehe Tyc et al., 1995; Zachariae et al., 2007].

Zu diesen genannten Forschungsfragen sind bisher keine Studien mittels quantitativer Methodik belegt. In der Auswertung einer ersten eigenen Untersuchung zur Frage „Steht die depressive Symptomatik von hämatologisch-onkologischen Patienten zu Behandlungsbeginn in Zusammenhang mit der somatischen Belastung durch die im Behandlungsverlauf auftretenden chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen?“ konnte bspw. gezeigt werden, dass zum AE Schmerzen ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($r = .355$, $p < .01$) besteht [Koehler et al., 2007b]. Weitere Untersuchungen sollen durchgeführt werden, um neue Beurteilungen zu finden.

Ein weiterer Aspekt der zukünftigen Nutzung des Somatischen Belastungsscores eröffnet sich in der Arzt-Patient-Kommunikationsforschung. Aktuelle Veröffentlichungen legen nahe, dass das in Bezug auf die Arzt-Patient-Kommunikation bestehende Optimierungspotenzial umso ernster zu nehmen ist, „als eine Orientierung der Arzt-Patient-Kommunikation an den Bedürfnissen der Betroffenen nicht nur deren

Zufriedenheit, Lebensqualität und Wohlbefinden fördert, sondern wohl auch mit besseren medizinischen Behandlungsergebnissen einhergeht.“ [Faller, 2012, S.1108]. Das heißt, mit der Anwendung des Somatischen Belastungsscores könnten mögliche Auswirkungen ärztlicher Gesprächstrainees auf dem körperlichen Belastungsniveau der Patienten objektiv gemessen werden [siehe Papachristou et al., 2010].

Hinsichtlich der Anwendung der einzelnen Beurteilungsmaße in Forschung und Klinik der patientenorientierten Onkologie wird insgesamt eine zweigeteilte Studienlandschaft deutlich: Die subjektive Domäne der AEs, die Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität und von Patienten berichtete Einschätzungen (Patient-Reported Outcome, PRO), wird vorrangig im Rahmen psychoonkologischer Studien verwendet. Die objektiven Domänen der AEs, insbesondere die von Klinikern graduierten Symptome, werden hingegen fast ausschließlich im Rahmen onkologischer Phase III-Therapiestudien und Phase I/ II-Studien genutzt. Diese Dichotomie offenbart sich bspw. besonders am äußerst geringen Anteil von ca. 10 % aller onkologischen Studien mit Lebensqualität als Outcome-Variable [Flechtner et al., 1995; Flechtner, 2001]. Efficace et al. [2012] konnten am Beispiel der Evaluation von Targettherapien für Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie aufzeigen, dass von 15 recherchierten Arbeiten, lediglich zwei Studien eine Beurteilung mittels Patient-Reported Outcomes durchführten. In einem systematischen Review konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass im Rahmen randomisiert, kontrollierter Tumortherapiestudien mit Leukämie-Patienten (akut, chronisch) in den Jahren 1980-2007 nur neun Mal eine integrierte Messung von Lebensqualitätsdaten stattfand [Efficace et al., 2008].

Mit der zukünftigen Anwendung des SBS-AE als quantitatives Beurteilungsmaß ist die Hoffnung verbunden, dass Aspekte der körperlichen Lebensqualität eher Eingang finden werden bei der Durchführung klinisch onkologischer Therapiestudien, aufgrund der Verwendung des NCI-CTCAE-Klassifikationssystems als methodische Grundlage des SBS-AE und weil sich das NCI-CTCAE als internationaler Standard in der onkologischen Studienlandschaft erwiesen hat.

Aufgrund der Erweiterung des konzeptionellen Rahmens durch die Domäne der körperlichen Auswirkung auf den Patienten (Grad der Belastung) bietet sich ein neuer Parameter an zur:

- Evaluation der Symptom-Informationen im Rahmen stationärer onkologischer Behandlungskonzepte (z. B. Chemotherapie, Hochdosis-Chemotherapie, Radiotherapie) neben den etablierten Indikatoren der Toxizität, der Überlebensrate, der somatischen und psychischen Lebensqualität und der Tumorremissionsrate

[siehe Vordermark, 2011; Steinmann et al., 2012]. Insbesondere die somatische Belastung aufgrund der niedrigen CTCAE-Grade 1 und 2 wird vermutlich eine neue, entscheidende Rolle spielen. In den deskriptiven Ergebnissen der vorliegenden Studienarbeit zeigten sich empirische Hinweise dafür, dass die AE-bedingte somatische Belastung eines onkologischen Behandlungskonzeptes fast vollständig durch die somatische Belastung aufgrund der Grad 1- und Grad 2-AEs erklärt werden kann. Die somatische Belastung aufgrund der Grad 3- und Grad 4-AEs spielte hingegen nur eine geringe Rolle für das Patientenerleben der Behandlungsn Nebenwirkungen. Dieser Befund ist ein Novum und steht im Kontrast zur derzeit gängigen Praxis der nahezu alleinigen Verwendung der CTCAE-Grade 3 und 4 im Rahmen klinisch-onkologischer Studien. Die Erweiterung der tumortherapeutischen Evaluationsmethodik wird u.a. essentiell sein für die Behandlung von älteren und alten Patienten, die Chemotherapiedosis-Adjustierung bei der Behandlung von Adoleszenten und jungen Erwachsenen sowie bei Hoch-Risikopatienten und im palliativ-onkologischen Behandlungssetting [siehe Borchmann et al., 2012; Eichenauer et al., 2012; Stone et al., 2012; Fischer et al., 2010].

- Klinischen Entscheidungsbildung über die Durchführung einer stationären Tumortherapie. Der SBS-AE vermag zuverlässig und valide die numerischen Verhältnisse *zwischen* verschiedenen AE-Belastungsgraden abzubilden und kann auf diese Weise eine determinierende Variable bei der patientenorientierten Information und Kommunikation in klinischen Arzt-Patient-Situationen werden. Es wird erstmals möglich sein, die globale somatische Belastung aufgrund eines Behandlungsregimes im Vergleich zu der eines anderen Behandlungsregimes numerisch darzustellen. Diese quantitativen Vergleichsmöglichkeiten können eine Optimierung für die ärztliche Aufklärung und Beratung zu Tumortherapien bedeuten.

Psychoonkologische Ansätze wie die vorliegende Entwicklung und Validierung des Somatischen Belastungsscores stellen eine Ergänzung zu den etablierten AE-Daten-Klassifikationssystemen dar als Bestandteil (Tool) eines umfassenden Methoden-Ansatzes für die valide und zuverlässige Evaluation von Symptom-Informationen stationärer onkologischer Patienten.

5 Zusammenfassung

Das Anliegen der vorliegenden Forschungsarbeit war die Entwicklung, theoretische Fundierung und Validierung des Somatischen Belastungsscores (SBS-AE) als quantitative Beurteilungsmethode der somatischen Belastung von onkologischen Patienten aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen (adverse events, AEs). Das AE-Daten-Konzept nach Bentzen et al. [2003] definiert die etablierten Beurteilungsmethoden zur Evaluation von Symptom-Informationen mittels vier Domänen (z. B. von Klinikern graduierte Symptome). Dieses gegenwärtig bekannte Spektrum der potentiell zu beurteilenden Symptom-Informationen einer klinischen Situation mit Krebspatienten kann überwiegend mittels der Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute (NCI-CTCAE) beurteilt werden, da sie für die Klassifikation von drei der vier Domänen als internationaler Goldstandard im Rahmen der objektiven AE-Datenbeurteilung verwendet werden (Staff-Reported-Outcomes). Allein die vierte Domäne zu den Lebensqualitäts- und Patient-Reported-Outcomes wird mittels subjektiver Beurteilungen (Fragebogen, Interview) erhoben und ist dadurch imstande, die subjektive Relevanz der Symptom-Information des Patienten zu graduieren. Das AE-Daten-Konzept war bisher durch eine Dichotomie der Beurteilungsperspektive (objektiv vs. subjektiv) gekennzeichnet und schloss eine empirische Methode zur Zusammenfassung von AE-Daten in eine komprimierte numerische Angabe über die allgemeine somatische AE-Belastung der behandelten Patienten aus. Das heißt, im Rahmen onkologischer Therapiestudien konnte bisher entweder die Frage nach der *objektiven* Quantität eines AE-Schweregrades oder nach der *subjektiven*, körperlichen Lebensqualität der Patienten beantwortet werden. Es war bislang nicht möglich, die *somatische Belastung des Patienten* aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder Tumortherapien *objektiv* zu beurteilen. Die *Kernidee* zur Entwicklung des SBS-AE ist, dass die zeitliche AE-Dauer als Determinante der AE-Belastung (körperliche Lebensqualität) angesehen werden kann [Koehler et al., 2007a].

70 Patienten mit einer Hochdosis-Chemotherapie (HDC) und anschließender Transplantation autologer, peripherer Blutstammzellen (PBSCT) konnten in die vorliegende monozentrische, prospektive, hypothesengeleitete Studie eingeschlossen werden. Die drei Erhebungszeitpunkte des verwendeten follow-up-Fragebogen-Designs waren: T₁ Beginn der stationären zytostatischen Mobilisierungstherapie und anschließenden Stammzellseparation; T₂ Beginn der stationär durchgeführten Hochdosis-Chemotherapie und PBSCT; T₃ Entlassung des Patienten nach stationären Aufenthalt zur HDC-Behandlung. Die Untersuchung ist registriert im Deutschen

Register Klinischer Studien (Main ID: DRKS00003453). Es wurde nach den von Faller [2004] formulierten State-of-the-Art-Empfehlungen an klinische Studien verfahren.

Das Studiensample wurde bezüglich der soziodemographischen Parameter und Kategorien mit den Daten zur Normalbevölkerung des Statistischen Bundesamtes aus dem Datenreport 2006 (Deutschland) und den Daten des Statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt aus dem Mikrozensus 2009 (Sachsen-Anhalt) verglichen.

