

Klinik für Hämatologie und Onkologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Malignomen  
während zytotoxischer Chemotherapie**

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

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Sandra Bahll

aus Berlin-Pankow

Magdeburg 2017

## Bibliographische Beschreibung

Bahl, Sandra:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Malignomen während zytotoxischer Chemotherapie. – 2017 – 59 Bl., 9 Abb., 8 Tab., 3 Anl.

## Kurzreferat

Mit zunehmender Intensivierung von Chemotherapieregimen und damit verbundenen längerem Überleben aber auch höherer therapiebedingter Toxizität, rückt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtiges Evaluationskriterium des Therapieerfolges in den Fokus vieler Studien. Bisher gibt es, neben zahlreichen Studien zu soliden Tumoren, nur wenige forschungsbasierte Arbeiten, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit hämatologischen Malignomen während einer Chemotherapie untersuchen. Ziel der vorliegenden Studie war die patientenbeurteilte Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Malignomen während zytotoxischer Chemotherapie unter Verwendung des Short-Form 36 (SF-36) Fragebogens und dem Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). In einem monozentrisch, prospektiven *Follow-up*-Fragebogen-Studiendesign durchliefen insgesamt 136 Patienten drei Messzeitpunkte. Es zeigte sich im Behandlungsverlauf unter zytotoxischer Chemotherapie eine statistisch signifikant verbesserte psychische Lebensqualität bei unveränderter körperlicher Lebensqualität. Im Vergleich zur Normalbevölkerung konnte eine statistisch signifikante Verminderung der körperlichen (über den gesamten Verlauf) als auch psychischen (MZIP1) Gesundheit nachgewiesen werden. Weiterhin konnte mittels Korrelationsanalyse eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen somatischen Symptomen und der körperlichen Lebensqualität belegt werden. Zusätzlich wurde der Einfluss der Parameter Alter, Geschlecht, ECOG-Status, Entität auf die Ergebnisse untersucht. Zukünftig sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität gleichberechtigt neben den klassischen Effizienzparametern in die Überlegungen zur individuellen Therapieplanung einbezogen werden.

## Schlüsselwörter

Lebensqualität, körperliche/ psychische Lebensqualität, hämatologisch-onkologische Patienten, Hämatologie, Onkologie, SF-36, Normalbevölkerung, somatische Symptome

# I. Inhaltsverzeichnis

---

<b>II. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1. EINFÜHRUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1. Lebensqualität in der Medizin</b> .....	<b>7</b>
1.1.1. Definition und Konzepte.....	7
1.1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	9
1.1.3. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	11
<b>1.2. Lebensqualität in der Onkologie</b> .....	<b>13</b>
1.2.1. Einführung Hämatologie .....	14
1.2.1.1. Leukämie – AML.....	14
1.2.1.2. Maligne Lymphome – DLBCL .....	16
1.2.2. Hämatologisch-onkologische Erkrankungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	17
<b>1.3. Fragestellung</b> .....	<b>21</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1. Organisatorischer und zeitlicher Ablauf der Datenerhebung</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2. Patientenkohorte:</b> .....	<b>23</b>
2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
<b>2.3. Soziodemographische Datenerhebung und medizinische Daten</b> .....	<b>24</b>
<b>2.4. Psychoonkologische Datenerhebung</b> .....	<b>24</b>
2.4.1. Short-Form 36 Fragebogen – <i>SF-36</i> .....	24
2.4.2. Gesundheitsfragebogen für Patienten – <i>PHQ-D</i> .....	25
2.4.3. Psychoonkologische Basisdokumentation – <i>PO-Bado</i> .....	26
<b>2.6. Statistische Auswertung</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1. Charakteristik des Studienkollektives</b> .....	<b>29</b>
3.1.1. Studienteilnahme.....	29
3.1.2. Umgang mit fehlenden Daten .....	29
3.1.3. Deskriptive Statistik der soziodemographischen Daten .....	30
3.1.4. Deskriptive Statistik der medizinischen Daten .....	32

<b>3.2. Lebensqualität – Auswertung des SF-36.....</b>	<b>34</b>
3.2.1. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität im onkologischen Behandlungsverlauf über drei Messzeitpunkte (Hypothesenprüfung 1) .....	34
3.2.1.1. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	36
3.2.1.2. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter .....	37
3.2.1.3. Lebensqualität in Abhängigkeit vom ECOG-Status .....	38
3.2.1.4. Lebensqualität in Abhängigkeit von der Entität .....	39
3.2.2. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität im onkologischen Behandlungsverlauf im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (Hypothesenprüfung 2).....	40
3.2.2.1. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	42
3.2.2.2. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter .....	42
3.2.2.3. Lebensqualität in Abhängigkeit vom ECOG-Status .....	43
3.2.2.4. Lebensqualität in Abhängigkeit von der Entität .....	43
<b>3.3. Somatische Symptome im Behandlungsverlauf – Auswertung des PHQ-D (Hypothesenprüfung 3) .....</b>	<b>44</b>
<b>3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1. Diskussion der Methodik.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2. Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>53</b>
4.2.1. Charakteristika des Patientenkollektivs.....	53
4.2.2. Diskussion Hypothese 1 .....	54
4.2.2.1. Körperliche Lebensqualität im Behandlungsverlauf und deren Einflussgrößen.....	54
4.2.2.2. Psychische Lebensqualität im Behandlungsverlauf und deren Einflussfaktoren .....	59
4.2.3. Diskussion Hypothese 2 .....	62
4.2.3.1. Körperliche Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung .....	62
4.2.3.2. Psychische Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung .....	63
4.2.4. Diskussion Hypothese 3 .....	64
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>66</b>
<b>III. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>IV. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>V. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>VI. Anhang.....</b>	<b>80</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

---

ABC-Typ	aktivierte B-Zellen
AML	Akute myeloische Leukämie
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
AYA	<i>adolescents and young adults</i>
B-ALL	B-lymphozytär differenzierte akute lymphatische Leukämie
c-ALL	<i>Common</i> akute lymphatische Leukämie
CR	Komplette Remission
DA-EPOCH-R	<i>dose-adjusted</i> EPOCH-R (Etoposid, Prednisolon, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell Lymphom
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC (QLQ-C <sub>30</sub> )	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Quality of Life Questionnaire Core 30 Items Scale)</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FDA	<i>US-Food and Drug Administration</i>
GC-Typ	Germinalzentrum Typ
IPI	<i>International Prognostic Index</i>
Kon1	Kontrast 1
Kon2	Kontrast 2
Kontrast 1	Vergleich MZP1 mit MZP2
Kontrast 2	Vergleich MZP1 mit MZP3
LQ	Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MZP1/2/3	Messzeitpunkt 1/ 2/ 3
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
PHQ-15	Kurzfassung des PHQ-D mit Schwerpunkt auf dem Modul der körperlichen Beschwerden
PHQ-D	<i>Patient Health Questionnaire</i> , Gesundheitsfragebogen für Patienten
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
PO-Bado	Psychoonkologische Basisdokumentation
PRO's	<i>Patient-reported-Outcomes</i>
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
SF-36 (/12)	Short Form 36 (/12) Fragebogen
somSym	Somatische Symptome
T-ALL	T-lymphozytär differenzierte akute lymphatische Leukämie
VR-CAP	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon
WHO	<i>World Health Organization</i>

# 1. EINFÜHRUNG

## 1.1. Lebensqualität in der Medizin

### 1.1.1. Definition und Konzepte

Die Lebensqualität ist ein verhältnismäßig junger Begriff in der Medizin. Ursprünglich stammt er aus der sozialwissenschaftlichen Forschung und wurde erstmals Mitte der 1970er Jahre in der Medizin verwandt (Bullinger, 2014). Anstoß zur wissenschaftlichen Auseinandersetzung gab die WHO-Definition der „Gesundheit“ von 1948. Dort wurde der Gesundheitsbegriff nicht mehr nur als die Abwesenheit von Krankheit, sondern als die Summe aus körperlicher, sozialer und psychischer Gesundheit definiert und ausgeweitet (World Health Organization, 1946). Diese aktualisierte Definition eröffnete in der Medizin eine neue Perspektive auf den Begriff Gesundheit und „gesund sein“. Es stehen nicht mehr nur die körperlichen, sondern zunehmend auch die psychischen und sozialen Dimensionen von Gesundheit und Krankheit im Vordergrund. Im Zuge dieser Veränderung etablierte sich der Begriff „Lebensqualität“ in der Medizin. Zunächst betitelt mit „Schlagwort oder Forschungsansatz, Lebensqualität in der Medizin“ von Bullinger und Pöppel, gab es viele Diskussionen um den Begriff Lebensqualität, die Skepsis wie auch Zustimmung auslösten (Bullinger and Pöppel, 1988). Lebensqualität ist zunächst eher „programmatisch als realistisch, eher normativ als deskriptiv und insgesamt eher populär denn wissenschaftlich“ (Bullinger and Ravens-Sieberer, 1995). Trotzdem gewann das „Forschungsfeld Lebensqualität“ immer mehr an Bedeutung. Denn aufgrund des medizinischen Fortschrittes und der verbesserten hygienischen Grundversorgung wandelte sich das Krankheitsspektrum von lebensbedrohlichen Akuterkrankungen zu chronischen Krankheitsverläufen bei überwiegend Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter. Vor allem bei onkologischen, chronisch-degenerativen und neurologischen Erkrankungen bei denen es oftmals keine Heilung im Sinne einer „*restitutio ad integrum*“ gibt, ist die *Lebensqualität* wichtiger als die *Lebensquantität* (Radoschewski, 2000). Für die Beurteilung des Gesundheitszustandes eines Menschen sind also nicht nur somatische Faktoren, also Symptome einer Krankheit oder die reine Überlebenszeit von Bedeutung, sondern auch die subjektive Wahrnehmung, wie sich der Mensch mit der Erkrankung und unter der Therapie fühlt. Es geht also zunehmend um die Frage, wie sich eine Erkrankung oder deren Behandlung auf das Erleben und Verhalten des Patienten auswirkt. So wurde die Lebensqualität ein wichtiges Evaluationskriterium und ein wichtiger Bewertungsmaßstab des Therapieerfolges in der Medizin (Deutschinoff et al., 2005; Testa and Simonson, 1996).

Die Literatur bietet heute eine Fülle an Konzepten mit verschiedenen Schwerpunkten zur Beschreibung des multidimensionalen Konstrukts Lebensqualität. Die aktuelle, umfassende Beschreibung und konzeptuelle Basis stellt die WHO-Definition der Lebensqualität dar (Bullinger, 2014).

*„Quality of life is defined as an individual’s perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person’s physical health, psychological state, level of independence, social relationship, and their relationship to salient features of their environment“ (WHOQOL Group, 1993)*

Die WHO gibt mit dieser Definition eine umfassende Erklärung des Begriffes Lebensqualität. Dabei wird deutlich, dass neben der Medizin, auch die Soziologie, Psychologie und Ökonomie wichtige Teile dieses fachgebietsübergreifenden Forschungsfeldes darstellen (Radoschewski, 2000). Neben kulturellen Aspekten und dem Einfluss der Umwelt sind die vier wesentlichen Dimensionen, die den Begriff in der Medizin definieren, die körperliche Verfassung, das psychische Befinden, die sozialen Beziehungen und die funktionelle Kompetenz im Sinne einer funktionierenden Rollenfunktion im Alltag (siehe Abbildung 1).



Abb. 1 Die vier Grundpfeiler der Lebensqualität in der Medizin (mod. nach Bullinger and Ravens-Sieberer, 1995)

Es gibt keine nominale Definition des Begriffes Lebensqualität. Vielmehr liegt der nationale und internationale Konsens bei einer operationalen Definition im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts wie es die WHO Definition liefert (Bullinger and Ravens-Sieberer, 1995; Movsas, 2003; Schumacher et al., 2003). Jedoch bilden diese vier Grundpfeiler der Lebensqualität kein einheitliches Klassifikationssystem, sondern lediglich das Minimum der zu bestimmenden Dimensionen, wenn es um die Lebensqualität eines Menschen geht (Bullinger and Ravens-Sieberer, 1995).

### 1.1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Um das komplexe Konzept Lebensqualität für die Medizin besser einzugrenzen, wurde der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ etabliert. Hier liegt der Fokus auf jenen Aspekten, die von einer Erkrankung oder einer daraus resultierenden Therapie beeinflusst werden (Movsas, 2003). Wie auch beim allgemeinen Lebensqualitätsbegriff handelt es sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ein mehrdimensionales Konstrukt der subjektiv wahrgenommenen Gesundheit. Bestehend aus physischen, psychischen, sozialen, spirituellen und verhaltensbezogenen Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus der Sicht des Betroffenen (siehe Abbildung 2) (Cella and Tulsky, 1993; Schumacher et al., 2003). Jede Dimension hat, von Mensch zu Mensch individuell, einen starken oder weniger starken Einfluss auf die Lebensqualität. Insgesamt handelt es sich also, aufgrund von komplexen individuellen Bewertungsprozessen, um eine höchst subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes (Renneberg and Hammelstein, 2006).

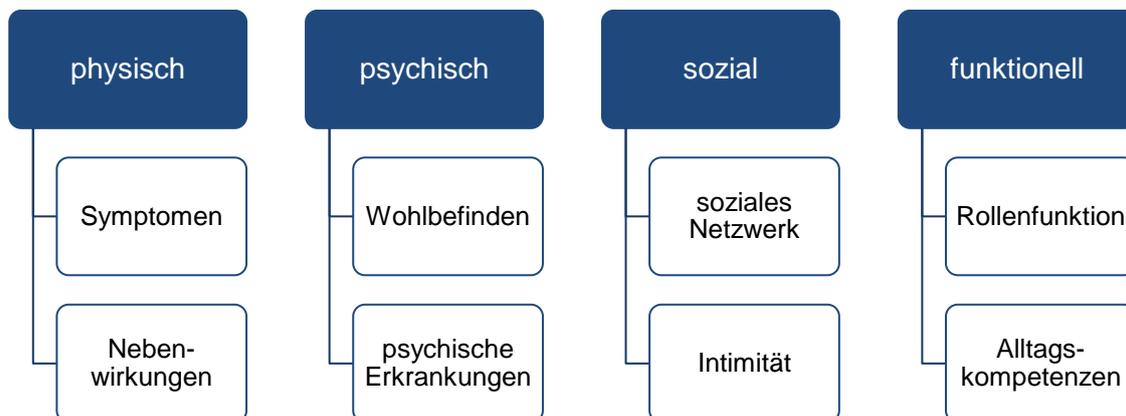


Abb. 2 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mod. nach Cella and Tulsky, 1993)

Die *physische Dimension* umfasst das körperliche Wohlbefinden. Dazu zählt die körperliche Funktion, wie Mobilität und Beweglichkeit aber auch das Vorliegen krankheitsbedingter bzw. therapiebedingter physischer Symptome wie zum Beispiel Schmerzen, Übelkeit und Fatigue. Diese Dimension wird meist als die primäre Ursache für die Einschränkung der Lebensqualität vom Patienten betrachtet (Schumacher et al., 2003). Sie kann anhand von klinischen Parametern und medizinischen Fakten ermittelt werden. Die *psychische Verfassung* umfasst das emotionale Wohlbefinden. Dazu gehören einerseits positive Einflüsse (Wohlergehen) und andererseits negative Einflüsse wie psychische Erkrankungen (Anpassungsstörungen, Depression) und *Distress*. Die empirische Bestimmung dieser Dimension stellt sich schwieriger dar. Sie gilt es in Form von einer Selbsteinschätzung mit Hilfe von validierten Fragebögen oder über eine Fremdbeurteilung durch das Interviewverfahren zu ermitteln. Zu der *sozialen Dimension* zählen die

zwischenmenschlichen Beziehungen und soziale Kontakte in der Familie und im Freundeskreis (das soziale Netzwerk). Die *Funktionelle Kompetenz* umfasst Konzentration und Leistungsfähigkeit, die ein Leben in bestimmten Rollenfunktionen ermöglicht. Darunter versteht man die Aktivitäten des Alltags, wie Essen, Waschen und Ankleiden, aber auch die Fähigkeit, Verantwortung innerhalb und außerhalb der Familie und im Job zu übernehmen (Cella and Tulsky, 1993).

Als einen zusammenfassenden Konsens der Gesundheitsforschung definierten Cleeland et al. 2007 die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein multidimensionales Konstrukt aus vier Dimensionen. Im Vergleich zu dem Konzept von Cella und Tulsky 1993 wird als vierte Dimension, anstatt der funktionellen Kompetenz, eine krankheits- und therapieassoziierte Symptom-Ebene eingeführt. Da Symptome vom Patienten am ehesten mit dem Krankheitsprozess verbunden werden, führen diese auch zur stärksten Variation des abstrakten Begriffes der Lebensqualität. Sie werden aus diesem Grund als eine Teilmenge der gesundheitsbezogenen Lebensqualität definiert (Cleeland, 2007).

Auch das neue Konzept der „*Patient-reported-Outcomes*“ (PRO's) legt den Schwerpunkt auf die durch den Patienten selbst eingeschätzte Symptombelastung. Neben weiteren Kriterien, wie dem funktionellen Status des Patienten, Nebenwirkungen und Zufriedenheit mit der Therapie, eventuelle Therapiepräferenzen und der Lebensqualität, werden alle gesundheitsbezogenen Bereiche, die vom Patienten selbst eingeschätzt werden können, unter diesem Schirmbegriff zusammengefasst (Weis and Brähler, 2013). Die Etablierung des Begriffs wurde durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (*US-Food and Drug Administration*) unterstützt, indem sie die PRO's als ein Bewertungskriterium im Zulassungsverfahren von neuen Medikamenten einführten (U.S. Department of Health and Human Services and Food and Drug Administration, 2009). Die neue Terminologie der „*Patient-reported-Outcomes*“ setzt den Fokus auf eine biomedizinische Sicht, die eine direkte Erfassung von Symptomen und Nebenwirkungen anhand biologischer Marker ermöglicht. Jedoch ist kritisch zu bedenken, dass eine Reduktion der PRO's auf wenige physische Aspekte nicht dem Anliegen der Lebensqualitätsforschung entspricht (Weis and Brähler, 2013).

### 1.1.3. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Lebensqualitätsmessung, wie auch die Definition des Begriffs, ist bis in die heutige Zeit bspw. ein Forschungsschwerpunkt der Psychoonkologie. Die Schwierigkeit der Operationalisierung liegt darin, dass neben der Komplexität des Begriffs, die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht direkt beobachtbar ist (Schumacher et al., 2003).

Es gibt drei verschiedene Ansätze, die Lebensqualität zu erfassen (Bullinger and Ravens-Sieberer, 1995). Ein Unterscheidungsmerkmal der Messinstrumente ist die Perspektive, aus der die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgenommen werden soll (Selbstbeurteilung vs. Fremdbeurteilung). Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein individuelles Maß und die subjektive Sicht auf den eigenen Gesundheitszustand darstellt, ist es breit akzeptiert, dass der Patient selbst die zuverlässigste Quelle für die valide Erhebung von Lebensqualitätsdaten ist (Aaronson, 1991; Slevin et al., 1988). Entweder erfolgt die Selbstbeurteilung mit Hilfe eines Fragebogens („*paper and pencil*“) oder durch ein Interview. Der Vorteil des Interviewverfahrens besteht darin, dass subjektiv wichtige Bereiche des Patienten gezielt angesprochen werden können, jedoch ist ein interpersoneller Vergleich zwischen Patienten und deren Lebensqualitätsbeurteilungen nicht möglich (Bullinger, 2014). Die Kombination beider Verfahren, Selbst- und Fremdbeurteilung, stellt gewissermaßen den Goldstandard dar, da sie die höchste Sensitivität bietet (Cella and Tulsky, 1993). Trotzdem gibt es neben den Selbstbeurteilungsverfahren auch klinische Situationen die eine Fremdbeurteilung der Lebensqualität, zum Beispiel über Beobachtungsschätzskalen notwendig machen. Hierzu zählen Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes, beispielsweise bei einem Schädel-Hirn-Trauma oder bei Demenz, nicht mehr in der Lage sind, sich zu verbalisieren. Auch bei Säuglingen und Kindern im Vorschulalter kann, neben altersgerechten Selbstbeurteilungsverfahren, die Fremdbeurteilung über Familienmitglieder die einzige bzw. eine ergänzende Methode zur Ermittlung der Lebensqualität sein (Bullinger and Ravens-Sieberer, 1995).

Der zweite Ansatz unterscheidet zwei verschiedene Messmethoden: die krankheitsspezifische vs. die krankheitsübergreifende (generische) Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der generische Messansatz ermöglicht eine umfassende Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von großen Populationen. Dabei spielt es keine Rolle, ob Personen an verschiedenen Krankheiten leiden oder gesund sind. Damit ist ein krankheitsübergreifender Vergleich sowie ein Vergleich von erkrankten Personen mit der Normalbevölkerung möglich (Deutschnoff et al., 2005). Zu den generischen Instrumenten gehören unter anderem der Short-Form 36 Fragebogen (SF-36) (Ware and Sherbourne, 1992), das *Nottingham Health Profile* (NHP) (Hunt et al., 1981) und das *Sickness Impact Profile* (SIP) (Bergner et al., 1981). Der Nachteil von generischen

Instrumenten ist die unzureichende Erfassung von krankheitsspezifischen Symptomen. Es kann nur der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten abgebildet werden. Hingegen erfassen krankheitsspezifische Instrumente Symptome und Nebenwirkungen einer spezifischen Erkrankung. Dies ermöglicht die gezielte Messung von krankheitsspezifischen Lebensqualitätsdimensionen und Aspekten, die in einem konkreten Fall für die gesundheitsbezogene Lebensqualität relevant sind. Vorteile der krankheitsspezifischen Messinstrumente sind, dass sie aufgrund einer hohen Korrelation zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und der Änderung von klinischen Parametern sehr sensitiv auf Veränderungen des Gesundheitsstatus reagieren (Amelung et al., 2015). Beispiele für krankheitsspezifische Instrumente in der Onkologie sind der von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) herausgegebene *Quality of Life Questionnaire Core 30 Items Scale* (QLQ-C<sub>30</sub>) (Aaronson et al., 1993) und das *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) (Cella et al., 1993).

Eine weitere Unterscheidung der Lebensqualitätsmessansätze erfolgt zwischen mehrdimensionalen Profil- und eindimensionalen Indexinstrumenten. Profilinstrumente erlauben eine mehrdimensionale, detaillierte Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in verschiedenen Lebensbereichen. Die Messung erfolgt dabei über eine abstufende Bewertung einzelner Dimensionen (Lebensbereiche wie zum Beispiel Körperpflege) und ergibt am Ende ein Krankheitsprofil der Testperson. Bei den Indexinstrumenten wird der Gesundheitszustand ebenfalls über Abstufungen der einzelnen Dimensionen ermittelt und ein Profil gebildet. Zusätzlich wird hier auf Grundlage der Einzelwerte der verschiedenen Dimensionen noch ein Gesamtlebensqualitätsindex gebildet (Konerding, 2004). Dieser Indexwert ist eine globale Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und damit weniger sensitiv als die Einzelprofilwerte, ermöglicht aber Vergleiche zwischen verschiedenen Gesundheitsinterventionen (Amelung et al., 2015).

## 1.2. Lebensqualität in der Onkologie

Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat während der letzten Jahrzehnte besonders in der Onkologie an Bedeutung gewonnen. Es ermöglicht, neben den klassischen klinischen Parametern wie der Mortalität, dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben, die Integration einer direkten patientenbezogenen Messgröße in die medizinische Krankenversorgung (Movsas et al., 2006). Denn besonders bei Krebspatienten, die auf Grund ihres Tumorleidens und der intensiven Therapie unter einer starken physischen wie auch psychischen Belastung stehen, ist die Erhaltung und die Verlängerung einer guten Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel (Slevin, 1992). Unter dieser Maßgabe wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein wesentlicher Messparameter in onkologischen Studienprotokollen und etablierte sich als primärer wie auch sekundärer Endpunkt in klinischen Studien. Dies führt zu zusätzlichen und wertvollen Daten, die eine Entscheidungsfindung zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen im klinischen Alltag unterstützen und erleichtern können (Efficace et al., 2008). Auch eine intensiviertere Therapie mit höheren Dosen einer Chemotherapie und damit höherer Toxizität muss in Relation zur Lebensqualität gesetzt werden (Movsas, 2003). Die FDA verankerte diese Erkenntnisse 1985 in deren Auflagen für die Zulassung neuer Anti-Krebs-Medikamente. In deren Bedingungen heißt es, „Es müsse ein positiver Effekt auf das Überleben *und/ oder* die Lebensqualität für eine Zulassung nachweisbar sein.“ (Johnson and Temple, 1985). Auch das NCI deklarierte, dass die höchste Priorität der Krebstherapieforschung in der Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität von Patienten liegt (Movsas, 2003). So kommt es in multizentrischen Phase-III-Studien, die zu neuen therapeutischen Standards führen sollen, nicht nur auf den Therapieerfolg in Form eines hohen Gesamtüberlebens an, sondern auch auf die Lebensqualität des Patienten während der Therapie. Besonders bei palliativen Therapieregimen und geriatrischen Patienten spielt die Zielsetzung einer hohen Lebensqualität während der lebenserhaltenden Chemotherapie eine herausragende Rolle (Flechtner, 2001). Trotzdem ist die Anzahl der Untersuchungen, welche die Lebensqualität tatsächlich zur Beantwortung klinischer Fragestellung heranziehen, gering (Flechtner, 2001). Efficace et al. kritisiert, dass in bisherigen Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor allem die soliden Tumore im Mittelpunkt standen und dass vergleichbare Arbeiten zu akut behandelten Leukämiepatienten fehlen. Es herrscht vor allem ein Mangel an Lebensqualitätsuntersuchungen zu Patienten, die an einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und an einer akuten myeloischen Leukämie (AML) leiden (Efficace et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit soll die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei onkologischen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen im akuten Behandlungssetting valide evaluiert werden.

