

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik A
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. E. Berdel-

**Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit akuter
myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom
im Rahmen einer multizentrischen
randomisierten Therapiestudie (AMLCG 2000)**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor rerum medicinalium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Dieter Wewers
aus Stadtlohn

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Th. Büchner

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. F. A. Muthny

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Oktober 2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik A
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. E. Berdel-
Referent: Univ.-Prof. Dr. Th. Büchner
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. F. A. Muthny

ZUSAMMENFASSUNG

Wewers, Dieter

Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Therapiestudie (AMLCG 2000)

Die vorliegende Arbeit untersucht die Lebensqualität (LQ) von 290 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS), die in der aktuellen Therapiestudie der AML-Cooperative-Group (AMLCG-2000) behandelt wurden. Von insgesamt 36 Behandlungszentren wurden Patienten in die Studie zur Lebensqualität eingebracht. Als Instrument zur Erfassung der LQ kam der Fragebogen der EORTC zum Einsatz (EORTC QLQ-C30).

Die Untersuchung hatte zum Ziel, die Entwicklung der LQ der Patienten im Verlauf der Therapie zu beschreiben, die unterschiedlichen Therapieoptionen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die LQ der Patienten zu bewerten, mögliche Einflussfaktoren auf die LQ zu identifizieren sowie einen eventuellen Zusammenhang zwischen der LQ der Patienten und der Einschätzung ihres Allgemeinzustandes durch die behandelnden Ärzte aufzudecken. Eine Evaluation der LQ ist bislang in diesem Umfang im Rahmen der Studie nicht vorgenommen worden.

Es zeigte sich, dass die LQ der Patienten in wesentlichen Aspekten im Verlauf der Therapie zunahm. Diese Entwicklung wurde vom Wechsel zwischen stationärer Behandlung und zu Hause verbrachter Therapiepause beeinflusst. Zwei der drei in der Therapiestudie untersuchten Therapieoptionen konnten hinsichtlich des Einflusses auf die LQ beurteilt werden. In der hier untersuchten Stichprobe zeigte sich eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen der Randomisierung der Patienten auf diese Therapiearme und ihrer LQ. Ein systematischer Zusammenhang der möglichen Einflussfaktoren Alter und Geschlecht sowie der Art der Erkrankung mit der LQ konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigten sich jedoch vereinzelt Effekte dieser Faktoren. Der Allgemeinzustand der Patienten konnte allenfalls Hinweise auf einige Aspekte der LQ der Patienten liefern. Es wurde ein zwar eindeutiger, jedoch nicht stark ausgeprägter Zusammenhang nachgewiesen.

Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
AML	akute myeloische Leukämie
AMLCG	Acute Myeloid Leucemia Cooperative Group
CR	complete Remission (komplette Remission)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAB	French-American-British Cooperative Group
HAM	hochdosiertes Ara-C, Mitoxantron
KMT	Knochenmarktransplantation
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LQ	Lebensqualität
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
PBSZT	periphere Blutstammzelltransplantation
QLQ-C-30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RFS	relapse free survival (rezidivfreies Überleben)
TAD	Thioguanin, Ara-C, Daunorubicin
ÜZ	Überlebenszeit

Inhalt

1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	1
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	3
2. 1. Das Krankheitsbild der akuten myeloischen Leukämie (AML)	3
2. 1. 1. Epidemiologie	3
2. 1. 2. Pathogenese und klinisches Bild der AML.....	3
2. 1. 3. Diagnose der AML.....	4
2. 1. 4. Prognose der AML.....	5
2. 2. Das Krankheitsbild des Myelodysplastischen Syndroms (MDS).....	8
2. 2. 1. Epidemiologie	8
2. 2. 2. Pathogenese und Diagnose des Myelodysplastischen Syndroms	8
2. 2. 3. Prognose des Myelodysplastischen Syndroms	9
2. 3. Therapie von MDS und AML.....	11
2. 3. 1. Therapie des MDS	11
2. 3. 2. Therapie der AML.....	11
2. 3. 3. Therapieverlauf gemäß dem AMLCG-2000 Studienprotokoll.....	12
2. 3. 4. Supportive und prophylaktische Maßnahmen.....	14
2. 3. 5. Die Stratifikationen der AMLCG-2000 Studie	15
2. 4. Das Konzept Lebensqualität (LQ).....	16
2. 4. 1. Entwicklung der Lebensqualitätsforschung.....	16
2. 4. 1. 1. Lebensqualitätsforschung in der Onkologie	16
2. 4. 1. 2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	17
2. 4. 1. 3. Aktuelle Probleme der LQ-Forschung in der Onkologie.....	18
2. 4. 1. 4. Grundlagenorientierte LQ-Forschung.....	18
2. 4. 2. Definition der Lebensqualität.....	19
2. 4. 3. Erfassung von Lebensqualität.....	21
2. 4. 4. Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität.....	23
2. 4. 5. Entwicklung und Gütekriterien des EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30).....	25
2. 4. 6. Lebensqualitätsforschung in onkologischen Therapiestudien.....	26
2. 4. 7. Untersuchungen zur LQ von AML-Patienten.....	27
3. FRAGESTELLUNG.....	29

4. METHODEN	32
4. 1. Untersuchungsinstrument	32
4. 1. 1. Zeitrahmen und Skalen des EORTC QLQ-C30	32
4. 1. 2. Transformation der Rohdaten.....	34
4. 2. Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	35
4. 3. Patientenstichprobe und Erhebungszeitraum.....	36
4. 4. Messzeitpunkte der Lebensqualitätsstudie.....	38
4. 5. Datenerhebung.....	39
4. 6. Aufbereitung und Auswertung der Daten.....	41
5. ERGEBNISSE	43
5. 1. Stichprobengrößen.....	43
5. 2. Entwicklung der Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Therapie.....	44
5. 2. 1. Veränderungen der LQ von T1 zu T2	45
5. 2. 2. Veränderungen der LQ von T1 zu T4	46
5. 2. 3. Effekt der Dauer der Teilnahme auf die LQ	47
5. 3. Einfluss der Behandlung mit G-CSF auf die Lebensqualität.....	48
5. 4. Einfluss der Art der Induktionstherapie auf die Lebensqualität	50
5. 5. Einfluss des Alters der Patienten auf die Lebensqualität.....	50
5. 6. Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die Lebensqualität	52
5. 7. Einfluss der Art der Erkrankung auf die Lebensqualität	53
5. 8. Übereinstimmungen zwischen der Einschätzung des Allgemeinzustands durch den Arzt und der selbsteingeschätzten Lebensqualität der Patienten.....	54

6. DISKUSSION	57
6. 1. Lebensqualität der Patienten während der Therapie.....	58
6. 2. Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf der Therapie.....	60
6. 2. 1. Signifikante Veränderungen der Subskalen von T1 zu T2	61
6. 2. 2. Signifikante Veränderungen der Subskalen von T1 zu T4	62
6. 2. 3. Effekt der Dauer der Teilnahme auf die LQ	63
6. 3. Einfluss der Behandlung mit G-CSF auf die Lebensqualität.....	64
6. 4. Einfluss der Art der Induktionstherapie auf die Lebensqualität	65
6. 5. Einfluss des Alters der Patienten auf die Lebensqualität.....	66
6. 6. Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die Lebensqualität	68
6. 7. Einfluss der Art der Erkrankung auf die Lebensqualität	70
6. 8. Übereinstimmungen zwischen der Einschätzung des Allgemeinzustands durch den Arzt und der selbsteingeschätzten Lebensqualität der Patienten.....	70
6. 8. Abschließende Bewertung der Ergebnisse.....	71
7. LITERATUR	74
8. LEBENSLAUF	80
9. DANKSAGUNG	82
10. ANHANG	I
I. Patienteninformation.....	I
II. Einverständniserklärung.....	II
III. Information der Studienteilnehmer	III
IV. Information über Messzeitpunkte	IV
V. EORTC QLQ-C30 (deutsche Version)	V

1. Einführung in die Thematik

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit der Lebensqualität von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS), die im Rahmen der aktuellen Phase III-Studie der AMLCG behandelt werden.

Die aktuelle AMLCG-2000 Studie kann als die logische Fortsetzung einer Reihe vorangegangener Therapiestudien angesehen werden, die im Jahre 1978 ihren Anfang nahm. Ziel dieser Studien, wie auch der AMLCG-2000 Studie, war und ist die kontinuierliche Optimierung der zur Behandlung der AML zur Verfügung stehenden Therapiekonzepte.

Der Begriff Lebensqualität ist ursprünglich den Sozialwissenschaften zuzuordnen. Erst seit den achtziger Jahren beschäftigt sich die medizinische Forschung intensiver mit Fragen der Lebensqualität von Patienten. Speziell auf dem Gebiet chronischer Erkrankungen wuchs das Interesse an Lebensqualitätsfragen stetig. In Abgrenzung zum sozialwissenschaftlichen Begriff der Lebensqualität wurde für den Bereich der Medizin das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt.

Grundlage für das Interesse an der Lebensqualität onkologischer Patienten waren die in den vergangenen Jahrzehnten erzielten Fortschritte in der Behandlung onkologischer Erkrankungen. So kam die Diagnose akute myeloische Leukämie vor einigen Jahren häufig noch einem Todesurteil für die Patienten gleich. Mittlerweile werden deutlich verbesserte Ergebnisse in der Behandlung dieser Erkrankung erzielt. Erst mit der Steigerung der Heilungsraten und der Überlebenszeiten der Patienten stellte sich die Frage, wie denn der Gewinn an Lebenszeit gestaltet werden kann, beziehungsweise, welchen Preis die Patienten, in Form einer Einschränkung ihrer Lebensqualität, für den Gewinn an Lebenszeit und die erhöhte Chance auf Heilung zahlen müssen. Neben der Verminderung der Lebensqualität durch die Krankheit selbst, stellte sich mit der Intensivierung der Therapiekonzepte die Frage, ob und inwieweit die Lebensqualität durch die Behandlung der Erkrankung beeinträchtigt wird.

Unter diesem Gesichtspunkt wird die Lebensqualität der Patienten zu einem zwar sekundären, jedoch notwendigen Kriterium für die Beurteilung der angewandten Therapien.

Obwohl die Relevanz der Frage nach der Lebensqualität der Patienten unstrittig sein dürfte, ist die Zahl der Untersuchungen zur Lebensqualität von AML-Patienten relativ gering. In den meisten Fällen handelt es sich um Studien an kleinen Patientens Stichproben, die häufig eher beschreibenden Charakter haben. Ein Grund hierfür dürfte darin liegen, dass bis zum Beginn der 90er Jahre kaum ausreichend reliable und valide Instrumente zur Messung der Lebensqualität entwickelt waren. Allerdings sind in diesem Bereich große Fortschritte gemacht worden, so dass inzwischen einige ausreichend validierte und reliable Instrumente zur Verfügung stehen. Als eines dieser Instrumente kann der in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung gekommene Lebensqualitätsfragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) angesehen werden.

Zur Untersuchung der Lebensqualität von AML-Patienten im Rahmen multizentrischer, randomisierter Therapiestudien finden sich kaum Veröffentlichungen. Die in dieser Arbeit dargestellte Untersuchung begann im Januar 2000 in Folge einer vorangegangenen monozentrischen Studie, die am Universitätsklinikum in Münster durchgeführt wurde. Ziel der hier dargestellten Studie ist es, die Lebensqualität der teilnehmenden Patienten zu erfassen, den Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen, sowie weitere mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren.