Die Kalkulation des Somatischen Belastungsscore folgte dem beschriebenen Ziel, ein quantitatives Maß zur Beurteilung der körperlichen AE-bedingten Belastung von onkologischen Patienten zu entwickeln, welches auf empirisch erhobenen, objektiven NCI-CTCAE-Daten basiert und gleichzeitig eine Aussage über die subjektive Ausprägung der Lebensqualität der Patienten treffen kann. Die primäre Zielgröße der Berechnung ist die gewichtete, relative Dauer eines AE-Grades nach NCI-CTCAE v3.0. Der SBS-AE wurde auf seine empirische und nomologische Validität überprüft. Des Weiteren wurde unter Verwendung von drei Selbstbeurteilungsfragebögen (SF-36, PHQ-9, SWE-Skala) und eines Klassifikationssystems für unerwünschte Ereignisse während einer Tumorthherapie (NCI-CTCAE v3.0) die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Toxizität (AEs) sowie die somatische AE-Belastung untersucht.

Es konnten die empirische Kriteriumsvalidität und die theorieorientierte Konstruktvalidität (konvergente Validität, diskriminante Validität) des SBS-AE mit statistischer Signifikanz und gegebener klinischer Relevanz (Cohens d) belegt werden. Anhand des Vergleiches von Effektstärken konnte bspw. nachgewiesen werden, dass der SBS-AE zuverlässig klinisch relevante Unterschiede zwischen Behandlungsregimes aufdeckte, die sich hinsichtlich der Toxizität unterscheiden ($.88 \leq d \leq 2.17$). Aufgrund des Verhältnisskalenniveaus des SBS-AE konnte bspw. erstmalig aufgezeigt werden, dass Patienten eine Grad 1-Mukositis als nahezu *dreifach belastender* erlebten als eine Grad-2-Mukositis. Des Weiteren konnte beim Vergleich der globalen somatischen Belastung zwischen dem ersten und zweiten Behandlungsabschnitt zum ersten Mal objektiv numerisch belegt werden, dass die Anwendung der Hochdosis-Chemotherapie eine 5.8fach höhere somatische Belastung für die Patienten bedeutete als die konventionelle zytotoxische Chemotherapie des ersten Behandlungsintervalls.

Mit der Entwicklung und Validierung des Somatischen Belastungsscores steht damit eine objektive und valide Methode zur Verfügung, welche eine Vielzahl der erwünschten Kriterien zum Berichten und Beurteilen von AEs aus der klinischen Perspektive bzgl. der Kriterien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Tumorthherapie-Toxizität berücksichtigt [siehe Trotti & Bentzen, 2004; Horiot, 2007]. Durch die gegebene nomologische Konstruktvalidität des SBS-AE wird die Einführung

einer fünften Domäne („somatische Belastung aufgrund einzelner AE-Grade, AEs oder onkologischer Behandlungsregimes“) innerhalb des AE-Daten-Konzeptes empfohlen. Die Klassifikation dieser spezifischen Form der somatischen Belastung umfasst fünf grundlegende Dimensionen, welche bei der Beurteilung eines ausgesuchten Patienten oder einer Patientengruppe eine Rolle spielen können [modifiziert nach Trotti et al., 2007b]: 1) Umfang (Vielfalt der Nebenwirkungen), 2) Schwere (Schweregrade), 3) Vielfältigkeit (mehrfach gleichzeitige als auch sequentielle AEs), 4) zeitlicher Rahmen (Dauer) und 5) Lebensqualität (subjektiver Gesundheitszustand). Anhand der gemeinsamen Varianzaufklärung des SBS-AE mit der subjektiv beurteilten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (45 %) und den objektiv erhobenen Toxizitäten während des Behandlungsverlaufes (> 48 %) wird diese Aussage quantitativ unterlegt. Unter Beachtung der ausführlichen, kritischen Diskussion relevanter Grundlagen des Studienkonzeptes zum Somatischen Belastungsscore und der methodischen Limitierungen der Studie bleibt insgesamt festzuhalten, dass der SBS-AE geeignet ist für den Einsatz in empirischen Studien als quantitative Beurteilungsmethode (Tool) eines umfassenden Methoden-Ansatzes für eine valide und zuverlässige Evaluation der Symptom-Informationen von stationären Krebspatienten. In zukünftigen Studien sollte die klinische und methodische Relevanz des modifizierten AE-Daten-Konzeptes als SBS-AE-Studienkonzept noch weiter überprüft werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Aalto AM, Aro AR, Weinman J, Heijmans M, Manderbacke K, Elovainio M. Sociodemographic, disease status, and illness perceptions predictors of global self-ratings of health and quality of life among those with coronary heart disease – one year follow-up study. *Qual Life Res* 2006; **15**: 1307-22.
2. Aaronson NK. Quantitative issues in health-related quality of life assessment. *Health Policy* 1988; **10**: 217-30.
3. Aaronson NK. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control Clin Trials* 1989; **10**: 195S-208S.
4. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 365-76.
5. Aarstad AK, Aarstad HJ, Olofsson J. Personality and choice of coping predict quality of life in head and neck cancer patients during follow-up. *Acta Oncol* 2008; **47**: 879-90.
6. Aarstad HJ, Aarstad AK, Birkhaug EJ, Bru E, Olofsson J. The personality and quality of life in HNSCC patients following treatment. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 1852-60.
7. Aarts MJ, Mols F, Thong MS, Louwman MW, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Long-term prostate cancer survivors with low socioeconomic status reported worse mental health-related quality of life in a population-based study. *Urology* 2010; **76**: 1224-30.
8. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, et al: Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: An ad hoc task force report of the Admiraal R, van der Paardt M, Kobes J, Kremer LC, Bisogno G, Merks JH. High-dose chemotherapy for children and young adults with stage IV rhabdomyosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **8**: CD006669.
9. Anderson RT, Aaronson NK, Bullinger M, McBee WL. A review of the progress towards developing health-related quality-of-life instruments for international clinical studies and outcomes research. *Pharmacoeconomics* 1996; **10**: 336-55.
10. Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM, Wang XS, Cleeland CS. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; **39**: 759-66.
11. Angermeyer MC, Kilian R. Theoretical models of quality of life for mental disorders. In: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N, eds. *Quality of life in mental disorders*. Second Edition. Chichester: John Wiley & Sons, 2006: 21-32.
12. Antonovsky A. A call for a new question - salutogenesis - and a proposed answer - the sense of coherence. *J Prev Psychiatry* 1984; **2**: 1-11.
13. Antonovsky A. *Health, stress, and coping: New perspectives on mental and physical well-being*. San Francisco: Jossey-Bass, 1982: pp 183.
14. Antonovsky A. The structure and properties of the Sense of Coherence Scale. *Soc Sci Med* 1993; **36**: 725-33.
15. Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: yesterday, today, and tomorrow. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2927-9.

16. Arzneimittelgesetz §4, 13. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394). Quelle: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf (accessed May 07, 2014).
17. Avlund K, Hokland M, Mehlsen MY, Thomsen DK, Viidik A, Ekmann A, Zachariae R. Differential associations between white blood cell counts and fatigue in young and older adults. *Aging Clin Exp Res* 2012; **24**: 439-47.
18. Barsevick A, Frost M, Zwinderman A, Hall P, Halyard M; GENEQOL Consortium. I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Qual Life Res* 2010; **19**: 1419-27.
19. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, Scher HI, Schrag D. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 903-9.
20. Basch E, Iasonos A, Barz A, Culkin A, Kris MG, Artz D, Fearn P, Speakman J, Farquhar R, Scher HI, McCabe M, Schrag D. Long-term toxicity monitoring via electronic patient-reported outcomes in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5374-80.
21. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, Appawu M, Iasonos A, Atkinson T, Goldfarb S, Culkin A, Kris MG, Schrag D. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 1624-32.
22. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian L, Sit L, Chilukuri R, Baumgartner P, Rogak L, Blauel E, Abernethy AP, Bruner D. Electronic toxicity monitoring and patient-reported outcomes. *Cancer J* 2011; **17**: 231-4.
23. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; **8**: 33-9.
24. Bentzen SM, Dörr W, Anscher MS, Denham JW, Hauer-Jensen M, Marks LB, Williams J. Normal tissue effects: reporting and analysis. *Semin Radiat Oncol* 2003; **13**: 189-202.
25. Berg GD, Chattopadhyay SK. Determinants of hospital length of stay for cervical dysplasia and cervical cancer: does managed care matter? *Am J Manag Care* 2004; **10**: 33-8.
26. Bernhard J, Lowy A, Mathys N, Herrmann R, Hürny C. Health related quality of life: a changing construct? *Qual Life Res* 2004; **13**: 1187-97.
27. Bertz H, Auner HW, Weissinger F, Salwender HJ, Einsele H, Egerer G, Sandherr M, Schüttrumpf S, Südhoff T, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; **82**: S167-74.
28. Bircher J. Towards a dynamic definition of health and disease. *Med Health Care Philos* 2005; **8**: 335-41.
29. Blanch MM, Atherton PJ, Novotny PJ, Maurer MJ, Parkinson J, Jett J, Sloan J. Less is more III: quality of life measures and toxicity data in a series of North

- Central Cancer Treatment Group (NCCTG) lung cancer clinical trials. *Am Soc Clin Oncol* 2003; **22**: 528.
30. Borchmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; **9**: 450-9.
 31. Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaften (4. Aufl.). Berlin: Springer, 2006.
 32. Bortz J, Lienert GA, Boenke K. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik (3. Aufl.). Berlin: Springer, 2008.
 33. Bortz J, Schuster C. Partielle Korrelation und multiple lineare Regression. In: Bortz J, Schuster C (eds). Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Aufl., Berlin: Springer, 2010; 339–61.
 34. Bottomley A, Aaronson NK; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5082-6.
 35. Brouwer WBF, van Exel NJA, van Gorp B, Redekop WK. The CarerQoL instrument: A new instrument to measure carerelated quality of life of informal caregivers for use in economic evaluations. *Qual Life Res* 2006; **15**: 1005-21.
 36. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005; **23**: S14-8.
 37. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; **7**: 6–9.
 38. Bruner DW, Bryan CJ, Aaronson N, Blackmore CC, Brundage M, Cella D, Ganz PA, Gotay C, Hinds PS, Kornblith AB, Movsas B, Sloan J, Wenzel L, Whalen G; National Cancer Institute. Issues and challenges with integrating patient-reported outcomes in clinical trials supported by the National Cancer Institute-sponsored clinical trials networks. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5051-7.
 39. Bühner, M. Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion, Pearson Education, 2004.
 40. Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, van Hoesel QG, van der Wall E, Smit WJ, Nooij MA, Voest E, Hupperets P, TenVergert EM, van Tinteren H, Willemse PH, Mourits MJ, Aaronson NK, Post WJ, de Vries EG. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5403-9.
 41. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med* 1995; **41**: 1359--66.
 42. Bullinger M, Kirchberger I. Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handbuch für die deutschsprachige Fragebogen-Version. Göttingen; Hogrefe, 1998.
 43. Bullinger M. Quality of life – definition, conceptualization and implications – A methodologists view. *Theoretical Surgery* 1991; **6**: 143-49.
 44. Bullinger M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. Überblick über den Stand der Forschung zu einem neuen Evaluationskriterium in der Medizin. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 1997; **47**: 76-91.