### **1.2.1. Einführung Hämatologie**

Im Gesamtvergleich aller Tumorinzidenzen in Deutschland gehören die Leukämien mit 2,6% bei den Männern und 2,2% bei den Frauen zu den selteneren Krebserkrankungen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013). Leukämien werden nach ihrem Verlauf in akut und chronisch unterschieden und nach dem Ursprung des malignen Zellklons in myeloische oder lymphatische Leukämien unterteilt. Die akuten Leukämien sind durch eine unkontrollierte Proliferation und Akkumulation von unreifen und entarteten Blasten im Knochenmark, im peripheren Blut und in anderen Organen charakterisiert. Im Knochenmark führen sie durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese zu einer sekundären Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie mit den entsprechenden Symptomen Müdigkeit, Dyspnoe, Infektanfälligkeit und Blutungsneigung. Oftmals sind die klinischen Beschwerden jedoch uncharakteristisch und äußern sich in Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. In der vorliegenden Arbeit bildet die Patientengruppe mit akuten myeloischen Leukämien den größten Anteil und soll daher im Folgenden näher betrachtet werden.

#### **1.2.1.1. Leukämie – AML**

Mit einer Inzidenz von 3-4 Erkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr ist die akute myeloische Leukämie (AML) mit doppelt so vielen Neuerkrankungen wie die akute lymphatische Leukämie (ALL) die häufigste akute Leukämieform. Mit fortschreitendem Lebensalter steigt die Inzidenz auf 15 Erkrankungen/ 100.000 Einwohner/ Jahr an und erreicht ihren Altersgipfel bei 72 Jahren (Götze, 2012). Patienten mit höherem Alter bei Erstdiagnosestellung haben eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten (Juliussen, 2011), da sie empfänglicher für therapieassoziierte und krankheitsassoziierte Risiken sind und die intensive Chemotherapie mit hoher Toxizität schlechter vertragen (Fey et al., 2010). Patientenbezogene Prognosefaktoren sind das Alter, der ECOG Funktionsstatus (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale*) und die somatischen Komorbiditäten des Patienten (Döhner et al., 2010). So haben Patienten in einem Alter von über 80 Jahren mit einem ECOG Performance Status von  $\geq 2$ , einer Niereninsuffizienz als Komorbidität mit einem erhöhten Kreatinin von  $>1,3$  mg/dl und einem komplexen Karyotyp ein schlechtes Überleben aufgrund der steigenden Anzahl ungünstiger Prognosefaktoren (Kantarjian et al., 2010).

Neben patientenassoziierten Prognosefaktoren spielen auch den AML-Klon betreffende Charakteristika eine wichtige Rolle. Zu den Krankheits-bezogenen Prognosefaktoren zählen die Leukozytenzahl, ein vorausgegangenes myelodysplastisches Syndrom (MDS), eine vorausgegangene zytotoxische Therapie sowie zytogenetische und die in den letzten Jahren

stark in den Fokus gerückten molekulargenetischen Veränderungen zum Diagnosezeitpunkt (Döhner et al., 2010). Dabei stellt die Zytogenetik und die Molekulargenetik den stärksten prognostischen Faktor für das Ansprechen auf die Induktionstherapie und für das Gesamtüberleben dar (Döhner et al., 2010; Grimwade et al., 1998). Der natürliche Verlauf einer AML führt bei allen unbehandelten Patienten innerhalb von einem Jahr nach Diagnosestellung zum Tode (Büchner et al., 2010). Daher besteht eine sofortige Behandlungsindikation. Die Therapieentscheidung ist abhängig vom einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie. Der jüngere Patient (<60 J.) erhält eine Induktionstherapie mit einem Anthrazyklin (z.B. Daunorubicin/ Idarubicin/ Mitoxantron) und Cytarabin im „3+7 Schema“ mit dem Ziel einer vollständigen Remission (CR). Zur Remissionserhaltung und zur Senkung des Rezidivrisikos folgt nach der Induktionstherapie eine Konsolidierungstherapie. Dabei wird neben der autologen oder allogenen Stammzelltransplantation häufig die Hochdosischemotherapie mit Cytarabin über vier Zyklen angewandt. Intermediär- und Hochrisiko Patienten profitieren von einer allogenen Stammzelltransplantation. Hier zeigt sich ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zur Hochdosis-Cytarabin- Chemotherapie (Döhner et al., 2010).

Für den älteren Patienten (>60 J.) gibt es verschiedene Therapieoptionen, jedoch keine Standardtherapie. Die beste Prognose bietet die konventionelle Chemotherapie nach dem „3 + 7 Schema“ (Juliusson, 2011). Da die Therapiebedingungen des älteren Patienten aufgrund von Komorbiditäten und einem schlechten Funktionsstatus oftmals eingeschränkt sind, ist dieses Behandlungsschema nur bedingt anwendbar und mit einer hohen therapieassoziierten Mortalität verbunden (Kantarjian et al., 2010). Auch die Zytogenetik und Molekulargenetik, die bei älteren Patienten oftmals ungünstiger ist, spielt für die Therapieentscheidung und die Prognose eine wichtige Rolle. Eine ungünstige Zytogenetik und/oder Molekulargenetik und ein zunehmender Anteil an sekundärer und therapieassoziiertes AML führen im Alter zu einem schlechteren Gesamtüberleben und zu schlechterem Therapieansprechen im Sinne von kompletten Remissionen (Döhner et al., 2010; Grimwade et al., 2001). Bei Kontraindikationen für eine Standard-Induktionstherapie können auch neue demethylierende Substanzen (Decitabin oder Azacitidin) als Behandlungsoption eingesetzt werden (Götze, 2012). Dabei zeigte sich für Azacitidin ein verbessertes Gesamtüberleben von 10,4 Monaten für ältere Patienten mit AML, hoher Blastenzahl im Knochenmark und ECOG Status 0-2 im Vergleich zur konventionellen Therapie (Induktionstherapie/ Low-Dose-AraC/ Best-supportive-care) mit 6.5 Monaten (Dombret et al., 2015). Im Vergleich zu einer vom Arzt gewählten konservativen Therapie konnte die demethylierende Substanz Decitabin in einem ähnlichen Studienaufbau ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben erzielen (Kadia et al., 2015; Kantarjian et al., 2010).

### **1.2.1.2. Maligne Lymphome – DLBCL**

Eine weitere Gruppe der hämatologischen Erkrankungen sind die malignen Lymphome. Hier wird zwischen den Hodgkin-Lymphomen und den Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden. Das *Hodgkin Lymphom* ist eine maligne lymphatische Erkrankung und wird typischerweise durch die Hodgkin-Zellen und die mehrkernigen „Sternberg-Reed“-Riesenzellen im histologischen Bild gekennzeichnet (Berger et al., 2010). Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt bei den Non-Hodgkin-Lymphomen, die im Folgenden näher charakterisiert werden.

Ausgehend von den verschiedenen Zellreihen des lymphatischen Systems kann man die Non-Hodgkin-Lymphome in B-Zell-Lymphome und T-Zell-Lymphome unterteilen. Wobei die B-Zell-Lymphome mit 85% den größten Anteil einnehmen (Mughal et al., 2009). Der Ursprung der Erkrankung liegt in der klonalen Expansion einer lymphatischen Zelle während ihrer Differenzierung. Dabei gilt, je früher die Zelle transformiert, desto undifferenzierter ist der Phänotyp und desto aggressiver das Proliferationsverhalten. Aggressive (hochmaligne) Lymphome zeigen also im Vergleich zu indolenten (niedrig malignen) Lymphomen ein schnelleres Wachstum und eine rasantere Klinik mit früherem Auftreten von Symptomen (B-Symptomatik, Lymphadenopathie, Organinfiltrationen). Sie erfordern eine sofortige Behandlung mit potenziell kurativen Therapieoptionen. Mit 35% ist das aggressive diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) das häufigste B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom gefolgt vom indolenten folliculären Lymphom mit einem Anteil von 22% (Project, 1997). Diese Verteilung der Entitäten spiegelt sich auch in der Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit wieder. Daher soll im Folgenden das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) näher vorgestellt werden.

Das DLBCL wird prinzipiell mit einem kurativen Anspruch behandelt. Hier galt über 25 Jahre die systemische Chemotherapie nach dem CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) als das Standardtherapieverfahren (Fisher et al., 1993). Nach der Einführung des CD-20 Antikörpers Rituximab, der das Überleben der DLBCL-Patienten deutlich verbessert hat, wurde das alte CHOP-Protokoll durch die immunwirksame Substanz ergänzt (R-CHOP) (Coiffier et al., 2002; Kubuschok et al., 2015). Die Kombination R-CHOP im 21tägigen Rhythmus (6 - 8 Zyklen) bildet heute die weltweite Standardtherapie des DLBCL (Martelli et al., 2013). Pfreundschuh et al testeten die Intensivierung des R-CHOP Regimes in einem 14tägigen Rhythmus mit 6 vs. 8 Zyklen. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und eventfreiem Überleben für das R-CHOP14 Regime über 6 Zyklen (Pfreundschuh et al., 2008). Durch die intensivierte Gabe von Rituximab (8 Rituximab-Gaben im Abstand von 2 Wochen) konnte in einer weiteren Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) unter Pfreundschuh et al. ein besseres Gesamtüberleben bei älteren DLBCL-Patienten mit

schlechter Prognose erzielt werden (Pfreundschuh et al., 2014). Die Wahl des Therapieverfahrens unterliegt verschiedenen prognostischen Parametern und dem Alter des Patienten (Martelli et al., 2013). Sie wurden 1993 im „*International Prognostic Index*“ (IPI) und dem „*age-adjusted Prognostic Index*“ (aaIPI) zusammengefasst.

Nach neuen Erkenntnissen der Genexpressionsanalyse zur Herkunft des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms werden Lymphomzellen aus dem Germinalzentrum (GC-Typ) oder aktivierte B-Zellen (ABC-Typ) unterschieden. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen beiden Typen (5 Jahres Gesamtüberleben GC-Typ vs. ABC-Typ: 59-76% vs. 16-64%) (Offner et al., 2015; Rosenwald et al., 2002) In der Pathogenese des DLBCL mit der Gensignatur der aktivierten B-Zellen (ABC-Typ) geht man von einer Aktivierung des NF-kappaB Signaltransduktionsweges aus. Hier eröffnen sich Ansätze für neue Substanzen der „*targeted therapy*“ wie Bortezomib, Lenalidomid und Ibrutinib, die zurzeit innerhalb von Studienprotokollen in das klassische R-CHOP-Therapieprotokoll mit eingebunden werden (Kubuschok et al., 2015). In einer aktuellen Studie von Offner et al. konnte die Hoffnung auf höhere Heilungsraten und/ oder weniger Toxizität beim DLBCL vom ABC-Typ leider nicht bestätigt werden. In der amerikanischen Studie mit 183 Patienten wurde die Standard-Chemotherapie nach dem R-CHOP Regime um Bortezomib als Inhibitor des NF-kappaB's Signaltransduktionsweges unter Verzicht von Vincristin (erhöhten Neurotoxizität) ergänzt. In allen Endpunkten der Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil für die VR-CAP Kombination (Offner et al., 2015). Bei Patienten mit einer *Double Hit* Konstellation, also bei gleichzeitigem Vorliegen einer MYC und BCL2 Translokation, wird derzeit das DA-EPOCH –R Regime empfohlen. Die Standardchemotherapie zeigt bei diesen Patienten ein schlechteres Ansprechen (Dunleavy, 2014).

### **1.2.2. Hämatologisch-onkologische Erkrankungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

7% aller Krebserkrankungen in Deutschland sind hämatologisch-onkologischen Ursprungs. Schon vor Beginn der eigentlichen Therapie führt allein die Diagnosestellung bei Leukämiepatienten zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Efficace et al., 2008). Die Krebserkrankung an sich und deren Therapie erzeugen multiple Symptome, welche den Patienten belasten, die körperliche Funktion einschränken und die spätere Rehabilitation beeinträchtigen können (Cleeland, 2007). Im Folgenden soll die Studienlage der Lebensqualitätsforschung bei hämatologisch-onkologischen Patienten unter verschiedenen Schwerpunkten näher betrachtet werden.

## *1. Verlaufsuntersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Prospektive Studien über die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei hämatologisch-onkologischen Patienten im Longitudinaldesign sind in der aktuellen Studienlandschaft unterrepräsentiert (Leak Bryant et al., 2015). Eine aktuelle PubMed-Recherche (13.03.2017) ergab 30 Treffer zum Suchbegriff „*quality of life AND cancer AND hematology AND longitudinal AND adult*“ in den letzten 10 Jahren. Davon sind sechs Studien nicht-hämatologisch-onkologischen Entitäten zuzuordnen und die verbleibenden Studien beziehen sich zum größten Teil auf die Lebensqualität von Stammzell-transplantierten Patienten. Lediglich eine aktuelle Studie erfasst die Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogens an zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten (vor Beginn der Therapie und drei Monate später) bei einer Patientenkohorte mit Multiplem Myelom (Kvam et al., 2010).

Eine Studie aus dem Jahr 2004 von Sekeres et al. untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 43 Patienten mit AML und fortgeschrittenem MDS während intensiver Chemotherapie im Vergleich zu einem weniger aggressiven Therapieschema an verschiedenen Messzeitpunkten mit Hilfe des SF-12 Fragebogens. In der Gruppe der mit intensiver Chemotherapie behandelten Patienten zeigte die physische Domäne der Lebensqualität eine signifikante Verschlechterung am zweiten Messzeitpunkt im Vergleich zur Baseline. Am dritten Messzeitpunkt nach sechs Wochen glichen sich die Lebensqualitätsdaten beider Therapiegruppen wieder an (Sekeres et al., 2004).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es einen Mangel an aktuellen Longitudinalstudien zum Thema der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei hämatologisch-onkologischen Patienten unter zytotoxischer Chemotherapie gibt.

## *2. Lebensqualitätsdaten im Vergleich zur Normalbevölkerung*

Für den sinnvollen Vergleich von Lebensqualitätsdaten mit der Normalbevölkerung bietet sich der generische Short-Form-36 (SF-36) an (Ware and Sherbourne, 1992). Aufgrund der allgemeinen und alltagstauglichen Items und der schon im Manuel enthaltenen Daten für die Normalbevölkerung ermöglicht der SF-36 einen suffizienten Vergleich von Lebensqualitätsdaten von Krebspatienten mit denen der Allgemeinbevölkerung.

In der bereits vorgestellten Studie von Sekeres et al. wurde neben der longitudinalen Untersuchung der Lebensqualität auch ein Vergleich zur Normalbevölkerung gezogen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verschlechterung der Lebensqualität der Baseline-Messung des untersuchten Patientenkollektives zur Normalbevölkerung (Sekeres et al., 2004).

Mohamedali et al. verglich die Lebensqualität und den funktionalen Status von 103 jüngeren (18-59 Jahre, n=64) und älteren (>60 Jahre, n=39) Patienten mit AML während intensiver Chemotherapie mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Während die Lebensqualität unter intensiver Chemotherapie im Vergleich beider Altersgruppen stabil blieb, konnte eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität und des funktionellen Status im Vergleich zur Normalbevölkerung dargestellt werden (Mohamedali et al., 2012).

### 3. *Somatische Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Somatische Belastungen von Krebspatienten haben vielfältige Ursachen. Die Erkrankung selbst, die Krebstherapie sowie die Komorbiditäten des Patienten können zu somatischen Symptomen führen. Aus der klinischen Erfahrung heraus treten Symptome meistens in Symptomgruppen und nur selten isoliert auf. Der Schweregrad und die Auswirkung eines Symptoms oder Symptomkomplexes kann am besten vom Patienten selbst eingeschätzt werden und wird von Cleeland als Symptombelastung („*symptom burden*“) beschrieben (Cleeland, 2007). Dabei stellen Symptome und die Symptombelastung einen Teilaspekt der Konsensdefinition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Konzeptes der „*Patient-reported-Outcomes*“ (PRO's) dar.

In einem aktuellen Review stellt Cheng fest, dass generell körperliche Symptome durch eine hämatologische Erkrankung wie zum Beispiel der AML und ihrer Therapie zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Dabei sind vor allem die Bereiche der körperlichen, psychischen, emotionalen und sexuellen Dimension betroffen. Somit ist der Einfluss von Erkrankung und Therapie auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten erheblich (Cheng, 2014).

In diesem Zusammenhang hat Johnsen et al. 2009 eine repräsentative Studie von 732 Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung (Leukämie, Multiples Myelom, fortgeschrittenes Lymphom) in Dänemark durchgeführt. Mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass die häufigsten Symptome, an denen Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen leiden, die krebsbezogene Fatigue, eine reduzierte Rollenfunktion, Schlafstörungen (Insomnie) und Schmerzen sind (Johnsen et al., 2009).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es trotz des allgemeinen Wissens über die Bedeutsamkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten, nur relativ wenige Studien gibt, die das Thema bei hämatologisch-onkologischen Patienten aufgreifen (Efficace et al., 2008; Montgomery, 2002). Im Vergleich zur Therapie der soliden Tumore existieren nur wenige Daten zu Patienten mit hämatologischen Malignomen. Dabei werden häufig die mit Stammzelltransplantation behandelten Patienten in den Fokus gestellt und Patienten mit einer Standardchemotherapie im wissenschaftlichen Kontext eher vernachlässigt. Jedoch auch eine intensive zytotoxische Chemotherapie ist mit nicht unerheblicher Morbidität für den Patienten vergesellschaftet und führt zu einer physischen und psychischen Belastung und damit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität (Stalfelt, 1994). Dabei dient die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Kosten-Nutzen-Variable, die den Gewinnfaktoren einer intensiven Chemotherapie, die möglichen Einbußen hinsichtlich der Lebensqualität entgegenstellt (Schumacher et al., 1998). Weiterhin fehlt es, wie bereits mit der oben angeführten PubMed Recherche verdeutlicht, und durch ein Review von Leak Bryant zur Lebensqualität von Leukämiepatienten gestützt (Leak Bryant et al., 2015), an Longitudinalstudien zur Lebensqualitätserfassung von hämatologisch-onkologischen Patienten unter zytotoxischer Chemotherapie.

In Ableitung des aktuellen Stands der Forschung soll in der vorliegenden Arbeit die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Malignomen während zytotoxischer Chemotherapie“ in einer Verlaufsbeobachtung über drei Messzeitpunkte Gegenstand der vorliegenden Forschungsarbeit sein.

### 1.3. Fragestellung

Die Arbeit untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Malignomen während zytotoxischer Chemotherapie unter Verwendung zweier Referenzsysteme: der Vergleich zum Messzeitpunkt 1 (Baseline) und der Vergleich zu Daten der deutschen Normstichprobe des SF-36.

1. Wie beurteilen Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität im Behandlungsverlauf über 3 Messzeitpunkte?

*→ Hypothese 1: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche/psychische Gesundheit) zeigt sich für den onkologischen Behandlungsverlauf statistisch signifikant vermindert im Vergleich zur Baseline-Messung (MZP 1).*

2. Wie beurteilen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung?

*→ Hypothese 2: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche/psychische Gesundheit) zeigt sich für den onkologischen Behandlungsverlauf statistisch signifikant vermindert im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (Referenzmessung).*

3. Gibt es Zusammenhänge zwischen der vor der Behandlung erhobenen Lebensqualität zur patientenbeurteilten Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome im Behandlungsverlauf?

*→ Hypothese 3: Es gibt einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität (körperliche/psychische Gesundheit) der Patienten zum Behandlungsbeginn und der Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome im Behandlungsverlauf.*

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. Organisatorischer und zeitlicher Ablauf der Datenerhebung

Für die Erfassung und Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der patientenbeurteilten Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome unter zytotoxischer Chemotherapie bei hämatologisch-onkologischen Patienten wurde ein monozentrisches, prospektives follow-up Studiendesign gewählt.

Alle Patienten der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburgs mit einem hämatologischen Malignom, die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten und sich deswegen in stationärer Behandlung befanden, werden seit 1998 konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. geprüft und zugelassen. Die Untersuchung entspricht den Leitsätzen der Deklaration von Helsinki und dem Leitfaden zur Durchführung klinischer Prüfungen (GCP, good clinical practice). Der Studienleiter ist GCP-zertifiziert. Die Untersuchung ist im Deutschen Register Klinischer Studien (Main ID: DRKS00003453) registriert. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch zum Studieninhalt und dessen klinischer als auch wissenschaftlicher Auswertung wurden alle Patienten eingeschlossen, die schriftlich einer Teilnahme zustimmten. Die Einverständniserklärung zur Datenerhebung und -auswertung war freiwillig und ein Rücktritt des Patienten zu jeder Zeit möglich. Die Patientenkohorte durchlief insgesamt 3 Messzeitpunkte (MZP):

MZP1	Beginn der zytotoxischen Chemotherapie
MZP2	onkologisches Zwischenstaging nach Behandlungsprotokoll
MZP3	Ende der Behandlung

An allen Messzeitpunkten erhielten die Patienten Fragebögen in Form der psychotherapeutischen Standarddiagnostik, welche in Selbstbeurteilung ausgefüllt und anschließend dem Studienleiter zurückgegeben wurden. Dabei ermittelten wir die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem *Short-Form-36* Fragebogen (SF-36) und die Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome während der zytotoxischen Chemotherapie über den Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Die Erhebung von soziodemographischen und medizinischen Daten der Patienten erfolgte zu Beginn der Therapie (MZP1). Neben einem rein soziodemographischen Fragebogenteil und der Psychoonkologischen Basisdokumentation (PO-BaDo) wurde ein Erstgespräch mit dem

Psychoonkologen geführt. Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf und die genutzten Untersuchungsinstrumente zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1 Angewandte Untersuchungsinstrumente

<b>Messzeitpunkte</b>	<b>MZP1</b> Beginn der zytotoxischen Chemotherapie	<b>MZP2</b> Während der Therapie	<b>MZP3</b> Ende der Behandlung
PO-BaDO und Interview	X	-	-
Soziodemographische Datenerhebung	X	-	-
SF-36	X	X	X
PHQ-D	X	X	X

## 2.2. Patientenkohorte:

### 2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Frauen und Männer über 18 Jahre
- Patienten mit diagnostiziertem hämatologischen Malignom
- Stationär verabreichte zytotoxische Chemotherapie
- Ausreichend kognitive Fähigkeiten zum Verständnis von Diagnose und Behandlung
- Ärztliche Aufklärung zur Diagnose und Behandlung durchgeführt
- Schriftliche und mündliche Informationen zur psychotherapeutischen Standarddiagnostik
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

- Aktuell psychiatrische/psychotherapeutische Behandlung
- Einnahme von stark sedierenden oder stark psychotrop wirkenden Medikamenten
- Hirnorganisches Psychosyndrom, Hirnmetastasen
- Funktionsstatus ECOG > 2
- Keine ausreichenden Kenntnisse der deutschen Sprache, zum Verständnis und zur Beantwortung der Fragebögen

### **2.3. Soziodemographische Datenerhebung und medizinische Daten**

Die soziodemographischen und medizinischen Daten wurden mithilfe von einem Fragebogen, dem Interview im Rahmen der PO-BaDo und durch Recherchen in Arztbriefen und Patientenakten ermittelt.

Der Fragebogen zu den soziodemographischen Aspekten erfasste: die Nationalität des Patienten, den Schul- und Berufsabschluss, Familienstand, Anzahl der Kinder, die aktuelle Berufstätigkeit und das Einkommen.

Aus den Patientenakten, Arztbriefen und der PO-BaDo wurden Informationen über die Krankheitsentität, das Datum der Erstdiagnose, die tumorspezifische Behandlung sowie relevante Nebenerkrankungen entnommen. Dabei erfolgte die Einteilung der Entitäten nach der jeweiligen aktuellen WHO-Klassifikation.