Die vorliegende Arbeit stellt eine erste Analyse der bislang gesammelten Daten dar. Da die Lebensqualitätsuntersuchung analog zur AMLCG-2000 Studie fortgeführt wird, haben die hier berichteten Ergebnisse einen vorläufigen Charakter. Sie sind Resultat der ersten Untersuchung der Lebensqualität von Patienten, die nach dem Protokoll der AMLCG-2000 Studie behandelt werden.

2. Theoretische Grundlagen

2. 1. Das Krankheitsbild der akuten myeloischen Leukämie (AML)

2. 1. 1. Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie (AML) beträgt 2,5 – 3/100 000 pro Jahr. Die AML stellt die im Erwachsenenalter am häufigsten vorkommende Leukämieform dar, wobei der Altersmedian bei 60 Jahren liegt. Zur Ätiologie der AML ist zu sagen, dass bislang nur wenige Krankheitsauslöser als gesichert gelten. Hier sind zu nennen: ionisierende Strahlen, Benzol sowie bestimmte antineoplastische Chemotherapeutika. Genetische Faktoren scheinen bei der Entstehung der AML eine Rolle zu spielen. So ist eine familiäre Häufung bekannt. Genetische Defekte können zu einer Disposition zu AML führen. Eindeutig disponiert zum Beispiel das Down-Syndrom (Angaben nach Büchner et al. 1997). Ebenfalls prädisponierende Faktoren können andere hämatologische Krankheiten darstellen. So tritt eine AML mit höherer Inzidenz bei Patienten mit Myelodysplasien (s.u.), chronischer myeloischer Leukämie oder Plasmozytomen auf (Hoffbrand et al. 1997).

Entwickelt sich eine AML in Folge der Chemo- und/oder Radiotherapie einer anderen malignen Erkrankung, so spricht man von einer sekundären AML.

2. 1. 2. Pathogenese und klinisches Bild der AML

Die leukämische Zellpopulation bei der AML, die aus einer einzigen abnormen Stamm- oder Progenitorzelle entstehen kann, zeichnet sich dadurch aus, dass die einzelnen Blasten zwar in der Lage sind, sich weiterhin zu teilen, aber nicht mehr ausdifferenzieren. In dem Maße, in dem diese Population zunimmt, werden die normalen hämatopoetischen Vorläuferzellen des Knochenmarks verdrängt. Schließlich

kommt es zu einer Knochenmarkinsuffizienz, die in einer Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie resultiert.

Das klinische Bild der AML ist in der Regel geprägt durch die Folgen der Knochenmarkinsuffizienz. Die wesentlichen, auf die Anämie zurückzuführenden Symptome sind Blässe, Apathie, Abgeschlagenheit oder auch Dyspnoe.

In Folge der Neutropenie kommt es zu Fieber, einem allgemeinen Krankheitsgefühl oder Infektionen, häufig im Bereich von Mund, Hals und Atemwegen.

Die Thrombozytopenie führt zu einer erhöhten Blutungsneigung, die sich in spontan auftretenden Hämatomen, Purpura oder Zahnfleischbluten zeigen kann. Gelegentlich kann es zu größeren inneren Blutungen kommen (Hoffbrand et al. 1997).

Zu Beginn der Erkrankung bleibt diese häufig unbemerkt, da die Verdrängung der gesunden Vorläuferzellen noch nicht so stark ausgeprägt ist, dass Symptome auftreten. Nicht selten wird die AML bei einer routinemäßigen Blutuntersuchung entdeckt, ohne dass die Patienten die Symptome der Erkrankung erlebt haben. Einige der beschriebenen Symptome wie Abgeschlagenheit oder ein allgemeines Krankheitsgefühl sind sehr unspezifisch und deuten zunächst nicht auf eine AML hin.

2. 1. 3. Diagnose der AML

Die Diagnose einer AML kann gestellt werden, wenn der Anteil der leukämischen Blasten im Knochenmark mindestens 30% beträgt und die normale Hämatopoese vermindert oder verändert ist. Durch morphologische und zytochemische Untersuchungen eines Knochenmarkausstrichs kann eine Zuordnung zu einer der 8 Untergruppen entsprechend dem Schema der French-American-British Cooperative Group (FAB) erfolgen (Benett et al. 1985), die in Tabelle 1 dargestellt sind. Weitere Differenzierungen können auf der Grundlage des Immunphänotyps, der Zytogenetik sowie der Molekularbiologie durchgeführt werden.

Zur Differenzierung der AML-Untergruppen ist anzumerken, dass es eine neuere Klassifikation der WHO gibt, die jedoch noch nicht allgemein gebräuchlich ist (Harris et al. 1999). Aus diesem Grund wird an dieser Stelle das FAB-Schema vorgestellt.

AML-Subtypen	Häufigkeit: % von AML gesamt
M0: minimal differenzierte AML	Selten
M1: Myeloblastenleukämie	20
M2: Myeloblastenleukämie mit Ausreifung	30
M3: Promyelozyten-Leukämie	5
M4: myelomonozytäre Leukämie	30
M5: Monozytenleukämie	10
M6: Erythroleukämie	Selten
M7: Megakaryozytenleukämie	Selten

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der AML

2. 1. 4. Prognose der AML

Untherapiert verläuft die AML innerhalb von Wochen tödlich, wobei Blutungen und schwere septische Infekte die häufigsten Todesursachen sind (Clarkson 1986).

Behandelt wird die AML mit mehreren Kursen einer aplasiogenen Chemotherapie. Je nach Therapiekonzept verläuft die Behandlung über einige Monate oder Jahre. Neben der Chemotherapie stellen die Knochenmarktransplantation (KMT) sowie - in den letzten Jahren verstärkt - die Transplantation peripherer Blutstammzellen (PBSZT) Therapieoptionen dar. Die Transplantation kann autolog oder allogene durchgeführt werden, wobei bei einer allogenen Transplantation noch danach unterschieden werden kann, ob der Spender aus dem Familienkreis kommt oder ob es sich um einen Fremdspender handelt.

Die Daten zur Prognose der AML weisen eine große Spannbreite auf. Die Ergebnisse unterschiedlicher klinischer Studien zur Therapie der AML sind von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Eine wesentliche Rolle spielt hierbei die angewandte Therapie und die Auswahl der Patientenstichprobe. So kann z.B. das Alter der Patienten als ein wesentlicher Risikofaktor angesehen werden.

Die Anzahl von Veröffentlichungen zur Therapie der AML ist sehr groß. In den Jahren seit 1980 finden sich weit über 300 Artikel, die die Ergebnisse von kontrollierten,

randomisierten klinischen Studien zur Therapie der AML darstellen. Aus diesem Grund kann an dieser Stelle nur ein beispielhafter Einblick in die Studienergebnisse gegeben werden, um zu illustrieren, in welcher Breite Daten zur Prognose der AML vorliegen. Bishop et al. (1996) verglichen die Wirkung von hochdosiertem Ara-C mit der Standarddosis in einer Gruppe von 301 Patienten im Alter bis zu 60 Jahren. In Bezug auf das Erreichen einer kompletten Remission (CR) gab es keine Unterschiede (71% vs. 74%). Ein deutlicher Unterschied zeigte sich jedoch im rezidivfreien Überleben (relapse free survival: RFS) der Patienten. Nach 5 Jahren waren noch 40% der Hochdosis-Patienten rezidivfrei, im Standardarm waren es 24%.

Eine Studie der Southwest Oncology Group, in der 665 Patienten bis zum Alter von 65 Jahren behandelt wurden, verglich ebenfalls die Wirkung von hochdosiertem Ara-C mit der Standarddosis. Die Daten für das Erreichen der CR lagen vergleichbar bei 53% (Hochdosis) und 58% (Standard). Das RFS in den zwei Studienarmen lag nach 4 Jahren bei 33% (Hochdosis) bzw. 21% (Standard) (Weick et al. 1996).

In einer von der AML-Cooperative Group durchgeführten Studie wurde an einer Stichprobe von 725 Patienten unter 60 Jahren unter anderem die Wirkung von Hochdosis-therapie auf Hochrisikopatienten untersucht. Als Hochrisikopatienten wurden solche mit einem ungünstigen Karyotyp, hohem Wert für die Laktat-Dehydrogenase (LDH) sowie verzögert eingetretener Remission eingestuft. Nach 5 Jahren hatten 25% der Hochrisikopatienten im Hochdosisarm gegenüber 18% im Standardarm überlebt (Büchner et al. 1999).

Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit der autologen Stammzelltransplantation liegen bei weitem nicht in so großer Zahl vor und liefern kein einheitliches Bild der Ergebnisse. Hierzu zwei Beispiele:

Burnett et al. (1998) verglichen die Wirkung der autologen Stammzelltransplantation nach myeloablativer Therapie mit keiner weiteren Therapie. Vor der Randomisierung auf die beiden Studienarme hatten die Patienten eine Folge von Standard- und Hochdosis-therapiekursen bekommen. Das RFS nach 6 Jahren lag im Transplantationsarm bei 54%, im Kontrollarm bei 40%. Dieser Vorteil der autologen Stammzelltransplantation zeigt sich im Vergleich mit intensiver Chemotherapie in einer Studie von Harousseau et al. (1997) nicht. Hier liegt das RFS nach 4 Jahren im Transplantati-

onsarm bei 44%, im Chemotherapiearm bei 40%, wobei der Unterschied nicht signifikant ist.

Die allogene Transplantation zeigte in einer Studie von Zittoun et al. (1995) Vorteile in Bezug auf das RFS der Patienten nach 4 Jahren (55% vs. 30%). In Hinblick auf das Gesamt- und Langzeitüberleben ist dieser Vorteil allerdings nicht mehr nachweisbar. Diese Diskrepanz findet ihre Erklärung in der hohen therapieassoziierten Letalität, die bei der allogenen Transplantation festzustellen ist. Andere Studien von Harousseau et al. (1997) und Cassileth et al. (1998) konnten keinen signifikanten Vorteil der allogenen Transplantation in Bezug auf das RFS nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich zur Prognose der AML sagen, dass die Wahrscheinlichkeit auf ein 4-jähriges RFS in Abhängigkeit von der gewählten bzw. möglichen Therapie zwischen 18% und 55% liegt. Entscheidende Risikofaktoren sind ein spätes Eintreten der Remission, eine hohe LDH, ein ungünstiger Karyotyp, das Vorliegen einer sekundären AML sowie ein hohes Alter. Insbesondere bei der allogenen Transplantation stellt die Therapie selbst ein nicht zu unterschätzendes Risiko dar.

2. 2. Das Krankheitsbild des Myelodysplastischen Syndroms (MDS)

2. 2. 1. Epidemiologie

Die Inzidenz des MDS beträgt im Durchschnitt 1-2/100000 pro Jahr, wobei diese Zahl mit steigendem Lebensalter stark zunimmt. Fricke et al. (1997) geben folgende Verteilung an: <15 Jahre: 0,34/100 000; 50-70 Jahre: 4.5/100 000; >70 Jahre: 20/100 000.