45. Bullinger M. „Und wie geht es Ihnen?“ Die Lebensqualität der Patienten als psychologisches Forschungsthema in der Medizin. In; Brähler E, Strauss B, Hrsg. Handlungsfelder der psychosozialen Medizin. Göttingen: Hogrefe, 2002a: 308-29.
46. Bullinger M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restorative Neurology and Neurosciences* 2002b; **20**: 93-101.
47. Butler L, Bacon M, Carey M, Zee B, Tu D, Bezjak A. Determining the relationship between toxicity and quality of life in an ovarian cancer chemotherapy clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2461-8.
48. Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics* 1984; **10**: 124-7.
49. Campagnaro E, Saliba R, Giralt S, Roden L, Mendoza F, Aleman A, Cleeland C, Weber D, Brown J, Anderson KO. Symptom burden after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* 2008; **112**: 1617-24.
50. Campbell A. Subjective measures of well-being. *Am Psychol* 1976; **31**: 117-24.
51. Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010a: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed May 07, 2014).
52. Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010b. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 Online Instructions and Guidelines. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (accessed May 07, 2014).
53. Cancer Therapy Evaluation Program NCI, 2010c. NCI Guidelines for Investigators: Adverse Event Reporting Requirements for DCTD (CTEP and CIP) and DCP INDs and IDEs. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf (accessed May 07, 2014).
54. Carr A, Gibson B, Robinson P. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001; **322**: 1240-43.
55. Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M, Sarina B, Siracusano L, Nozza A, Todisco E, Bramanti S, Mazza R, Russo F, Timofeeva I, Santoro A. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: a monocenter prospective study. *Am J Hematol* 2007; **82**: 122-7.
56. Cella D, Bullinger M, Scott C, Barofsky I; Clinical Significance Consensus Meeting Group. Group vs individual approaches to understanding the clinical significance of differences or changes in quality of life. *Mayo Clin Proc* 2002; **77**: 384-92.
57. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2007; **37**: 16-21.
58. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Woodruff JF, Palos GR, Richman SP, Nazario A, Lynch GR, Liao KP, Mobley GM, Lu C. Levels of symptom burden during chemotherapy for advanced lung cancer: differences between public hospitals and a tertiary cancer center. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2859-65.
59. Clouser SB, Ganz PA, Lipscomb J, Reeve BB. Patient-reported outcomes assessment in cancer trials: evaluating and enhancing the payoff to decision making. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5049-50.

60. Clinton-McHarg T, Paul C, Sanson-Fisher R, D'Este C, Williamson A. Determining research priorities for young people with haematological cancer: a value-weighting approach. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 3263-70.
61. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2. Aufl., Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
62. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, Ashcroft AJ, Fletcher M, Parrish C, Yong K, Cavet J, Hunter H, Bird JM, Chalmers A, O'Connor S, Drayson MT, Morris TC; National Cancer Research Institute Haemato-oncology Clinical Studies Group. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 874-85.
63. Cronbach LJ. Test validation. In: Thorndike RL, ed. *Educational measurement*, 2nd ed. Washington, DC: American Council on Education, 1971: 443-507.
64. Cronbach LJ, Meehl PE. (1955). Construct validity in psychological tests. *Psychol Bull* 1955; **52**: 281-302.
65. Cummins RA, Gullone E, Lau ALD. A model of subjective well-being homeostasis: The role of personality. In: Gullone E, Cummins RA, eds. *The universality of subjective well-being indicators: A multidisciplinary and multinational perspective*. New York: Springer, 2002: 7-46.
66. Daig I, Lehmann A. Diagnostische Verfahren zur Lebensqualität. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie. Medizinpsychologisch relevante Testverfahren. Z Med Psychol* 2007; **16**: 5-23.
67. DeNeve KM, Cooper H. The happy personality: a meta-analysis of 137 personality traits and subjective well-being. *Psychol Bull* 1998; **124**: 197-229.
68. Denz U, Haas PS, Wäsch R, Einsele H, Engelhardt M. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 1591-600.
69. Dickson A, Toft A, O'Carroll RE. Neuropsychological functioning, illness perception, mood and quality of life in chronic fatigue syndrome, autoimmune thyroid disease and healthy participants. *Psychol Med* 2009; **15**: 1-10.
70. Diehr P, Lafferty WE, Patrick DL, Downey L, Devlin SM, Standish LJ. Quality of life at the end of life. *Health Qual Life Outcomes* 2007; **5**: 51.
71. Diener E, Diener C. Most people are happy. *Psychol Sci* 1996; **7**: 304-24.
72. Diener E, Suh E, Lucas RE, Smith HL. Subjective well-being: Three decades of progress. *Psychol Bull* 1999; **125**: 276-302.
73. Dische S, Saunders MI. Complexity and simplicity in the measurement and recording of the adverse effects of cancer treatment. *Radiother Oncol* 2003; **66**: 249-51.
74. Dische S, Warburton M, Jones D, et al: The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiat Oncol* 1989; **16**:103-08.
75. DuBois A. Lebensqualität als Therapieentscheidung beeinflussender Faktor bei der Tumortherapie (kurable Tumoren). Präsentation auf dem Workshop der Paul-Martini-Stiftung zu Lebensqualität als Kriterium für Zulassungs-, Therapie- und Erstattungsentscheidungen, Berlin, März 6, 2008.
76. Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, de la Loge C. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the

- bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 976-82.
77. Dunlap WP, Cortina JM, Vaslow JB, Burke MJ. Meta-analysis of experiments with matched groups or repeated measures designs. *Psychol Meth* 1996; **1**: 170-77.
 78. Edgerly M, Fojo T. Is there room for improvement in adverse event reporting in the era of targeted therapies? *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 240-2.
 79. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Alimena G, Rosti G, Cottone F, Deliliers GL, Baratè C, Rossi AR, Fioritoni G, Luciano L, Turri D, Martino B, Di Raimondo F, Dabusti M, Bergamaschi M, Leoni P, Simula MP, Levato L, Ulisciani S, Veneri D, Sica S, Rambaldi A, Vignetti M, Mandelli F; GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011; **118**: 4554-60.
 80. Efficace F, Cocks K, Breccia M, Sprangers M, Meyers CA, Vignetti M, Baccarani M, Mandelli F; GIMEMA and EORTC Quality of Life Group. Time for a new era in the evaluation of targeted therapies for patients with chronic myeloid leukemia: Inclusion of quality of life and other patient-reported outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; **81**: 123-35.
 81. Efficace F, Kemmler G, Vignetti M, Mandelli F, Molica S, Holzner B. Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials - a systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making. *Eur J Cancer* 2008; **44**: 1497-506.
 82. Efficace F, Novik A, Vignetti M, Mandelli F, Cleeland CS. Health-related quality of life and symptom assessment in clinical research of patients with hematologic malignancies: where are we now and where do we go from here? *Haematologica* 2007; **92**:1596-8.
 83. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, Siehl S, Jäger U, Bergmann M, Stilgenbauer S, Schweighofer C, Wendtner CM, Döhner H, Brittinger G, Emmerich B, Hallek M; German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; **107**: 885-91.
 84. Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, Kuhn-Hallek I, Herschbach P, Hallek M; German CLL Study Group. Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1722-31.
 85. Eichenauer DA, Borchmann P, Engert A. Adolescents with Hodgkin lymphoma: old children or young adults? *Leuk Lymphoma* 2012; **53**: 1257-62.
 86. Elkinson JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med* 1966; **64**: 711-4.
 87. Ellis PD. The Essential Guide to Effect Sizes: An Introduction to Statistical Power, Meta-Analysis and the Interpretation of Research Results. United Kingdom: Cambridge University Press, 2010.
 88. Engel GL. Psychisches Verhalten in Gesundheit und Krankheit. Bern: Huber, 1976.
 89. Engel, GL. The Need for a New Medical Model: A challenge for Biomedicine. *Science* 1977; **196**: 129-36.