Die Behandlung der hämatologischen Malignome erfolgte krankheitsspezifisch entweder innerhalb einer Studie oder gemäß den aktuellen Leitlinien der DGHO.

### **2.4. Psychoonkologische Datenerhebung**

Für die empirische Untersuchung der Lebensqualität der Patienten unter zytotoxischer Chemotherapie wurde eine quantitative Fragebogenerhebung durchgeführt.

Zu den genutzten Fragebögen zählten:

#### **2.4.1. Short-Form 36 Fragebogen – SF-36**

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er stellt ein krankheitsübergreifendes Messinstrument dar und kommt sowohl bei gesunden, wie auch bei erkrankten Populationen zum Einsatz (Bengel et al., 2008). Der SF-36 Fragebogen (1992 ursprünglich von J. Ware und C. Sherbourne entwickelt) wurde von der Arbeitsgruppe um Monika Bullinger und Inge Kirchberger 1995 ins Deutsche übersetzt und in einem Manual veröffentlicht (Bullinger, 1995). Der SF-36 stellt ein international weit verbreitetes Verfahren und das am häufigsten genutzte Instrument zur Messung der subjektiven Lebensqualität dar (Ellert and Bellach, 1999).

In 36 Items werden in Fremd- oder Selbstbeurteilung acht Dimensionen der Gesundheit ermittelt. Diese acht Subskalen können wiederum zu zwei Summenskalen zusammengefasst werden: der körperlichen und der seelischen Gesundheit (siehe Tabelle 2). Die Summenscores zur körperlichen und psychischen Gesundheit sind imstande zwischen 80% und 85% der Varianz der acht Subskalen in verschiedenen Stichproben aufzuklären

(McHorney et al., 1993), weshalb ausschließlich diese beiden Summenscores für die primäre Hypothesenprüfung verwendet wurden.

Tabelle 2 Skaleneinteilung SF-36

Subskalen			Summenskalen
Körperliche (physikalische) Funktionsfähigkeit	<b>KÖFU</b>	10 Items	<b>Körperliche Gesundheit</b>
Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung	<b>KÖRO</b>	4 Items	
Schmerzen	<b>SCHM</b>	2 Items	
Allgemeiner Gesundheitszustand	<b>AGES</b>	5 Items	
Vitalität und körperliche Energie	<b>VITA</b>	4 Items	<b>Seelische Gesundheit</b>
Soziale Funktionsfähigkeit	<b>SOFU</b>	2 Items	
Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung	<b>EMOR</b>	3 Items	
Seelische (psychische) Funktionsfähigkeit	<b>PSYC</b>	5 Items	

In der vorliegenden Arbeit füllten die Patienten in Selbstbeurteilung die Standardversion des SF-36 aus und gaben damit ihre subjektive Sicht auf die eigene Gesundheit wieder. Die Standardversion des SF-36 erfragt den allgemeinen Gesundheitszustand in den vergangenen 4 Wochen und gibt den Patienten dichotome (Ja/Nein) oder mehrstufig (bis zu 6 Abstufungen) skalierte Antwortmöglichkeiten vor. Die Fragebogenbearbeitung dauert ca. 10 Minuten und kann validiert ab einem Alter von 14 Jahren durchgeführt werden (Bengel et al., 2008).

Die Auswertung des SF-36 erfolgte über die Summierung der durch die Patienten angekreuzten Einzel-Items pro Skala. Daraus entstanden die Skalenrohwerte, die anschließend über ein standardisiertes Vorgehen in Skalenwerte von 0 bis 100 transformiert wurden. Dabei entspricht der Wert 0 der schlechtesten Lebensqualität und der Wert 100 der besten (Bengel et al., 2008).

Nach Erhalt der patientenspezifischen Ergebnisse gibt der SF-36 die Möglichkeit, die eigenen Daten mit den im Manual enthaltenden Daten einer Normstichprobe zu vergleichen. Die bis heute gültigen Normstichprobenwerte von 1994 umfassen 2914 Probanden im Alter von 18 bis 80 Jahren und bilden damit eine repräsentative Abbildung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Bengel et al., 2008).

#### 2.4.2. Gesundheitsfragebogen für Patienten – PHQ-D

Der PHQ-D ist eine *Screening*instrument, welches in Kombination mit dem ärztlichen Gespräch eine valide Diagnostik der häufigsten psychischen Störungen und somatischen Symptome ermöglicht. Neben der Erstdiagnostik ist der PHQ-D durch die Bildung von

Skalensummenwerten auch für die Verlaufsbeurteilung von psychischen Störungen geeignet.

Je nach Anwendungserfordernissen kann man den Fragebogen nach verschiedenen Themenbereichen optional zusammenstellen. In der Komplettversion erfolgt die Diagnostik auf Syndromebene der somatoformen Störungen, depressiven Störungen, Ess-, Angst- und Panikstörungen. Weiterhin gibt es Items zu den Themen Alkoholmissbrauch, psychosozialen Funktionsfähigkeiten und Stressoren sowie zu Menstruation, Schwangerschaft und Geburt. Nach dem im PHQ-D Manual festgelegten Algorithmus kann man die einzelnen Items in thematisch zusammengefassten Untergruppen auswerten und einem Syndrom oder mehreren Syndromen zuordnen (Löwe et al., 2002).

Unserer Fragestellung entsprechend nutzen wir die Kurzfassung des PHQ-D mit dem PHQ-15 (somatische Symptome). Der Skalensummenwert „somatische Symptome“ umfasst 15 somatische Symptome, welche sowohl den 15 häufigsten körperlichen Beschwerden von ambulanten Patienten in der internistisch/hausärztlichen Versorgung als auch den wichtigsten DSM-IV-Kriterien für die Somatisierungsstörung entsprechen (Löwe et al., 2002). Zu den patientenbeurteilten somatischen Beschwerden zählen: Schmerzen (verschiedene Schmerzlokalisationen), Schwindel, Ohnmachtsanfälle, kardiale Symptome (Tachykardie, Dyspnoe), Symptome des Gastrointestinaltraktes wie Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation oder Meteorismus.

Die Beurteilung der Beschwerden bezieht sich auf die letzten vier Wochen des Behandlungsverlaufes und gibt drei Antwortmöglichkeiten zur Auswahl, inwiefern sich der Patient beeinträchtigt fühlt: nicht beeinträchtigt/ wenig beeinträchtigt/ stark beeinträchtigt.

### **2.4.3. Psychoonkologische Basisdokumentation – PO-Bado**

Die Psychoonkologische Basisdokumentation, kurz PO-Bado, untersucht die Art und das Ausmaß psychologischer Belastung von Krebspatienten jeglicher Diagnosen und Stadien. Er ermittelt Basisinformationen zur Patientendokumentation und gibt am Ende die Möglichkeit zur Indikationsstellung für eine weitere psychoonkologische Betreuung des Patienten.

Die PO-Bado wurde in den Jahren 2000 bis 2006 von der deutschen Arbeitsgruppe PO-Bado um Peter Herschbach aus München entwickelt (Herschbach et al., 2004, 2008). Sie beinhaltet ein Manual zur Handhabung des Fragebogens, den eigentlichen Dokumentationsbogen sowie einen Interviewleitfaden. Die PO-Bado ist in einer, wie in dieser Arbeit verwendeten, Standardversion, einer Kurzversion und einer speziell für Brustkrebspatienten modifizierten Ausgabe erhältlich.

Die Einschätzung der psychoonkologischen Basisdokumentation erfolgt in Fremdbeurteilung durch den Psychoonkologen nach dem persönlichen Erstgespräch (20-30 min.). Im ersten Abschnitt des Fragebogens werden soziodemographische und medizinische Angaben des Patienten ermittelt. Sie dienen der Patientendokumentation und können durch Daten aus den Patientenakten ergänzt und vervollständigt werden. Zu den medizinischen Angaben zählen unter anderem die Diagnose und das Erstdiagnosedatum, der aktuelle Krankheitsstatus, der Metastasierungsgrad, die bisherige Behandlung und weitere relevante somatische Erkrankungen. Eine eventuelle psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit und die Einnahme von Psychopharmaka wurden erfragt (Herschbach and Marten-Mittag, 2009).

## **2.6. Statistische Auswertung**

Nach Rückgabe der vom Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden alle erfassten Daten in einer Excel-Tabelle über den Rekrutierungszeitraum gesammelt und verwaltet. Anschließend wurde der endgültige Datensatz für die statistische Auswertung in eine SPSS® Datei konvertiert und in Zusammenarbeit mit Frau Dipl. math. Anke Lux aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mittels des *IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) Version 24* für Windows ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte, aufgrund von zu hohen Drop-out-Zahlen für eine *Intention-to-Treat* Analyse nach dem Per-Protokoll Prinzip.

Beginnend mit der deskriptiven Statistik wurden die Kenngrößen arithmetisches Mittel ( $M$ ) und Median ( $Md$ ) als Lagemaße sowie Standardabweichung ( $s$ ) und Spannweiten ( $R$ ) als Streumaße berechnet und in Übersichtstabellen zusammengefasst. Zur graphischen Darstellung wurden die arithmetischen Mittelwerte der Lebensqualitätsdaten mit deren Standardabweichungen verwendet (siehe folgende Tabellen).

Mithilfe der univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) wurde in der ersten Hypothesenprüfung der vorliegenden Forschungsarbeit die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ im Behandlungsverlauf zu 3 Messzeitpunkten erhoben und ausgewertet. Die abhängigen Variablen (psychische und körperliche Summenskala sowie Subskalen des SF-36) sind metrisch skaliert, erfüllen jedoch nicht die Normalverteilungsannahme. Trotzdem wurde die ANOVA mit Messwiederholung verwendet, da diese weitestgehend robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist. Als unabhängige Faktoren gingen Geschlecht, Alter, ECOG und Entität in die Analysen ein. So wurden die Mittelwerte sowohl der körperlichen als auch der psychischen Lebensqualität des Patientenkollektivs unter Einbeziehung eines oder mehrerer der genannten Faktoren auf statistisch signifikante

Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Messzeitpunkten geprüft (globaler Test). Im Falle der Signifikanz erfolgten zusätzlich Post-hoc-Vergleiche zwischen den einzelnen Messzeitpunkten unter Verwendung des Korrekturverfahrens nach Bonferroni zur Alpha-Adjustierung (Rasch et al., 2010).

Zur Prüfung der zweiten Hypothese wurde ebenfalls eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Es erfolgte der Vergleich der Lebensqualitätswerte des Patientenkollektivs mit den entsprechenden geschlechts- und altersspezifischen Normwerten der 1994 für Deutschland erhobenen Normstichprobe zu den drei Messzeitpunkten. Wie auch in der ersten Hypothese wurde die Lebensqualität anhand der körperlichen und psychischen Summenskala sowie der Subskalen des SF-36 bewertet. Die Werte dieser Skalen wurden, auch unter Berücksichtigung der unabhängigen Faktoren (Alter, Geschlecht, ECOG und Entität), mit den Werten der deutschen Normstichprobe verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.

Der in der dritten Hypothese formulierte Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche/ psychische Lebensqualität) und den somatischen Beschwerden der Patienten im Behandlungsverlauf wurde mithilfe von Korrelationsanalysen untersucht. Aufgrund der Verletzung der Normalverteilungsannahme wurden neben der Korrelation nach Pearson die nichtmetrischen Rangkorrelationen nach Spearman (Rho) und nach Kendall (Tau) bestimmt. Um auszuschließen, dass mögliche Korrelationen durch die Faktoren Geschlecht, Alter, ECOG-Status oder Diagnose bedingt sind, wurden zusätzlich partielle Korrelationen mit den genannten Faktoren als Kontrollvariablen durchgeführt. Alle Korrelationskoeffizienten Pearson, Kendall-Tau-b und Spearman-Rho können einen Wert zwischen +1 und -1 annehmen, wobei das Vorzeichen die Richtung des Zusammenhangs angibt (positiver bzw. negativer Zusammenhang) und der Betrag dessen Stärke kennzeichnet (Brosius, 1998).

Bei den genannten Hypothesen handelt es sich um gerichtete Hypothesen, die einseitig zum Signifikanzniveau  $\alpha \leq 0,05$  getestet wurden.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Charakteristik des Studienkollektives**

#### **3.1.1. Studienteilnahme**

Nach Prüfung der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien und Zustimmung der Patienten zu den Studienbedingungen wurden in einem Zeitraum von 1998 bis 2014 insgesamt 313 Patienten konsekutiv in die Studie aufgenommen. Dabei lag die höchste Rekrutierungsphase in den Jahren 2006 bis 2010. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten im Rahmen ihrer stationären Behandlung in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburgs eine stationäre zytotoxische Chemotherapie.

Die Fragebögen zur soziodemographischen Datenerhebung, Lebensqualitätsmessung und zur Bestimmung der somatischen Symptome wurden an drei verschiedenen Messzeitpunkten, die sich an den jeweiligen Therapieregimen der Patienten orientieren, ausgegeben. Die Annahme der Fragebögen auf Patientenseite gestaltete sich zum ersten Messzeitpunkt mit sehr hoher Akzeptanz. Von den 313 Patienten haben 311 Patienten die erste Fragebogensammlung bearbeitet und wieder zurückgegeben. Zum MZP2 bearbeiteten 217 Patienten die Fragebögen und zum MZP3 nur noch 136 Patienten. Dies ergibt eine *Drop-out-Rate* von 177 Patienten (56,5%), die nur einen oder zwei Messzeitpunkte erreichten. Die Gründe für die abnehmende Teilnehmerzahl sind vielfältig und dem longitudinalen Studiendesign geschuldet. Der Abbruch der zytotoxischen Chemotherapie oder ein Wechsel des Therapieregimes (Stammzelltransplantation, palliative Weiterbehandlung) schlossen den Patienten aus der vorliegenden Studie aus und führten im Verlauf zum Datenverlust. Weitere Gründe für die Nichtteilnahme der Patienten sind der Wechsel der Klinik, fehlende Compliance, eine ambulante Weiterbetreuung oder der Tod des Patienten.

#### **3.1.2. Umgang mit fehlenden Daten**

Die Auswertung des SF-36 Fragebogens wurde getreu den Vorschriften des zugehörigen Manuals durchgeführt (Bullinger and Kirchberger, 1998). Dabei erfolgte die Umkodierung der Items in die Skalenrohwerte unter der Voraussetzung, dass mindestens 50% der Items einer Skala durch den Studienteilnehmer beantwortet wurden. Bei Unterschreitung dieser Prozentzahl wurde die Skala als fehlend betrachtet. Eine Itemwert-Schätzung kam in der vorliegenden Arbeit nicht zur Anwendung.

Fehlende Daten der einzelnen Messzeitpunkte durch Studienabbrecher (*Drop-out*-Patienten) im Verlauf der prospektiven *Follow-up* Studie konnten aufgrund der hohen Anzahl nicht durch Schätzungen und Ersetzungsmethoden ergänzt werden. Dies hätte zu einer Verzerrung des zu untersuchenden Parameters der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geführt und die Aussagekraft der Ergebnisse stark verfälscht und eingeschränkt. Aus diesem Grund wurden im Folgenden nur die Patienten mit drei vollständig dokumentierten Messzeitpunkten nach dem per-Protokoll-Prinzip statistisch ausgewertet.

Der statistische Vergleich mittels T-Test zwischen der *Drop-out*-Population und der zur Auswertung herangezogenen Patienten ergab hinsichtlich der körperlichen ( $p= 0,761$ ) und psychischen Gesundheit ( $p= 0,135$ ) sowie der persönlichen Beeinträchtigung durch somatische Symptome ( $p= 0,691$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied.

### **3.1.3. Deskriptive Statistik der soziodemographischen Daten**

136 Patienten haben alle drei Messzeitpunkte der Forschungsarbeit vollständig absolviert und wurden somit in die folgende Auswertung mit einbezogen. Davon waren 52,2% der Studienteilnehmer weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 49,82 Jahre  $\pm$  16,8 Jahre. Der jüngste Patient in der Studie war 17 Jahre und der älteste 82 Jahre alt. Die breite Altersverteilung lässt sich durch die verschiedenen Krankheitsentitäten der Stichprobe und deren unterschiedlichen Altersgipfel erklären. Wobei die Alterskurve eine Rechtsverschiebung (Median bei 53 Jahren) zeigt, was die steigende Krankheitsinzidenz der hämatologisch-onkologischen Malignome im höheren Lebensalter widerspiegelt.

Die Mehrzahl der befragten Studienteilnehmer war verheiratet (50%), hatte ein Kind (36,8%), war deutscher Herkunft (100%) und aktuell im Ruhe- bzw. Vorruhestand (33,1%). Der häufigste Schul- bzw. Berufsabschluss des vorliegenden Studienkollektivs war der Realschulabschluss (55,1%) bzw. die Lehre (43,4%), gefolgt vom universitären Abschluss (22,8%). Mit einem durchschnittlichen Haushalts-Netto-Einkommen von 1000-2000 € pro Monat (58,8%) war die Mehrzahl der Befragten Studienteilnehmer in den einkommensschwachen Mittelstand einzuordnen (Niehues et al., 2013).

Eine Übersicht über alle soziodemographischen Daten der Studienteilnehmer zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 3 Soziodemographische Charakteristik

		<b>N</b>	<b>% (gültige %)</b>	<b>M (s)</b>	<b>R</b>
<b>Stichprobe gesamt</b>		136	100		
<b>Geschlecht</b>	Männlich	65	47,8		
	Weiblich	71	52,2		
<b>Nationalität</b>	Deutsch	136	100		
<b>Alter in Jahren</b>				49,82 (16,8)	17 - 82
<b>Familienstand</b>	Ledig	25	18,4		
	Verheiratet	68	50,0		
	Mehr als 1x verheiratet und aktuell verheiratet	9	6,6		
	Unverheiratet, aber Partner	14	10,3		
	Getrennt	2	1,5		
	Geschieden	10	7,4		
	Verwitwet	8	5,9		
<b>Kinderanzahl</b>				1,46 (1,3)	0 - 7
<b>Schulabschluss</b>	Ohne Schulabschluss	3	2,2		
	Sonderschulabschluss	1	0,7		
	Hauptschulabschluss	26	19,1		
	Realschulabschluss	75	55,1		
	Abitur/ Fachabitur	31	22,8		
<b>Berufsabschluss</b>	Noch in der Berufsausbildung	3	2,2		
	Lehre	59	43,4		
	Meister	12	8,8		
	FHS/ Universität	31	22,8		
	Ohne Abschluss	6	4,4		
	Sonstiger Abschluss	25	18,4		
<b>Stellung im Beruf</b>	Hausfrau/ Hausmann	2	1,5		
	Arbeiter (in)	13	9,6		
	Facharbeiter (in)	24	17,6		
	Einfache(r) Angestellte(r)	9	6,6		
	Mittlere(r) Angestellte(r)	13	9,6		
	Höhere(r) Angestellte(r)	4	2,9		
	Selbständig ohne bezahlte Beschäftigten	4	2,9		
	Selbständig mit bezahlten Beschäftigten	3	2,2		
	Sonstiges	2	1,5		
	Arbeitslos	10	7,4		
	AZUBI/ Umschüler	2	1,5		
	Schüler(in), Student(in)	5	3,7		
	Rentner(in)/ Vorruhestand	45	33,1		
	<b>Durchschnittliches Haushalts-einkommen (Netto in Euro)</b>	< 500	8	5,9 (6,0)	
500 – 1000		20	14,7 (14,9)		
1000 – 2000		80	58,8 (59,7)		
2000 – 3000		16	11,8 (11,9)		
> 3000		10	7,4 (7,5)		
Fehlend		2	1,5		

**Legende:** Häufigkeit (N), Prozent (%), gültige Prozent (gültige %), Mittelwert (M), Standardabweichung (s), Spannweite (R)

### 3.1.4. Deskriptive Statistik der medizinischen Daten

Beim weitaus größten Anteil der befragten Studienteilnehmer handelte es sich um eine hämatologisch-onkologische Ersterkrankung (123 Patienten = 90,4%). Bei acht Patienten (5,9%) wurde ein Zweittumor festgestellt und fünf Patienten (3,7%) durchliefen ein Rezidiv. Aufgrund der hohen Anzahl an Erstdiagnosen war auch der Anteil an bisher noch nicht therapierten Patienten (in den letzten zwei Monaten) mit 89,7% erwartungsgemäß hoch. 2,9% der Patienten erhielten in den letzten zwei Monaten eine Chemotherapie und 7,4% wurden operiert. Der physische Funktionsstatus der Krebspatienten gemessen anhand des Performance Status nach der *Eastern Cooperative Oncology Group* (Oken et al., 1982) (siehe Tabelle 4) am MZP1 zeigte bei 61,0% der Patienten eine normale Aktivität ohne Einschränkungen des allgemeinen Wohlbefindens. 33,1% der befragten Studienteilnehmer wiesen ein ECOG-Status von eins auf, der per Definition einen Patienten mit Symptomen beschreibt, die ihn in seiner Gehfähigkeit aber kaum einschränken. Den ECOG-Status zwei wiesen 5,9% der Patienten auf. Sie sind im Stande, sich selbst zu versorgen und mehr als 50% der Tageszeit aktiv zu sein. Sie können aber keiner körperlichen Arbeit nachgehen. Patienten mit einem ECOG Funktionsstatus größer zwei wurden laut Ausschlusskriterien in diese Studie nicht eingeschlossen.

Tabelle 4 ECOG Performance Status, (Oken et al., 1982)

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self care; totally confined to bed or chair
5	Dead

Mit insgesamt 67 Patienten (49,3%) war die akute myeloische Leukämie die am häufigsten gestellte Diagnose. Diese Patientengruppe teilte sich in 56 Fälle mit de novo AML (41,2%) und 11 diagnostizierten Patienten mit sekundärer AML (8,1%) auf. Gefolgt vom aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom mit einem Anteil von 27,2%. Dies entsprach 37 Patienten der gesamten Stichprobe.

Für spätere Subgruppenanalysen wurde die Patientenstichprobe in zwei Gruppen gegliedert. Zur Gruppe der akuten Leukämien mit 84 Patienten zählten die Diagnosen: de novo AML, sekundäre AML, welche gemeinsam den größten Anteil bildeten (N= 67) sowie die B-ALL, T-ALL und c-ALL. Die zweite Gruppe bildeten die malignen Lymphome. Darin eingeschlossen waren die Diagnosen: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), indolentes NHL und

Hodgkin-Lymphom. Die gruppierte Stichprobe der malignen Lymphome erreichte eine Gesamtzahl von 45 Patienten. Zu den nicht gruppierten Entitäten zählten der primitiv neuroektodermale Tumor (PNET) (N= 4) und die Amyloidose (N= 3).

Ein Überblick über die medizinischen Charakteristika der Patienten bietet Tabelle 5.

Tabelle 5 Medizinische Charakteristika

		<b>N</b>	<b>% (gültige %)</b>
<b>Stichprobe gesamt</b>		136	100
<b>Hämato-onkologische Diagnose</b>	De novo AML	56	41,2
	Sekundäre AML	11	8,1
	B – ALL	12	8,8
	T – ALL	4	2,9
	c – ALL	1	0,7
	Indolente NHL	6	4,4
	Aggressive NHL	37	27,2
	Hodgkin – Lymphom	2	1,5
	PNET	4	2,9
Amyloidose	3	2,2	
<b>Gruppierung Subgruppenanalyse</b>	Akute Leukämien	84	61,8 (65,1)
	Maligne Lymphome	45	33,1 (34,9)
	Gesamt	129	94,9 (100,0)
	nicht gruppierte Diagnosen	7	5,1
<b>Aktueller Krankheitsstatus</b>	Ersterkrankung	123	90,4
	Zweittumor	8	5,9
	Rezidiv	5	3,7
<b>Behandlung in den letzten 2 Monaten</b>	OP	10	7,4
	Chemotherapie	4	2,9
	Keine	122	89,7
<b>Psychopharmaka/ Opiate</b>	Ja	2	1,5 (1,5)
	Keine	130	97,0 (98,5)
	Fehlend	2	1,5
<b>Psychologische/ psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit</b>	Ja	6	4,4 (4,4)
	Nein	128	94,1 (94,8)
	Nicht bekannt	1	0,7 (0,7)
	Fehlend	1	0,7
<b>WHO – ECOG Funktionsstatus</b>	0 normale Aktivität	83	61,0
	1 Symptome vorhanden	45	33,1
	2 zeitweise Bettruhe	8	5,9

**Legende:** Häufigkeit (N), Prozent (%), gültige Prozent (gültige %), Mittelwert (M), Standardabweichung (s), Spannweite (R), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

## 3.2. Lebensqualität – Auswertung des SF-36

Der SF-36 stellt das international am häufigsten eingesetzte Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar und wird auch in der vorliegenden Arbeit für die Ermittlung und Bewertung der Lebensqualität genutzt (Bellach et al., 2000). Durch die acht Dimensionen der Gesundheit und die sich daraus ergebenden Summenscores des SF-36 können alle Dimensionen des multidimensionalen Konstrukts Lebensqualität ermittelt werden. Dazu zählen die körperliche Verfassung, das psychische Befinden, die sozialen Beziehungen und die funktionelle Kompetenz im Sinne einer funktionierenden Rollenfunktion im Alltag.