Die Häufigkeit des MDS liegt bei ca. 2-3% aller malignen Erkrankungen. Im Bezug auf die Ätiologie des MDS gilt im wesentlichen das zur AML Gesagte. Mögliche Auslöser eines MDS sind ionisierende Strahlen, Benzole, Toluol sowie bestimmte Zytostatika. Ebenfalls scheinen genetische Prädispositionen im Sinne einer Geschlechtspräferenz beim Auftreten des MDS eine Rolle zu spielen. So tritt zum Beispiel die chronisch-myelomonozytäre Leukämie überwiegend bei älteren Männern auf. Ähnlich der FAB-Klassifikation der AML gibt es eine Klassifikation der FAB für das MDS, die fünf Untergruppen differenziert, wobei Sonderformen nicht berücksichtigt werden (Benett et al. 1982). In Tabelle 2 sind die Subgruppen des MDS dargestellt.

Zu der dargestellten Klassifikation des MDS ist zu sagen, dass nach der neuen WHO-Klassifikation (Harris et al. 1999) eine andere Einteilung in Untergruppen vorgenommen wird. So wird die Untergruppe RAEBT nicht mehr als MDS angesehen, da hier ein Blastenanteil von 20% eine AML definiert. Außerdem wird die Subgruppe CMML nicht mehr dem MDS zugeordnet.

2. 2. 2. Pathogenese und Diagnose des Myelodysplastischen Syndroms

Wie die AML entsteht das MDS dadurch, dass die hämatopoetischen Vorläuferzellen nicht mehr ausreifen und differenzieren. Dies ist wahrscheinlich auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Neben der Aktivierung von Onkogenen spielt die Inakti-

vierung von Tumorsuppressorgenen wohl die entscheidende Rolle (Fricke et al. 1997).

Folge der Dysfunktion der Progenitorzellen ist eine periphere Mono-, Bi- oder Trizytopenie. Die Entwicklung des MDS kann sich durchaus über einen längeren Zeitraum hinziehen. Erste Erscheinungen der Krankheit sind häufig asymptomatisch. Leistungsabfall, Gewichtsverlust oder Fieber sind an dieser Stelle zu nennen. Im weiteren Verlauf kommt es, in Folge der hämatopoetischen Insuffizienz, je nach den betroffenen Zellreihen, zu Anämien in 85% aller Fälle, zu Neutropenien (50%) oder zu Thrombopenien (25%) (Angaben nach Fricke et al. 1997). Nach unterschiedlich langer Dauer folgt der Übergang in eine manifeste Leukämie.

Die Diagnose des MDS wird analog zur Diagnose der AML auf der Grundlage morphologischer und zytochemischer Untersuchungen eines Knochenmarkausstrichs gestellt. Die Anzahl und Art der Blasten bestimmt die Zuordnung zu einer der Subgruppen.

2. 2. 3. Prognose des Myelodysplastischen Syndroms

Wie die synonyme Bezeichnung Präleukämie andeutet, geht das myelodysplastische Syndrom häufig einer akuten Leukämie voraus. Aus diesem Grund macht es Sinn, in Bezug auf die Prognose des MDS nicht nur mittlere Überlebenszeiten, sondern auch Zahlen zum Transformationsrisiko zu nennen. Je nach Untertyp liegt die Quote für den Übergang in eine akute Leukämie zwischen 10 und 35%. Die Zahlen für die mittlere Überlebenszeit liegen zwischen 5 und 40 Wochen (Greenberg et al. 1997). Eine Übersicht zeigt Tabelle 2. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass der Verlauf einer aus einem MDS entstandenen Leukämie im Vergleich zu einer de-novo-AML protrahiert ist, was sich auch im Vergleich des RFS widerspiegelt. Die Remissionsraten sind denen einer de-novo-AML vergleichbar.

FAB-Typ	% Blasten im Knochenmark	Transformationsrate	Mittlere ÜZ (Monate)
Refraktäre Anämie (RA)	< 5%	10%	40
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5% > 15% Ringsideroblasten	11%	37
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß (RAEB)	5-20%	22%	12
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	5-20%	12%	18
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß in Transformation (RAEBT)	20-30%	35%	5

Tabelle 2: FAB-Klassifikation des MDS; Transformationsrate; Mittlere Überlebenszeit (Greenberg et al. 1997)

2. 3. Therapie von MDS und AML

2. 3. 1. Therapie des MDS

Die Therapie des MDS ist im wesentlichen vom diagnostizierten Subtyp und dem klinischen Bild abhängig. Liegt der Anteil der Blasten im Knochenmark unter 10%, so kann die Erkrankung i.d.R. beobachtet werden, ohne direkt eine Chemotherapie einzuleiten. Die therapeutischen Maßnahmen sind in diesem Fall supportiver Natur (Fricke 1997). Im wesentlichen ist hier die Substitution von Thrombozyten und Erythrozyten zu nennen. Beträgt der Anteil der Blasten über 10%, können die Patienten wie AML-Patienten behandelt werden. Im Fall der vorliegenden Untersuchung also entsprechend dem Therapieprotokoll der AMLCG.

2. 3. 2. Therapie der AML

Wie es im vorangegangenen Abschnitt bereits angeklungen ist, gibt es die verschiedensten Therapiekonzepte zur Behandlung der AML, die sich hinsichtlich der Intensität, der Dauer und der angewandten Medikamente unterscheiden. Da in der vorliegenden Arbeit die Lebensqualität von Patienten untersucht wird, die nach dem aktuellen Studienprotokoll der AMLCG behandelt werden, soll der Verlauf der Therapie diesem Protokoll entsprechend detaillierter erläutert werden. Das aktuelle Therapieprotokoll der AMLCG kann als das Resultat einer Folge klinischer Therapiestudien mit dem Ziel der kontinuierlichen Therapieoptimierung angesehen werden, die 1978 ihren Anfang nahm.

2. 3. 3. Therapieverlauf gemäß dem AMLCG-2000 Studienprotokoll

Die Therapie lässt sich in verschiedene Abschnitte einteilen, die durch Therapiepausen, die in der Regel zu Hause verbracht werden können, voneinander getrennt sind. Die Therapieabschnitte sind die Phasen der Doppelinduktion, der Konsolidierung und der Erhaltung. In Bezug auf die Induktionstherapie werden die Patienten in einen von zwei Therapiearmen randomisiert.

Im einen Arm werden die Patienten im ersten Teil der Doppelinduktion mit einer Kombination der Chemotherapeutika Thioguanin, Ara-C und Daunorubicin (TAD), im zweiten Teil mit hochdosiertem Ara-C und Mitoxantron (HAM) behandelt. Im anderen Studienarm kommt zweimal die Kombination HAM zum Einsatz. Die zweite Phase startet am Tag 21 der Therapie. Das TAD-Therapieschema läuft über 9, das HAM-Schema über 5 Tage. Im Normalfall dauert die Phase der Doppelinduktion inklusive der anschließenden Aplasie und Regeneration der Hämatopoese zwischen 6 und 8 Wochen. Anschließend werden die Patienten für einen Zeitraum von ca. 4 Wochen nach Hause entlassen.

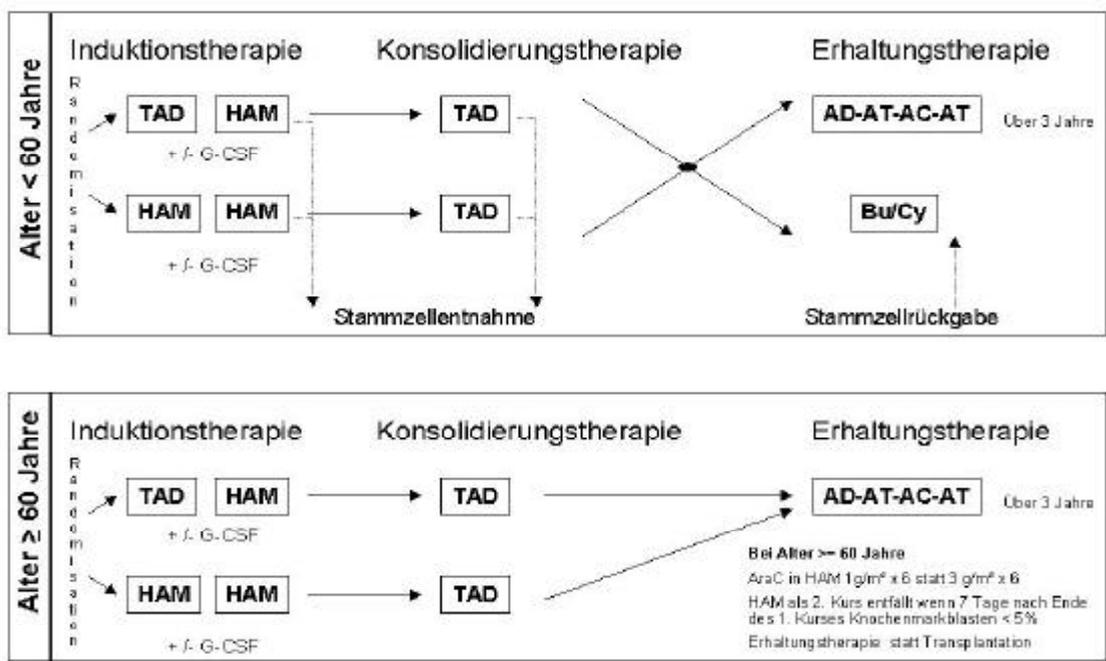


Abb. 1: Verlauf der Therapie entsprechend dem AMLCG Studienprotokoll

Es folgt die Phase der Konsolidierung, in der in beiden Therapiearmen das Schema TAD angewandt wird. Diese Phase der Therapie dauert in der Regel inklusive Aplasie und Regeneration 4-5 Wochen. Auch im Anschluß an die Konsolidierung werden die Patienten für ca. 4 Wochen nach Hause entlassen. Im weiteren Verlauf werden die Patienten abermals auf zwei Therapiearme randomisiert.

Zum einen ist dies die Standarderhaltungstherapie, bei der monatlich über einen Zeitraum von 5 Tagen Ara-C gegeben wird. Zusätzlich kommt im Wechsel Daunorubicin, Thioguanin und Cytosan zum Einsatz. Im zweiten Arm wird eine Hochdosistherapie mit Busulfan und Cyclophosphamid und anschließender autologer Stammzelltransplantation durchgeführt.

Für Patienten, die älter als 60 Jahre sind, gibt es in dem vorgestellten Therapieschema einige Einschränkungen: Ara-C wird dosisreduziert verabreicht. Wenn der Anteil der Blasten an Tag 16 der Induktionstherapie unter 5% liegt, also das CR-Kriterium erreicht ist, entfällt der HAM Kurs. Patienten über 60 Jahren erhalten in jedem Fall die Standarderhaltungstherapie und nicht die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Neben den beschriebenen zufälligen Zuteilungen zu unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten werden die Patienten zufällig einem Priming mit G-CSF, einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor, vor der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie zugeteilt. Die einzelnen Therapieoptionen und Randomisierungsschritte sind in der Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

Für den Fall, dass ein Familienspender zur Verfügung steht, ist die Möglichkeit vorgesehen, im Anschluss an die Induktionstherapie in Remission eine Knochenmark oder Stammzelltransplantation durchzuführen. Ist dies aus zeitlichen Gründen nicht möglich, wird vor der Transplantation auch noch die Konsolidierungstherapie durchgeführt.