90. Engel GL. The Clinical Application of the Biopsychosocial Model. *Am J Psychiatry* 1980; **137**: 535-44.
91. Engert A, Josting A, Haverkamp H, Villalobos M, Lohri A, Sökler M, Zijlstra J, Sturm I, Topp MS, Rank A, Zenz T, Vogelhuber M, Nogova L, Borchmann P, Fuchs M, Flechtner HH, Diehl V. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2239-45.
92. Faller H. Subjektive Krankheitstheorien als Forschungsgegenstand von Volkskunde und Medizinischer Psychologie. *Curare* 1983; **6**: 163–80.
93. Faller H. Subjective illness theories: determinants or epiphenomena of coping with illness? A comparison of methods in patients with bronchial cancer. *Z Psychosom Med Psychoanal* 1993; **39**: 356–74.
94. Faller H. Beeinflussen psychologische Faktoren den Verlauf einer Krebserkrankung? Ergebnisse, Methoden, Mechanismen. *Z Med Psychol* 2004; **13**: 99-108.
95. Faller H. Erfolg psychologischer Interventionen – ein Review. *Jahrbuch der Medizinischen Psychologie*, 22, 2009: 189-198.
96. Faller H. Patient-centered communication in the physician-patient relationship. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; **55**: 1106-12.
97. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009; **41**: 1149-60.
98. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes-2nd ed.* Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2007: p 4.
99. Fend F, Ihrler S, Kremer M. Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome. In: Dreyling M, Hrsg. *Manual Maligne Lymphome*. München: Zuckschwerdt, 2008: 14-29.
100. Ferguson CJ. An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Research and Practice* 2009; **40**: 532–538.
101. Ferrell B, Paice J, Koczywas M. New standards and implications for improving the quality of supportive oncology practice. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 3824-31.
102. Filipp SH, Ferring D. Zur inhaltlichen Bestimmung und Erfassung von Lebensqualität im Umfeld schwerer körperlicher Erkrankungen. *Praxis der Klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation* 1991; **4**: 274-83.
103. Fischer T, Stone RM, DeAngelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, Fox E, Ehninger G, Feldman EJ, Schiller GJ, Klimek VM, Nimer SD, Gilliland DG, Dutreix C, Huntsman-Labed A, Virku J, Giles FJ. A Phase IIB Trial of Oral Midostaurin (PKC412), the FLT3 and Multi-targeted Kinase Inhibitor, in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) with Either Wild-Type or Mutated-FLT3. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4339-45.
104. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ* 1992; **305**: 1074-7.
105. Flechtner H. Quality of life in oncological studies. *Onkologie* 2001; **24**: 22-7.
106. Flechtner HH, Borchmann P. Quality of Life in Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Horning SJ, Hrsg. *Hodgkin Lymphoma*, Berlin Heidelberg: Springer, 2011.

107. Flechtner H, Küchler Th, Schwarz R. Diskussion und Messung des Konstruktes "Lebensqualität" seit 1990. In: Bernhard J, Flechtner H, Hürny Ch, Küchler Th, Schwarz R, eds. Lebensqualität in der Onkologie II. Akt Onkol 82., München, Bern, Wien: Zuckschwert, 1995: 3-11.
108. Flick U. Subjektive Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit. In: Flick U. Hrsg. Wann fühlen wir uns gesund? - Subjektive Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit. Weinheim: Juventa, 1998: 7-32.
109. Franklin HR, Simonetti GP, Dubbelman AC, ten Bokkel Huinink WW, Taal BG, Wigbout G, Mandjes IA, Dalesio OB, Aaronson NK. Toxicity grading systems. A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting. *Ann Oncol* 1994; **5**: 113-7.
110. Fredheim OM, Kaasa S, Fayers P, Saltnes T, Jordhøy M, Borchgrevink PC. Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; **52**: 143-8.
111. Frommer J. Qualitative Diagnostikforschung. Inhaltsanalytische Untersuchungen zum psychotherapeutischen Erstgespräch. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1996.
112. Frommer J, Langenbach M, Streeck U. Qualitative Psychotherapy research in German speaking countries. *Psychotherapy Research* 2004; **14**: 57-75.
113. Frommer J. Psychosomatische Medizin - Eine Wissenschaft für das 21. Jahrhundert. *Z Psychosom Med Psychother* 2004; **50**: 20-34.
114. Frost MH, Reeve BB, Liepa AM, Stauffer JW, Hays RD; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures? *Value Health* 2007; **10**: S94-S105.
115. Frost MH, Sloan JA. Quality of life measurements: a soft outcome--or is it? *Am J Manag Care* 2002; **8**: S574-9.
116. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **48**: 7-16.
117. Gallegos-Carrillo K, García-Peña C, Mudgal J, Romero X, Durán-Arenas L, Salmerón J. Role of depressive symptoms and comorbid chronic disease on health-related quality of life among community-dwelling older adults. *J Psychosom Res* 2009; **66**:127-35.
118. Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, Christakis N. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003; **327**: 195-8.
119. Glatzer W, Zapf W. Lebensqualität in der Bundesrepublik Deutschland. Frankfurt: Campus, 1984.
120. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Mahoney MR, Krook JE, O'Connell MJ. Early detection of toxicity and adjustment of ongoing clinical trials: the history and performance of the North Central Cancer Treatment Group's real-time toxicity monitoring program. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 4591-96.
121. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 2004; **50**: 171-81.

122. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, Pujade-Lauraine E, du Bois A; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR); Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Toxicity and quality of life outcomes in ovarian cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2011; **19**: 1421-7.
123. Gripp S, Moeller S, Bölke E, Schmitt G, Matuschek C, Asgari S, Asgharzadeh F, Roth S, Budach W, Franz M, Willers R. Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3313-20.
124. Gulbrandsen N, Wisløff F, Brinch L, Carlson K, Dahl IM, Gimsing P, Hippe E, Hjorth M, Knudsen LM, Lamvik J, Lenhoff S, Løfvenberg E, Nesthus I, Nielsen JL, Turesson I, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. Health-related quality of life in multiple myeloma patients receiving high-dose chemotherapy with autologous blood stem-cell support. *Med Oncol* 2001; **18**: 65-77.
125. Gwede CK, Johnson DJ, Daniels SS, Trotti A. Assessment of toxicity in cooperative oncology clinical trials: The long and short of it. *J Oncol Manag* 2002; **11**: 15-21.
126. Gwede, CK, Saranga S, Lee JH, Beam C, Djulbegovic B, Trotti, A. Variations in adverse event reporting in phase III head and neck trials (1990 to 2003): A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **63**: S352.
127. Guyatt GH, Cook DJ. Health Status, Quality of Life and the Individual (Comment). *JAMA* 1994; **272**: 630-31.
128. Hacker ED, Ferrans CE. Quality of life immediately after peripheral blood stem cell transplantation. *Cancer Nurs* 2003; **26**: 312-22.
129. Hales S, Zimmermann C, Rodin G. The quality of dying and death. *Arch Intern Med* 2008; **168**: 912-8.
130. Hann DM, Jacobsen PB, Martin SC, Kronish LE, Azzarello LM, Fields KK. Quality of life following bone marrow transplantation for breast cancer: a comparative study. *Bone Marrow Transplant* 1997; **19**: 257-64.
131. Hart SL, Hoyt MA, Diefenbach M, Anderson DR, Kilbourn KM, Craft LL, Steel JL, Cuijpers P, Mohr DC, Berendsen M, Spring B, Stanton AL. Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; **104**: 990-1004.
132. Hartmann JT, Lipp HP, Björnsgard M, Bokemeyer C. Prophylaxe und Therapie von Mundschleimhautentzündungen. In: Bokemeyer C, Lipp HP, Hrsg. *Praktische Aspekte der supportiven Therapie in Hämatologie und Onkologie*. Berlin: Springer 1998; 50-56.
133. Henrich G, Herschbach P. Questions of Life Satisfaction FLZ – A short questionnaire for assessing subjective quality of life. *European Journal of Psychological Assessment* 2000; **16**: 150-59.
134. Herschbach P. Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung. Wovon hängt unser Wohlbefinden ab? *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 2002; **52**: 141-50.
135. Herschbach P, Book K, Brandl T, Keller M, Lindena G, Neuwöhner K, Marten-Mittag B. Psychological distress in cancer patients assessed with an expert rating scale. *Br J Cancer* 2008; **99**: 37-43.
136. Herschbach P, Henrich G. The significance of objective determinants for the subjective quality of life. *Psychosom Med* 1998; **60**: 113-14.

137. Hessel FP, Mitzner SR, Rief J, Gress S, Guellstorff B, Wasem J. Economic evaluation of MARS--preliminary results on survival and quality of life. *Liver* 2002; **22**: 26-9.
138. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H, van't Veer MB, Noordijk EM, Kluin-Nelemans JC, Lampka E, Thomas J, Lugtenburg PJ, Viterbo L, Carde P, Hagenbeek A, van der Maazen RW, Smit WG, Brice P, van Marwijk Kooy M, Baars JW, Poortmans P, Tirelli U, Leeksa OC, Tomsic R, Feugier P, Salles G, Gabarre J, Kersten MJ, Van Den Neste E, Creemers GJ, Gaillard I, Meijnders P, Tertian G, Reman O, Muller HP, Troncy J, Blanc M, Schroyens W, Voogt PJ, Wijermans P, Rieux C, Fermé C, Henry-Amar M; EORTC-GELA H8 Trial Group. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1160-70.
139. Hjermland MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H, Kaasa S. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; **34**: 257-66.
140. Hofstädter PR. Bedingungen der Zufriedenheit. Zürich: Edition Interfrom, 1986.
141. Horiot JC. At last--progress in the assessment of the adverse effects of cancer treatments. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 568-70.
142. Huschka M, Burger K. Does QOL provide the same information as toxicity data? *Curr Probl Cancer* 2006; **30**: 244-54.
143. Huschka MM, Mandrekar SJ, Schaefer PL, Jett JR, Sloan JA. A pooled analysis of quality of life measures and adverse events data in north central cancer treatment group lung cancer clinical trials. *Cancer* 2007; **109**: 787-95.
144. International Conference on Harmonisation. <http://www.ich.org/>. (accessed May 07, 2014).
145. Introductory Guide MedDRA Version 14.0. MSSO-DI-6003-14.0.0 (März 2011). http://www.who.int/medical_devices/innovation/MedDRAintroguide_version14_0_March2011.pdf (accessed May 07, 2014).
146. Jäkle C, Keller S, Baum E, Basler HD. Skalen zur Selbstwirksamkeit und Entscheidungsbalance im Prozess der Verhaltensänderung von Rauchern. *Diagnostica* 1999; **45**: 138-46.
147. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, Aurer I, Smardova L, Fischer T, Niederwieser D, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Sureda A, Glossmann J, Diehl V, DeJong D, Hansmann ML, Raemaekers J, Engert A. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 5074-80.
148. Joyce CRB, McGee HM, O'Boyle C, Hrsg. Individual quality of life: Approaches to conceptualization and assessment. Amsterdam: Harwood, 1999.
149. Kaasa S, Knobel H, Loge JH, Hjermland MJ. Hodgkin's disease: quality of life in future trials. *Ann Oncol* 1998; **9**: 137-45.
150. Kaasa S, Loge JH. Quality of life in palliative care: principles and practice. *Palliat Med* 2003; **17**: 11-20.
151. Kaba H, Fukuda H, Yamamoto S, Ohashi Y. Reliability at the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; **31**: 1187-92.

152. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949: 1991-205.
153. Kilian R, Pukrop R. For and Against: Is Quality of Life a Meaningful Indicator of Outcome? *Psychiat Prax* 2006; **33**: 312-16.
154. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res* 1996; **5**: 555-67.
155. Kitagawa R, Yasui-Furukori N, Tsushima T, Kaneko S, Fukuda I. Depression increases the length of hospitalization for patients undergoing thoracic surgery: a preliminary study. *Psychosomatics* 2011; **52**: 428-32.
156. Knight L, Mussell M, Brandl T, Herschbach P, Marten-Mittag B, Treiber M, Keller M. Development and psychometric evaluation of the Basic Documentation for Psycho-Oncology, a tool for standardized assessment of cancer patients. *J Psychosom Res* 2008; **64**: 373-81.
157. Kluin-Nelemans HC, Buck G, le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH, Littlewood T, Muus P, Bareford D, van der Lelie H, Green AR, Roozendaal KJ, Milne AE, Chapman CS, Shepherd P; MRC and HOVON groups. Randomized comparison of low-dose versus high-dose interferon-alfa in chronic myeloid leukemia: prospective collaboration of 3 joint trials by the MRC and HOVON groups. *Blood* 2004; **103**: 4408-15.
158. Koehler M, Bartsch R, Fischer T, Flechtner HH. Implementation of a computer-based, standardized assessment of psychosocial and physical distress in patients with hematological malignancies. *Onkologie* 2011d; **34**: 125.
159. Koehler M, Bölter A, Koehler K, Heine V, Koenigsmann M, Frommer J. Perspektiven durch Psychoonkologie 2007: Entwicklung und Stand der psychoonkologischen Forschung. *Tumorzentrum aktuell* 2007b; **2**: 18-22.
160. Koehler K, Dogan E, Koehler M, Heine V, Frommer J. Surviving the initial phase: Subjective theories of illness of patients suffering from acute leukaemia at the end of first in-patient treatment *Z Psychosom Med Psychother* 2011b; **2**: 141-56.
161. Koehler M, Fischer T. A Caregiver consultation-hour for parents of adolescent and young adult patients with haematological-oncological malignancies. 1. AYA-Network Meeting at the common conference of the German, Austrian and Swiss speciality societies of Haematology and Oncology. Basel, Switzerland, September 30 – October 04, 2011.
162. Koehler M, Fischer T, Frommer J. Caught by an acute leukaemia: facing patients' own experiences. *Leukemia Res* 2013; **37**: 481- 482.
163. Koehler M, Fischer T, Kropf S, Frommer J. Quantitative tool to evaluate the somatic burden due to chemotherapy-induced adverse events: the somatic burden score. *Support Care Cancer* 2014 July 5; Epub ahead of print, DOI 10.1007/s00520-014-2331-z
164. Koehler M, Franke A, Koenigsmann M. Psycho-Onkologie in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. *Ärzteblatt Sachsen-Anhalt* 2006c; **17**: 16-35.
165. Koehler M, Frommer J, Flechtner HH, Kropf S, Fischer T. Randomized clinical trial of structured brief therapeutic intervention for parents of adolescent and young adults (AYA) with hematological malignancies: a study protocol. *Onkologie* 2012; **35**: 226.

166. Koehler M, Holzhäuser J, Koenigsmann M, Franke A, Frommer J. Somatic complaints and mental exposures in Haematology/Oncology: Is there an interrelation in adult patients under cytotoxic chemotherapy?. *Psycho-Oncology* 2006b; **15**: S291-S292.
167. Koehler M, Holzhäuser J, Mohren M, Koenigsmann M, Frommer J. First evaluation of a new tool for assessment of toxicity in patients undergoing inpatient cytotoxic chemotherapy: The Somatic Burden Score. *Onkologie* 2007a; **30**: 114-15.
168. Koehler M, Koehler K, Koenigsmann M, Kreutzmann N, Fischer T, Frommer J. Beyond diagnosis: Subjective theories of illness in adult patients with acute myeloid leukemia. *Hematology* 2011a; **16**: 5-13.
169. Koehler M, Koenigsmann M, Frommer J. Coping with illness and subjective theories of illness in adult patients with haematological malignancies: Systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009; **69**: 237-57.
170. Koehler K, Kreutzmann N, Koenigsmann M, Koehler M, Franke A, Frommer J. Normalisierung durch Übernahme der Patientenrolle - Subjektive Krankheitsvorstellungen, Bewältigungsstrategien und Zukunftserwartungen bei Patienten mit akuter Leukämie nach Adaptation an den Klinikalltag. *Psychotherapie & Sozialwissenschaft* 2006a; **8**: 11-27.
171. Koehler M, Toll v. T, Fischer T, Frommer J. Generic health-related quality of life assessment in patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation following high-dose chemotherapy. *Onkologie* 2011c; **34**: 108.
172. Koehler M, von Toll T, Bartsch R, Fischer T, Frommer J. How accurate is physicians' rating of generic toxicity burden of cancer clinical trials? A comparison with clinician-reported adverse events data and patient-reported quality of life. *Onkologie* 2010; **33**: 180.
173. Koenigsmann M, Koehler K, Regner A, Franke A, Frommer J. Facing Mortality: A Qualitative In-Depth Interview Study on Illness Perception, Lay Theories and Coping Strategies of Adult Patients with Leukemia One Week After Diagnosis. *Leukemia Research* 2006b; **30**: 1127-34.
174. Koenigsmann M, Koehler M, Franke A, Frommer J. Acute Leukaemia in Adults: Researching the Patient's Perspective. *Leukemia* 2006a; **20**: 206-07.
175. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; **32**: 345-59.
176. Küchler T, Behrend M. Der onkologische Patient—Lebensqualität und supportive Therapie. *Im Focus Onkologie* 2001; **4**:49–52.
177. Küchler T, Flechtner H, Herschbach P. Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie. *Forum DKG* 2000; **05/2000**: 34-9.
178. Küchler T, Schreiber HW. Lebensqualität in der Allgemeinchirurgie. *Hamburger Ärzteblatt*. 1989; **43**: 246-250.
179. Kutner JS, Bryant LL, Beaty BL, Fairclough DL. Time course and characteristics of symptom distress and quality of life at the end of life. *J Pain Symptom Manage* 2007; **34**: 227-36.
180. Kvam AK, Fayers P, Hjerstad M, Gulbrandsen N, Wisloff F. Health-related quality of life assessment in randomised controlled trials in multiple myeloma: a critical review of methodology and impact on treatment recommendations. *Eur J Haematol* 2009; **83**: 279-89.

181. Laky B, Janda M, Kondalsamy-Chennakesavan S, Cleghorn G, Obermair A. Pretreatment malnutrition and quality of life - association with prolonged length of hospital stay among patients with gynecological cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 2010; **10**: 232.
182. Larson R. Thirty years of research on the subjective well-being of older Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1978; **33**: 109-25.
183. Lazarus HM, Phillips GL, Herzig RH, Hurd DD, Wolff SN, Herzig GP. High-dose melphalan and the development of hematopoietic stem-cell transplantation: 25 years later. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2240-3.
184. Legrand C, Efficace F. Implementing patient-reported health-related quality-of-life data in cancer routine practice to improve accuracy of prognosis. Are we there yet? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009; **9**: 493-6.
185. Leonhart R. Lehrbuch Statistik. Einstieg und Vertiefung. Bern: Huber, 2004.
186. Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1187-96.
187. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported outcomes in cancer: a review of recent research and policy initiatives. *CA Cancer J Clin* 2007; **57**: 278-300.
188. Lipscomb J, Reeve BB, Clauser SB, Abrams JS, Bruner DW, Burke LB, Denicoff AM, Ganz PA, Gondek K, Minasian LM, O'Mara AM, Revicki DA, Rock EP, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Goldberg RM, Schaefer P, Buckner JC. Dealing with a deluge of data: an assessment of adverse event data on North Central Cancer Treatment Group trials. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 9275-81.
189. Loberiza FR Jr, Rizzo JD, Bredeson CN, Antin JH, Horowitz MM, Weeks JC, Lee SJ. Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2118-26.
190. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the Patient Health Questionnaire-9. *Med Care* 2004a; **42**: 1194-1201.
191. Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord* 2004b; **78**: 131-40.
192. Löwe B, Gräfe K, Zipfel S, Witte S, Loerch B, Herzog W. Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychother Psychosom* 2004c; **73**: 386-90.
193. Macquart-Moulin G, Viens P, Bouscary ML, Genre D, Resbeut M, Gravis G, Camerlo J, Maraninchi D, Moatti JP. Discordance between physicians' estimations and breast cancer patients' self-assessment of side-effects of chemotherapy: an issue for quality of care. *Br J Cancer* 1997; **76**: 1640-5.
194. Marquié L, Raufaste E, Lauque D, Mariné C, Ecoiffier M, Sorum P. Pain rating by patients and physicians: evidence of systematic pain miscalibration. *Pain* 2003; **102**: 289-96.
195. Maurischat, C., Morfeld, M., Kohlmann, T. & Bullinger, M., Hrsg. Lebensqualität: Nützlichkeit und Psychometrie des Health Survey SF-36/SF-12 in der medizinischen Rehabilitation. Lengerich: Pabst, 2004.