### 3.2.1. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität im onkologischen Behandlungsverlauf über drei Messzeitpunkte (Hypothesenprüfung 1)

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im onkologischen Behandlungsverlauf untergliedert sich, analog dem SF-36 Fragebogen, in die Summenskalen und Subskalen der körperlichen und psychischen Lebensqualität. Zur Verlaufsbeurteilung in der ersten Hypothesenprüfung wurden zwei Kontraste verwendet. Zum einen der Vergleich von Messzeitpunkt 1 (*Baseline*) zum zweiten Messzeitpunkt (Zwischenstaging) dies entspricht dem Kontrast 1. Der zweite Kontrast ergibt sich aus dem Vergleich zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 3 (Ende der Therapie).

Mittels der univariaten Varianzanalyse und Messwiederholungen (ANOVA) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der *körperlichen Lebensqualität* im Behandlungsverlauf über die drei Messzeitpunkte ermittelt werden. Die Studienteilnehmer schätzten zu jeder Zeit der zytotoxischen Behandlung ihren körperlichen Gesundheitszustand, zu dem die Subskalen der körperlichen Funktionsfähigkeit (gehen, Treppen steigen, Selbstversorgung), der körperlichen Rollenfunktion (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten in Beruf und Alltag), des körperlichen Schmerzes und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung zählen, als gleichbleibend ein.

Hingegen wies der Summenscore der *psychischen Lebensqualität*, unter den die Subskalen Vitalität (Grad der Erschöpfung), die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion (Beeinträchtigung der Arbeit oder anderen Aktivitäten durch emotionale Probleme) und das psychische Wohlbefinden (psychische Gesundheit, Depression, Angst) fallen, im gesamten Behandlungsverlauf über drei Messzeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede auf ( $F= 22,077$ ,  $p < 0,0001$ ;  $F_{\text{Kon1}}= 33,789$ ,  $p < 0,0001$ ;  $F_{\text{Kon2}}= 27,317$ ,  $p < 0,0001$ ) (siehe Abbildung 3). Zu Beginn der zytotoxischen Chemotherapie (MZP1) schätzten die Patienten ihre psychische Gesundheit im Vergleich zu allen anderen

Messzeitpunkten am geringsten ein. Im Verlauf zeigte die psychische Lebensqualität eine statistisch signifikant ansteigende Tendenz. Insgesamt befanden sich die Mittelwerte des psychischen Lebensqualität-Scores an allen Messzeitpunkten über denen der körperlichen Lebensqualität.

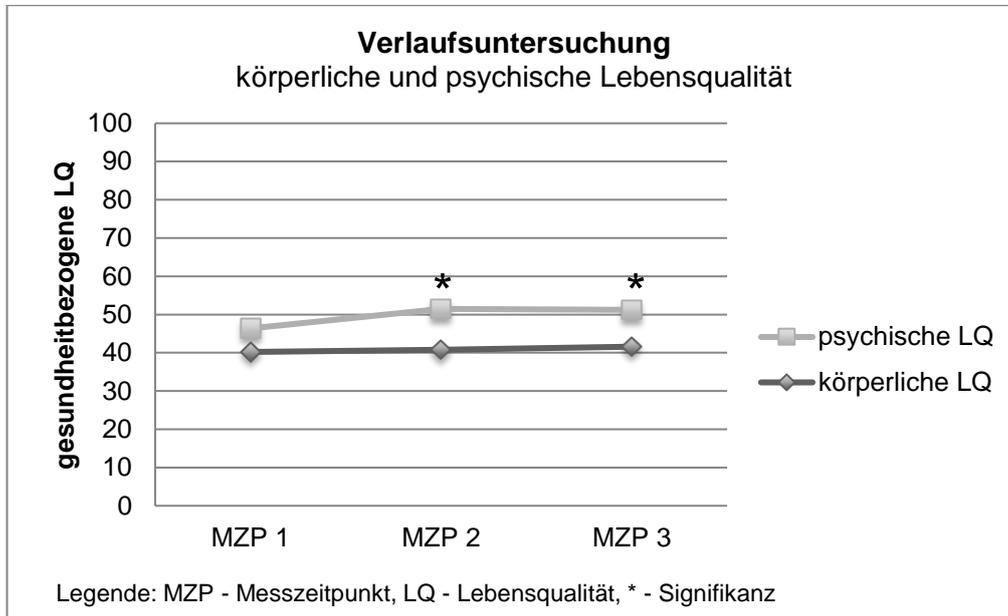


Abb. 3 Verlaufsuntersuchung körperliche und psychische Lebensqualität

Eine detaillierte Auflistung der vier Subskalenergebnisse des SF-36 Fragebogens über den Behandlungsverlauf zeigt Tabelle 6. Bis auf die Einzelskala „körperlicher Schmerz“ (beide Kontraste) und „allgemeiner Gesundheitszustand“ (MZIP1 vs. MZIP3) fanden sich, analog der Summenscoreauswertung zur körperlichen Gesundheit, keine statistisch signifikanten Unterschiede im Behandlungsverlauf.

In der Subskalenauswertung zur psychischen Gesundheit konnten, bis auf die Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“ in allen Subskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten (MZIP1 zu MZIP2 als auch MZIP1 zu MZIP3) gezeigt werden.

Tabelle 6 Subskalenauswertung über den Behandlungsverlauf

SF-36		Messzeitpunkte (M ± s)			$p$
Summen-/ Subskalen					(Bonferroni Korrektur)
Körperliche Gesundheit	<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	MZP1 (n= 136)	60,40 ± 27,971	MZP1 zu MZP2	0,156
		MZP2 (n= 136)	65,02 ± 26,175	MZP1 zu MZP3	0,081
		MZP3 (n= 136)	66,21 ± 27,220		
	<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	MZP1 (n= 135)	35,93 ± 43,048	MZP1 zu MZP2	1,000
		MZP2 (n= 135)	37,22 ± 40,040	MZP1 zu MZP3	0,250
		MZP3 (n= 135)	43,519 ± 42,427		
	<b>Schmerzen</b>	MZP1 (n= 136)	70,85 ± 27,107	MZP1 zu MZP2	<b>0,001</b>
		MZP2 (n= 136)	80,51 ± 24,849	MZP1 zu MZP3	<b>0,019</b>
		MZP3 (n= 136)	78,27 ± 24,754		
	<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>	MZP1 (n= 134)	52,65 ± 17,919	MZP1 zu MZP2	0,379
		MZP2 (n= 134)	54,90 ± 18,343	MZP1 zu MZP3	<b>0,022</b>
		MZP3 (n= 134)	57,19 ± 17,424		
Psychische Gesundheit	<b>Vitalität</b>	MZP1 (n= 136)	49,30 ± 22,494	MZP1 zu MZP2	<b>0,001</b>
		MZP2 (n= 136)	56,74 ± 19,449	MZP1 zu MZP3	<b>0,004</b>
		MZP3 (n= 136)	56,29 ± 20,211		
	<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	MZP1 (n= 136)	73,90 ± 25,975	MZP1 zu MZP2	0,078
		MZP2 (n= 136)	79,32 ± 23,342	MZP1 zu MZP3	<b>0,014</b>
		MZP3 (n= 136)	81,16 ± 23,224		
	<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	MZP1 (n= 135)	62,72 ± 44,246	MZP1 zu MZP2	<b>0,008</b>
		MZP2 (n= 135)	74,57 ± 39,316	MZP1 zu MZP3	<b>0,006</b>
		MZP3 (n= 135)	75,43 ± 39,368		
	<b>Psychische Funktionsfähigkeit</b>	MZP1 (n= 136)	63,41 ± 19,526	MZP1 zu MZP2	<b>&lt;0,0001</b>
		MZP2 (n= 136)	74,32 ± 17,272	MZP1 zu MZP3	<b>&lt;0,0001</b>
		MZP3 (n= 136)	73,56 ± 17,263		

### 3.2.1.1. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht

Um den Einfluss des Geschlechtes des Patienten auf die Lebensqualität zu messen, wurde eine univariate, einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Die *körperliche Lebensqualität* von Männern und Frauen unter chemotherapeutischer Behandlung ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Frauen schätzen ihre körperliche Lebensqualität im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmer statistisch signifikant schlechter ein ( $F_{Kon2} = 5,660$ ,  $p = 0,019$ ).

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der *psychischen Lebensqualität* zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden ( $F_{Kon1} = 0,815$ ,  $p = 0,368$ ;  $F_{Kon2} = 0,433$ ,  $p = 0,512$ ).

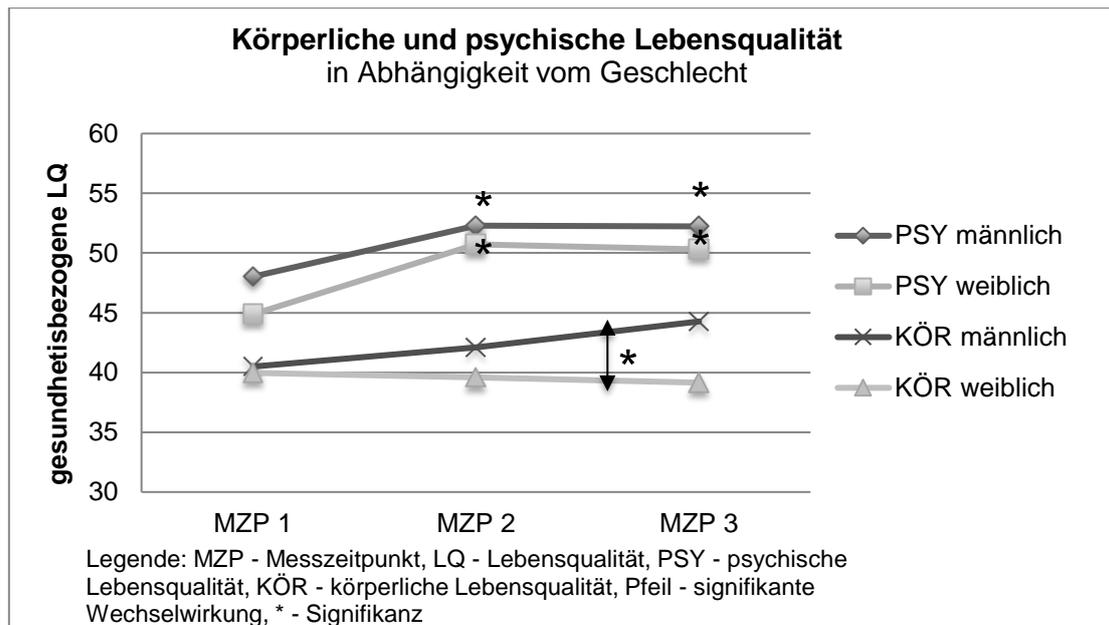


Abb. 4 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht

### 3.2.1.2. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter

Die Auswertung der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter der Patienten erfolgte nach deren Gruppierung in zwei Altersklassen <40 Jahre (N= 42) und ≥40 Jahre (N= 92). In der körperlichen als auch psychischen Lebensqualitätsdimension stellten sich statistisch signifikante Unterschiede der beiden Altersklassen im Behandlungsverlauf dar.

Bei der Bewertung der *körperlichen Lebensqualität* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Behandlungsverlauf zwischen Messzeitpunkt eins zu drei ( $F_{\text{Kon}2} = 6,990$ ,  $p = 0,009$ ). Wie in der Abbildung 5 verdeutlicht, bedeutete das für die Patienten <40 Jahren eine statistisch signifikante Verbesserung und für die Patienten ≥40 Jahre eine statistisch signifikante Verschlechterung der körperlichen Lebensqualität. Somit gab es nicht nur im Verlauf, sondern auch zwischen den Altersgruppen der Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied in der körperlichen Lebensqualität ( $F_{\text{Kon}2} = 11,959$ ,  $p = 0,001$ ).

Bei der Bewertung der *psychischen Lebensqualität* ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersklassen ( $F_{\text{Kon}2} = 4,021$ ,  $p = 0,047$ ). Wie bei der Bewertung der körperlichen Lebensqualität beobachtet, schätzten die Patienten der Altersgruppe unter 40 Jahre ihre psychische Lebensqualität zwischen den Messzeitpunkten eins und drei als verbessert ein, während Patienten über 40 Jahre eine Verschlechterung angaben.

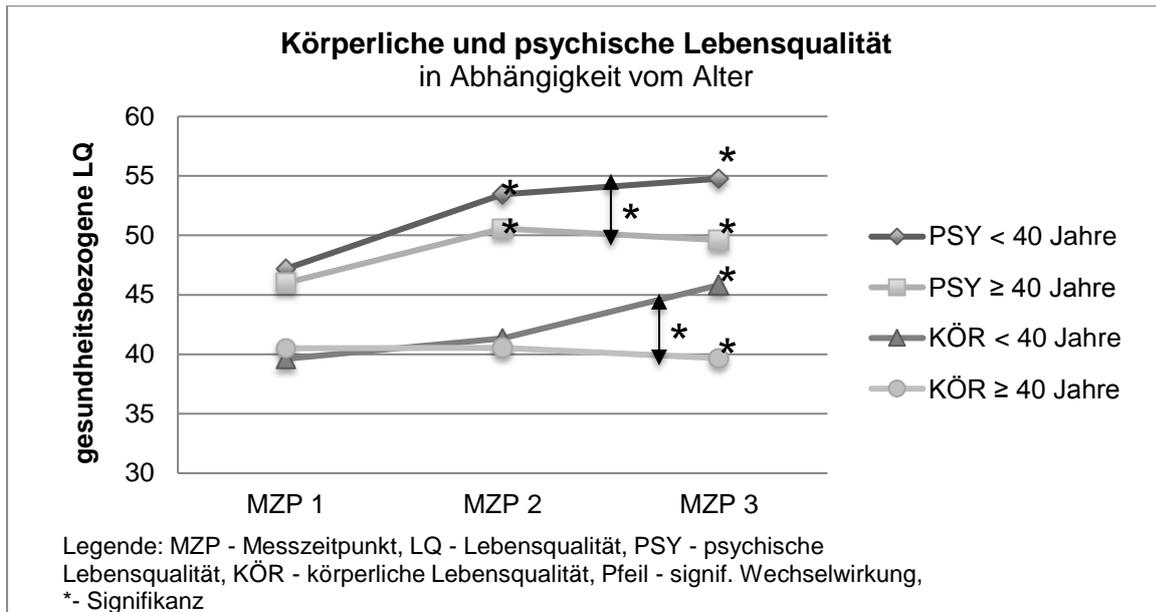


Abb. 5 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter

### 3.2.1.3. Lebensqualität in Abhängigkeit vom ECOG-Status

Der von der *Eastern Cooperative Oncology Group* erstellte physische Funktionsstatus von Krebspatienten, kurz ECOG, wurde mittels univariater einfaktorieller Varianzanalyse mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit gesetzt.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des ECOG-Status auf die *körperliche Lebensqualität* im Vergleich der ECOG-Status Gruppen untereinander ( $F_{Kon1} = 12,460$ ;  $p = 0,001$ ;  $F_{Kon2} = 6,011$ ;  $p = 0,016$ ). Patienten mit einem ECOG Status 0 fielen nach Beginn der zytotoxischen Chemotherapie bis zum Zwischenstaging im Hinblick auf ihre körperliche Gesundheit ab, während die Patienten mit schlechterem Performance Status einen Anstieg im gleichen Messzeitraum verzeichneten. Anschließend stieg die körperliche Lebensqualität in der Gruppe ECOG 0 an, unterdessen wurde ein gleichbleibendes Niveau von Patienten mit ECOG Status 1/ 2 dokumentiert. Zusammenfassend haben Patienten mit einem Performance Status 0 eine statistisch signifikant bessere körperliche Lebensqualität, als Patienten mit einem ECOG 1/ 2 mit oben genannter Dynamik im Behandlungsverlauf.

Hinsichtlich der *psychischen Lebensqualität* erfolgte der Nachweis einer statistisch signifikanten Wechselwirkung im zweiten Kontrast zwischen den ECOG Gruppen. Während der Verlauf der psychischen Lebensqualität bei Patienten mit einem sehr guten Performance Status annähernd gleich blieb, stieg er bei Patienten mit einem ECOG 1/ 2 statistisch signifikant an ( $F_{Kon2} = 8,063$ ;  $p = 0,005$ ). Der Kurvenverlauf ist in Abb. 6 angefügt.

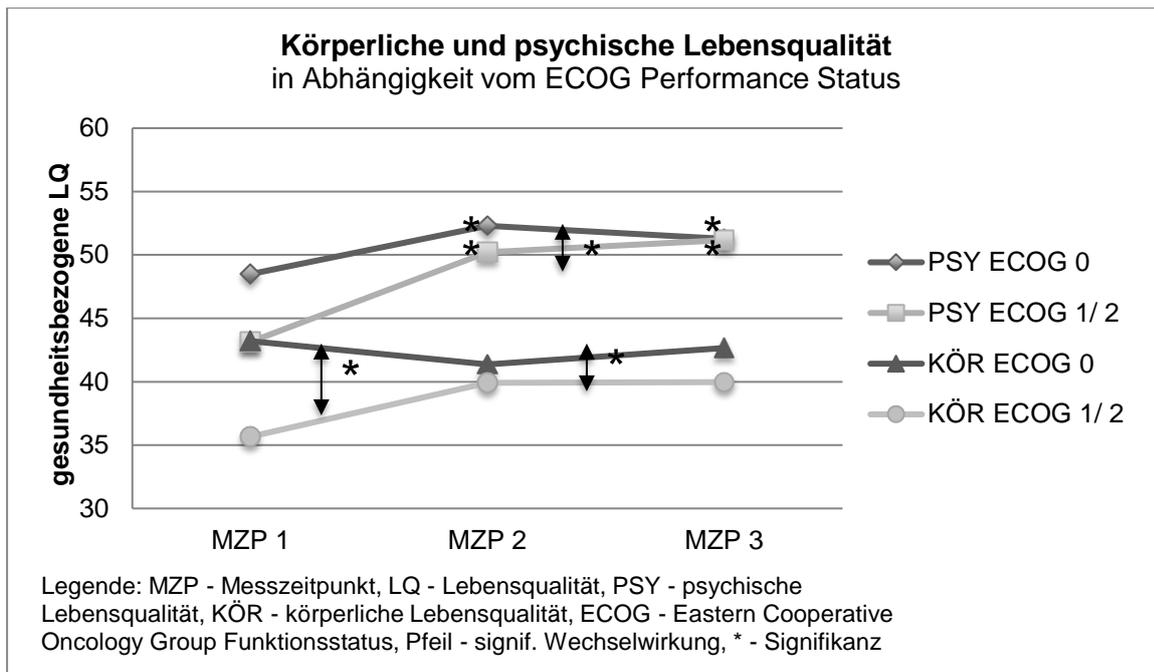


Abb. 6 Lebensqualität in Abhängigkeit vom ECOG Status

#### **3.2.1.4. Lebensqualität in Abhängigkeit von der Entität**

Die Einteilung des Gesamt-Studienkollektivs erfolgte in zwei Gruppen: die der akuten Leukämien (N= 84) und in die der malignen Lymphome (N= 45).

Im Hinblick auf die *körperliche Lebensqualität* ließ sich zwischen den Entitätengruppen maligne Lymphome und akute Leukämien ein statistisch signifikanter Unterschied im Kontrast eins zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt ( $F_{\text{Kon1}} = 4,501$ ,  $p = 0,036$ ) darstellen (siehe Abbildung 7).

Die *psychische Domäne* zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Entitätengruppen ( $F_{\text{Kon1}} = 3,470$ ,  $p = 0,065$ ;  $F_{\text{Kon2}} = 0,002$ ,  $p = 0,966$ ).

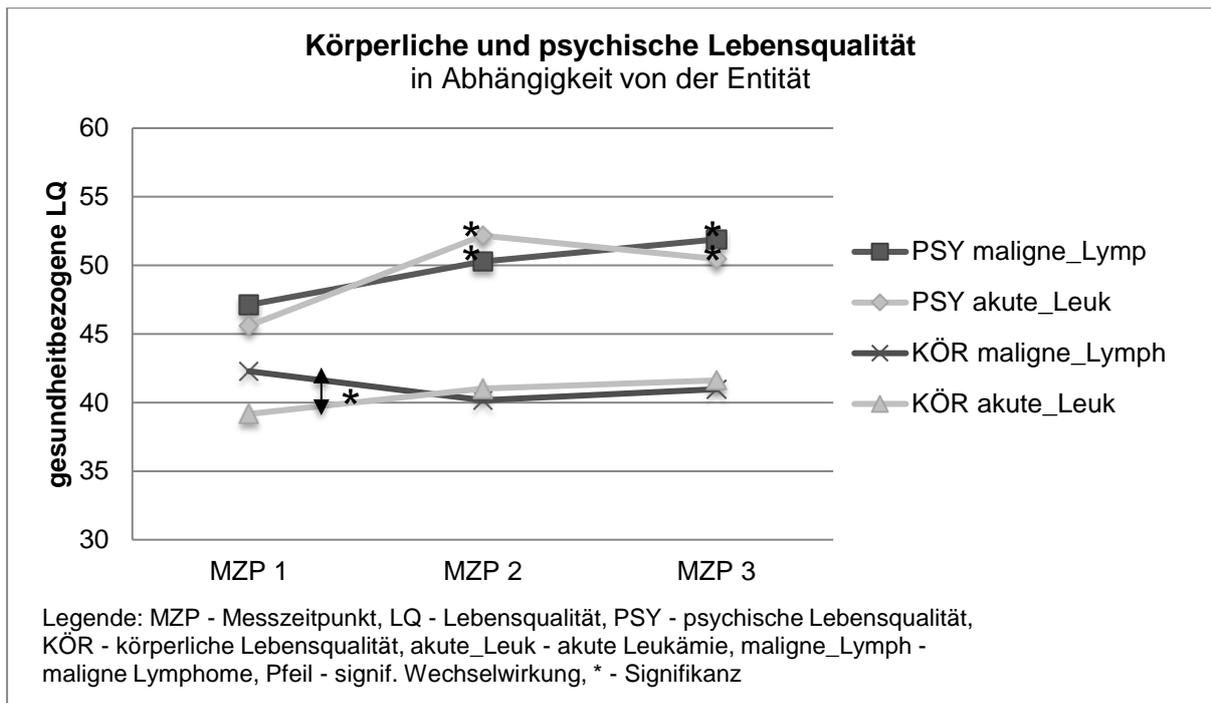


Abb. 7 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Entität

### 3.2.2. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität im onkologischen Behandlungsverlauf im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (Hypothesenprüfung 2)

Im Folgenden wurde mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung die Lebensqualität des Patientenkollektives mit der Normalbevölkerung verglichen. Hierfür wurde die im Manual des SF-36 enthaltene repräsentative Normstichprobe aus 2914 Probanden im Alter von 18 bis 80 Jahren genutzt. Jedem Patienten aus der vorliegenden Studie wurde anhand des Alters und Geschlechts ein Proband der Normstichprobe zugeordnet. Diese Paarung blieb über alle folgenden Analysen und Subgruppenanalysen erhalten.

Wie in der Hypothese 1 erfolgte die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung getrennt zwischen den Dimensionen der körperlichen und psychischen Gesundheit (Summenskalen) und in Abhängigkeit der Subgruppierungen nach Geschlecht, Alter, Performance Status und Entität.

Im Vergleich zur Normstichprobe schätzten Patienten mit hämatologischen Malignomen unter zytotoxischer Chemotherapie ihre *körperliche Gesundheit* während der gesamten Therapiephase als statistisch signifikant schlechter ein (MZP1\_NB:  $F= 80,248$ ,  $p < 0,0001$ ; MZP2\_NB:  $F= 72,539$ ,  $p < 0,0001$ ; MZP3\_NB:  $F= 66,987$ ,  $p < 0,0001$ ). Dies wird in der Abbildung 8 deutlich.

Hingegen ist die *psychische Gesundheit* nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (MZP1) statistisch signifikant schlechter als in der Normstichprobe (MZP1\_NB:  $F= 27,595$ ,  $p < 0,0001$ ). An MZP2 und 3 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur Normalbevölkerung darstellen (MZP2\_NB:  $F= 0,071$ ,  $p= 0,790$ ; MZP3\_NB:  $F= 0,309$ ;  $p= 0,579$ ).