2. 3. 4. Supportive und prophylaktische Maßnahmen

Neben der eigentlichen chemotherapeutischen Behandlung der AML spielt die obligatorische Supportivtherapie eine entscheidende Rolle. Während der Phase der therapieinduzierten Aplasie ist die Substitution von Thrombozyten und Erythrozyten notwendig. Der als Nebenwirkung der Therapie auftretenden Übelkeit kann mit Gaben von Antiemetika entgegengewirkt werden. Aufgrund der starken Gefährdung durch Infektionen in der Aplasie muß eine orale antibiotische und antimykotische Therapie im Sinne einer Infektionsprophylaxe durchgeführt werden.

Neben dieser Prophylaxe sind weitere Maßnahmen zum Schutz der Patienten vor Infektionen notwendig. Die Patienten werden in der Phase der Aplasie umkehrisoliert, d.h. Besucher tragen einen Mundschutz und desinfizieren sich die Hände. Pflanzen, eine potentielle Infektionsquelle, sollten in dieser Zeit nicht im Patientenzimmer stehen und auch in Bezug auf die Ernährung werden Vorsichtsmaßnahmen notwendig. So sollten die Patienten z. B. kein ungeschältes Obst oder Salate zu sich nehmen, alle Speisen sollten möglichst frisch zubereitet sein. Die Patienten sollten in 1- oder 2-Bett-Zimmern untergebracht werden.

2. 3. 5. Die Stratifikationen der AMLCG-2000 Studie

Da die hier vorgestellte Untersuchung zur LQ von AML-Patienten im Rahmen der Therapiestudie der AMLCG durchgeführt wird, soll diese Studie in einigen weiteren Teilen kurz vorgestellt werden. Das Design und die verschiedenen Therapieoptionen bzw. Randomisierungsschritte wurden bereits im Abschnitt zur Therapie der AML geschildert. Im Hinblick auf einige biologische Merkmale der Patienten erfolgt eine Stratifikation auf deren Grundlage eine Risikoeinstufung vorgenommen werden kann. Dies erlaubt eine Beurteilung verschiedener Therapieoptionen in verschiedenen Risikogruppen. In Bezug auf die folgenden Eigenschaften werden 2 bzw. 3 Subgruppen gebildet:

<u>Alter:</u>	<60 Jahre	vs.	>=60 Jahre		
<u>Karyotyp:</u>	günstig	vs.	intermediär	vs.	ungünstig
<u>LDH:</u>	<700 U/l	vs.	>=700 U/l		
<u>Erkrankung:</u>	de novo AML	vs.	sekundäre AML	vs.	MDS

Ziel der Studie ist es zum einen, für die biologisch definierten Subgruppen auf der Grundlage der Stratifikation und der Randomisierung die bestgeeignete Therapie zu ermitteln, zum anderen, unter den Bedingungen der standardisierten Therapie und der Stratifikation weitere biologische Subgruppen und therapiebezogene Risikofaktoren zu identifizieren (AMLCG 2000).

2. 4. Das Konzept Lebensqualität (LQ)

2. 4. 1. Entwicklung der Lebensqualitätsforschung

Der Begriff Lebensqualität (LQ) ist nicht eindeutig einer wissenschaftlichen Disziplin zuzuordnen. Die Ursprünge des Forschungsgegenstandes Lebensqualität sind in den Sozialwissenschaften zu finden. Zu nennen ist an dieser Stelle die Sozialindikatorenforschung, in der unter den Begriff Lebensqualität neben dem subjektiven Befinden der Menschen objektive Lebensbedingungen, wie zum Beispiel das Vorhandensein materieller Güter oder die Beschaffenheit der Gesundheits- und Sozialvorsorgesysteme, gefaßt werden (Niebrügge 1999).

Seit den 80er Jahren findet das Konstrukt LQ zunehmend Eingang in die medizinische und gesundheitswissenschaftliche Forschung. In welchem Maß die Lebensqualität der Patienten zum Thema wird, lässt sich anhand der steigenden Anzahl der Veröffentlichungen verdeutlichen, die sich mit der LQ der Patienten beschäftigen. So nennen Jones et al. (1987) die Zahl von 200 in den Jahren von 1978 bis 1980 veröffentlichten Arbeiten, die sich dem Thema Lebensqualität widmen. Flechtner et al. (1995) berichten, dass im Zeitraum von 1990 bis 1994 jährlich zwischen 500 und 600 neue Publikationen zum Thema LQ erschienen sind. Sie weisen allerdings einschränkend darauf hin, dass sich von diesen Arbeiten höchstens 10% mit Fragestellungen bei eindeutig definierten Ausgangsvoraussetzungen beschäftigen, wie sie zum Beispiel bei einer bestimmten Tumorerkrankung mit festgelegter Therapie gegeben sind. Entsprechend selten finden sich begleitende Untersuchungen der LQ in randomisierten Therapiestudien.

2. 4. 1. 1. Lebensqualitätsforschung in der Onkologie

In der Onkologie zeigt sich eine parallele Entwicklung zwischen den Fortschritten der Behandlungsmöglichkeiten und dem Interesse an der LQ der Patienten. Je länger die Überlebenszeiten der Patienten mit malignen Erkrankungen werden, umso häufiger wird die Frage nach der LQ dieser Patienten gestellt. Mit der Intensivierung der

Therapieformen und den damit verbundenen Nebenwirkungen wurde die LQ zu einem Kriterium für die Beurteilung von Therapien. So spielt die Beurteilung der Lebensqualität auch in Bezug auf Therapieentscheidungen zunehmend eine Rolle. Es gilt jeweils abzuwägen, in welchem Verhältnis der Gewinn an Überlebenszeit und Heilungsrate zu den Einschränkungen steht, die der Patient zwangsläufig auf sich nehmen muss. Sellschopp fasst diesen Aspekt prägnant zusammen, wenn sie es als Aufgabe der Medizin bezeichnet, „den Kranken nicht nur am Leben, sondern auch im Leben zu halten“ (1989; S.4).

2. 4. 1. 2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Gegensatz zum sozialwissenschaftlichen Konzept der LQ zeigt das Lebensqualitätskonzept in der Medizin eine eindeutige Konzentration auf die Gesundheit einerseits und die subjektive Sichtweise der Patienten andererseits. In der medizinischen bzw. psychoonkologischen Forschung ist demgemäss übereinstimmend von gesundheitsbezogener Lebensqualität die Rede (Bullinger & Pöppel 1988). Dies meint, dass bestimmte politische oder gesellschaftliche Aspekte, die in der Lebensqualitätsforschung der Sozialwissenschaften eine wesentliche Rolle spielen, allenfalls am Rande oder mittelbar zum Tragen kommen, wenn zum Beispiel finanzielle Schwierigkeiten als Folge einer Erkrankung auftreten. Wenn in der vorliegenden Arbeit von Lebensqualität die Rede ist, so ist also im strengeren Sinn gesundheitsbezogene Lebensqualität gemeint.

Die thematischen Schwerpunkte in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Konzept LQ haben sich im Laufe der vergangenen 30 Jahre gewandelt. Während die ersten Jahre im wesentlichen vom Versuch einer einheitlichen Begriffsbildung oder Definition von LQ geprägt waren, wurde mit Beginn der 80er Jahre verstärkt an der Entwicklung von Messinstrumenten zur Erfassung der LQ gearbeitet. Auf die Definition und Erfassung von LQ wird in den Abschnitten 2.4.2. und 2.4.3 noch eingegangen werden.

Aktuelle Schwerpunkte in der Lebensqualitätsforschung bestehen in der Anwendung der mittlerweile ausreichend validierten und reliablen Untersuchungsinstrumente sowie der Klärung methodischer Schwierigkeiten einerseits, andererseits in der tie-

fergehenden Untersuchung von Bestimmungsfaktoren der individuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

2. 4. 1. 3. Aktuelle Probleme der LQ-Forschung in der Onkologie

Kiebert et al. (2000) stellen in einer Befragung von 10 kooperativen onkologischen Forschungsgruppen in Europa und Nordamerika fest, dass LQ als ein zwar sekundäres aber wesentliches Outcome-Kriterium in klinischen Therapiestudien angesehen wird. Die Entscheidungen, wie und in welchem Umfang die LQ erhoben wird, sind jedoch von Fall zu Fall verschieden. Woran es nach Meinung der Autoren eindeutig mangelt, ist die Einführung einheitlicher Richtlinien bei der Untersuchung der LQ.

Ein wiederkehrendes Problem beim Umgang mit Daten zur LQ ist die fehlende Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Patientenstichproben. Ursachen hierfür liegen in unterschiedlichen Erhebungsmethoden, unterschiedlichen Behandlungskonzepten oder unterschiedlichen Erkrankungen. Eine Möglichkeit dieser Schwierigkeit zu begegnen, liegt in der von Kiebert et al. angemahnten stärkeren Standardisierung in der Untersuchung der LQ von Patienten.

Ein weiteres Problem bei der Erhebung von Lebensqualitätsdaten liegt in der Integration in die bestehenden Studienprotokolle. Dadurch, dass die LQ-Daten nicht wie die meisten medizinischen Daten retrospektiv erfasst werden können, sondern zu einem festgelegten Zeitpunkt erhoben werden müssen, ist eine entsprechend ausgerichtete Organisation der Datenerhebung erforderlich. Bernhard (1995) beschreibt, dass ein Grossteil der fehlenden Daten in der Lebensqualitätsforschung auf Unterlassungen des für die Erhebung zuständigen Personals zurückzuführen ist.

2. 4. 1. 4. Grundlagenorientierte LQ-Forschung

Neben der dargestellten anwendungsbezogenen Ausrichtung der Lebensqualitätsforschung zeigt sich ein eher grundlagenorientierter Forschungsschwerpunkt, dessen Hauptthema unter den Begriff „response shift“ gefasst werden kann. Hierbei geht es darum, in welcher Weise die Beurteilung der LQ vorgenommen wird, welche Kriterien dabei zum Tragen kommen und wie diese Kriterien sich ändern können.

Schwartz und Sprangers liefern eine Arbeitsdefinition von response shift als „...a change in the meaning of one’s self-evaluation of a target construct as a result of: (a) a change in the responders internal standards of measurement...(b) a change in the responders values...or (c) a redefinition of the target construct.” (1999; S. 1532). Wie die in der Definition angesprochene Veränderung bewirkt werden kann, verdeutlichen die Autorinnen am Beispiel der Interaktionen in einer Gruppe von Patienten:

Wenn Patienten erleben, wie gut oder schlecht es Mitpatienten geht, so kann dies dazu führen, dass sie ihre Einschätzung in Bezug auf den eigenen Gesundheitszustand ändern, sich der Maßstab, mit dem sie sich selbst beurteilen verschiebt. Außerdem kann es im Austausch mit anderen zu einer Änderung der für den Patienten wichtigen Ziele kommen. Drittens ist es möglich, dass sich die Meinung darüber, was Lebensqualität ist und was diese bestimmt, verändert, sich also ein bestehendes Konstrukt wandelt. Die Autorinnen plädieren an anderer Stelle (Sprangers & Schwartz 1999) dafür, die Zusammenhänge zwischen response shift und Lebensqualitätsbeurteilung weiter zu erforschen. In einem weiteren Artikel liefert Sprangers (2002) eine Übersicht über den aktuellen Stand der Lebensqualitätsforschung in der Onkologie.