196. McDowell I, Newell C. *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires* (second edition). New York: Oxford University Press, 1996.
197. McGuire DB, Peterson DE, Muller S, Owen DC, Slemmons MF, Schubert MM. The 20 item oral mucositis index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients. *Cancer Invest* 2002; **20**: 893-903.
198. Mc Horney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short-form health status survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 1993; **31**: 247-63.
199. Mechanic, D., McAlpine, D., Rosenfield, S. & Davis, D. (1994). Effects of illness attribution and depression on the quality of life among persons with serious mental illness. *Soc Sci Med* 1994; **39**: 155-64.
200. Mehnert A, Koch U, Schulz H, Wegscheider K, Weis J, Faller H, Keller M, Brähler E, Härter M. Prevalence of mental disorders, psychosocial distress and need for psychosocial support in cancer patients - study protocol of an epidemiological multi-center study. *BMC Psychiatry* 2012; **12**: e70.
201. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, Estany C, Camós M, Colomo L, Espinosa I, Martínez S, Ribera JM, Martino R, Gutiérrez-García G, Montserrat E, López-Guillermo A; Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB). Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; **19**: 958-63.
202. Messerer D, Engel J, Hasford J, Schaich M, Ehninger G, Sauerland C, Büchner T, Schumacher A, Krahl R, Niederwieser D, Krauter J, Ganser A, Creutzig U, Döhner H, Schlenk RF; German AML Intergroup. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; **93**: 826-33.
203. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; **47**: 207-14.
204. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, Gressin R, Lucas V, Colombat P, Harousseau JL; Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1287-95.
205. Minasian LM, O'Mara AM, Reeve BB, Denicoff AM, Kelaghan J, Rowland JH, Trimble EL; National Cancer Institute. Health-related quality of life and symptom management research sponsored by the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5128-32.
206. Miravittles M, Naberan K, Cantoni J, Azpeitia A. Socioeconomic status and health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; **82**: 402-8.
207. Mols F, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life and health care utilisation among older long-term cancer survivors: a population-based study. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 2211-21.
208. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Dec 23;7:102.

209. Morfeld, M., & Bullinger, M. SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand. In J. Bengel, M. Wirtz & C. Zwingmann (Hrsg.), *Diagnostische Verfahren in der Rehabilitation*. Göttingen Bern: Hogrefe, 2008: 56-9.
210. Morris LA, Miller DW: The regulation of patient-reported outcome claims: Need for a flexible standard. *Value Health* 2002; **5**: 372-81.
211. Morton RF, Sloan JA, Grothey A, Sargent DJ, McLeod H, Green EM, Fuchs C, Ramanathan RK, Williamson SK, Goldberg RM. A comparison of simple single-item measures and the common toxicity criteria in detecting the onset of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings* 2005: 8087.
212. Moyer A, Goldenberg M, Hall MA, Knapp-Oliver SK, Sohl SJ, Sarma EA, Schneider S. Mediators of change in psychosocial interventions for cancer patients: a systematic review. *Behav Med* 2012; **38**: 90-114.
213. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, Norton L, Winer EP, Hudis CA; Cancer and Leukemia Group B Experience. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3699-704.
214. Muthny F. Möglichkeiten und Grenzen der Messbarkeit der Lebensqualität (LQ) – Fragestellungen, Operationalisierungen und Anwendungsbeispiele. In: Bernhard J, Flechtner H, Hürny Ch, Kuchler Th, Schwarz R, eds. *Lebensqualität in der Onkologie II. Akt Onkol 82*. Zuckschwert, München, Bern, Wien, 1995: 51-70.
215. Newsletter 03/2009. Zentrum für Klinische Studien Essen an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Seite 2. http://www.zkse.de/download/newsletter_2009_3.pdf (accessed May 07, 2014).
216. Nordheim A, Lüscher B. Prinzipien der Tumorbilogie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. *Kompodium Internistische Onkologie*. New York: Springer, 1999: 1.
217. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 608-16.
218. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res* 1994; **3**: 353-64.
219. O'Young J, McPeck B. Quality of life variables in surgical trials. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 513-22.
220. Pajak TF, Trotti A, Gwede CK, Paulus R, Cooper J, Ridge JA, Fu KK, Ang KK. The TAME risk classification system: acute toxicity burden and IPD analysis of RTOG 90-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **63**: S131.
221. Palen TE, Ross C, Powers JD, Xu S. Association of online patient access to clinicians and medical records with use of clinical services. *JAMA* 2012; **308**: 2012-9.
222. Panju AH, Danesh A, Minden MD, Kelvin DJ, Alibhai SM. Associations between quality of life, fatigue, and cytokine levels in patients aged 50+ with acute myeloid leukemia. *Support Care Cancer* 2009; **17**: 539-46.
223. Papachristou C, Walter M, Frommer J, Klapp BF. Decision-making and risk-assessment in living liver donation: how informed is the informed consent of donors? A qualitative study. *Psychosomatics* 2010; **51**: 312-9.

224. Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health* 2003; **6**: 522-31.
225. Parliament M, Danjoux C, Clayton T. Is cancer treatment toxicity accurately reported? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; **11**: 603-08.
226. Patrick D. Patient-Reported Outcomes: Perspectives from the FDA. Präsentation auf dem Workshop der Paul-Martini-Stiftung zu Lebensqualität als Kriterium für Zulassungs-, Therapie- und Erstattungsentscheidungen, Berlin, März 6, 2008.
227. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, O'Neill R, Kennedy DL. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health* 2007; **10**: S125-37.
228. Patrick DL, Richardson M, Starks HE, Rose MA, Kinne S. Rethinking prevention for people with disabilities. Part II: A framework for designing interventions. *Am J Health Promot* 1997; **11**: 261-3.
229. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, Johnson S, Dyer MJ, Rule S, Walker M, Wild D. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol* 2008; **19**: 570-6.
230. Pfreundschuh M. Prinzipien der medikamentösen Tumortherapie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.). Kompendium Internistische Onkologie. New York: Springer, 1999: 569-626.
231. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and intervention. *Br J Haematol* 2010; **148**: 373-85.
232. Priestman TJ, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet* 1976; **1**: 899-900.
233. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachzelt K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M, Bittrich A, Freund M, Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D; East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; **132**: 205-12.
234. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, Osoba D, Bjordal K, Bottomley A; EORTC Clinical Groups. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 865-71.
235. Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, Martinelli F, Coens C, Reeve BB, Flechtner H, Greimel E, King M, Osoba D, Cleeland C, Ringash J, Schmucker-Von Koch J, Taphoorn MJ, Weis J, Bottomley A. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**: 1851-8.
236. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße. Entwicklungen und Stand im Überblick. *Bundesgesundheitsblatt* 2000; **43**: 165-89.
237. Rasch B, Friese M, Hofmann WJ, Naumann E. Quantitative Methoden. Band 1. Heidelberg: Springer, 2010.

238. Raspe HH. Zur Theorie und Messung der „Lebensqualität“ in der Medizin. In: Schölmerich P, Thews G, Hrsg. „Lebensqualität“ als Bewertungskriterium in der Medizin. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1990: 23-40.
239. Ravens-Sieberer U, Cieza A. Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. Konzepte - Methoden - Anwendungen. Landsberg: Ecomed, 2000.
240. Rock E. Patient-reported outcomes for assessment of efficacy in FDA anticancer product approvals, 1995-2004. Presented at National Cancer Institute Patient Reported Outcomes Assessment in Cancer Trials (NCI PROACT), Bethesda, MD, September 20-21, 2006.
241. Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The relationship between length of stay and health-related quality of life in patients treated by primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; **30**: 209-15.
242. Rosenfield, S. (1992). Factors contributing to the subjective quality of life of the chronic mentally ill. *Journal of Health and Social Behaviour* 1992; **33**: 299-315.
243. Rothman ML, Beltran P, Cappelleri JC, Lipscomb J, Teschendorf B; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Patient-reported outcomes: conceptual issues. *Value Health* 2007; **10**: S66-75.
244. Rowland JH, Sgambati M, Trimble EL. Patient-reported outcomes assessment in cancer trials: taking stock, moving forward. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5133-40.
245. Sachs L. Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1999.
246. Scarpa M, Valente S, Alfieri R, Cagol M, Diamantis G, Ancona E, Castoro C. Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 4660-74.
247. Scharf O, Colevas AD: Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3933-38.
248. Schmitz N, Kruse J. The SF-36 summary scores and their relation to mental disorders: physical functioning may affect performance of the summary scores. *J Clin Epidemiol* 2007; **60**: 163-70.
249. Schuhmacher J, Klaiberg A, Brähler E. Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden – Eine Einführung. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, Hrsg. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe, 2003.
250. Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E, Hrsg. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden (Diagnostik für Klinik und Praxis, Band 2). Göttingen: Hogrefe, 2003.
251. Schwarz R. Guidelines for the assessment of quality of life in oncology--implementing adequate methods and contents. *Support Care Cancer* 1994; **2**: 405-7.
252. Schwarz R. Lebensqualität in der Onkologie II: Stand der Dinge 1990-1994: Eine Einführung. In: Bernhard J, Flechtner H, Hürny Ch, Küchler Th, Schwarz R, (eds) Lebensqualität in der Onkologie II. Akt Onkol 82. Zuckschwert, München, Bern, Wien, 1995: IX-X.
253. Schwarz R, Bernhard J, Flechtner H, Hürny C, Küchler T. Guidelines for the assessment of quality of life in oncology--implementing adequate methods and their content. Conference "Quality of Life in Oncology. II: State of the art 1990-1994" Heidelberg, 5-7 May 1994. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994; **120**: 691-2.