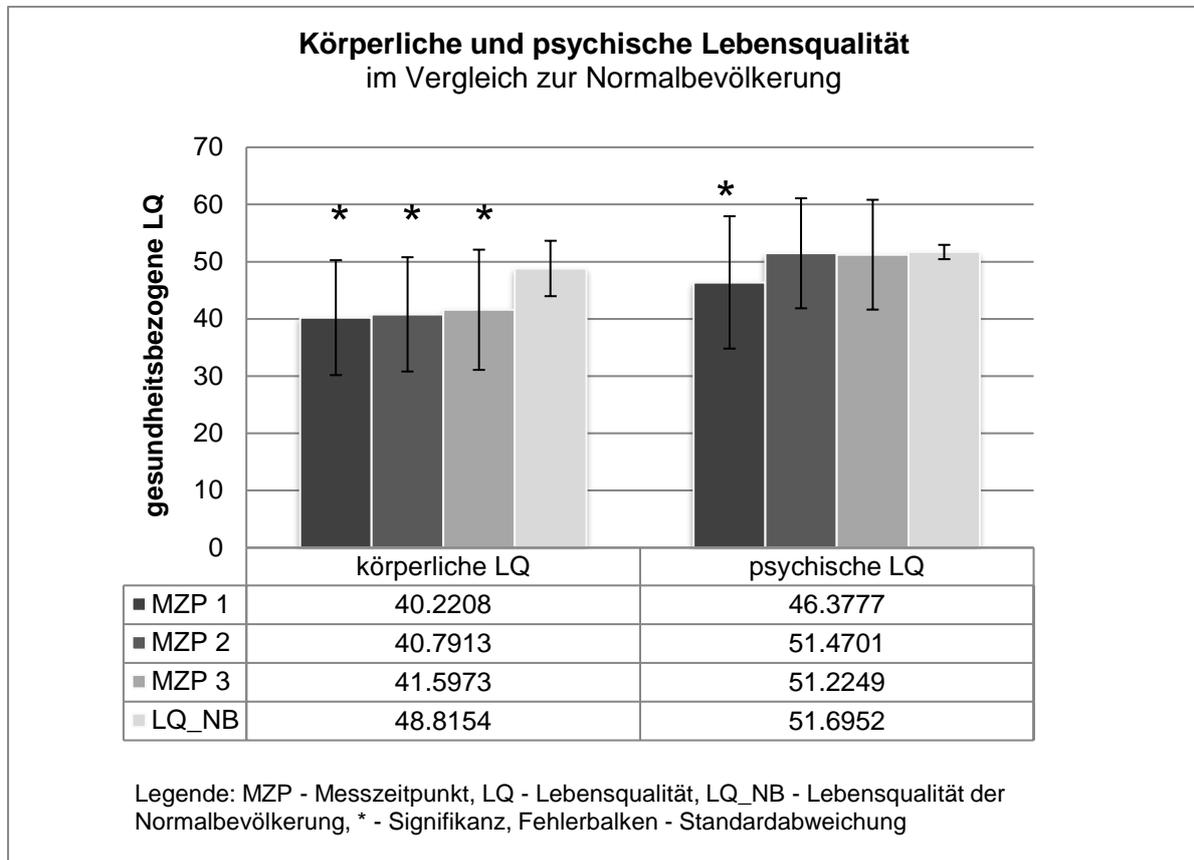


Abb. 8 Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung

In der Subskalenprüfung des SF-36 Fragebogens gegenüber der Normalbevölkerung zeigten sich folgende, in der Tabelle 7 zusammengefasste, Ergebnisse. In allen Subskalen zeigte sich an allen Messzeitpunkten eine statistisch signifikante Verschlechterung im Vergleich zur Normalpopulation. Ausnahmen bildeten die Einzelskalen „Schmerz“ und „psychische Funktionsfähigkeit“, in denen nur der Vergleich von MZP1 mit der Normalbevölkerung zu einem statistisch signifikanten Unterschied führte.

Tabelle 7 Subskalenauswertung im Vergleich zur Normalbevölkerung

SF-36		Messzeitpunkte (M ± s)		Messzeitpunkte im Vergleich zur Normalbevölkerung	<i>p</i>
Summen-/ Subskalen					
Körperliche Gesundheit	Körperliche Funktionsfähigkeit	MZP1 (n= 136)	60,40 ± 27,97	MZP1 : NB	<0,0001
		MZP2 (n= 136)	65,02 ± 26,17	MZP2 : NB	<0,0001
		MZP3 (n= 136)	66,21 ± 27,22	MZP3 : NB	<0,0001
	Körperliche Rollenfunktion	MZP1 (n= 135)	35,92 ± 43,04	MZP1 : NB	<0,0001
		MZP2 (n= 135)	37,22 ± 40,04	MZP2 : NB	<0,0001
		MZP3 (n= 135)	43,52 ± 42,43	MZP3 : NB	<0,0001
	Schmerzen	MZP1 (n= 136)	70,85 ± 27,11	MZP1 : NB	0,013
		MZP2 (n= 136)	80,51 ± 24,85	MZP2 : NB	0,134
		MZP3 (n= 136)	78,27 ± 24,75	MZP3 : NB	0,576
	Allgemeiner Gesundheitszustand	MZP1 (n= 134)	52,65 ± 17,92	MZP1 : NB	<0,0001
		MZP2 (n= 134)	54,90 ± 18,34	MZP2 : NB	<0,0001
		MZP3 (n= 134)	57,19 ± 17,42	MZP3 : NB	<0,0001
Psychische Gesundheit	Vitalität	MZP1 (n= 136)	49,30 ± 22,49	MZP1 : NB	<0,0001
		MZP2 (n= 136)	56,74 ± 19,45	MZP2 : NB	0,001
		MZP3 (n= 136)	56,29 ± 20,21	MZP3 : NB	<0,0001
	Soziale Funktionsfähigkeit	MZP1 (n= 136)	73,90 ± 26,00	MZP1 : NB	<0,0001
		MZP2 (n= 136)	79,32 ± 23,34	MZP2 : NB	<0,0001
		MZP3 (n= 136)	81,16 ± 23,22	MZP3 : NB	<0,0001
	Emotionale Rollenfunktion	MZP1 (n= 135)	62,72 ± 44,25	MZP1 : NB	<0,0001
		MZP2 (n= 135)	74,57 ± 39,32	MZP2 : NB	<0,0001
		MZP3 (n= 135)	75,43 ± 39,37	MZP3 : NB	<0,0001
	Psychische Funktionsfähigkeit	MZP1 (n= 136)	63,41 ± 19,53	MZP1 : NB	<0,0001
		MZP2 (n= 136)	74,32 ± 17,27	MZP1 : NB	0,822
		MZP3 (n= 136)	73,56 ± 17,26	MZP1 : NB	0,768

### 3.2.2.1. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es bestand keine signifikante Wechselwirkung der *körperlichen* sowie der *psychischen Lebensqualität* zwischen den Geschlechtern. Das bedeutet, dass sowohl Frauen als auch Männer im Vergleich zur Normstichprobe eine verminderte Lebensqualität dokumentierten.

### 3.2.2.2. Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter

Das Alter, ob <40 oder ≥40 Jahre, bildete einen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf die *körperliche Lebensqualität* zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (MZP1\_NB: F= 22,936, *p* <0,0001) und unter der Therapie (MZP2\_NB: F= 15,112, *p* <0,0001), jedoch nicht an MZP3 zum Therapieende. Wobei Patienten der Altersgruppe <40 Jahre ihre körperliche Lebensqualität am MZP1 schlechter einschätzten, als die Altersgruppe ≥40 Jahre. Am MZP2 und 3 kehrte sich das Verhältnis um.

Das Alter zeigte statistisch signifikanten Einfluss auf die *psychische Gesundheit* an den Messzeitpunkten zwei (während der Therapie) und drei (Abschluss der Therapie)

(MZP2\_NB:  $F=4,287$ ,  $p= 0,040$ ; MZP3\_NB:  $F=11,765$ ,  $p= 0,001$ ). Die jüngere Altersgruppe dokumentierte eine signifikant bessere psychische Lebensqualität.

### **3.2.2.3. Lebensqualität in Abhängigkeit vom ECOG-Status**

Das ECOG Stadium (ECOG 0 vs. ECOG 1/ 2) bildete einen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf die *körperliche Lebensqualität* am MZP1 (Diagnosestellung) (MZP1\_NB:  $F= 11,381$ ,  $p= 0,001$ ). Patienten mit einem ECOG Status 0 haben eine statistisch signifikant bessere körperliche Lebensqualität als Patienten mit ECOG Status 1/ 2. Im Behandlungsverlauf sowie zur Beendigung der Therapie hatte der Performance Status im Vergleich zur Normalbevölkerung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die körperliche Lebensqualität.

Im Vergleich zur Normstichprobe bildete der Performance Status am ersten Messzeitpunkt einen statistisch signifikanten Einflussfaktor auf die *psychische Lebensqualität* (MZP1\_NB:  $F= 6,962$ ,  $p=0,009$ ). Patienten in der ECOG Gruppe 0 zeigten eine bessere psychische Lebensqualität, als Patienten mit höherer Einschränkung im Performance Stadium. Dieser Einfluss konnte an den Messzeitpunkten zwei und drei nicht mehr nachgewiesen werden.

### **3.2.2.4. Lebensqualität in Abhängigkeit von der Entität**

Die Diagnosegruppe (akute Leukämie vs. maligne Lymphome) hatte keinen Einfluss auf die körperliche wie auch psychische Lebensqualität der Patienten. Beide Patientengruppen verhielten sich identisch zur Normalbevölkerung.

### 3.3. Somatische Symptome im Behandlungsverlauf – Auswertung des PHQ-D (Hypothesenprüfung 3)

Mithilfe des PHQ-D Fragebogens wurden an drei Messzeitpunkten während der Chemotherapie die somatischen Symptome der Patienten in Form einer Selbstbeurteilung dokumentiert. Unter Verwendung des PHQ-15 schätzten die Patienten mittels einer dreistufigen Bewertungsskala die Beeinträchtigung ihrer Gesundheit aufgrund von verschiedenen somatischen Beschwerden ein. Die Auswertung erfolgte mittels des Summenscores über alle somatischen Symptome (somSym) der drei Messzeitpunkte. Ihre Mittelwerte sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

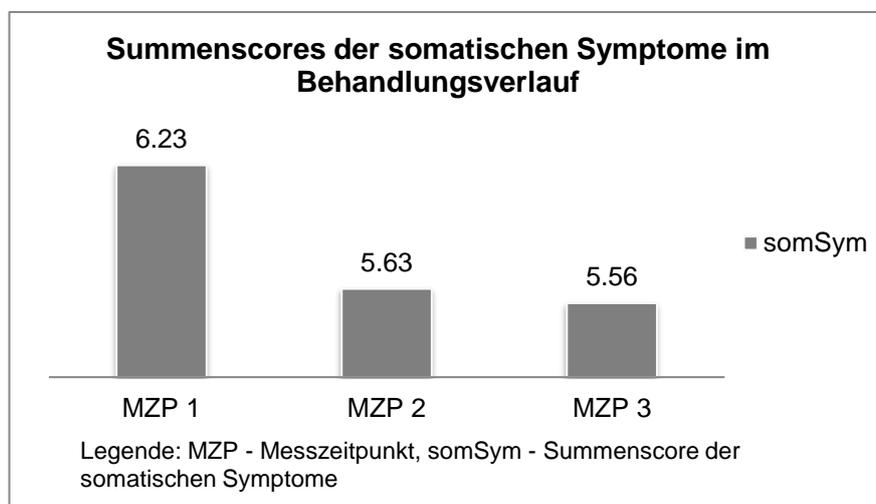


Abb. 9 Somatische Symptome (Auswertung PHQ-D)

Zu Beginn der zytotoxischen Chemotherapie schätzen die Patienten die Beeinträchtigung durch somatische Symptome am stärksten ein. Im Behandlungsverlauf nahm die Beeinträchtigung ab und blieb während der Therapie und zum Abschluss der Therapie annähernd konstant.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson wie auch nach Kendall-Tau-b und Spearman-Rho zeigten sich statistisch signifikant mittlere (Korrelationskoeffizient  $>0,2$  bis  $<0,5$ ) und hohe (Korrelationskoeffizient  $>0,5$  bis  $<0,7$ ) negative Zusammenhänge zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche/ psychische Lebensqualität) zum Behandlungsbeginn und den Summen der somatischen Symptome im Behandlungsverlauf an allen Messzeitpunkten.

Wie in der Darstellung 9 verdeutlicht, bestand die höchste Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome aus Patientensicht zu Beginn der Therapie. Demzufolge zeigte sich in der Korrelationsanalyse auch zu diesem Zeitpunkt der höchste negative Zusammenhang

zwischen der Lebensqualität, speziell der *körperlichen Domäne*, und den somatischen Symptomen an MZP1 mit einem Pearson Korrelationskoeffizient von - 0,599 ( $p < 0,0001$ ), Kendall-Tau-b - 0,452 ( $p < 0,0001$ ) und Spearman-Rho von - 0,604 ( $p < 0,0001$ ). Eine geringe Lebensqualität zu Behandlungsbeginn (siehe Hypothese 1 und 2) geht demzufolge mit einer hohen Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome einher. An den darauffolgenden Messzeitpunkten (MZP2, MZP3) zeigten sich weniger starke, jedoch ebenfalls statistisch signifikante negative Korrelationen (MZP2: Pearson: - 0,374;  $p < 0,0001$ ; MZP3: Pearson: -0,253;  $p < 0,0001$ ). Die Varianzaufklärung ( $R^2$ ) dieser Korrelation liegt bei 35,88%. Sie gibt den Anteil der Varianz der abhängigen Variable (körperlichen Lebensqualität zu Behandlungsbeginn) an, der durch die unabhängige Variable (Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome zum Behandlungsabschluss) erklärt werden kann.

Auch die Zusammenhangsanalyse der *psychischen Domäne* mit den somatischen Symptomen ergab signifikante ( $p = 0,001$ ) negative Zusammenhänge vor allem zum MZP3 (Pearson: - 0,289; Kendall-Tau-b: - 0,195; Spearman-Rho: - 0,296). Insgesamt sind die Korrelationskoeffizienten jedoch kleiner und damit der Zusammenhang in der Stärke geringer im Vergleich zur Korrelationsauswertung der körperlichen Lebensqualität.

Auch in den Partialkorrelationen, zur Prüfung eines Zusammenhangs der *körperlichen Lebensqualität* unter Berücksichtigung der Diagnose (MZP1: Pearson: - 0,608;  $p < 0,0001$ ), des Geschlechts (MZP1: Pearson: - 0,602;  $p < 0,0001$ ), des Alters (MZP1: Pearson: - 0,599;  $p < 0,0001$ ) und des ECOG-Status (MZP1: Pearson: - 0,599;  $p < 0,0001$ ) bestand die stärkste statistisch signifikante Korrelation zum ersten Messzeitpunkt zwischen der körperlichen Lebensqualität und der Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome.

In den Berechnungen der Partialkorrelationen zur Prüfung des Zusammenhangs der *psychischen Lebensqualität* unter Berücksichtigung der Diagnose (MZP3: Pearson: - 0,290;  $p = 0,001$ ), des Geschlechts (MZP3: Pearson: - 0,270;  $p = 0,002$ ), des Alters (MZP3: Pearson: - 0,286;  $p = 0,001$ ) und des ECOG-Status (MZP3: Pearson: - 0,289;  $p = 0,001$ ) bestand die stärkste statistisch signifikante Korrelation am dritten Messzeitpunkt zwischen den somatischen Symptomen und der psychischen Gesundheit zur Baseline-Messung.

### **3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse**

#### **Hypothese 1**

In der Betrachtung der körperlichen und psychischen Gesundheit des Patientenkollektives im onkologischen Behandlungsverlauf konnte die Hypothese einer signifikant verminderten Lebensqualität der Patienten im Vergleich zur Baseline-Messung (MZP1) nicht verifiziert werden (siehe Tabelle 6).

Im Gegenteil, die Studienteilnehmer schätzten ihre *psychische Lebensqualität* während der zytotoxischen Chemotherapie als signifikant besser im Vergleich zur Baseline-Messung (MZP1) ein. Dieses Ergebnis wurde durch die Subskalenauswertung des SF-36 Fragebogens verifiziert. Des Weiteren zeigten das Alter und der ECOG-Performance Status der Patienten einen signifikanten Einfluss auf die psychische Lebensqualität im Kontrast 2. Junge oder fitte Patienten (<40 Jahre, ECOG 0) hatten im Vergleich zu älteren oder körperlich eingeschränkten Studienteilnehmern (≥40 Jahre, ECOG 1/ 2) eine bessere psychische Lebensqualität. Das Geschlecht und die Entität nahmen in dieser Studie keinen Einfluss auf die psychische Gesundheit.

Die *körperliche Lebensqualität* zeigte sich im onkologischen Behandlungsverlauf zu allen Messzeitpunkten unverändert. Lediglich die Subskalen „Schmerz“ und „Allgemeiner Gesundheitszustand“ markierten eine statistisch signifikante Verbesserung. Alle zu prüfenden Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, ECOG-Status und Entität beeinflussten die körperliche Lebensqualität signifikant. Frauen hatten zum Abschluss der stationären Chemotherapie eine signifikant schlechtere körperliche Lebensqualität als männliche Studienteilnehmer. Wiederrum zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersklassen und dem ECOG-Status der Patienten. Jüngere Patienten hatten zum Ende der Therapie eine bessere körperliche Lebensqualität als ältere Studienteilnehmer und während der gesamten Therapiezeit hatte ein Patient ohne körperliche Einschränkungen (ECOG 0) eine bessere körperliche Gesundheit als Studienteilnehmer mit einem Performance Status von eins oder zwei. In der ersten Therapiehälfte hatte die Entität einen signifikanten Einfluss auf die körperliche Lebensqualität. Patienten mit malignen Lymphomen schätzten ihre körperliche Lebensqualität signifikant besser ein als das Patientenkollektiv mit akuten Leukämien. Zum Therapieende ging dieser Einfluss verloren.

#### **Hypothese 2**

Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität für den onkologischen Behandlungsverlauf signifikant vermindert. Diese Hypothese konnte durch die vorliegende Forschungsarbeit verifiziert werden (siehe Tabelle 6). Es zeigte sich,

dass die Domäne der *körperlichen Lebensqualität*, inklusive aller untersuchten Subskalen des SF-36 Fragebogens, an allen Messzeitpunkten signifikant schlechter war als die der Normstichprobe. Der Summenscore der *psychischen Lebensqualität* war lediglich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant vermindert. Zu den weiteren Messzeitpunkten wurden keine signifikanten Unterschiede zur Normstichprobe ermittelt. Hingegen zeigte die Auswertung in den Subskalen an allen Messzeitpunkten eine statistisch signifikante Verschlechterung.

Signifikante Einflussgrößen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung stellten der ECOG-Status und das Alter der Patienten dar. Die körperliche und psychische Lebensqualität wurde in der untersuchten Patientensubgruppe mit einem ECOG Status 0 oder einem Alter <40 Jahren positiv beeinflusst. Das Geschlecht und die Entität zeigten auf die körperliche und psychische Lebensqualität keinen Einfluss.

### **Hypothese 3**

Es konnte verifiziert werden, dass ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Behandlungsbeginn (MZP1) und der Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome im Behandlungsverlauf besteht. Das heißt, dass eine verminderte Lebensqualität zum stationären Behandlungsbeginn mit einer erhöhten Beeinträchtigung aufgrund somatischer Symptome im Behandlungsverlauf einhergeht.

Dabei zeigte die Domäne der *körperlichen Lebensqualität* zur Baseline-Messung einen signifikant hohen negativen Zusammenhang zu den somatischen Symptomen im Behandlungsverlauf, insbesondere am ersten Messzeitpunkt, sowie signifikant mittlere negative Zusammenhänge an den Messzeitpunkten zwei und drei.

Im Gegensatz dazu zeigte die *psychische Lebensqualität* zum Behandlungsbeginn ausschließlich mittlere signifikante negative Zusammenhänge zu den somatischen Symptomen im Behandlungsverlauf.

Tabelle 8 Ergebnisse der körperlichen und psychischen Lebensqualität der Hypothesen im Überblick

	Ergebnisse Hypothese 1		Ergebnisse Hypothese 2			Ergebnisse Hypothese 3		
	Patienten im Behandlungsverlauf		Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung im Behandlungsverlauf			Korrelation der LQ zu Behandlungsbeginn und den somatischen Symptomen im Behandlungsverlauf		
Messzeitpunkte (MZP)	MZP1 zu MZP2 (Kontrast 1)	MZP1 zu MZP3 (Kontrast 2)	MZP1	MZP2	MZP3	LQ MZP1 vs. somSym1	LQ MZP1 vs. somSym2	LQ MZP1 vs. somSym3
<b>Körperliche LQ</b>	<b>Keine Unterschiede</b>	<b>Keine Unterschiede</b>	<b>Signifikant vermindert</b>	<b>Signifikant vermindert</b>	<b>Signifikant vermindert</b>	<b>Hohe negative K.</b>	<b>Mittlere negative K.</b>	<b>Mittlere negative K.</b>
▪ Geschlecht	-	Signifikanter Einflussfaktor	Kein Einflussfaktor			Hohe negative K.	Mittlere negative K.	Mittlerer negative K.
▪ Alter	-	Signifikanter Einflussfaktor	Signifikanter Einflussfaktor	Signifikanter Einflussfaktor	-	Hohe negative K.	Mittlere negative K.	Mittlerer negative K.
▪ ECOG	Signifikanter Einflussfaktor	Signifikanter Einflussfaktor	Signifikanter Einflussfaktor	-	-	Hohe negative K.	Mittlerer negative K.	Mittlerer negative K.
▪ Entität	Signifikanter Einflussfaktor	-	Kein Einflussfaktor			Hohe negative K.	Mittlerer negative K.	Mittlerer negative K.
<b>Psychische LQ</b>	<b>Signifikant verbessert</b>	<b>Signifikant verbessert</b>	<b>Signifikant vermindert</b>	<b>Kein Unterschied</b>	<b>Kein Unterschied</b>	<b>Mittlere negative K.</b>	<b>Mittlere negative K.</b>	<b>Mittlere negative K.</b>
▪ Geschlecht	Kein Einflussfaktor		Kein Einflussfaktor			Mittlere negative K.	Mittlerer negative K.	Mittlerer negative K.
▪ Alter	-	Signifikanter Einflussfaktor	-	Signifikanter Einflussfaktor	Signifikanter Einflussfaktor	Mittlere negative K.	Mittlerer negative K.	Mittlerer negative K.
▪ ECOG	-	Signifikanter Einflussfaktor	Signifikanter Einflussfaktor	-	-	Mittlere negative K.	Mittlerer negative K.	Mittlerer negative K.
▪ Entität	Kein Einflussfaktor		Kein Einflussfaktor			Mittlere negative K.	Mittlerer negative K.	Mittlerer negative K.

Legende: MZP1 - Baseline, MZP2 - onkologisches Zwischenstaging nach Behandlungsprotokoll, MZP3 - Ende der Therapie, LQ – Lebensqualität, somSym1 /2 /3 – somatischen Symptome an MZP1, MZP2, MZP3, hohe/ mittlere negative K. – hohe/ mittlere negative Korrelation

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Methodik

Die Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Studie erfolgte im Arbeitsbereich Psychoonkologie der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg unter Direktion eines GCP-zertifizierten Studienleiters und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Nach positiver Prüfung der vorliegenden Forschungsarbeit durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. und Registrierung im Deutschen Register Klinischer Studien (Main ID: DRKS00003453) wurden 313 Patienten in einem Zeitraum von 1998 - 2014 in die Studie aufgenommen.

Das prospektive *Studiendesign* über drei Messzeitpunkte erklärt die lange Rekrutierungsphase und die damit zusammenhängenden Vor- und Nachteile einer longitudinalen Datenerhebung. Diese sollen im Folgenden kritisch diskutiert werden. Einmalige Momentaufnahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dominieren in den Studien der klinischen Lebensqualitätsforschung. Gründe dafür sind die leichtere Durchführbarkeit im klinischen Alltag und die damit verbundene sichere Datengewinnung im Vergleich zu einer Mehrfachbefragung eines Patientenkollektivs über einen längeren Zeitraum. Hier entstehen Probleme in der Nachverfolgung der Patienten durch Therapie- oder Wohnortwechsel, mangelnde *Compliance*, Verschlechterung des Gesundheitszustandes, Tod des Patienten mit der Folge des Ausscheidens aus der Studie. Auch in der vorliegenden Forschungsarbeit nahm die Fallzahl der Patienten im Verlauf über die drei Messzeitpunkte kritisch ab. Von 313 an MZP1 rekrutierten Patienten erreichten nur 136 Patienten den dritten Messzeitpunkt. Dies ergibt eine *Drop-out* Zahl von insgesamt 177 Patienten (56,5%). Die Ergänzung der fehlenden Datensätze durch statistische Ersatzverfahren oder Schätzungen hätte zu starken Verzerrungen des Messparameters „Lebensqualität“ geführt und später zu einer Verfälschung und Einschränkung der Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse (Mayer, 2011). Daher wurde in Abstimmung mit der Biometrie und medizinischen Informatik des Universitätsklinikums Magdeburg der Methodenwechsel von der *Intention-to-treat* Analyse zur per-Protokoll-Analyse entschieden. Ein entscheidender Nachteil der per-Protokoll-Analyse ist das Aussetzen des Zufallsprinzips und die damit einhergehende Selektion des Patientenkollektivs. Dies hat eine Verzerrung (*bias*) der Ergebnisse zur Folge, denn im Vergleich zur *Intention-to-treat* Analyse werden nur die Patienten ausgewertet, die das Studienprotokoll vollständig durchlaufen haben und

komplette Datensätze liefern. Patienten die aufgrund einer gesundheitlichen Verschlechterung vorzeitig aus der Studie ausscheiden, fließen zum Beispiel nicht in die Analyse ein. Die ausgewerteten Studienteilnehmer entsprechen damit nicht mehr dem Ausgangs-Patientenkollektiv und die Ergebnisse könnten zugunsten der zu untersuchenden Messgröße verzerrt werden. Zum Ausschluss eines Selektions-*Bias* wurden in der vorliegenden Studie die *Drop-out* Gruppe und das ausgewertete Patientenkollektiv mithilfe des T-Testes verglichen. In beiden Populationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf die Summenscores des SF-36 Fragebogens (Hypothese 1 und 2) und der Summe der somatischen Symptome des PHQ-D Fragebogens (Hypothese 3), sodass in der vorliegenden Studie von einem repräsentativen Patientenkollektiv ausgegangen werden kann.