2. 4. 2. Definition der Lebensqualität

Wie im Vorangegangenen dargestellt beschäftigen sich die unterschiedlichsten wissenschaftlichen Disziplinen mit der Untersuchung der Lebensqualität. Entsprechend vielfältig und von verschiedenen Schwerpunktsetzungen geprägt wird Lebensqualität definiert. Auch im enger eingegrenzten Arbeitsfeld der Psychoonkologie und in Bezug auf das Konstrukt der gesundheitsbezogenen LQ finden sich unterschiedliche Definitionen. Um dies zu illustrieren, soll an dieser Stelle eine kleine Auswahl möglicher Definitionen der Lebensqualität geliefert werden:

Walker & Rosser (1988) definieren LQ im Glossar eines von ihnen herausgegebenen Buchs zum Thema als "a concept encompassing a broad range of physical and psychological characteristics and limitations which describes an individual's ability to function and to derive satisfaction from doing so". Einfacher und eher pragmatisch beschreiben es Kirshner & Guyatt, die LQ definieren als: "The way a person feels and how he or she functions in daily activities" (1985; S. 28).

Sellschopp beschreibt eine verbreitete Definition der LQ wie folgt: "Danach bedeutet Lebensqualität: So wenig Schmerz, Depressivität, Angst, Hoffnungslosigkeit und Verwundbarkeit wie nötig und soviel Aktivität, Funktionsfähigkeit, Selbständigkeit, Selbstbehauptung und soziale Integration wie möglich." (1989; S. 10) Sie kritisiert, dass auf der Grundlage einer solchen Definition das Erleben von Krankheit auf jeden Fall als Einschränkung der LQ zu bewerten ist. In dieser Eindimensionalität der Sichtweise würden die möglichen positiven Aspekte in der Auseinandersetzung mit der Erkrankung nicht beachtet. In ähnlicher Weise äußert sich Hartmann (1992) mit der Forderung, gerade auch die Kräfte des Menschen, die es ihm ermöglichen trotz Krankheit, Behinderung oder Einschränkung ein erfülltes Leben zu führen, in die Bewertung der Lebensqualität einfließen zu lassen.

Betrachtet man die dargestellten Definitionen, so werden zwei entscheidende Aspekte des Konstruktes Lebensqualität deutlich. Zum einen umfasst LQ verschiedenste Lebensbereiche, zum anderen wird sie durch das Erleben und Empfinden des Betroffenen bestimmt. Lebensqualität ist also ein Konstrukt, das mehrdimensional und im wesentlichen subjektiv geprägt verstanden werden sollte. Die Dimensionen, in denen LQ bestimmt wird, finden sich schon in der Definition von Gesundheit wieder, wie sie von der WHO (1948) aufgestellt wurde:

" Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity."

Die in dieser Definition genannten Lebensbereiche oder Ebenen des körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens können als die Kerndimensionen der Lebensqualität beschrieben werden. In diesem Punkt herrscht nach der Ansicht verschiedener Autoren weitgehende Einigkeit (Bullinger 1991, Petermann et al. 1994, Aaronson et al. 1988). Aaronson et al. regen an, zusätzlich eine weitere Dimension

"Funktioneller Status" in das Konstrukt Lebensqualität einzugliedern, welche das berufliche Engagement und das Aktivitätslevel beinhaltet.

Diese Anregung findet sich bereits in der von Bullinger und Pöppel (1988) gelieferten Definition, die abschließend zitiert werden soll. Hier lassen sich die verschiedensten Überlegungen zur Beschreibung des Begriffs Lebensqualität und der weitgehende Konsens in der aktuellen Literatur zu diesem Thema wiederfinden (zitiert nach Muthny 1995 S. 52):

"Lebensqualität bezieht sich auf die emotionalen, funktionalen, sozialen und physischen Aspekte menschlicher Existenz. Lebensqualität ist allerdings nicht direkt beobachtbar, sondern nur erschließbar aus verschiedenen Komponenten. Diese Komponenten umfassen im wesentlichen:

1. Das psychische Befinden des Patienten (z.B. Angst und Depression),
2. die Funktions- und Leistungsfähigkeit in verschiedenen Lebensbereichen (z.B. Beruf, Haushalt, Freizeit),
3. die Anzahl und Güte der Beziehungen zu anderen Menschen (z.B. Ehepartner, Familie, Freunde, Kollegen) sowie
4. die körperliche Verfassung des Patienten (z.B. Gesundheitszustand, Beschwerden)."

2. 4. 3. Erfassung von Lebensqualität

Lebensqualität bestimmt sich, wie die dargestellten Definitionen zeigen, aus einem Zusammenwirken verschiedener Lebensbereiche bzw. Dimensionen. Dies ist der entscheidende Grund dafür, dass Lebensqualität nicht direkt erfasst und gemessen werden kann. Ebenso ist sie nicht durch das Urteil eines Beobachters festzulegen. Verschiedene Untersuchungen belegen, dass die eigene LQ von Patienten anders beurteilt wird, als von Außenstehenden, seien dies Ärzte, Pflegende oder auch Angehörige. Eine vielzitierte Studie, die dies belegt, stammt von Slevin et al. (1988). In dieser Untersuchung wurde die selbsteingeschätzte Lebensqualität der Patienten mit

den Einschätzungen durch die behandelnden Ärzte verglichen. Aber auch neuere Untersuchungen zeigen vergleichbare Ergebnisse (Schandry & Sporer 1993; Petermann & Krischke 1996). In einem Übersichtsartikel stellen Lampic und Sjöden (2000) einen klaren Trend dahingehend fest, dass Ängstlichkeit, Depressivität und Stress onkologischer Patienten vom ärztlichen und pflegerischen Personal überschätzt werden. Wilson et al. (2000) untersuchten die Einschätzung der LQ von ca. 100 onkologischen Patienten durch die Patienten selbst, deren Partner und die behandelnden Ärzte. Die Mittelwerte in Bezug auf bestimmte Patientengruppen stimmten weitgehend überein. Es zeigten sich jedoch klare Unterschiede in den Urteilen der drei untersuchten Gruppen in Bezug auf die individuellen Patienten. Die Autoren ziehen den Schluss, dass der Patient die Hauptquelle für Informationen zur Lebensqualität sein muss.

Bei näherer Betrachtung des Konstruktes LQ kann es nicht überraschen, dass die Einschätzung des Betroffenen und des Behandelnden nicht übereinstimmen. Die Bestimmung der Lebensqualität geschieht aus dem Zusammenwirken der Beurteilungen verschiedenster Lebensbereiche, wobei die Gewichtung dieser Dimensionen unterschiedlich stark und auch zeitlich veränderlich sein kann. Es erscheint direkt einleuchtend, dass zwei Patienten mit ähnlicher Lebensgeschichte, ähnlicher sozialer Situation und vergleichbarer Erkrankung ihre LQ durchaus sehr unterschiedlich beurteilen können. Entscheidende Rolle bei dieser Beurteilung spielt immer auch die Persönlichkeit und damit die bestehenden Erfahrungen des Patienten. Während für den einen Patienten vielleicht die körperliche Fitness ein entscheidendes Kriterium ist, ist es für den anderen unter Umständen die Qualität und Häufigkeit der Sozialkontakte.

Lebensqualität ist eben nicht die Summe der Lebensumstände eines Menschen in den genannten Dimensionen, sondern Resultat der Beurteilung dieser Lebensumstände durch diesen Menschen. In dieser Beurteilung spielt nicht nur eine Rolle, in welchem Maße bestimmte Bedürfnisse erfüllt sind, sondern auch welchen Stellenwert diese haben. (siehe „response shift“ Abschnitt 2.4.1.4.)

2. 4. 4. Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Aus dem Dargestellten folgt, dass für die umfassende Beurteilung der LQ eines Menschen dessen Urteil über seine aktuellen Lebensumstände erfasst werden muss. Dies kann auf zwei Arten geschehen, in Form eines Interviews oder mit Hilfe eines Fragebogens. Im Endeffekt handelt es sich in beiden Fällen um eine Form der Befragung, die Unterschiede liegen im Grad der Standardisierung, der Auswertbarkeit, der Anwendbarkeit und der Flexibilität, wobei die Erfüllung der Gütekriterien Validität, Reliabilität und Objektivität als obligatorisch angesehen werden sollte.

Die Auswahl des Erhebungsinstrumentes sollte sich selbstverständlich am Forschungsvorhaben orientieren. So ist es bei einer kleinen Untersuchungsstichprobe möglich, durch ein halbstandardisiertes Interview und anschließende Inhaltsanalyse zu sehr differenzierten Aussagen zu gelangen, die allerdings i.d.R. nicht verallgemeinert werden können. Dieser Ansatz ist daher eher für explorative Fragestellungen zu wählen. Ist das Ziel einer Untersuchung die Erhebung der LQ in einer großen Stichprobe, zum Beispiel im Rahmen einer multizentrischen Studie, so wird aus Gründen der Praktikabilität in den meisten Fällen ein Fragebogen zum Einsatz kommen.

Ergänzend können Fremdbeurteilungen durch Ärzte oder Pflegekräfte sowie objektive medizinische Daten in die Untersuchung einbezogen werden, was natürlich besonders dann notwendig wird, wenn Zusammenhänge zwischen medizinischen Interventionen und Veränderungen der LQ untersucht werden sollen.

Nach dem schon im Jahr 1948 angewandten Karnofsky-Performance-Index (Karnofsky et al. 1948) wurden besonders seit Beginn der 80er Jahre viele verschiedene Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität entwickelt, die sich darin unterscheiden, ob sie ein- oder mehrdimensional angelegt sind, ob eine Selbst- oder Fremdeinschätzung vorgenommen wird oder ob sie für eine Patientengruppe mit einem bestimmten Krankheitsbild konstruiert sind. Des Weiteren gibt es starke Unterschiede in Bezug auf den Umfang der einzelnen Instrumente. Die folgende Tabelle 3 zeigt eine kleine Auswahl verfügbarer Instrumente zur Messung der LQ.

Karnofsky-Index (Karnofsky et al. 1948)	Maß für Aktivitätsniveau	Fremdeinschätzung
Spitzer-Index (Spitzer et al. 1981)	Einschätzung in 5 Dimensionen	Fremdeinschätzung
Profile of Mood States POMS (McNaire et al. 1971)	5 Bereiche des psychischen Erlebens	Selbsteinschätzung
Nottingham Health Profile, NHP (Hunt et al. 1986)	Multidimensional Allgemeine Gesundheit	Selbsteinschätzung
SF-36 Health Survey (Ware & Sherbourne 1992)	Multidimensional Allgemeine Gesundheit	Selbsteinschätzung
Functional Assessment of Cancer Therapy FACT (Cella 1993)	Multidimensional Onkologie-spezifisch	Selbsteinschätzung
QLQ-C30 der EORTC (Aaronson et al. 1988/1993)	Multidimensional Onkologie-spezifisch	Selbsteinschätzung

Tabelle 3: Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Die drei in der Tabelle letztgenannten Fragebögen sind die mittlerweile hauptsächlich angewandten (Küchler et al. 2000). Als Vorteil des EORTC QLQ-C30, der das Standardinstrument in Europa darstellt, und des FACT, für den das gleiche in Nordamerika gilt, ist die Spezifität in Bezug auf bestimmte Krankheitsbilder anzusehen. Erreicht wird diese durch die Kombination eines Kernfragebogens mit bestimmten krankheitsspezifischen Modulen. Der Kernfragebogen erfasst allgemeine Aspekte onkologischer Erkrankungen, während in den Modulen diagnosespezifische und therapieassoziierte Symptome erfasst werden können. Der Vorteil des SF-36 besteht darin, dass er Normwerte für Gesunde liefert. Das Haupteinsatzgebiet dieses Fragebogens ist allerdings eher im Bereich nicht-onkologischer Fragestellungen zu sehen.