254. Schwarzer R, Jerusalem M. Generalized Self-Efficacy scale. In J. Weinman, S. Wright & M. Johnston, eds., *Measures in health psychology: A user's portfolio. Causal and control beliefs*. Windsor, UK: NFER-NELSON, 1995: 35-37.
255. Sherman AC, Simonton S, Latif U, Plante TG, Anaissie EJ. Changes in quality-of-life and psychosocial adjustment among multiple myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**: 12-20.
256. Siegrist J. Grundannahmen und gegenwärtige Entwicklungsperspektiven einer gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsforschung. In: Schölmerich P, Thews G, Hrsg. „Lebensqualität“ als Bewertungskriterium in der Medizin. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1990: 59-66.
257. Sivendran S, Latif A, McBride RB, Stensland KD, Wisnivesky J, Haines L, Oh WK, Galsky MD. Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 83-89.
258. Sloan JA, Dueck AC, Erickson PA, Guess H, Revicki DA, Santanello NC; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Analysis and interpretation of results based on patient-reported outcomes. *Value Health* 2007b; **10**: S106-15.
259. Sloan JA, Halyard MY, Frost MH, Dueck AC, Teschendorf B, Rothman ML; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. The Mayo Clinic manuscript series relative to the discussion, dissemination, and operationalization of the Food and Drug Administration guidance on patient-reported outcomes. *Value Health* 2007a; **10**: S59-63.
260. Snyder CF, Watson ME, Jackson JD, Cella D, Halyard MY; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Patient-reported outcome instrument selection: designing a measurement strategy. *Value Health* 2007; **10**: S76-85.
261. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, Peterson DE, Rose AH, Schubert MM, Spijkervet FK, Wittes JP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Mucositis Study Group Cancer* 1999; **85**: 2103-13.
262. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; **106**:2912-9
263. Sorrow ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; **2010**: 237-47.
264. Sorrow ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013; **121**:2854-63.
265. Spilker B. Introduction to the Field of Quality of Life Trials. In Spilker B, Hrsg. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 1-10.
266. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual Life Res* 1993; **2**: 287-95.
267. Sprangers MA, de Regt EB, Andries F, van Agt HM, Bijl RV, de Boer JB, Foets M, Hoeymans N, Jacobs AE, Kempen GI, Miedema HS, Tjihuis MA, de Haes

- HC. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol* 2000; **53**: 895-907.
268. Staudinger UM. Viele Gründe sprechen dagegen, und trotzdem geht es vielen Menschen gut: das Paradox des subjektiven Wohlbefindens. *Psychologische Rundschau* 2000; **51**: 185-97.
269. Stanton AL. What happens now? Psychosocial care for cancer survivors after medical treatment completion. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1215-20.
270. Stanton AL, Luecken LJ, Mackinnon DP, Thompson EH. Mechanisms in Psychosocial Interventions for Adults Living With Cancer: Opportunity for Integration of Theory, Research, and Practice. *J Consult Clin Psychol* 2012; Jun 4. [Epub ahead of print]
271. Steele LL, Mills B, Hardin SR, Hussey LC. The quality of life of hospice patients: patient and provider perceptions. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; **22**: 95-110.
272. Steel P, Schmidt J, Shultz J. Refining the relationship between personality and subjective well-being. *Psychol Bull* 2008; **134**: 138-61.
273. Steinmann D, Paelecke-Habermann Y, Geinitz H, Aschoff R, Bayerl A, Bölling T, Bosch E, Bruns F, Eichenseder-Seiss U, Gerstein J, Gharbi N, Hagg J, Hipp M, Kleff I, Müller A, Schäfer C, Schleicher U, Sehlen S, Theodorou M, Wypior HJ, Zehentmayr F, van Oorschot B, Vordermark D. Prospective evaluation of quality of life effects in patients undergoing palliative radiotherapy for brain metastases. *BMC Cancer* 2012; **12**: 283.
274. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, Emmanouilides C, Gentile T, Isitt J, Lu ZJ, Spielberger R. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2006; **37**: 393-401.
275. Stone RM, Fischer T, Paquette R, Schiller G, Schiffer CA, Ehninger G, Cortes J, Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Huntsman-Labed A, Dutreix C, del Corral A, Giles F. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; **26**: 2061-8.
276. Strasser-Weippl K, Ludwig H. Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; **81**: 374-9.
277. Tardieu C, Cowen D, Thirion X, Franquin JC. Quantitative scale of oral mucositis associated with autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; **32B**: 381-7.
278. Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 1989; **262**: 925-30.
279. Tecchio C, Bonetto C, Bertani M, Cristofalo D, Lasalvia A, Nichele I, Bonani A, Andreini A, Benedetti F, Ruggeri M, Pizzolo G. Predictors of anxiety and depression in hematopoietic stem cell transplant patients during protective isolation. *Psychooncology* 2012; **22**: 1790-7.
280. The International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. The SF-- Instruments Online Instructions and Guidelines. <http://www.iqola.org/instruments.aspx>. [accessed May 07, 2014].

281. Thekkumpurath P, Walker J, Butcher I, Hodges L, Kleiboer A, O'Connor M, Wall L, Murray G, Kroenke K, Sharpe M. Screening for major depression in cancer outpatients: the diagnostic accuracy of the 9-item patient health questionnaire. *Cancer* 2011; **117**: 218-27.
282. The WHOQOL-Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument: The WHOQOL. In: Orley J, Uyken W (Eds). *Quality of life assessment: International perspectives*. Berlin: Springer, 1994: 41-57.
283. Thong MS, Mols F, Lemmens VE, Creemers GJ, Slooter GD, van de Poll-Franse LV. Impact of chemotherapy on health status and symptom burden of colon cancer survivors: a population-based study. *Eur J Cancer* 2011; **47**: 1798-807.
284. Trotti A. The evolution and application of toxicity criteria. *Semin Radiat Oncol* 2002; **12**: 1-3.
285. Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 19-22.
286. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al: Common toxicity criteria: Version 2.0: An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment-Impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47**: 13-47.
287. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; **13**: 176-81.
288. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. *J Clin Oncol* 2007a; **25**: 5121-7.
289. Trotti A, Pajak T, Gwede C, et al: TAME: Development of a new method for summarizing the adverse events of cancer treatment by the RTOG. *Lancet Oncol* 2007b; **8**: 613-24.
290. Turner-Bowker DM, Bartley PJ, Ware JE, Jr. *SF-36® Health Survey & "SF" Bibliography: Third Edition (1988-2000)*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2002.
291. Turner RR, Quittner AL, Parasuraman BM, Kallich JD, Cleeland CS; Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Patient-reported outcomes: instrument development and selection issues. *Value Health* 2007; **10**: S86-93.
292. Tyc VL, Mulhern RK, Jayawardene D, Fairclough D. Chemotherapy-induced nausea and emesis in pediatric cancer patients: an analysis of coping strategies. *J Pain Symptom Manage* 1995; **10**: 338-47.
293. Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJ, Ossenkuppele GJ, Berg HP, Huijgens PC. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol* 2005; **74**: 136-43.
294. van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001; **37**: 1781-9.

295. Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: an appraisal and precept for future research and application. *Health Qual Life Outcomes* 2005; **3**: 34.
296. Varricchio CG, Sloan JA. The need for and characteristics of randomized, phase III trials to evaluate symptom management in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 1184-5.
297. Veenhoven R. Ist Glück relativ? Überlegungen zu Glück, Stimmung und Zufriedenheit aus psychologischer Sicht. *Report Psychologie* 1991; **7**: 14-20.
298. Veldhuyzen Van Zanten SJ. Quality of life as outcome measures in randomized clinical trials. An overview of three general medical journals. *Control Clin Trials* 1991; **12**: 234S-242S.
299. Verres R. Zur Kontextabhängigkeit subjektiver Krankheitstheorien. In: Bischoff C, Zenz H, Hrsg. *Patientenkonzepte von Körper und Krankheit*. Bern: Huber, 1989: 18-24.
300. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, Meloni G, Ambrosetti A, Quarta G, Pagano L, Rege-Cambrin G, Elia L, Bertieri R, Annino L, Foà R, Baccarani M, Mandelli F. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; **109**: 3676-8.
301. Vitterso J. Personality traits and subjective well-being - emotional stability, not extraversion, is probably the important predictor. *Personality and Individual Differences* 2001; **31**: 903-14.
302. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, Rossi G, Liberati AM, Cabras MG, Botto B, Ciccone G, Gaidano G, Falchi L, Freilone R, Novero D, Orsucci L, Pavone V, Pogliani E, Rota-Scalabrini D, Salvi F, Tonso A, Tucci A, Levis A; Gruppo Italiano Multiregionale Linfomi e Leucemie (GIMURELL). Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica* 2009; **94**: 1250-8.
303. Vordermark D. Ten years of progress in radiation oncology. *BMC Cancer*. 2011; **11**: 503.
304. Wang XS, Shi Q, Shah ND, Heijnen CJ, Cohen EN, Reuben JM, Orlowski RZ, Qazilbash MH, Johnson VE, Williams LA, Mendoza TR, Cleeland CS. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. *Clin Cancer Res*. 2014; **20**:1366-74.
305. Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; **51**: 1159-65.
306. Wasem J, Sroczynski G, Aidelsburger P, Buchberger B, Hessel F, Conrads-Frank A, Peters-Blöching A, Kurth BM, Wong JB, Rossol S, Siebert U. Health economics of chronic infectious diseases: the example of hepatitis C. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006; **49**: 57-63.
307. Washington AE, Lipstein SH. The Patient-Centered Outcomes Research Institute--promoting better information, decisions, and health. *N Engl J Med* 2011; **365**: e31.

308. Wedding U, Pientka L, Höffken K. Quality-of-life in elderly patients with cancer: a short review. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 2203-10.
309. Wentura D. Ein kleiner Leitfaden zur Teststärke-Analyse. <http://www.uni-saarland.de/fak5/excops/download/POWER.pdf> (accessed May 07, 2014).
310. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; **23**: 183-9.
311. WHO. <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/index.html>. (accessed May 07, 2014).
312. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; **41**: 1403-09.
313. Williams C, Bryant A. Short versus long duration infusions of paclitaxel for any advanced adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **5**: CD003911.
314. Witter R, Okun MA, Stock WA, Haring MJ. Education and subjective well-being: A meta-analysis. *Education Evaluation and Policy Analysis* 1984, **6**: 165-73.
315. Wong R, Giralt SA, Martin T, Couriel DR, Anagnostopoulos A, Hosing C, Andersson BS, Cano P, Shahjahan M, Ippoliti C, Estey EH, McMannis J, Gajewski JL, Champlin RE, de Lima M. Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood* 2003; **102**: 3052-9.
316. World Health Organization: WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization Offset Publication No. 48, Geneva, 1979.
317. Wottawa, H. Psychologische Methodenlehre. Eine orientierende Einführung. 2. korr. Aufl. Weinheim/München: Juventa Verlag, 1993.
318. Yong D, Kwok A, Wong D, Suen M, Chen W, Tse D. Symptom burden and quality of life in end-stage renal disease: a study of 179 patients on dialysis and palliative care. *Palliat Med* 2009; **23**: 111-9.
319. Zachariae R, Paulsen K, Mehlsen M, Jensen AB, Johansson A, von der Maase H. Chemotherapy-induced nausea, vomiting, and fatigue--the role of individual differences related to sensory perception and autonomic reactivity. *Psychother Psychosom* 2007; **76**: 376-84.
320. Zissi A, Barry MM, Cochrane R. A mediational model of quality of life for individuals with severe mental health problems. *Psychol Med* 1998; **28**: 1221-30.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Der Somatische Belastungsscore: Entwicklung und Validierung eines quantitativen Maßes zur Beurteilung der körperlichen Belastung aufgrund chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen

in der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie

mit Unterstützung durch

Prof. Dr. med. Jörg Frommer, M.A. und Prof. Dr. med. Thomas Fischer

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 20. Juli 2014

J. Michael Köhler

Anlagen: NCI-CTCAE v3.0 (Auszug), Übersicht zu untersuchten Variablen, Einverständniserklärung, verwendete Instrumente

Tabelle 36: AE-Grading nach NCI-CTCAE v3.0.