Weiterhin stellen Longitudinalstudien hohe Anforderungen an das medizinische Personal im Hinblick auf ihre fachliche Schulung sowie ihre Verfügbarkeit. Um eine kontinuierliche und qualitativ gute Datenerhebung zu gewährleisten, sollte dem Patienten ein Ansprechpartner für den gesamten Studienzeitraum zur Verfügung stehen. In der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg werden alle stationär aufgenommenen Patienten unter Leitung eines erfahrenden Psychoonkologen einer psychoonkologischen Standarddiagnostik zugeführt und über die gesamte Therapiephase betreut. Im Rahmen dessen erfolgte der Erstkontakt und der Einschluss von Patienten in die vorliegende Studie. So konnte eine standardisierte Datenerhebung durch einen qualifizierten Ansprechpartner über den gesamten Rekrutierungszeitraum garantiert werden. Im Gegensatz zu Querschnittsstudien kann in einem longitudinalen Studiendesign der zeitliche Verlauf einer Untersuchungsgröße abgebildet werden. Die Lebensqualität wurde in der vorliegenden Arbeit an drei Messzeitpunkten erfasst und erlaubt die Darstellung einer Entwicklung im zeitlichen Verlauf sowie den Vergleich zwischen verschiedenen Messzeitpunkten.

Das nach der per-Protokoll-Analyse ausgewertete *Patientenkollektiv* von 136 Patienten erreicht eine repräsentative Stichprobenzahl. In die Studie wurden alle Patienten mit einem hämatologischen Malignom aufgenommen, die eine stationäre zytotoxische Chemotherapie in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg erhielten. So ergab sich eine heterogene Gruppe aus Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (siehe *Ergebnisse 3.1.4*) und Behandlungsschemata. Auch in der vergleichenden Studie von Forjaz et al. wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 206 Patienten mit verschiedenen hämatologischen Malignomen ohne Subgruppierung ermittelt (Forjaz, 2001). Ähnlich gemischte Patientenkohorten mit verschiedensten hämatologischen Malignomen weisen die Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Persson et al. (Persson et al., 2001), Montgomery et al. (Montgomery, 2002) und Pearce et al. (Pearce et al., 2011) auf.

Somit sind auch gemischte Kohorten geeignet, suffiziente Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu treffen.

Andere Forschungsarbeiten wie die von Schumacher et al. (Schumacher et al., 1998), Alibhai et al. (Alibhai et al., 2007) und Mohamedali et al. (Mohamedali et al., 2012) beziehen sich auf eine hämatologische Entität. Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen und eine mögliche Abhängigkeit der Lebensqualitätsdaten von der Entität darzustellen, erfolgte in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die Gruppierung der Patienten in zwei Entitätengruppen. Es wurden die akuten Leukämien und die malignen Lymphome unterschieden.

Die prospektive *Datenerhebung* zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit einem generischen und damit diagnoseübergreifenden Messinstrument. Hierfür wurde in der vorliegenden Studie der *Short-Form 36 Fragebogen* (SF-36) verwendet. Dieser ermöglicht die Erhebung und den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unabhängig von ihrer malignen Erkrankung. Auch der Vergleich der Lebensqualitätsdaten mit denen der deutschen Normalbevölkerung ist aufgrund einer im Manual enthaltenden umfassenden Normstichprobe möglich (Deutschnoff et al., 2005). Der SF-36 ist international anerkannt und der am häufigsten genutzte generische Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Bellach et al., 2000). Er ist psychometrisch robust und für die Anwendung im klinischen Setting geeignet (Aaronson, 1991; Pidala et al., 2010). Der SF-36 findet aufgrund seiner hohen Validität und Reliabilität (Bullinger and Kirchberger, 1998) häufig Anwendung in hämatologisch-onkologischen Studien, wie zum Beispiel in der Arbeit von Forjaz et al. zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Malignomen (Forjaz, 2001). Pidala et al. empfiehlt die Anwendung des generischen Fragebogens SF-36 speziell bei onkologischen Patienten und gibt eine zusätzliche Empfehlung für Patienten mit hämatologischen Malignomen die stammzelltransplantiert wurden (Pidala et al., 2010).

Der Nachteil aller generischen Messinstrumente und so auch des SF-36 ist der Mangel an Spezifität. Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der Gesundheit, gegliedert in körperliche und psychische Gesundheit ohne spezifische *Items*, welche sich auf charakteristische Symptome einer malignen Erkrankung beziehen. Es ist daher kritisch zu diskutieren, ob der SF-36 die Lebensqualität eines Patienten mit einer hämatologisch onkologischen Erkrankung angemessen erfragt und abbildet.

Krankheitsspezifische Fragebögen hingegen beinhalten *Items*, die spezielle Symptome von einer bestimmten Diagnosegruppe erfragen. Ein häufig verwendeter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei onkologischen Patienten ist der von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* herausgegebene *Quality of Life Questionnaire Core 30 Items Scale*, kurz EORTC QLQ-C30

(Aaronson et al., 1993). Er fand unter anderem Anwendung in den Studien von Schumacher et al. (Schumacher et al., 1998) und Mohamedali et al. (Mohamedali et al., 2012) zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit akuten Leukämien. Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet *Items* die typische Symptome eines onkologischen Patienten wie zum Beispiel Appetitsverlust, Übelkeit und Erbrechen erfragen. Dies ermöglicht eine exaktere Abbildung von Beschwerden, welche die Lebensqualität möglicherweise beeinflussen, mindert aber die Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Diagnosegruppen.

Die Methode der Wahl zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit der höchsten Sensitivität liegt in einer Kombination aus beiden, den generischen und krankheitsspezifischen Fragebögen (Cella and Tulsky, 1993). Grundsätzlich besteht das Problem, dass die individuelle Perspektive des Patienten auf die eigene Lebensqualität, aufgrund von vorgefertigten Fragen und Antworten nicht angemessen erfasst werden kann. So können Patienten einzelne ihnen wichtig erscheinende Bereiche nicht einbringen, da sie von den *Items* nicht erfragt werden. Eine hohe Sensitivität von Lebensqualitätsdaten ist zum Beispiel in Kombination mit einem Interviewverfahren oder durch die zusätzliche Erfassung von tumorspezifischen Symptomen und Nebenwirkungen der Therapie gegeben (Weis and Brähler, 2013). Hier besteht die Möglichkeit individuelle Beschwerden, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, anzusprechen. Dann entfällt jedoch die Möglichkeit eines interpersonellen Vergleiches der Lebensqualitätsdaten (Bullinger, 2014).

Zur Erhöhung der Sensitivität der vorliegenden Studie wurden mehrere Verfahren der Lebensqualitätsermittlung kombiniert. Zum einen wurde ein standardisiertes Erstgespräch mit dem Patienten im Rahmen der Psychoonkologischen Basisdokumentation durchgeführt. Hier hatte jeder Patient die Möglichkeit individuelle Probleme mit dem Psychoonkologen zu diskutieren. Den Rahmen der vorliegenden Arbeit bildete jedoch die Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den SF-36 Fragebogen.

Zum anderen wurden somatische Symptome der Patienten im Behandlungsverlauf über drei Messzeitpunkte mithilfe des PHQ-D Fragebogens erhoben. Der *Patient Health Questionnaire* (PHQ-D) ist ein validierter Fragebogen zur Diagnostik von psychischen Störungen. Er lässt sich aufgrund eines Modulsystems flexibel an inhaltliche Fragestellungen anpassen und nach Einzel-*Items* oder in thematisch zusammengefassten Untergruppen auswerten (Löwe et al., 2002). In der vorliegenden Studie wurde die Drei-Seiten-Kurzfassung des PHQ-D mit Schwerpunkt auf dem Modul der körperlichen Beschwerden von Patienten in den letzten vier Wochen verwandt. Dieser Summenscore steht für die somatischen Symptome des vorliegenden Patientenkollektives während der zytotoxischen Chemotherapie. Wie auch beim SF-36 handelt es sich bei dem PHQ-D um einen allgemeingültigen Fragebogen der keine speziellen Beschwerden eines hämato-onkologischen Patienten erfragt.

## 4.2. Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Die soziodemographische Auswertung des vorliegenden Patientenkollektivs soll im Folgenden mit den Daten des Statistischen Bundesamtes von 2015 verglichen und diskutiert werden (Statistisches Bundesamt, 2015). Betrachtet man die Geschlechterverteilung im ausgewerteten Studienkollektiv (N= 136 Patienten), so entspricht es mit nur einem Prozentpunkt Abweichung, dem des deutschen und sachsen-anhaltinischen Durchschnitts. In der Auswertung zum Familienstand der Patienten zeigt sich eine höhere prozentuale Anzahl an Verheirateten und eine um die Hälfte verminderte Anzahl an ledigen Personen. Der Anteil an Geschiedenen und Verwitweten sowie die durchschnittliche Kinderanzahl entspricht dem des Bundesdeutschen Durchschnitts. In Bezug auf die Schulbildung zeigen sich im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung deutliche Abweichungen. Das Studienkollektiv weist doppelt so viele Realschulabschlüsse und fast halb so viele Hauptschulabschlüsse auf. Die Anzahl an Abiturienten ist annähernd vergleichbar. Auch in der Verteilung der Berufsabschlüsse zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung zum Bundesdeutschen Durchschnitt bis auf einen geringeren Anteil von Lehr- und einen leicht erhöhten Anteil von Universitätsabschlüssen. Laut Statistischem Bundesamt verfügen deutsche Haushalte im Durchschnitt über 3133 Euro. Das vorliegende Studienkollektiv gibt mit 58,8% ein durchschnittliches Haushaltseinkommen von 1000-2000 Euro (Netto) an und liegt damit unter dem Durchschnitt der deutschen Normalbevölkerung. Damit entspricht die untersuchte Patientenkohorte weitestgehend dem Profil der deutschen Normalbevölkerung.

Der Einfluss von sozioökonomischen Faktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Ventegodt et al. untersuchte insgesamt 7148 Dänen auf mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität. Dabei zeigte sich, dass subjektive Faktoren wie eine gute Beziehung zu sich selbst und der eigenen Gesundheit, Freunden und Familie den stärksten Einfluss auf die Lebensqualität nehmen. Jedoch objektive Faktoren wie Einkommen, Status, Geschlecht und Alter keine Einwirkung auf die Lebensqualität haben (Ventegodt et al., 2008). Han et al. zeigte in einer Studie mit 169.328 Krebspatienten und Überlebenden einer malignen Erkrankung unter Nutzung des EQ-5D (*EuroQOL five dimensions*) zur Erhebung der Lebensqualität, dass diese vom Beziehungsstatus abhängt. Verheiratete Paare haben eine signifikant höhere Lebensqualität als *Singles* (Han et al., 2014). In der vorliegenden Studie ist der Anteil an verheirateten Studienteilnehmern höher als in der deutschen Normalbevölkerung und hat möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Ergebnisse. Auch der Arbeitsstatus hat nach Noh et al. einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Studienteilnehmer in einem Arbeitsverhältnis haben eine bessere Lebensqualität als Arbeitslose (Noh et al., 2015). Beim

vorliegenden Studienkollektiv entspricht die Arbeitslosenquote mit 7,4% der Studienteilnehmer annähernd der in der deutschen Normalbevölkerung. Eine Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist von diesem Faktor nicht zu erwarten.

Die soziodemographischen Einflussgrößen Alter und Geschlecht des vorliegenden Patientenkollektivs werden in der Hypothese 1 und 2 in Abhängigkeit von der körperlichen und psychischen Lebensqualität im Folgenden diskutiert.

#### **4.2.2. Diskussion Hypothese 1**

In der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer unter Chemotherapie ergaben sich zwei wesentliche Ergebnisse. Zum einen konnte gezeigt werden, dass die körperliche Lebensqualität im gesamten Behandlungsverlauf unverändert blieb aber von mehreren Einflussfaktoren abhängig ist. Im Gegensatz dazu konnte eine signifikante Verbesserung der psychischen Lebensqualität im Therapieverlauf dargestellt werden.

##### ***4.2.2.1. Körperliche Lebensqualität im Behandlungsverlauf und deren Einflussgrößen***

Gemäß der ersten Hypothese wurde eine Abnahme der körperlichen Lebensqualität im Verlauf der zytotoxischen Chemotherapie vermutet. Nach Auswertung der Lebensqualitätsdaten über drei Messzeitpunkte konnte die Arbeitshypothese widerlegt werden. Es zeigte sich eine unveränderte körperliche Lebensqualität von Patienten mit hämatologischen Malignomen über alle Messzeiträume.

Dieses Ergebnis ist überraschend, da die Therapierregime zur Behandlung der akuten Leukämien als auch die der malignen Lymphome mit einer hohen Toxizität verbunden sind. Im vorliegenden Patientenkollektiv befinden sich zum größten Teil Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (50%) und einem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (28%). Beide Entitäten wurden mit intensiven Kombinationschemotherapien behandelt. Alibhai et al. untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den funktionellen Status bei 65 AML-Patienten unter intensiver Chemotherapie. Wie in der vorliegenden Untersuchung konnte der Autor zeigen, dass der funktionelle Status, ermittelt über den Barthel-Index, im Behandlungsverlauf stabil blieb.

Mögliche Erklärungsansätze sind die Anwendung effektiver Supportivmaßnahmen zur Behandlung der therapieassoziierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schmerzen und Mukositis. Des Weiteren hilft ein speziell geschultes und für die Onkologie qualifiziertes Pflegepersonal die körperliche Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Patienten

werden bei ihren täglichen Aktivitäten und der Selbstversorgung durch das Pflegepersonal unterstützt. Direkten Einfluss auf die körperliche Funktionsfähigkeit (gehen, Treppen steigen usw.) nimmt die Physiotherapie. Eine frühzeitige begleitende physiotherapeutische Betreuung wirkt sich positiv auf die körperliche Lebensqualität aus.

Weiterhin können das Studienkonzept, die Methodik sowie die angewandten Lebensqualitätsfragebögen ursächlich für unterschiedliche Studienergebnisse sein. Wie im Methodenteil erklärt, erfasst der SF-36 Fragebogen die körperliche Funktionsfähigkeit (gehen, Treppen steigen, Selbstversorgung), die körperliche Rollenfunktion (tägliche Aktivitäten in Beruf und Alltag), körperliche Schmerzen und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Tumortherapie-spezifische Nebenwirkungen, wie Mukositis, Übelkeit und Erbrechen werden nicht erfasst, sodass die ermittelten Lebensqualitätsdaten spezifische Aspekte zu Gunsten einer Vergleichbarkeit zur Normalbevölkerung bewusst ausklammern. Neben dem angewandten Fragebogen ist auch der Zeitpunkt der Lebensqualitätserhebung im Behandlungsverlauf ein möglicher Einflussfaktor. Der Ausgangshypothese dieser Arbeit folgend, zeigte die Studie von Sekeres et al. zwei Wochen nach Beginn der intensiven Chemotherapie eine signifikante Verminderung der körperlichen Lebensqualität von AML-Patienten (Sekeres et al., 2004). Der Autor nutzte das gleiche Messinstrument wie in der vorliegenden Arbeit, sodass die unterschiedlichen Ergebnisse am ehesten im Studiendesign begründet sein könnten. Sekeres et al. wählte den zweiten Messzeitpunkt im laborchemischen Nadir der Patienten nach erfolgter Induktionstherapie. Dies stellt aufgrund der hohen Patientenvulnerabilität durch Leukopenie mit geschwächter Immunabwehr und damit einhergehender Infektanfälligkeit, sowie Anämie und Thrombozytopenie eine kritische Phase im Therapieablauf dar. Möglicherweise erklärt dies die verminderte körperliche Lebensqualität im Vergleich zur vorliegenden Studie bei der der zweite Messzeitpunkt zu Beginn der Konsolidierungstherapie und somit zwischen einem Therapieintervall lag. Auch in der Studie von Sekeres et al. konnte nach sechs Wochen, also nach Durchschreiten des laborchemischen Nadirs, eine vollständige Wiederherstellung der Lebensqualitäts-Scores beobachtet werden.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, mittels Subgruppenanalysen mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität zu ermitteln. Es wurden das Alter, Geschlecht, die Entität und der ECOG Index auf ihre Abhängigkeit geprüft.

Ältere Patienten haben aufgrund von vorbestehenden Komorbiditäten und fehlenden Organreserven ein erhöhtes Risiko für Chemotherapie bedingte Toxizitäten und damit einhergehend einer Verschlechterung ihrer Lebensqualität (Kim and Hurria, 2013; Sawhney et al., 2005). Auch in der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass ein *Patientenalter* von über 40 Jahren mit einer schlechteren körperlichen Lebensqualität, im Vergleich zu den

jüngeren Studienteilnehmern von unter 40 Jahren assoziiert ist. Diese Aussage steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Quinten et al.. Er untersuchte in einer kontrollierten, randomisierten Studie die Lebensqualität von 6024 Krebspatienten und konnte belegen, dass mit zunehmenden Alter die körperliche Lebensqualität signifikant vermindert ist (Quinten et al., 2015). Van der Poel et al. untersuchte 307 Überlebende DLBCL Patienten diverser Altersklassen (18–59/60–75/76–85 Jahren) auf die Abhängigkeit der Lebensqualität und des physischen Status vom Alter unter Einsatz des EORTC QLQ-C30 Fragebogens. Auch er kam zu dem Ergebnis, dass Patienten in der Altersgruppe von 18 bis 59 Jahren eine bessere Lebensqualität sowie physische Funktion haben, als Patienten in der Altersklasse von 76 bis 85 Jahren (van der Poel et al., 2014). Bei der zuletzt zitierten Quelle handelt es sich jedoch um ein postinterventionelles Studienergebnis. In der vorliegenden Arbeit steht das Alter als Einflussgröße der körperlichen Lebensqualität während einer zytotoxischen Chemotherapie im Fokus der Untersuchung. Mohamedali et al. untersuchten die Abhängigkeit der Lebensqualität vom Alter während der Chemotherapie bei Patienten mit einer AML. Der Autor kam zu dem Ergebnis, dass ältere Patienten einen besseren körperlichen Funktionsstatus aufwiesen als die jüngeren Patienten mit AML (Mohamedali et al., 2012). Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde in der Untersuchung von Mohamedali et al. der körperliche Funktionsstatus mittels Handkraftmesser, Stuhl-Aufsteh-Test und durch den Zwei-Minuten-Geh-Test gemessen. Diese Testergebnisse sind daher kaum vergleichbar mit der körperlichen Lebensqualität, die in der vorliegenden Arbeit über den SF-36 Fragebogen erhoben wurde. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ältere Patienten während einer zytotoxischen Chemotherapie häufiger eine schlechtere körperliche Lebensqualität aufwiesen als jüngere Patienten. Auch postinterventionell wurde diese Abhängigkeit bestätigt und kann an dieser Stelle zu einem relevanten Faktor für die Einleitung einer Rezidivtherapie werden. Der Alterungsprozess ist charakterisiert durch den Abbau der physiologischen und funktionellen Reserven und hat damit direkten Einfluss auf die körperliche Funktion und die körperliche Lebensqualität. Für die optimale Therapiewahl sollte also das Toxizitätsprofil der geplanten Chemotherapie mit dem Alter des Patienten und seinen individuellen Ressourcen abgewogen und in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden.

Neben der Betrachtung der älteren Krebspatienten rückt auch die Gruppe der unter 40-Jährigen Patienten mit malignen Erkrankungen in den Fokus der aktuellen Forschung. Im Rahmen von speziellen Studiengruppen entwickelte sich der Begriff „AYA“ für „*adolescents and young adults*“. Nach der Definition des National *Comprehensive Cancer Network*® (NCCN) wird unter diesem Begriff eine Gruppe von Patienten in einem Alter von 15 bis 39 Jahren subsumiert, die sich entsprechend ihrer Altersgruppe in besonderen psychosozialen Situationen befinden (Coccia et al., 2012). Allen ist gemeinsam, dass neben

der Auseinandersetzung mit der Krebsdiagnose auch andere altersbedingte Fragen wie zum Beispiel die Lösung vom Elternhaus, Unabhängigkeit, Ausbildung, Arbeitsplatz, Karriere und Gründung einer Familie im Fokus der jungen Erwachsenen stehen (Hilgendorf et al., 2016). Aufgrund der speziellen psychosozialen Situation kann es bei diesem Patientenkollektiv zu Problemen wie einer mangelnden *Compliance* und Therapieadhärenz kommen. Non-Adhärenz kann wiederum zu einer geringeren Therapieeffektivität, einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, einem frühen Rezidiv und schlussendlich zu einem schlechteren Überleben führen (Butow et al., 2010). Um diese Altersklasse in der vorliegenden Arbeit näher zu betrachten, wurde die Gruppierung des Studienkollektives in <40 und ≥40 jährige Patienten vorgenommen. Im Umkehrschluss zu den bisher diskutierten Ergebnissen konnte belegt werden, dass die körperliche Lebensqualität der jüngeren Patienten signifikant besser ist, als die der älteren Studienteilnehmer.

Neben dem Alter stellte sich das *Geschlecht* als weiterer Einflussfaktor auf die körperliche Lebensqualität heraus. In vorliegender Untersuchung schätzten die weiblichen Teilnehmer die eigene Lebensqualität schlechter ein als die männlichen Studienteilnehmer. Dies wurde im Kontrast 2 (MZP1 zum MZP3) statistisch signifikant dokumentiert. Ein ähnliches Resultat erzielte die Studie von Loge et al.. Dieser nutzte, wie auch in der vorliegenden Studie, den SF-36 Fragebogen für die Untersuchung von Patienten mit Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit vom Geschlecht. Es konnte gezeigt werden, dass weibliche Studienteilnehmer eine schlechtere Lebensqualität in den Domänen der körperliche Funktionsfähigkeit und der Einschränkungen im Rollenverhalten, als die männlichen Studienteilnehmer aufwiesen (Loge et al., 1999). Auch in der Studie von Jordhoy et al. zeigten männliche Krebspatienten in den Bereichen physische Funktion, Fatigue und Nausea/Emesis eine bessere Lebensqualität (Jordhøy et al., 2001; Parker, 2003).

Während das Geschlecht und das Alter wesentliche Einflussgrößen im Kontrast 2 der vorliegenden Longitudinaluntersuchung (MZP1 zum MZP3) darstellen, nimmt der *ECOG-Performance Status* während des gesamten Behandlungsverlaufes signifikant Einfluss auf die körperliche Lebensqualität. Im Vergleich beider ECOG Gruppen 0 versus 1/ 2 ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen. Fitte Patienten mit ECOG Index 0 haben insgesamt eine signifikant bessere körperliche Lebensqualität als das weniger fitte Patientenkollektiv mit ECOG 1/ 2. In der Studie von Wan et al. wurde der Einfluss von klinischen Faktoren wie dem *Performance Status* und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 466 Krebspatienten untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass ein eingeschränkter Funktionsstatus des Patienten negativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert (Wan, 1997). In einer weiteren Studie von Movsas et al. wurde der Einfluss von prätherapeutischen Faktoren auf die Lebensqualität

von 1428 Patienten untersucht. Auch in dieser Studienkohorte konnte gezeigt werden, dass ein guter Funktionsstatus (ermittelt über den Karnofsky Index) mit einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ermittelt über den FACT-Fragebogen) zusammenhängt (Movsas et al., 2006).