2. 4. 5. Entwicklung und Gütekriterien des EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)

Da in der vorliegenden Untersuchung der EORTC QLQ-C30 angewandt wird, sollen dessen Entwicklung und Gütekriterien im weiteren kurz dargestellt werden.

Die Konzeption des Lebensqualitätsfragebogens der EORTC begann in den Jahren 1984/85. Die erste Version des Fragebogens wurde in verschiedenen Studien auf ihre Gütekriterien getestet. Die Auswertungsphase dieser Studien lieferte 1989 als Resultat eine revidierte Version des Fragebogens. In der zweiten, aktuellen Version des Fragebogens wurden die bis dahin nicht ausreichend reliablen und validen Skalen überarbeitet, so dass von den ursprünglich 36 Items noch 30 verblieben. Die durchgeführten Untersuchungen zu den Gütekriterien der aktuellen Version zeigen, dass der EORTC QLQ-C30 als ein ausreichend valides und reliables Messinstrument angesehen werden kann (Aaronson 1993, Hjermstad et al. 1995, Küchler 1995). Eine gute Übersicht zu den Gütekriterien des EORTC QLQ-C30 findet sich bei Niebrügge (1999).

Die Praktikabilität des Fragebogens zeigte sich in der von 1992 bis 1995 in Münster durchgeführten Studie zur Lebensqualität von Patienten mit AML (Schumacher et al. 1998). Nach eigenen Erfahrungen mit dem Einsatz des EORTC QLQ-C30 wird dieses Instrument von den Patienten sehr weitgehend akzeptiert. In Bezug auf die Verständlichkeit der Fragen und den Umgang mit den Rating-Skalen gibt es kaum Probleme. Eine durchschnittliche Bearbeitungszeit von ca. 10 Minuten macht es auch geschwächten Patienten möglich, den Fragebogen auszufüllen.

2. 4. 6. Lebensqualitätsforschung in onkologischen Therapiestudien

Betrachtet man die Literatur zu Untersuchungen der LQ in onkologischen Therapiestudien, so zeigt sich ein sehr widersprüchliches Bild. Auf der einen Seite wird der Wert von Studien zur LQ onkologischer Patienten in vielen Artikeln betont und eine Weiterentwicklung wird gefordert, auf der anderen Seite ist die Zahl von Studien, in denen wirklich über Ergebnisse zur LQ der Patienten berichtet wird, erstaunlich gering. Dies gilt um so mehr in Bezug auf randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien.

Einige Zahlen sollen dies verdeutlichen: Sanders et al. (1998) berichten in einer Literaturstudie über die Jahre 1980 – 1997. In diesem Zeitraum steigt der Anteil kontrollierter Studien, in denen die Lebensqualität der Patienten erhoben wird von 0,63% auf 4,2%, für den Bereich der Onkologie von 1,5% auf 8,2%. Im Jahre 1997 wird also nicht einmal in jeder zehnten kontrollierten onkologischen Studie die LQ erfasst. Die Autoren stellen fest, dass eine Fülle unterschiedlicher Erhebungs- und Auswertungsmethoden zum Einsatz gekommen sind, die häufig als inadäquat eingeschätzt werden und fordern wie viele andere auch die Etablierung von Standards für die Erfassung und Berichterstattung von Daten zur LQ.

Optimistischer wird die Situation von Osoba (1999) beurteilt, der auf die Jahre 1990 bis 1999 zurückblickend zu dem Schluss kommt, dass die meisten kooperativen klinischen Studiengruppen die Lebensqualitätserhebung in ihre Untersuchungen integriert haben oder dabei sind dies zu tun. Den Wert der Lebensqualitätserhebung, insbesondere in Phase III-Studien, sieht er darin, bei gleichen Überlebensraten in den Therapiearmen eine Entscheidung im Interesse des Patienten treffen zu können. Außerdem könnten Effekte der Therapie auf das Wohlbefinden des Patienten untersucht werden.

Ein recht großer Teil der Untersuchungen zur LQ in onkologischen Studien beschäftigt sich mit dem prognostischen Wert von LQ-Daten. Die Ergebnisse hierzu sind widersprüchlich. Dies soll an einem Beispiel verdeutlicht werden. Während Coates et al. (1997) in ihrer Studie zum prognostischen Wert der EORTC QLQ-C30 Scores zu dem Schluss kommen, dass mehrere Skalen des Fragebogens einen Hinweis auf die

Überlebenszeit der Patienten liefern, stellen Herndon et al. (1999) fest, dass lediglich eine Skala des Fragebogens einen gewissen prognostischen Wert hat. Allerdings ist hierzu zu sagen, dass in der Studie Herndons nur Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht wurden, während in der Studie von Coates Patienten mit unterschiedlichen malignen Erkrankungen untersucht wurden. Hier zeigt sich ein Grundproblem im Umgang mit LQ-Daten in onkologischen Studien. Bei den dargestellten Studien wurde zwar der gleiche Fragebogen zur Untersuchung der LQ benutzt, jedoch ist das untersuchte Patientenkollektiv nicht ohne weiteres vergleichbar. Somit ist auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht ohne weiteres gegeben.

2. 4. 7. Untersuchungen zur LQ von AML-Patienten

Wie im vorangegangenen dargestellt, ist die Zahl der Therapiestudien in der Onkologie, in denen die LQ systematisch erhoben wird, relativ gering. Fokussiert man auf die Gruppe der AML-Therapiestudien, so verringert sich die Zahl abermals drastisch. An dieser Stelle sollen einige veröffentlichte Ergebnisse aus den vergangenen Jahren kurz dargestellt werden.

Stalfelt (1994) untersuchte 22 Patienten, die mit drei verschiedenen Therapieprotokollen behandelt wurden. Zur Erhebung der LQ wurden drei Instrumente eingesetzt. Es zeigten sich zwar in einigen Dimensionen Unterschiede, jedoch ließen sich keine signifikanten Differenzen zwischen den verschiedenen Regimen feststellen, was angesichts der doch recht geringen Patientenzahl nicht wirklich überrascht.

Wellisch et al. (1996) verglichen die LQ von 30 AML-Patienten, die entweder mit einer Knochenmarktransplantation (11 Patienten) oder einer hochdosierten Konsolidierungstherapie (19 Patienten) behandelt wurden 5-6,5 Jahre nach ihrer Erstdiagnose. Zwischen den beiden Patientengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Auch hierzu ist anzumerken, dass ein Unterschied aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zu erwarten ist. Außerdem werden hier Patienten miteinander verglichen, die eine durchschnittliche Überlebenszeit von über 5 Jahren aufzuweisen

haben, also per definitionem als geheilt angesehen werden können. Wenn diese keinen Unterschied in der LQ aufweisen, entspricht das der Erwartung.

Zittoun et al. (1997) verglichen die LQ von 98 Patienten, die 1-7,4 Jahre in erster Remission waren und entweder allogene oder autologe Transplantation erhalten hatten oder Chemotherapie erhalten hatten. Es wurden Unterschiede zwischen den Patientengruppen in verschiedenen Dimensionen der LQ festgestellt. Zusammengefasst konnte eine Rangfolge in Bezug auf die Beeinträchtigung der LQ durch die verschiedenen Therapieansätze erstellt werden. Am stärksten war diese bei der allogenen Transplantation. Es folgten die autologe Transplantation und die Chemotherapie.

In einer an der Universitätsklinik Münster durchgeführten Studie zur Lebensqualität von AML-Patienten (Schumacher et al. 1998; 2002) wurde festgestellt, dass die zu dem Zeitpunkt teilnehmenden 61 Patienten im Verlauf der stationären Phasen der Therapie eine Steigerung der LQ erleben. Die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobenen Daten zeigen eine entsprechende Veränderung der Funktionsskalen mit Ausnahme der Subskala „Kognitive Funktionsfähigkeit“. Entsprechendes gilt für fast alle Symptomskalen.

Diese kurze Übersicht über den Stand der Forschung zur LQ von AML-Patienten zeigt abermals die Schwierigkeiten auf. Auf der einen Seite sind die Patientenzahlen zu klein, als dass die Ergebnisse verallgemeinert werden könnten, auf der anderen Seite sind die angewandten Methoden zu vielfältig, um eine Vergleichbarkeit zu erreichen. Neben der vielfach angemahnten Festlegung methodischer Standards ist es notwendig, in großen multizentrischen Therapiestudien die LQ der Patienten zu untersuchen, um zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu gelangen.

3. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Lebensqualität der an der AMLCG-2000 Studie teilnehmenden Patienten unter verschiedenen Aspekten betrachtet werden.

Zunächst einmal soll untersucht werden, wie die Patienten ihre Lebensqualität während der einzelnen Therapieabschnitte einschätzen. Über diesen deskriptiven Ansatz hinaus wird geprüft werden, ob sich die LQ der Patienten im Verlauf der Therapie verändert. In der Studie von Schumacher et al. (1998) hatte sich gezeigt, dass die LQ der Patienten sich im Verlauf verbesserte. Inwieweit dies in der hier untersuchten Stichprobe der Fall ist, soll geklärt werden.

In einem weiteren Untersuchungsansatz sollen mögliche Einflussfaktoren auf die LQ der teilnehmenden Patienten untersucht werden.

Ein wesentlicher Punkt ist die Frage, ob die Art der Therapie einen Einfluss auf die LQ hat. Zu klären ist also, inwieweit sich Gruppen von Patienten, die in verschiedene Therapiearme randomisiert wurden, hinsichtlich der Dimensionen der LQ unterscheiden. (G-CSF vs. kein G-CSF; TAD-HAM vs. HAM-HAM) In dieser Fragestellung findet sich ein wesentliches Anliegen der aktuellen Lebensqualitätsforschung wieder, nämlich die Lebensqualität der Patienten als ein zwar sekundäres aber bedeutendes Kriterium in der Beurteilung von Therapiealternativen zu etablieren.

Neben der Therapie können andere Faktoren die LQ der Patienten beeinflussen. Ein möglicher Einflussfaktor ist das Geschlecht der Patienten. Die Art der Erkrankung und das Alter der Patienten stellen wie beschrieben Risikofaktoren dar, die in der AMLCG-2000 Studie stratifiziert sind. Auch diese Faktoren sollten in Bezug auf Effekte auf die LQ untersucht werden. Die beiden weiteren Risikofaktoren erhöhte LDH sowie ungünstiger Karyotyp sind im Hinblick auf die Untersuchung der LQ von untergeordnetem Interesse, da ein Einfluss dieser Faktoren auf die LQ der Patienten nicht plausibel erscheint.