Grad	0 = Toxizität	1 = „Gering“	2 = „Mäßig“	3 = „Ausgeprägt“	4 = „Lebens- bedrohlich“
Temperatur	---	38.0 - 39.0°C	>39.0 – 40.0°C	>40.0°C für ≤ 24 Stunden	>40.0°C für >24 Stunden
Diarrhoe	---	Gering vermehrt im Vergleich zu sonst (< 4 Stühle / Tag)	Mäßig vermehrt (4 – 6 Stühle / Tag) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	Stark vermehrt (7 - 9 Stühle / Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	Bedrohlich (> 10 Stühle / Tag) oder blutige Diarrhoen
Erbrechen	---	Gering (1mal / Tag)	Mäßig (2 - 5mal / Tag)	Stark (6 - 10mal / Tag)	Bedrohlich (> 10mal / Tag) oder parentale Ernährung
Mukositis	---	Geringes Erythem, Beläge oder Schmerz, keine Therapie nötig	Fleckige, serosanguinöse Mukositis oder Schmerzen ohne Narkotikabedarf	Konfluent fibrinöse Mukositis, Ulzeration oder Narkotika zur Schmerz- behandlung nötig	Nekrose, tiefe Ulzera oder Hämorrhagie; parenterale Ernährung
Schmerzen	Keine	Gering, leicht, ohne Narkotika	Mäßig, deutlich, mit Narkotikabedarf	Stark, ausgeprägt, mit Narkotikabedarf	Trotz Narkotika, Schmerzen ausgeprägt

Tabelle 37: Untersuchte Variablen, Skalenniveau und Normalverteilung (Baseline).

	Skalenniveau	Kolmogorov-Smirnov-Test	
		<i>p</i>	Normalverteilung gegeben?
Alter	Intervall	.405	Ja
Geschlecht	Nominal		
feste Partnerschaft	Nominal		
Familienstand	Nominal		
Anzahl der Kinder	Intervall	.001	
Größe des Haushaltes	Intervall	.000	
durchschnittliches Haushaltseinkommen	Ordinal		
höchster Schulabschluss	Nominal		
höchster Berufsabschluss	Nominal		
Stellung im Beruf	Nominal		
Tumor-Diagnose	Nominal		
Datum der Erstdiagnose	Nominal		
Aktueller Krankheitsstatus	Nominal		
Behandlungen in den letzten zwei Monaten	Nominal		
Psychopharmaka / Opiate	Nominal		
psychologische / psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit	Nominal		
WHO-ECOG-Funktionsstatus	Ordinal		
PO-Bado-Subskala	Ordinal		
Somatische Belastungen	Ordinal		
PO-Bado-Subskala	Ordinal		
Psychische Belastungen	Ordinal		
HCT-CI	Ordinal		
SF-36 Summenscore	Intervall	.677	Ja
körperliche Lebensqualität	Intervall	.796	Ja
SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit	Intervall	.000	
SF-36 Körperliche Rollenfunktion	Intervall	.164	Ja
SF-36 Körperliche Schmerzen	Intervall	.459	Ja
SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Intervall	.472	Ja
SF-36 Vitalität	Intervall		
zeitliche Intervall-Dauer z_1	Intervall	.098	Ja
zeitliche Intervall-Dauer z_2	Intervall	.028	
Overall-SBS-Therapie			
O-SBS- T ₁ -T ₃	Intervall	.491	Ja

Overall-SBS-Therapieintervall			
O-SBS- T ₁ -T ₂	Intervall	.129	Ja
O-SBS- T ₂ -T ₃	Intervall	.522	Ja
Overall-SBS-Grade			
Erhebungsintervall T ₁ -T ₂			
O-SBS-G1	Intervall	.175	Ja
O-SBS-G2	Intervall	.036	
O-SBS-G3	Intervall	.000	
O-SBS-G4	Intervall	.000	
Erhebungsintervall T ₂ -T ₃			
O-SBS-G1	Intervall	.982	Ja
O-SBS-G2	Intervall	.583	Ja
O-SBS-G3	Intervall	.000	
O-SBS-G4	Intervall	.000	
Overall-SBS-AE-Therapieintervall			
O-SBS-Temperatur-1	Intervall	.004	
O-SBS-Diarrhoe-1	Intervall	.000	
O-SBS-Erbrechen-1	Intervall	.000	
O-SBS-Mukositis-1	Intervall	.032	
O-SBS-Schmerzen-1	Intervall	.003	
O-SBS-Temperatur-2	Intervall	.920	Ja
O-SBS-Diarrhoe-2	Intervall	.004	
O-SBS-Erbrechen-2	Intervall	.001	
O-SBS-Mukositis-2	Intervall	.469	Ja
O-SBS-Schmerzen-2	Intervall	.400	Ja
Grading-SBS-AE			
Erhebungsintervall T ₁ -T ₂			
G1-SBS-Temperatur	Intervall	.001	
G2-SBS-Temperatur	Intervall	.000	
G3-SBS-Temperatur	Intervall	.000	
G4-SBS-Temperatur	Intervall	---	
G1-SBS-Diarrhoe	Intervall	.000	
G2-SBS-Diarrhoe	Intervall	.000	
G3-SBS-Diarrhoe	Intervall	.000	
G4-SBS-Diarrhoe	Intervall	---	
G1-SBS-Erbrechen	Intervall	.000	
G2-SBS-Erbrechen	Intervall	.000	

G3-SBS-Erbrechen	Intervall	.000	
G4-SBS-Erbrechen	Intervall	---	
G1-SBS-Mukositis	Intervall	.058	Ja
G2-SBS-Mukositis	Intervall	.000	
G3-SBS-Mukositis	Intervall	.000	
G4-SBS-Mukositis	Intervall	---	
G1-SBS-Schmerzen	Intervall	.000	
G2-SBS-Schmerzen	Intervall	.001	
G3-SBS-Schmerzen	Intervall	.000	
G4-SBS-Schmerzen	Intervall	.000	
<hr/>			
Erhebungsintervall T ₂ -T ₃			
G1-SBS-Temperatur	Intervall	.326	Ja
G2-SBS-Temperatur	Intervall	.141	Ja
G3-SBS-Temperatur	Intervall	.000	
G4-SBS-Temperatur	Intervall	---	
G1-SBS-Diarrhoe	Intervall	.054	Ja
G2-SBS-Diarrhoe	Intervall	.000	
G3-SBS-Diarrhoe	Intervall	.000	
G4-SBS-Diarrhoe	Intervall	.000	
G1-SBS-Erbrechen	Intervall	.006	
G2-SBS-Erbrechen	Intervall	.000	
G3-SBS-Erbrechen	Intervall	.000	
G4-SBS-Erbrechen	Intervall	---	
G1-SBS-Mukositis	Intervall	.572	Ja
G2-SBS-Mukositis	Intervall	.000	
G3-SBS-Mukositis	Intervall	.000	
G4-SBS-Mukositis	Intervall	---	
G1-SBS-Schmerzen	Intervall	.058	Ja
G2-SBS-Schmerzen	Intervall	.000	
G3-SBS-Schmerzen	Intervall	.000	
G4-SBS-Schmerzen	Intervall	.000	

AE-Profil-Therapie	
Toxizität-T ₁ -T ₃	Ordinal
AE-Profil-Therapieintervall	
Toxizität-T ₁ -T ₂	Ordinal
Toxizität-T ₂ -T ₃	Ordinal
AE-Profil-Grade	
Erhebungsintervall T ₁ -T ₂	
Toxizität-G1	Ordinal
Toxizität-G2	Ordinal
Toxizität-G3	Ordinal
Toxizität-G4	Ordinal
Erhebungsintervall T ₂ -T ₃	
Toxizität-G1	Ordinal
Toxizität-G2	Ordinal
Toxizität-G3	Ordinal
Toxizität-G4	Ordinal
AE-Profil-AE-Therapieintervall	
Toxizität-Temperatur-1	Ordinal
Toxizität-Diarrhoe-1	Ordinal
Toxizität-Erbrechen-1	Ordinal
Toxizität-Mukositis-1	Ordinal
Toxizität-Schmerzen-1	Ordinal
Toxizität-Temperatur-2	Ordinal
Toxizität-Diarrhoe-2	Ordinal
Toxizität-Erbrechen-2	Ordinal
Toxizität-Mukositis-2	Ordinal
Toxizität-Schmerzen-2	Ordinal
AE-Profil	
Erhebungsintervall T ₁ -T ₂	
Toxizität-CTCAE-1-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Erbrechen	Ordinal

Toxizität-CTCAE-2-Erbrechen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Erbrechen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Erbrechen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Schmerzen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Schmerzen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Schmerzen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Schmerzen	Ordinal
Erhebungsintervall T ₂ -T ₃	
Toxizität-CTCAE-1-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Temperatur	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Diarrhoe	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Erbrechen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Erbrechen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Erbrechen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Erbrechen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Mukositis	Ordinal
Toxizität-CTCAE-1-Schmerzen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-2-Schmerzen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-3-Schmerzen	Ordinal
Toxizität-CTCAE-4-Schmerzen	Ordinal