Ein weiterer statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist die *Tumorentität*. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden in zwei Entitätengruppen unterteilt: die der akuten Leukämien (N= 84) und die der malignen Lymphome (N= 44). Beide Gruppen sind auf Grund der subsummierten Diagnosen in sich heterogen. In der Entitätengruppe der malignen Lymphome wurden indolente als auch aggressive Lymphome eingeschlossen. Die Berechtigung zu diesem Vorgehen liefert das Studienergebnis von Blaes et al.. Der Autor verglich die Lebensqualität von Patienten mit aggressiven versus indolenten Non-Hodgkin Lymphomen mithilfe des SF-36 Fragebogens. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der beiden Patientengruppen (Blaes et al., 2011), sodass in der vorliegenden Studie eine Zusammenfassung von aggressiven und indolenten Lymphomen zu einer Entitätengruppe zulässig ist. Im nachfolgenden Vergleich zeigte das Patientenkollektiv mit der Diagnose eines malignen Lymphoms eine bessere körperliche Lebensqualität als Studienteilnehmer mit einer akuten Leukämie im Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum Zwischenstaging. Eine mögliche Erklärung könnte das initiale klinische Bild der jeweiligen Erkrankung geben und die unterschiedlichen chemotherapeutischen Regime die zur Anwendung kommen. Patienten mit einer akuten Leukämie zeigen typischerweise Symptome, die aus der hämatopoetischen Knochenmarksinsuffizienz aufgrund der zunehmenden blastären Infiltration des Knochenmarks und der leukämischen Ausschwemmung ins periphere Blut resultieren. Es handelt sich bei der Diagnose einer akuten Leukämie um einen onkologischen Notfall mit dringender Behandlungsindikation. Eine Therapieverzögerung bedeutet vor allem für jüngere Patienten eine Verschlechterung der Prognose und des Therapieergebnisses (Sekeris et al., 2009). Während die Patienten mit akuter Leukämie einem intensiven chemotherapeutischen Regime aus mehreren Induktionsbehandlungen und anschließender Konsolidierungstherapie unterzogen wurden, erhielten die Lymphompatienten meist eine Rituximab basierte Immun-Chemotherapie. Im Allgemeinen verursacht das Therapieprotokoll zur Behandlung der akuten Leukämie mehr therapiebedingte Toxizität als die Immun-Chemotherapie der malignen Lymphome. Dies könnte eine weitere Erklärung für die entitätenabhängigen Unterschiede der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bieten.

Die Literaturrecherche zeigte diesbezüglich unterschiedliche und teilweise gegensätzliche Ergebnisse. Parker et al. wie auch Wan et al. konnten keinen Einfluss von Diagnosestellung,

Rezidivstatus, Behandlung und Stadium der Erkrankung auf die Lebensqualität nachweisen (Parker, 2003; Wan, 1997). Hingegen bestand in der Studie von Jordhoy et al. eine eindeutige Abhängigkeit zwischen der Diagnose, dem physischen Funktionsstatus im Sinne von krankheitsspezifischen Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Patienten mit gastrointestinalen Tumoren zeigten eine bessere physische Funktion als Patienten mit Mammakarzinom und anderen gynäkologischen Tumoren. Symptome wie Diarrhoe und Dyspnoe waren eindeutig mit den Diagnosen gastrointestinaler Tumor bzw. Bronchialkarzinom verbunden. Die Einschränkung des physischen Funktionsstatus durch diagnoseassoziierte Symptome verminderte wiederum die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Jordhøy et al., 2001).

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur körperlichen Lebensqualität konnten die in dieser Studie ermittelten Einflussgrößen hohes Alter, weibliches Geschlecht, eingeschränkter ECOG-Funktionsstatus und die Diagnose akute Leukämie mit einer verminderten körperlichen Lebensqualität korreliert werden.

#### ***4.2.2.2. Psychische Lebensqualität im Behandlungsverlauf und deren Einflussfaktoren***

Die in der Arbeitsdiagnose postulierte Abnahme der psychischen Lebensqualität im Behandlungsverlauf konnte in der Datenauswertung nicht verifiziert werden. Im Gegenteil es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der psychischen Lebensqualität über alle Messzeiträume.

Die Diagnose Krebs verursacht bei den betroffenen Patienten und deren Angehörigen eine erhebliche psychosoziale Belastung. Die subjektive Krankheitswahrnehmung ist geprägt von einem ungewissen Krankheitsverlauf, häufigen Krankenhausaufenthalten und dem möglichen Verlust von Körperfunktionen sowie einer anhaltenden potenziellen Lebensbedrohung. Diese initiale Patientenwahrnehmung spiegelt sich in den Ergebnissen der vorliegenden Studie wieder. Die psychische Lebensqualität, ermittelt mit dem SF-36 Fragebogen, ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (MZP1) im Vergleich zum weiteren Behandlungsverlauf am niedrigsten. Auch Redaelli et al. kam zu diesem Ergebnis. Die Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie zeigte im untersuchten Patientenkollektiv eine verminderte Lebensqualität im Vergleich zu Patienten in der Remissionsphase oder nach chemotherapeutischer Behandlung. Die erste Phase nach Diagnosestellung ist aufgrund von Hospitalisierung mit Trennung von Familie und Freunden und anschließender Einleitung einer Chemotherapie besonders belastend für den Patienten (Redaelli et al., 2004). Im vorliegenden Patientenkollektiv handelt es sich bei 98% der Studienteilnehmer um die Erstdiagnose einer malignen Erkrankung. Nach dem ersten Diagnoseschock beginnt die

Krankheitsbewältigung für den Patienten. Er muss lernen mit der prognostischen Unsicherheit, der Todesbedrohung und der Änderung seiner gesamten Lebensführung umzugehen. Die Phasen der Krankheitsbewältigung und des Sterbens nach Kübler-Ross können wegen ihrer Allgemeingültigkeit auch bei Tumorpatienten Anwendung finden. Diese beinhalten eine Entwicklungsabfolge vom Nicht-wahrhaben-wollen, Zorn, Verhandeln, Depression bis zur Zustimmung. Eine ähnliche Krankheitsverarbeitung in Kombination mit Abwehrmechanismen (Verleugnung, Verdrängung) und Anpassungsreaktionen durchlaufen Krebspatienten. Jeder Patient entwickelt dabei seine eigenen Bewältigungs- (*Coping*-) Strategien, die er sich aufgrund seiner individuellen Lebensgeschichte angeeignet hat (Nipp et al., 2016). Dies ist eine mögliche Erklärung für den in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Anstieg der psychischen Lebensqualität im Behandlungsverlauf unter zytotoxischer Chemotherapie, der im Gegensatz zur ursprünglich formulierten Hypothese steht. Auch in der Arbeit von Tholstrup et al. konnte mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anstieg der emotionalen Funktion bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom unter Chemotherapie (R-CHOP 14) nachgewiesen werden (Tholstrup et al., 2011).

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Verbesserung der psychischen Lebensqualität im Behandlungsverlauf ist das Konstrukt des *Response Shift*. Der *Response Shift* tritt bei bedrohlichen oder kritischen Lebensereignissen auf, wie zum Beispiel der Mitteilung einer schwerwiegenden Diagnose oder der Beginn einer Therapie bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung (Schwartz and Sprangers, 2002). Beide Varianten treffen auf das vorliegende Patientenkollektiv zu. Es kommt bei den betroffenen Personen zu einer Veränderung individueller Bewertungsprozesse von persönlich relevanten Lebensqualitätsdimensionen aufgrund von drei Prozessen: der Rekalibrierung (Veränderung der Beurteilung eines Konstrukts), Repriorisierung (Veränderung der persönlichen Werte) und der Neukonzeptualisierung (Re-definition der Lebensqualität) (Sprangers and Schwartz, 1999). Das bedeutet, dass Patienten die eine offensichtliche Einschränkung ihrer körperlichen und psychischen Gesundheit für den Außenstehenden zeigen, ihre eigene Lebensqualität als nur wenig eingeschränkt einschätzen (Albrecht and Devlieger, 1999). Diese Veränderung der Bewertungsgrundlage aufgrund der bereits beschriebenen Prozesse wirkt sich auch auf Verlaufsmessungen eines Parameters über die Zeit aus. Demnach erhält das *Response Shift* Phänomen vor allem in Longitudinalstudien mit mehreren Messzeitpunkten eine methodische Relevanz. Die mehrmalige Einschätzung eines persönlichen Parameters, wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, kann sich aufgrund der individuellen Bewertungsprozesse soweit verändern, dass eine Vergleichbarkeit nicht mehr gegeben ist (Schwartz and Sprangers, 2002). Die Messung der Lebensqualität ist an jedem einzelnen Messzeitpunkt valide, jedoch nur eingeschränkt interpretierbar im Behandlungsverlauf

aufgrund der sich verändernden Bewertungsgrundlage des Patienten. In Anwendung auf die vorliegenden Studienergebnisse könnte der nachgewiesene Anstieg der psychischen Lebensqualität im Behandlungsverlauf zum Teil durch das *Response Shift* Phänomen erklärt werden. In einer Studie von Verdam et al. wurde mithilfe der statistischen Methode des Strukturgleichungsmodells (engl. *structural equation modeling*, kurz SEM) das *Response Shift* Phänomen im SF-36 Fragebogen von 485 Krebspatienten vor und nach Beginn der antineoplastischen Therapie untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass *Response Shift* Effekte vor allem bei den Subskalen physische und psychische Funktionsfähigkeit, Beeinträchtigung des Rollenverhaltens aufgrund von körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen und körperlicher Schmerz aufgetreten sind. Nach Anwendung des Strukturgleichungsmodells bleibt jedoch ein signifikanter Anstieg der psychischen Gesundheit bei gleichzeitiger Verminderung der physischen und sozialen Funktionsfähigkeit sowie der Vitalität bestehen (Verdam et al., 2015).

Wie auch in der Untersuchung zur körperlichen Lebensqualität konnten verschiedene Einflussfaktoren auf die psychische Lebensqualität nachgewiesen werden. Dazu zählen das Alter und der ECOG-Funktionsstatus der Studienteilnehmer. Im Vergleich zur physischen Gesundheit nehmen das Geschlecht und die Entität der malignen Erkrankung in dieser Studie keinen Einfluss auf die psychische Lebensqualität. Ermittelt über den SF-36 Fragebogen inkludiert die psychische Lebensqualität die Subskalen Vitalität des Patienten (Grad der Erschöpfung), die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion (Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer Aktivitäten durch emotionale Probleme) und das psychische Wohlbefinden (psychische Gesundheit, Depression, Angst).

In vorliegender Analyse zeigen jüngere Patienten eine signifikant bessere psychische Lebensqualität als ältere Studienteilnehmer. In der Literatur sind diesbezüglich verschiedene Studienergebnisse dokumentiert. Oftmals haben ältere Patienten aufgrund ihrer Lebenserfahrung eine bessere soziale Funktion und weniger finanzielle Probleme bei schlechterer physischer Funktion (Quinten et al., 2015). Mohamedali et al. untersuchte die Lebensqualität von AML Patienten unter Chemotherapie und konnte keinen Unterschied zwischen den jüngeren Studienteilnehmern (18-59 Jahre) und den älteren Studienteilnehmern ( $\geq 60$  Jahre) ermitteln (Mohamedali et al., 2012).

Die Literaturrecherche zur Fragestellung der psychischen Lebensqualität in Abhängigkeit vom ECOG-Performance Status erbrachte nur lückenhafte Ergebnisse. Hier besteht noch Bedarf für weitere Studien.

### **4.2.3. Diskussion Hypothese 2**

In der Arbeitshypothese wurde eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des untersuchten Patientenkollektives im Vergleich zur Normalbevölkerung postuliert. Die These konnte für die körperliche Lebensqualität über alle Messzeitpunkte verifiziert werden, während sich die psychische Lebensqualität in dieser Studie nur an MZP1 signifikant vermindert darstellte.

Der Vergleich erfolgte mittels Varianzanalyse mit Messwertwiederholung und ermöglicht, die vom Patientenkollektiv gemessenen Lebensqualitätsdaten in einen Maßstab zur Normalbevölkerung zu setzen. Die Daten zur Normstichprobe wurden aus dem Manual des SF-36 Fragebogens bezogen. Jedem Studienteilnehmer aus der vorliegenden Untersuchung wurde anhand des Alters und des Geschlechts eine Testperson der Normstichprobe zugeordnet. Diese Paarung blieb über alle Analysen und Subgruppenanalysen erhalten. Weiterhin ermöglicht der generische SF-36 Fragebogen aufgrund seiner Allgemeingültigkeit und nicht-tumorspezifischen Frage-items einen validen Vergleich der ermittelten Lebensqualität von erkrankten als auch gesunden Testpersonen. Im Folgenden soll, wie in dem vorangegangenen Kapitel, die gesundheitsbezogene Lebensqualität getrennt in körperliche und psychische Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung betrachtet werden.

#### ***4.2.3.1. Körperliche Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung***

In der vorliegenden longitudinalen Analyse zeigten sich sowohl die Summenskala als auch die Subskalen der körperlichen Lebensqualität im Vergleich zur Normstichprobe über den gesamten Behandlungszeitraum signifikant vermindert. Aus der Literatur lassen sich diesbezüglich weitere Studien mit ähnlichen Ergebnissen zitieren. Oerlemans et al. hat mithilfe des EORTC QLQ-C 30 Fragebogens bei 256 Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom in einem longitudinalen Studiendesign die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung untersucht. Wie auch in der vorliegenden Studie standen die Patienten unter einer zytotoxischen Chemotherapie mit R-CHOP 14/ 21. Es zeigte sich eine statistisch als auch klinisch relevant verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Normstichprobe (Oerlemans et al., 2014). Eine weitere Erkenntnis der vorliegenden Studie ist, dass das Alter und der ECOG-Funktionsstatus signifikante Einflussfaktoren auf die körperliche Lebensqualität darstellen. Das Geschlecht und die Art der Erkrankung, ob akute Leukämie oder malignes Lymphom, nahmen hingegen keinen Einfluss auf den Vergleich.

Dabei zeigten die der AYA Gruppe zugehörigen Studienteilnehmer eine signifikant schlechtere körperliche Lebensqualität am Messzeitpunkt 1 im Vergleich zu Patienten in der

Altersklasse über 40 Jahren. Im weiteren Behandlungsverlauf (an MZP2 und MZP3) kehrt sich das Verhältnis um. Insgesamt weisen jedoch beide Altersgruppen eine signifikant verminderte körperliche Lebensqualität im Vergleich zur Normstichprobe auf. Smith et al. ermittelte die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit der gekürzten Version des SF-36 Fragebogens. In Abhängigkeit vom Alter und vergleichend mit der Normalbevölkerung wurden 523 AYA-Patienten in einem Alter von 15-39 Jahren retrospektiv befragt. Es stellte sich eine signifikant schlechtere physische als auch psychische Lebensqualität der Patienten zwischen 15 und 39 Jahren in den Summenscores als auch in den Subskalen des SF-36 Fragebogens heraus (Smith et al., 2013). Auch das Review von Quinn et al. aus dem Jahr 2015 unterstützt die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Adoleszente und junge Erwachsene zeigten eine deutlich schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu Normalbevölkerung und unabhängig von anderen demographischen Faktoren (Quinn et al., 2015).

Patienten des vorliegenden Studienkollektives mit einem ECOG-Funktionsstatus von Null wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose (MZP1) erwartungsgemäß eine signifikant bessere körperliche Lebensqualität, als Studienteilnehmer mit ECOG- Status 1 oder 2 auf. Im weiteren Behandlungsverlauf relativiert sich der Unterschied.

#### ***4.2.3.2. Psychische Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung***

Die Analyse der psychischen Lebensqualität ergab, im Vergleich zur Normalbevölkerung, eine statistisch signifikante Verminderung der psychischen Gesundheit zum Zeitpunkt der Diagnose (MZP1). Im Behandlungsverlauf und am Ende der Therapie (MZP 2, 3) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten mit hämatologischem Malignom unter zytotoxischer Chemotherapie und der Normstichprobe.

Wie bereits unter Punkt 4.2.2.2. diskutiert, hat jeder Patient einen Diagnoseschock zu verarbeiten. Das bedeutet je nach Persönlichkeitstyp des Betroffenen, einen mehr oder minder hohen Kontrollverlust zu bewältigen. Mit Einleitung der tumorspezifischen Therapie gewinnt offensichtlich die Mehrzahl der Patienten eine subjektiv empfundene Kontrolle über ihren Gesundheitszustand zurück. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hingegen ist es für den Betroffenen schwer die Erkrankung zu akzeptieren. Verschiedene Bewältigungsstrategien wie Verdrängung, Verleugnung, Aggressivität und Passivität sind aus der Literatur bekannt. Der Weg zur Akzeptanz, das heißt den eigenen Gesundheitszustand und die damit verbundenen möglichen Einschränkungen hinzunehmen, führt zu einer psychischen Stabilisierung. Die vorliegenden Daten zeigen den signifikanten Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv und der Normalbevölkerung zum Diagnosezeitpunkt (MZP1) und die anschließende Normalisierung der psychischen Lebensqualität unter der

Therapie sowie zum Ende der Behandlung (MZP2, 3). Auch in der Studienkohorte von Kazak et al. stellte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der „*psychological distress*“ von AYA – Überlebenden mit Leukämien, Lymphomen oder soliden Tumoren unverändert im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe dar, die keine schwerwiegende somatische oder psychologische Erkrankung aufwiesen (Kazak et al., 2010). Es ist also zu vermuten, dass nicht primär die zytotoxische Chemotherapie sondern vor allem die Diagnose einer malignen Erkrankung zur Verminderung der psychischen Lebensqualität führt.

Einflussfaktoren auf die psychische Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung stellen, wie auch bei der körperlichen Lebensqualität, das Alter und der ECOG-Funktionsstatus dar. In der Studie von Smith et al. ist die psychische Gesundheit und deren Subskalen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und Rollenverhalten sowie psychische Funktionsfähigkeit) den Ergebnissen der vorliegenden Studie entsprechend, gegenüber der Normalbevölkerung statistisch signifikant vermindert (Smith et al., 2013).

#### **4.2.4. Diskussion Hypothese 3**

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen den somatischen Symptomen im Behandlungsverlauf und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an MZP1 zu untersuchen. Es konnte mittels zweiseitiger Korrelationsanalyse verifiziert werden, dass ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche/ psychische Gesundheit) der Patienten zum Behandlungsbeginn (MZP1) und der Beeinträchtigung aufgrund von somatischen Symptomen im Behandlungsverlauf besteht.

Die somatischen Symptome, darin eingeschlossen sind Schmerzen, Dyspnoe, Schwindel, kardiale und gastrointestinale Symptome wurden über den Selbstbeurteilungsfragebogen PHQ-D von den Patienten an den bekannten drei Messzeitpunkten erhoben. An MZP1 zeigte sich die stärkste Beeinträchtigung der Patienten durch somatische Symptome. In der anschließenden Korrelationsanalyse nach Pearson, Kendall und Spearman ergab sich auch an MZP1 der höchste negative Zusammenhang zwischen der körperlichen Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den somatischen Krankheitszeichen. Im Behandlungsverlauf ließen sich nur noch mittlere negative Korrelationen erheben. Die psychische Domäne der Lebensqualität zeigte durchweg mittlere als auch geringe negative signifikante Korrelationen mit den somatischen Symptomen im Behandlungsverlauf. Eine niedrige Lebensqualität zu Behandlungsbeginn korreliert mit einer hohen Beeinträchtigung durch somatische Symptome, welche im Behandlungsverlauf eine abnehmende Tendenz zeigen. Eine Abnahme der Absolutwerte der Korrelationskoeffizienten bedeuten keine

Minderung des Ergebnisses, da nach wie vor zu allen Messzeitpunkten Signifikanz besteht. Die Absolutwerte sind jedoch Ausdruck der Stärke des Zusammenhangs. In der vorliegenden Korrelationsanalyse zeigen sich geringe, mittlere und teilweise hohe Korrelationen. Da eine Ideal-Korrelation mit Absolutwerten von +1 oder -1 nicht erreicht wurden, stellen die somatischen Symptome nur einen von vielen Einflussfaktoren dar. Die hohe Korrelation der somatischen Symptome mit der körperlichen Lebensqualität an MZP1 gibt einen Hinweis darauf, dass sie ein starker Einflussfaktor auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt.

Bereits Schumacher et al. untersuchte mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 37 AML-Patienten nach zytotoxischer Chemotherapie. Mittels Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass das Symptom *Fatigue* die gesundheitsbezogene Lebensqualität am stärksten beeinflusste. Es besteht wie auch in der vorliegenden Arbeit eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Symptom *Fatigue* und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domänen: physischen und emotionalen Funktionsfähigkeit) (Schumacher, 1998). Zusammenfassend beschreibt Redaelli et al. in seinem Review über „Kurz- und Langzeiteffekte einer Akuten Myeloischen Leukämie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität“, dass wenige Krankheitssymptome mit einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität korrelieren (Redaelli et al., 2004). Das entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Denn im Umkehrschluss konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Symptombelastung und einer niedrigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht. Wobei diese Korrelation seine stärkste Ausprägung zu Behandlungsbeginn zwischen den somatischen Symptomen und der körperlichen Lebensqualität zeigt. Die Konsequenz für den klinischen Alltag besteht in einem rechtzeitigen Therapiebeginn, um eine hohe Symptombelastung zu vermeiden und somit eine maximale gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Patienten zu erhalten.

## 5. Zusammenfassung

Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität etablierte sich in den letzten drei Jahrzehnten als ein neues patientenbezogenes Evaluationskriterium in der Medizin und der medizinischen Forschung. Es ermöglicht eine patientenzentrierte Gesundheitsbeurteilung unter Einbeziehung von körperlichen, seelischen und sozialen Komponenten sowie der funktionellen Alltagskompetenzen. Vor allem in der Onkologie und Hämatologie rückt die gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtiges Evaluationskriterium des Therapieerfolges in den Fokus vieler Studien. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die durch zytotoxische Chemotherapie induzierten somatischen Belastungen von Patienten mit hämatologischen Malignomen zu untersuchen. In einem monozentrisch, prospektivem *Follow-up* Studiendesign durchliefen insgesamt 136 Patienten drei Messzeitpunkte. An jedem Messzeitpunkt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des generischen *Short-Form 36* (SF-36) Fragebogens erhoben und in einem zweiten Schritt mit der Normalbevölkerung verglichen. Es konnte mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) eine signifikante Verbesserung der psychischen Lebensqualität über alle Messzeitpunkte (MZP1 zu MZP2:  $F= 33,789$ ,  $p < 0,0001$ ; MZP1 zu MZP3:  $F= 27,317$ ,  $p < 0,0001$ ) bei gleichbleibender körperlicher Lebensqualität ( $F= 1,216$ ,  $p= 0,297$ ) ermittelt werden. Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigte sich eine signifikante Verminderung der körperlichen Lebensqualität an allen drei Messzeitpunkten (MZP1\_NB:  $F= 80,248$ ,  $p < 0,0001$ ; MZP2\_NB:  $F= 72,539$ ,  $p < 0,0001$ ; MZP3\_NB:  $F= 66,987$ ,  $p < 0,0001$ ) sowie der psychischen Gesundheit am ersten Messzeitpunkt (MZP1\_NB:  $F= 27,595$ ,  $p < 0,0001$ ). In der dritten Hypothese wurde mittels PHQ-D Fragebogen und zweiseitiger Korrelationsanalyse der Zusammenhang von somatischen Symptomen im Behandlungsverlauf in Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Therapiebeginn untersucht. Die höchste negative Korrelation besteht zwischen der körperlichen Lebensqualität und den somatischen Symptomen am MZP1 (Pearson Korrelationskoeffizient:  $- 0,599$ ,  $p < 0,0001$ ). Es ergibt sich folgender Zusammenhang: eine verminderte Lebensqualität zu Behandlungsbeginn korreliert mit einer hohen Symptombeeinträchtigung, welche im Behandlungsverlauf tendenziell abnimmt, aber zu jedem Messzeitpunkt statistisch signifikant bleibt. Neben der Prüfung der Haupthypothesen erfolgten zu jeder Fragestellung Subgruppenanalysen bezüglich der Einflussparameter Alter, Geschlecht, ECOG-Status, Entität auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit unterschiedlichen Ergebnissen. Zukünftig sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität gleichberechtigt neben den klassischen Effizienzparametern in die Überlegungen zur individuellen Therapieplanung einbezogen werden.