Neben dieser Betrachtung der LQ soll der Zusammenhang zwischen der subjektiven LQ der Patienten und der Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten durch die behandelnden Ärzte näher untersucht werden. Wie im Vorgegangenen dargestellt wurde, gibt es einige Studien, die zeigten, dass die Einschätzung der Lebens-

qualität durch Patienten und behandelnde Ärzte durchaus stark voneinander abweichen kann. In dieser Untersuchung soll der Grad der Übereinstimmung zwischen der Einschätzung des Allgemeinzustandes anhand der ECOG-Performance Status Scale und den Subskalen des EORTC QLQ-C30 festgestellt werden. Das Ziel hierbei ist, zu ermitteln, welche Hinweise auf die LQ der geschätzte Allgemeinzustand liefern kann.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung vorläufigen Charakter haben, da die Studie zur Lebensqualität entsprechend der Therapiestudie der AMLCG nicht abgeschlossen ist. Da noch keine Daten in ausreichendem Umfang für den Abschnitt der ambulanten Erhaltungstherapie bzw. der Nachsorge vorliegen, ist die stationäre Phase der Behandlung Gegenstand dieser Untersuchung.

Der Vergleich Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation versus Erhaltungstherapie kann auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht durchgeführt werden, da der Großteil der Patienten, deren Daten zum Messzeitpunkt T6 vorliegen, in Zentren behandelt wurde, die keine Hochdosistherapie durchführen bzw. sich diesem Teil der Therapiestudie nicht angeschlossen haben. Bei den verbleibenden Patienten konnte aufgrund von Komplikationen die Hochdosistherapie häufig nicht durchgeführt werden.

Es lassen sich also folgende Fragen zusammenfassen, die im weiteren untersucht werden sollen:

- **Wie entwickelt sich die Lebensqualität der Patienten im Verlauf der stationären Therapie?**
- **Schätzen Patienten, die mit G-CSF behandelt werden, ihre Lebensqualität anders ein als Patienten, die den Wachstumsfaktor nicht erhalten?**
- **Gibt es Unterschiede in der Lebensqualitätseinschätzung von Patienten, die eine Induktionstherapie mit dem Schema TAD-HAM erhalten, gegenüber Patienten, die HAM-HAM erhalten?**
- **Hat das Alter der Patienten einen Einfluss auf die Einschätzung der Lebensqualität?**

- **Hat das Geschlecht der Patienten einen Einfluss auf die Einschätzung der Lebensqualität?**
- **Hat die Art der Erkrankung der Patienten (de-novo-AML vs. Sekundäre AML vs. MDS (RAEB)) einen Einfluss auf die Einschätzung der Lebensqualität?**
- **Welche Übereinstimmungen gibt es zwischen der Einschätzung des Allgemeinzustands der Patienten durch die behandelnden Ärzte (ECOG Performance Status Scale) und den verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität der Patienten (EORTC QLQ-C30 Subskalen)?**

4. Methoden

4. 1. Untersuchungsinstrument

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Lebensqualität der Patienten mit dem Lebensqualitätsfragebogen der EORTC erhoben. Die Gründe für die Auswahl dieses Erhebungsinstrumentes liegen in den - im Theorieteil dargestellten - allgemein akzeptierten Werten in Bezug auf die Gütekriterien und den positiven Erfahrungen aus der vorangegangenen monozentrischen Studie (Schumacher et al. 1998).

Einzelheiten zum Aufbau und zur Auswertung des Fragebogens werden im folgenden dargestellt.

4. 1. 1. Zeitrahmen und Skalen des EORTC QLQ-C30

Der QLQ-C30 befragt die Patienten nach ihrer Einschätzung in Bezug auf die vergangene Woche. Der Fragebogen enthält insgesamt 30 Fragen, die sich in 15 Subskalen zusammenfassen lassen. Die einzelnen Skalen werden aus einer unterschiedlichen Anzahl von Fragen gebildet. Die Subskalen des QLQ-C30 lassen sich unterteilen in Funktionsskalen auf der einen Seite und Symptomskalen auf der anderen. In den Funktionsskalen spiegelt sich die dargestellte Mehrdimensionalität des Konstruktes Lebensqualität wieder. Die Symptomskalen erfassen darüber hinaus besonders im onkologischen Bereich relevante Symptome. An dieser Stelle soll gesagt werden, dass es sich bei 6 der Symptomskalen nicht im eigentlichen Sinne um Skalen handelt, da diese jeweils nur ein Item beinhalten. Aus Gründen der Einfachheit und Übersichtlichkeit soll diese Bezeichnung jedoch beibehalten werden. Welche Fragen in welche Subskalen eingehen, ist in den Klammern hinter den Skalenbezeichnungen vermerkt. Der Fragebogen findet sich im Anhang 8.5. Die 15 Subskalen des QLQ-C30 sind:

- **Funktionsskalen**

- *Physische Funktionsfähigkeit* (1, 2, 3, 4, 5)
- *Rollen-Funktionsfähigkeit* (6, 7)
- *Emotionale Funktionsfähigkeit* (21, 22, 23, 24)
- *Kognitive Funktionsfähigkeit* (20, 25)
- *Soziale Funktionsfähigkeit* (26, 27)
- *Allgemeiner Gesundheitsstatus – Lebensqualität* (29, 30)

- **Symptomskalen**

- *Müdigkeit* (10, 12, 18)
- *Übelkeit und Erbrechen* (14, 15)
- *Schmerz* (9, 19)
- *Dyspnoe* (8)
- *Schlafstörungen* (11)
- *Appetitlosigkeit* (13)
- *Obstipation* (16)
- *Diarrhoe* (17)
- *Finanzielle Beeinträchtigung* (28)

Die Subskala finanzielle Beeinträchtigung mag auf den ersten Blick irritierend wirken. Berücksichtigt man jedoch, dass der Fragebogen ein international angewandtes Instrument ist und dass die nationalen Gesundheitssysteme entsprechend verschieden sind, so können finanzielle Probleme durchaus in der Folge einer onkologischen Erkrankung auftreten und als "Symptom" angesehen werden. Für bestimmte Patientengruppen wird dies wohl auch in Deutschland der Fall sein. Ein Grund hierfür liegt in der u.U. sehr langen Dauer der Behandlung, die den Bezug von Krankengeld oder auch eine zeitweise Berentung und damit verbunden starke Einkommensverluste zur

Folge haben kann. Demgegenüber ergeben sich zusätzliche Kosten durch diverse lange Krankenhausaufenthalte (z.B.: Fahrtkosten bei Besuchen, Telefonkosten).

Für die Bezeichnungen der einzelnen Subskalen finden sich verschiedene deutsche Übersetzungen. So wird die hier *Rollen-Funktionsfähigkeit* genannte Skala häufig *Arbeitsfähigkeit* genannt. Emotional-Functioning wird mit emotionale Belastung oder emotionale Beeinträchtigung übersetzt. An dieser Stelle sind die oben genannten Bezeichnungen gewählt worden, weil diese zum einen wörtlich den englischen Originalbezeichnungen entsprechen und zum anderen eine gleichgerichtete Polung der Subskalen erhalten. Hohe Werte der Funktionsskalen bedeuten ein hohes Maß an Funktionsfähigkeit bzw. Lebensqualität. Eine negativ formulierte Bezeichnung wie „Beeinträchtigung“ würde unnötig verwirren. Hohe Werte der Symptomskalen stehen entsprechend für eine starke Ausprägung der Symptome.

Die Skalen *Physische Funktionsfähigkeit* und *Rollen-Funktionsfähigkeit* werden über abgestufte Guttman-Skalen erfasst. Die Patienten sollen ihre Fähigkeiten einschätzen und mit ja oder nein antworten (vgl. Guttman 1944). Die verbleibenden Skalen werden über Likert-Skalen erfasst, die im Falle *Allgemeiner Gesundheitszustand – Lebensqualität* 7-fach in den anderen Fällen 4-fach gestuft sind. (vgl. Likert 1933).

4. 1. 2. Transformation der Rohdaten

Die Rohdaten sind durch die unterschiedliche Stufung der Items des Fragebogens nicht ohne weiteres vergleichbar. Aus diesem Grund wird entsprechend den Vorgaben der EORTC eine Umrechnung der Daten vorgenommen. Hierbei werden für die einzelnen Skalen zunächst Mittelwerte gebildet, die dann linear auf eine Skala mit einer Spannweite von 0 – 100 transformiert werden. Fehlende Werte werden bei dieser Umrechnung in einem gewissen Rahmen akzeptiert. So müssen mindestens 50% der Fragen beantwortet sein, damit eine Subskala noch in die Auswertung eingebracht werden kann. Ist dies nicht der Fall, wird die gesamte Skala als fehlend gewertet. Bei der Transformation der Rohdaten ergeben sich also Werte zwischen 0 und 100 die das Maß der Funktionsfähigkeit in Bezug auf die verschiedenen Dimen-

sionen der LQ angeben, wobei hohe Werte einer hohen Funktionsfähigkeit entsprechen. Die transformierten Symptomskalen geben die Ausprägung verschiedener Symptome wieder, wobei in diesem Fall hohe Werte einer starken Ausprägung der Symptome entsprechen.

4. 2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Untersuchung der Lebensqualität werden alle Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der AMLCG 2000-Studie behandelt werden. Deshalb gelten zunächst die Einschlusskriterien dieser Studie. Kurzgefasst kann man sagen, dass alle Patienten mit einer zweifelsfreien AML mit mehr als 20 % Blasten, einem MDS vom Typ RAEB oder einer sekundären AML bzw. einem sekundären MDS, die mindestens 16 Jahre alt sind und nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr Einverständnis schriftlich erklären, in die Studie aufgenommen werden (AMLCG 2000).

Ausschlusskriterien für die AMLCG-2000 Studie sind allgemein geltende Kontraindikationen gegen hochdosierte, kombinierte zytostatische Therapie, sowie eine geistige Behinderung mit der Unfähigkeit, die wesentlichen Einzelheiten von Therapie, Randomisierung und Auswertung zu verstehen.

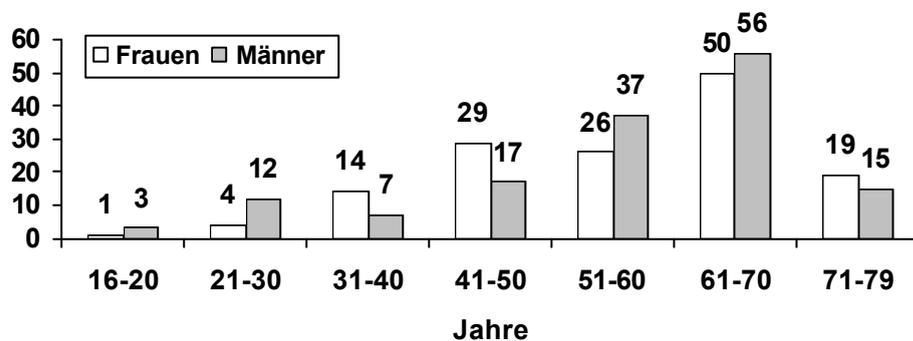
Neben der Teilnahme an der AMLCG-2000 Studie gilt für die LQ-Studie als Einschlusskriterium die mündliche und schriftliche Aufklärung des Patienten sowie seine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anhang 8.1. und 8.2.).