### III. Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 1 Die vier Grundpfeiler der Lebensqualität in der Medizin (mod. nach Bullinger and Ravens-Sieberer, 1995) .....	8
Abb. 2 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mod. nach Cella and Tulskey, 1993).....	9
Abb. 3 Verlaufsuntersuchung körperliche und psychische Lebensqualität.....	35
Abb. 4 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	37
Abb. 5 Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter.....	38
Abb. 6 Lebensqualität in Abhängigkeit vom ECOG Status.....	39
Abb. 7 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Entität.....	40
Abb. 8 Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	41
Abb. 9 Somatische Symptome (Auswertung PHQ-D) .....	44

### IV. Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1 Angewandte Untersuchungsinstrumente.....	23
Tabelle 2 Skaleneinteilung SF-36.....	25
Tabelle 3 Soziodemographische Charakteristika .....	31
Tabelle 4 ECOG Performance Status, (Oken et al., 1982).....	32
Tabelle 5 Medizinische Charakteristika .....	33
Tabelle 6 Subskalenauswertung über den Behandlungsverlauf.....	36
Tabelle 7 Subskalenauswertung im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	42
Tabelle 8 Ergebnisse der körperlichen und psychischen Lebensqualität der Hypothesen im Überblick .....	48

## V. Literaturverzeichnis

---

Aaronson, N.K. (1991). Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 67, 844–850.

Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., Haes, J.C.J.M. de, et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 85, 365–376.

Albrecht, G.L., and Devlieger, P.J. (1999). The disability paradox: high quality of life against all odds. *Soc. Sci. Med.* 1982 48, 977–988.

Alibhai, S.M.H., Leach, M., Kermalli, H., Gupta, V., Kowgier, M.E., Tomlinson, G.A., Brandwein, J., Buckstein, R., and Minden, M.D. (2007). The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 64, 19–30.

Amelung, V.E., Mühlbacher, A., and Krauth, C. (2015). Gesundheitsbezogene Lebensqualität, online im Internet: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/18103/gesundheitsbezogene-lebensqualitaet-v9.html> (Springer Gabler Verlag).

Bellach, B.-M., Ellert, U., and Radoschewski, M. (2000). Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 43, 210–216.

Bengel, J., Wirtz, M., and Zwingmann, C. (2008). Diagnostische Verfahren in der Rehabilitation (Hogrefe Verlag).

Berger, D.P., Engelhardt, R., and Mertelsmann, R. (2010). Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie (Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: ecomed Medizin).

Bergner, M., Bobbitt, R.A., Carter, W.B., and Gilson, B.S.M.D. (1981). The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure. *Med. Care* 19, 787–805.

- Blaes, A.H., Ma, L., Zhang, Y., and Peterson, B.A. (2011). Quality of life appears similar between survivors of indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 52, 2105–2110.
- Brosius, F. (1998). Kapitel 21 Korrelationen. In *SPSS 8 Professionelle Statistik Unter Windows*, (mitp-Verlag), p. 1000.
- Büchner, T., Niederwieser, D., Schaich, M., and Schlenk, R. (2010). DGHO Leitlinien, Akute Myeloische Leukämie (AML) — Onkopedia.
- Bullinger, M. (1995). German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA project. *Soc. Sci. Med.* 41, 1359–1366.
- Bullinger, M. (2014). Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin – Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Z. Für Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen* 108, 97–103.
- Bullinger, M., and Kirchberger, I. (1998). SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. (Göttingen Bern Toronto Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie).
- Bullinger, M., and Pöppel, E. (1988). Lebensqualität in der Medizin: Schlagwort oder Forschungsansatz. *Dtsch. Ärztebl.* 85, A-679.
- Bullinger, M., and Ravens-Sieberer, U. (1995). Grundlagen, Methoden und Anwendungsgebiete der Lebensqualitätsforschung bei Kindern. *Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiatr.* 44, 391–399.
- Butow, P., Palmer, S., Pai, A., Goodenough, B., Lockett, T., and King, M. (2010). Review of Adherence-Related Issues in Adolescents and Young Adults With Cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 4800–4809.
- Cella, D.F., and Tulsky, D.S. (1993). Quality of Life in Cancer: Definition, Purpose, and Method of Measurement. *Cancer Invest.* 11, 327–336.
- Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P., and Brannon, J. (1993). The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol.* 11, 570–579.

Cheng, M.J. (2014). Adult Acute Myeloid Leukemia Long-Term Survivors. *J. Leuk. 02*.

Cleeland, C.S. (2007). Symptom Burden: Multiple Symptoms and Their Impact as Patient-Reported Outcomes. *JNCI Monogr. 2007*, 16–21.

Coccia, P.F., Altman, J., Bhatia, S., Borinstein, S.C., Flynn, J., George, S., Goldsby, R., Hayashi, R., Huang, M.S., Johnson, R.H., et al. (2012). Adolescent and Young Adult Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw. 10*, 1112–1150.

Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., et al. (2002). CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med. 346*, 235–242.

Deutschinoff, D.G., Friedrich, C., Thiem, U., Voigtmann, R., and Pientka, L. (2005). Lebensqualität in der Onkologie. *Onkol. 11*, 164–172.

Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Burnett, A.K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R.A., et al. (2010). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood 115*, 453–474.

Dombret, H., Seymour, J.F., Butrym, A., Wierzbowska, A., Selleslag, D., Jang, J.H., Kumar, R., Cavenagh, J., Schuh, A.C., Candoni, A., et al. (2015). International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood 126*, 291–299.

Dunleavy, K. (2014). Double-hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *ASH Educ. Program Book 2014*, 107–112.

Efficace, F., Kemmler, G., Vignetti, M., Mandelli, F., Molica, S., and Holzner, B. (2008). 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 44*, 1497–1506.

Ellert, U., and Bellach, B.-M. (1999). SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. (Stuttgart. New York.: Georg Thieme

Verlag).

Fey, M.F., Dreyling, M., and Group, O. behalf of the E.G.W. (2010). Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 21, v158–v161.

Fisher, R.I., Gaynor, E.R., Dahlberg, S., Oken, M.M., Grogan, T.M., Mize, E.M., Glick, J.H., Coltman, C.A., and Miller, T.P. (1993). Comparison of a Standard Regimen (CHOP) with Three Intensive Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 328, 1002–1006.

Flehtner, H. (2001). [Quality of life in oncological studies]. *Onkologie* 24 *Suppl* 5, 22–27.

Forjaz, M.J., Charles A. (2001). A comparison of Portuguese and American patients with hematological malignancies: a cross-cultural survey of health-related quality of life. *Psychooncology.* 10, 251–258.

Götze, K. (2012). AML-Aspekte zur Therapie bei älteren Patienten. *Tumordiagn. Ther.* 33.

Grimwade, D., Walker, H., Oliver, F., Wheatley, K., Harrison, C., Harrison, G., Rees, J., Hann, I., Stevens, R., Burnett, A., et al. (1998). The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 92, 2322–2333.

Grimwade, D., Walker, H., Harrison, G., Oliver, F., Chatters, S., Harrison, C.J., Wheatley, K., Burnett, A.K., and Goldstone, A.H. (2001). The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 98, 1312–1320.

Han, K.-T., Kim, S.J., Song, H., Chun, S.-Y., Kim, C.O., Kim, J.-S., and Park, E.-C. (2014). Associations between Quality of Life and Marital Status in Cancer Patients and Survivors. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15, 5287–5291.

Herschbach, P., and Marten-Mittag, B. (2009). Manual und Interviewleitfaden zur Psychoonkologischen Basisdokumentation Standardversion.

Herschbach, P., Brandl, T., Knight, L., and Keller, M. (2004). Einheitliche Beschreibung des subjektiven Befindens von Krebspatienten Entwicklung einer psychoonkologischen Basisdokumentation (PO-Bado). *Dtsch. ARZTEBLATT-KOLN-101*, 645–648.

Herschbach, P., Book, K., Brandl, T., Keller, M., and Marten-Mittag, B. (2008). The Basic Documentation for Psycho-Oncology (PO-Bado) — an Expert Rating Scale for the Psychosocial Experience of Cancer Patients. *Onkologie* 31, 591–596.

Hilgendorf, I., Borchmann, P., and Engel, J. (2016). Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults) — Onkopedia.

Hunt, S.M., McKenna, S.P., McEwen, J., Williams, J., and Papp, E. (1981). The Nottingham health profile: Subjective health status and medical consultations. *Soc. Sci. Med. Part Med. Psychol. Med. Sociol.* 15, 221–229.

Johnsen, A.T., Tholstrup, D., Petersen, M.A., Pedersen, L., and Groenvold, M. (2009). Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur. J. Haematol.* 83, 139–148.

Johnson, J.R., and Temple, R. (1985). Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat. Rep.* 69, 1155–1159.

Jordhøy, M.S., Fayers, P., Loge, J.H., Saltnes, T., Ahlner-Elmqvist, M., and Kaasa, S. (2001). Quality of life in advanced cancer patients: the impact of sociodemographic and medical characteristics. *Br. J. Cancer* 85, 1478–1485.

Juliusson, G. (2011). Older Patients With Acute Myeloid Leukemia Benefit From Intensive Chemotherapy: An Update From the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 11, *Supplement 1*, S54–S59.

Kadia, T.M., Thomas, X.G., Dmoszynska, A., Wierzbowska, A., Minden, M., Arthur, C., Delaunay, J., Ravandi, F., and Kantarjian, H. (2015). Decitabine Improves Outcomes in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Higher Blast Counts. *Am. J. Hematol.* 90, E139–E141.

Kantarjian, H., Ravandi, F., O'Brien, S., Cortes, J., Faderl, S., Garcia-Manero, G., Jabbour, E., Wierda, W., Kadia, T., Pierce, S., et al. (2010). Intensive chemotherapy

does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 116, 4422–4429.

Kazak, A.E., DeRosa, B.W., Schwartz, L.A., Hobbie, W., Carlson, C., Ittenbach, R.F., Mao, J.J., and Ginsberg, J.P. (2010). Psychological Outcomes and Health Beliefs in Adolescent and Young Adult Survivors of Childhood Cancer and Controls. *J. Clin. Oncol.* 28, 2002–2007.

Kim, J., and Hurria, A. (2013). Determining Chemotherapy Tolerance in Older Patients With Cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 11, 1494–1502.

Konerding, U. (2004). Gesundheitsbezogene Lebensqualität. In *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement Und Evidence-Based Medicine*, K. Lauterbach, and M. Schrappe, eds. (Stuttgart: Schattauer), pp. 160–182.

Kubuschok, B., Held, G., and Pfreundschuh, M. (2015). Management of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Cancer Treat. Res.* 165, 271–288.

Kvam, A.K., Wisløff, F., and Fayers, P.M. (2010). Minimal important differences and response shift in health-related quality of life; a longitudinal study in patients with multiple myeloma. *Health Qual. Life Outcomes* 8, 79.

Leak Bryant, A., Lee Walton, A., Shaw-Kokot, J., Mayer, D.K., and Reeve, B.B. (2015). Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adults With Acute Leukemia: A Systematic Review. *Oncol. Nurs. Forum* 42, E91–E101.

Loge, J.H., Abrahamsen, A.F., Ekeberg, Ø., and Kaasa, S. (1999). Reduced health-related quality of life among Hodgkin's disease survivors: a comparative study with general population norms. *Ann. Oncol.* 10, 71–77.

Löwe, B., Spitzer, R.L., Zipfel, S., and Herzog, W. (2002). PHQ-D Manual Komplettversion und Kurzform.

Martelli, M., Ferreri, A.J.M., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., and Pileri, S.A. (2013). Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 87, 146–171.

Mayer, B. (2011). Fehlende Werte in klinischen Verlaufsstudien-Der Umgang mit Studienabbrechern. Ulm.

McHorney, C.A., Ware, J.E., and Raczek, A.E. (1993). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med. Care* 31, 247–263.

Mohamedali, H., Breunis, H., Timilshina, N., Brandwein, J.M., Gupta, V., Li, M., Tomlinson, G., Buckstein, R., and Alibhai, S.M.H. (2012). Older age is associated with similar quality of life and physical function compared to younger age during intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 36, 1241–1248.

Montgomery, C., MarilynTitley, KirstenLloyd, Keith (2002). Individual quality of life in patients with leukaemia and lymphoma. *Psychooncology.* 11, 239–243.

Movsas, B. (2003). Quality of life in oncology trials: a clinical guide. *Semin. Radiat. Oncol.* 13, 235–247.

Movsas, B., Scott, C., and Watkins-Bruner, D. (2006). Pretreatment factors significantly influence quality of life in cancer patients: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) analysis. *Int. J. Radiat. Oncol.* 65, 830–835.

Mughal, T.I., Mughal, T., Goldman, J., Goldman, J.M., Mughal, S.T., and Mughal, S. (2009). *Understanding Leukemias, Lymphomas and Myelomas, Second Edition* (CRC Press).

Niehues, J., Schaefer, T., and Schröder, C. (2013). *Arm und Reich in Deutschland | Institut der deutschen Wirtschaft Köln (IW).*

Nipp, R.D., El-Jawahri, A., Fishbein, J.N., Eusebio, J., Stagl, J.M., Gallagher, E.R., Park, E.R., Jackson, V.A., Pirl, W.F., Greer, J.A., et al. (2016). The relationship between coping strategies, quality of life, and mood in patients with incurable cancer. *Cancer* 122, 2110–2116.

Noh, J.-W., Kim, J., Park, J., Kim, H., and Kwon, Y.D. (2015). Gender Difference in Relationship between Health-Related Quality of Life and Work Status. *PLoS ONE* 10, e0143579.

Oerlemans, S., Issa, D.E., van den Broek, E.C., Nijziel, M.R., Coebergh, J.W.W., Huijgens, P.C., Mols, F., and van de Poll-Franse, L.V. (2014). Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the

population-based PHAROS-registry. *Ann. Hematol.* 93, 1705–1715.

Offner, F., Samoilova, O., Osmanov, E., Eom, H.-S., Topp, M.S., Raposo, J., Pavlov, V., Ricci, D., Chaturvedi, S., Zhu, E., et al. (2015). Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood* 126, 1893–1901.

Oken, M., Creech, R., and Tormey, D. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *ECOG-ACRIN* 649–655.

Parker, P.A.F.B., WalterDe Moor, CarlCohen, Lorenzo (2003). Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients. *Psychooncology*. 12, 183–193.

Pearce, M.J., Coan, A.D., li, J.E.H., Koenig, H.G., and Abernethy, A.P. (2011). Unmet spiritual care needs impact emotional and spiritual well-being in advanced cancer patients. *Support. Care Cancer* 20, 2269–2276.

Persson, L., Larsson, G., Ohlsson, O., and Hallberg, I.R. (2001). Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 10, 36–47.

Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., Schmits, R., Mohren, M., Lengfelder, E., Reiser, M., Nickenig, C., Clemens, M., Peter, N., et al. (2008). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 9, 105–116.

Pfreundschuh, M., Poeschel, V., Zeynalova, S., Hänel, M., Held, G., Schmitz, N., Viardot, A., Dreyling, M.H., Hallek, M., Mueller, C., et al. (2014). Optimization of Rituximab for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (II): Extended Rituximab Exposure Time in the SMARTE-R-CHOP-14 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 32, 4127–4133.

Pidala, J., Anasetti, C., and Jim, H. (2010). Health-related quality of life following hematopoietic cell transplantation: Patient education, evaluation, and intervention. *Br. J. Haematol.* 148, 373–385.

van der Poel, M.W.M., Oerlemans, S., Schouten, H.C., Mols, F., Pruijt, J.F.M., Maas,

H., and van de Poll-Franse, L.V. (2014). Quality of life more impaired in younger than in older diffuse large B cell lymphoma survivors compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. *Ann. Hematol.* 93, 811–819.

Project, T.N.-H.L.C. (1997). A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 89, 3909–3918.

Quinn, G.P., Gonçalves, V., Sehovic, I., Bowman, M.L., and Reed, D.R. (2015). Quality of life in adolescent and young adult cancer patients: a systematic review of the literature. *Patient Relat. Outcome Meas.* 6, 19–51.

Quinten, C., Coens, C., Ghislain, I., Zikos, E., Sprangers, M.A.G., Ringash, J., Martinelli, F., Ediebah, D.E., Maringwa, J., Reeve, B.B., et al. (2015). The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 51, 2808–2819.

Radoschewski, M. (2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität–Konzepte und Maßse. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 43, 165–189.

Rasch, Friese, Hofmann, and Naumann (2010). Kapitel 7: Varianzanalyse mit Messwiederholung. In *Quantitative Methoden, SPSS-Ergänzungen*, (Heidelberg: Springer), p.

Redaelli, A., Stephens, J.M., Brandt, S., Botteman, M.F., and Pashos, C.L. (2004). Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat. Rev.* 30, 103–117.

Renneberg, B., and Hammelstein, P. (2006). *Gesundheitspsychologie* (Springer-Verlag).

Robert Koch-Institut, and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013). *Krebs in Deutschland 2009/ 2010*.

Rosenwald, A., Wright, G., Chan, W.C., Connors, J.M., Campo, E., Fisher, R.I., Gascoyne, R.D., Muller-Hermelink, H.K., Smeland, E.B., Giltane, J.M., et al. (2002). The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse

Large-B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 346, 1937–1947.

Sawhney, R., Sehl, M., and Naeim, A. (2005). Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J. Sudbury Mass* 11, 449–460.

Schumacher (1998). Quality of life in adult patients with acute myeloid leukemia receiving intensive and prolonged chemotherapy – a longitudinal study. *Publ. Online* 08 April 1998 Doi101038sjleu2400977 12.

Schumacher, A., Kessler, T., Büchner, T., Wewers, D., and van de Loo, J. (1998). Quality of life in adult patients with acute myeloid leukemia receiving intensive and prolonged chemotherapy -- a longitudinal study. *Leukemia* 12, 586–592.

Schumacher, J., Klaiberg, A., and Brähler, E. (2003). Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden–Eine Einführung. In *Diagnostische Verfahren Zu Lebensqualität Und Wohlbefinden*. Göttingen: Hogrefe, pp. 9–24.

Schwartz, C.E., and Sprangers, M.A.G. (2002). An introduction to quality of life assessment in oncology: the value of measuring patient-reported outcomes. *Am. J. Manag. Care* 8, S550-559.

Sekeres, M.A., Stone, R.M., Zahrieh, D., Neuberg, D., Morrison, V., De Angelo, D.J., Galinsky, I., and Lee, S.J. (2004). Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 18, 809–816.

Sekeres, M.A., Elson, P., Kalaycio, M.E., Advani, A.S., Copelan, E.A., Faderl, S., Kantarjian, H.M., and Estey, E. (2009). Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 113, 28–36.

Slevin, M.L. (1992). Quality of life: philosophical question or clinical reality? *BMJ* 305, 466–469.

Slevin, M.L., Plant, H., Lynch, D., Drinkwater, J., and Gregory, W.M. (1988). Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br. J. Cancer* 57, 109–112.

Smith, A.W., Bellizzi, K.M., Keegan, T.H.M., Zebrack, B., Chen, V.W., Neale, A.V., Hamilton, A.S., Shnorhavorian, M., and Lynch, C.F. (2013). Health-Related Quality of

Life of Adolescent and Young Adult Patients With Cancer in the United States: The Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience Study. *J. Clin. Oncol.* 31, 2136–2145.

Sprangers, M.A., and Schwartz, C.E. (1999). The challenge of response shift for quality-of-life-based clinical oncology research. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 10, 747–749.

Stalfelt, A.M. (1994). Quality of Life During Induction Treatment of Acute Myeloid Leukaemia a Comparison of three intensive chemotherapy regimens using three instruments for quality of life assessment. *Acta Oncol.* 33, 477–485.

Statistische Bundesamt (2015). *Statistisches Jahrbuch, Deutschland und Internationales, Statistisches Bundesamt 2015* (Wiesbaden: Statistisches Bundesamt).

Testa, M.A., and Simonson, D.C. (1996). Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 334, 835–840.

Tholstrup, D., Brown, P.D.N., Jurlander, J., Bekker Jeppesen, P., and Groenvold, M. (2011). Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. *Leuk. Lymphoma* 52, 400–408.

U.S. Department of Health and Human Services, and Food and Drug Administration (2009). *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.*

Ventegodt, S., Flensburg-Madsen, T., Andersen, N.J., and Merrick, J. (2008). Which factors determine our quality of life, health and ability? Results from a Danish population sample and the Copenhagen perinatal cohort. *J. Coll. Physicians Surg.--Pak. JCPSP* 18, 445–450.

Verdam, M.G.E., Oort, F.J., and Sprangers, M.A.G. (2015). Using structural equation modeling to detect response shifts and true change in discrete variables: an application to the items of the SF-36. *Qual. Life Res.* 1–23.

Wan, G.J.C., Michael A. Cella. David F. (1997). The Influence of Personal Expectations on Cancer Patients' Reports of Health-Related Quality of Life. *Psychooncology.* 6, 1–11.

Ware, J.E.J., and Sherbourne, C.D. (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med. Care* 30, 473–483.

Weis, J., and Brähler, E. (2013). *Psychoonkologie in Forschung und Praxis* (Stuttgart: Schattauer).

WHOQOL Group (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 2, 153–159.

World Health Organization (1946). Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference.

## VI. Anhang

---

### **Danksagung**

Aus mehreren interessanten und spannenden Vorlesungen meines Doktorvaters, Herrn Prof. Dr. med. Fischer, im Fach der Hämatologie und Onkologie entwickelte sich der Wunsch das Thema meiner Doktorarbeit auch in diesem Fachbereich zu wählen.

Deshalb gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Fischer für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Klinik anzufertigen.

Einen großen Beitrag zum Erfolg dieser Arbeit verdanke ich meinem Mentor Herrn Dr. rer. medic. Köhler. Welcher mir in jeder Phase mit sachkundiger Unterstützung besonders im Gebiet der Psychoonkologie, vielen Gesprächen und Anregungen zur Seite stand.

Ich möchte weiterhin dem Team der onkologischen Ambulanz danken und hier insbesondere Frau Kühn und Frau Neubauer erwähnen, die mich kontinuierlich mit neuen Akten zur Recherche der Patientenanamnesen versorgt haben.

Ein großes Dankeschön gilt Frau Lux aus dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik. Danke für die zahlreichen statistischen Berechnungen (und Re-Berechnungen) welche wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mich durch alle Höhen und Tiefen des Schreibens meiner Doktorarbeit begleitet haben. Besonders meine Mama hat mich zu jeder Zeit und Stunde motiviert und tatkräftig bei der finalen Korrektur unterstützt.

Danke!

## **Ehrenerklärung**

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit hämatologischen Malignomen während zytotoxischer Chemotherapie.**

in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. T. Fischer (Klinikdirektor der Klinik für Hämatologie und Onkologie), Dr. rer. medic. M. Köhler (Leiter Arbeitsbereich Psychoonkologie) und Frau Dipl.-Math. A. Lux (Institut für Biometrie und medizinische Informatik)

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.

Bernau, den 22.08.2017

## Curriculum vitae

### Persönliche Daten

---

Name: Sandra Bahll

Hauptwohnsitz: Weinbergstraße 57A  
16321 Bernau (bei Berlin)

Geboren: am 07.02.1989 in Berlin Pankow

Nationalität: Deutsch

Familienstand: ledig



### Beruflich Tätigkeit

---

01.10.2015 Assistenzärztin in der Klinik I für Gastroenterologie, Hämatologie und Internistische Onkologie, Klinikum Barnim, Werner Forßmann Krankenhaus

### Akademische und schulische Ausbildung

---

Seit 10/2014 Datenerhebung und Auswertung im Rahmen der Dissertation

01.10.2008 – Studium der Humanmedizin,  
22.10.2014 Otto von Guericke Universität Magdeburg,  
Abschluss mit dem 2. Staatsexamen der ärztlichen Prüfung

- 08/2013 – 07/2014      Praktisches Jahr (PJ)
- Chirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg
- Allgemein- u. Viszeralchirurgie, Frau Prof. Dr. med. Bruns
  - Plastische- u. Handchirurgie, Herr Prof. Dr. med. Infanger
- Innere Medizin, Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz
- Innere Medizin, Herr Prof. Dr. med. Frauchiger
- Gynäkologie, Universitätsklinikum Magdeburg
- Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Prof. Dr. med. Costa
- 06/2008                      Abitur am Paulus-Praetorius-Gymnasium Bernau (bei Berlin)

## **Praktika**

---

### **Krankenpflegedienst**

- 02/2009 – 03/2009      ▪ Klinik für Hämatologie und Onkologie,  
    Helios Klinikum Berlin-Buch
- 08/2009 – 10/2009      ▪ Innere Klinik und Nephrologie, Helios Klinikum Berlin-Buch

### **Famulatur**

- 08/2011                      ▪ Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Department  
    Orthopädie, Helios Klinikum Berlin-Buch
- 08/2011 – 09/2011      ▪ Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Hämatologie und  
    Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg
- 02/2012 – 03/2012      ▪ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie,  
    Helios Klinikum Berlin-Buch
- 08/2012 – 09/2012      ▪ Dr. med. A. Gottschalk, FÄ für Frauenheilkunde und  
    Geburtshilfe (ambulante Famulatur)
- 09/2012 – 10/2012      ▪ Dipl.-med. F. Zwierns, Dr. med. I. Metzner, Hausärztliche  
    Versorgung (ambulante Famulatur)
- 03/2013                      ▪ Dr. med. W. Hölzer, FA für Urologie (ambulante Famulatur)

Bernau, den 22.08.2017