Patienten mit einer chronischen oder akuten psychiatrischen Erkrankung werden nicht in die Studie aufgenommen. Im Falle eines Ausscheidens aus der AMLCG-2000 Studie werden die Patienten ebenfalls aus der Lebensqualitätsstudie ausgeschlossen. Ein weiteres Kriterium zum Ausschluss aus der LQ-Studie ist die unzureichende Kenntnis der deutschen Sprache, die Voraussetzung für die Bearbeitung der Fragebögen ist. Auf den Einsatz anderssprachlicher Versionen des EORTC QLQ-C30 wurde aus methodischen Erwägungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Daten verzichtet. Die jeweiligen Versionen sind in den entsprechenden Ländern validiert. Somit muss nicht nur von einem sprachlichen, sondern auch von einem kultu-

rellen Unterschied ausgegangen werden, was zu systematischen Fehlern bei der Auswertung der Daten führen kann.

4. 3. Patientenstichprobe und Erhebungszeitraum

Insgesamt wurden in der Zeit vom 01.01.2000 bis zum 31.01.2002 290 Patienten in die Studie zur Lebensqualität aufgenommen. Hierbei handelt es sich um 143 Frauen (49,3%) und 147 Männer (50,7%). Von diesen 290 Patienten waren 143 unter 60 Jahren alt, 147 Patienten waren 60 Jahre oder älter, wobei die Altersspanne von 16 bis 79 Jahren reicht. Der Altersmedian der Stichprobe liegt bei 60 Jahren, der Mittelwert bei 56,22 Jahren. Diese Abweichung ist auf die logischerweise rechtsschiefe Altersverteilung zurückzuführen. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung bezogen auf das Geschlecht der Patienten.



*Abb. 2: Altersverteilung und Geschlecht der Patienten;
Anzahl der Patienten in jeder Altersgruppe*

Wie im vorangegangenen dargestellt, werden die teilnehmenden Patienten der AMLCG-2000 Studie im Hinblick auf vier Aspekte stratifiziert. Wie sich die Patienten in Bezug auf diese Stratifizierung verteilen zeigt Tabelle 4.

	Alter	Erkrankung	LDH	Karyotyp
Anzahl der Patienten (%)	< 60 Jahre 143 (49,3)	de novo AML 221 (76,2)	LDH < 700 U/l 220 (75,9)	Günstiger Karyot. 27 (9,3)
	>= 60 Jahre 147 (50,7)	Sekund. AML 46 (15,9)	LDH >= 700 U/l 69 (23,8)	Intermediärer Karyot. 192 (66,2)
		MDS (RAEB) 23 (7,9)		Ungünstiger Karyot. 69 (23,8)

Tabelle 4: Verteilung der Patienten in Bezug auf die Stratifizierung

Insgesamt wurden von 36 der an der AMLCG-2000 Studie teilnehmenden Zentren Patienten in die Studie zur LQ eingebracht. Die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten ist je nach Zentrum sehr unterschiedlich. In der folgenden Tabelle 5 wird ein Überblick über die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Zentren gegeben.

Anzahl der eingebrachten Patienten	1-5	6-10	10-20	>20
Anzahl der Zentren	19	7	8	2

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Patienten in Bezug auf teilnehmende Zentren

4. 4. Messzeitpunkte der Lebensqualitätsstudie

Bei der Festlegung der Messzeitpunkte für die Untersuchung der Lebensqualität musste ein Kompromiss gefunden werden. Auf der einen Seite soll die Entwicklung der LQ der Patienten über den Verlauf der Therapie möglichst detailliert erfasst werden, andererseits ist es nicht sinnvoll, den Patienten zu häufig Fragebögen zur Bearbeitung auszuhändigen, da dies eventuell eine zu große Belastung darstellt. Außerdem besteht bei zu kleinen Intervallen zwischen einzelnen Erhebungszeitpunkten die Gefahr von Memory-Effekten, was zu systematischen Fehlern in der Erhebung führen kann. Auch ist zu beachten, dass zwischen den verschiedenen Therapiearmen eine Parallelität in Bezug auf die Messzeitpunkte gewährleistet sein sollte, obwohl sich die Dauer einzelner Therapiephasen stark unterscheiden kann.

Auf dem Hintergrund dieser Überlegungen wurden die Messzeitpunkte teilweise nicht an bestimmte Zeitintervalle, sondern an die einzelnen Therapieabschnitte gekoppelt. Jeweils zu Beginn und zum Ende eines stationären Aufenthaltes sollte ein Fragebogen von den Patienten ausgefüllt werden. Auf diese Art und Weise erhält man mit dem Messzeitpunkt T1 eine Ausgangsmessung für alle Patienten, bevor sie therapiert werden. Die Messzeitpunkte T2, T4 und T6 erfassen durch die retrospektive Betrachtung der vergangenen Woche in der Regel die Zeit der Aplasie. Mit den Messzeitpunkten T3 und T5 wird die Zeit der Therapiepausen, die die Patienten zu Hause verbringen, erfasst. Die Untersuchungen zu den Zeitpunkten T7 bis T10 erfolgen unabhängig von den Therapien halbjährig. Die Patienten verbringen diese Zeit im Normalfall zu Hause.

Die Zeitspanne zwischen zwei Erhebungen kann – wie erwähnt - je nach Patient und Studienarm sehr verschieden sein. So kann zum Beispiel ein 62-jähriger Patient, der nach dem ersten Kurs in der Induktionstherapie eine CR erreicht hat, u.U. bereits nach 3-4 Wochen das Krankenhaus verlassen, während ein jüngerer Patient, bei dem in der Phase der Induktionstherapie Komplikationen auftreten, durchaus 10 oder 12 Wochen in der Klinik verbringen kann. Die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten kann unter diesen Bedingungen sehr verschieden sein und ist sicherlich auch von der Dauer des Krankenhausaufenthaltes abhängig. Die Verweildauer kann

allerdings wiederum als Folge des Therapieverlaufs betrachtet werden, so dass im Endeffekt vom Therapieverlauf ein Einfluss auf die LQ des Patienten ausgeht.

In Abbildung 3 sind die einzelnen Messzeitpunkte und die Verknüpfung mit dem Therapieplan zusammengefasst dargestellt.

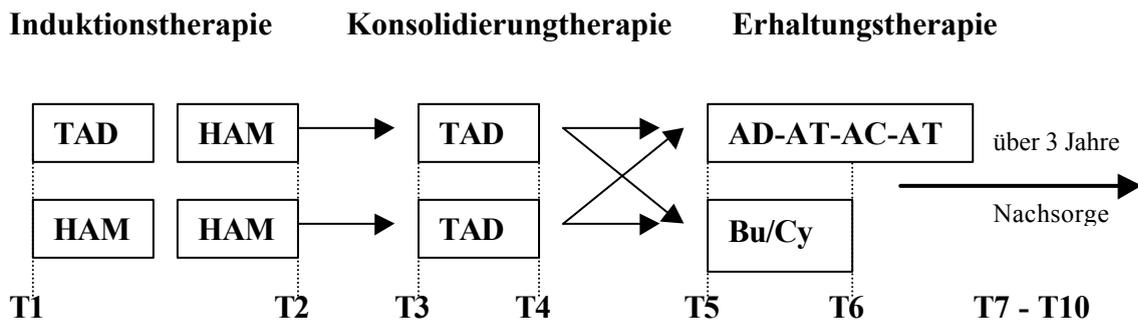


Abb3: Messzeitpunkte der Lebensqualitätsuntersuchung

4. 5. Datenerhebung

Mit der Aufnahme neuer Patienten in die AMLCG-2000 Studie werden den einzelnen Zentren von der Studienzentrale in Münster die notwendigen Dokumentationsunterlagen zugesandt. Gemeinsam mit diesen Unterlagen erhalten die Zentren ein Paket zur Erhebung der Lebensqualität der Patienten (siehe Anhang 8.1.-8.5.). Inhalt dieses Pakets ist:

- Eine Information über die Lebensqualitätsstudie für die Patienten
- Ein Formular zur Erklärung der Einverständnis für die Patienten
- Eine Information über die Lebensqualitätsstudie für die Studienteilnehmer
- Eine Übersicht über die einzelnen Messzeitpunkte für die Studienteilnehmer
- 10 Fragebögen EORTC QLQ-C30

Die in den einzelnen Zentren tätigen Ärzte werden gebeten, ihre Patienten bei der Aufklärung über die AMLCG-2000 Studie auch über die LQ-Studie zu informieren und ihnen die Einverständniserklärung sowie den ersten Fragebogen auszuhändigen, wenn die Patienten zur Teilnahme bereit sind. Des Weiteren wird über die folgenden Messzeitpunkte informiert. Zusätzlich zu der mündlichen Aufklärung durch die Ärzte vor Ort erhalten die Patienten eine schriftliche Information über die Studie. Insbesondere werden sie darüber informiert, dass die Teilnahme freiwillig ist und jederzeit beendet werden kann, ohne dass daraus Nachteile für den Patienten entstehen. Die Patienten werden darüber informiert, dass ihre Angaben vertraulich behandelt werden und die Daten mit einer Kennziffer verschlüsselt weiterverarbeitet werden.

Die Studienteilnehmer werden gebeten, die bearbeiteten Fragebögen mit den Kennziffern des Patienten und des Zentrums sowie dem Messzeitpunkt zu versehen und an die Studienzentrale zurückzusenden. Anhand dieser Verschlüsselung können den Fragebögen der Patienten weitere Angaben zugeordnet werden. Im einzelnen sind hier zu nennen:

- Alter der Patienten
- Geschlecht der Patienten
- Allgemeinzustand der Patienten vor Beginn der Therapie
- Einstufung bzgl. der Stratifizierung
- Einstufung bzgl. der Randomisierung auf die Therapieoptionen

Der Allgemeinzustand der Patienten wird anhand der Performance Status Scale der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG; Zubrod et al. 1960) von den behandelnden Ärzten eingeschätzt. Diese Ratingskala ist 5-fach gestuft und erfasst die Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit zur Selbstversorgung. Die inhaltlichen Entsprechungen der einzelnen Stufen sind:

0= normale Leistungsfähigkeit

1= ambulante Betreuung, leichte Arbeit möglich

2= weniger als 50% am Tag bettlägerig, Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig

3= mehr als 50% am Tag bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich

4= ständig bettlägerig

Die hier genannten Informationen wurden von der Studienzentrale zur Verfügung gestellt.

4. 6. Aufbereitung und Auswertung der Daten

Die Speicherung, Transformation und statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des SPSS Programmpakets in der Version 10.0.7.

Neben den üblichen Kennwerten aus dem Bereich der deskriptiven Statistik mussten zur Beantwortung der beschriebenen Fragen einige statistische Tests durchgeführt werden. In den meisten Fällen wurden zwei Gruppen von Patienten bezüglich ihrer Mittelwerte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 verglichen. Wie bei psychologischen Fragestellungen üblich, wurde eine Intervalskalierung der Fragebogendaten vorausgesetzt.

Um Unterschiede zwischen zwei Patientengruppen auf ihre statistische Signifikanz zu überprüfen, kam der T-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Wurden mehrere Gruppen miteinander verglichen, so wurde anstelle mehrerer T-Tests eine einfaktorische Varianzanalyse gerechnet. Auf diese Weise kann das übliche Signifikanzniveau von $p=0.05$ beibehalten werden. Für den Fall von signifikanten Ef-

fekten im Vergleich der einzelnen Untergruppen wurden post-hoc Mehrfachvergleiche mittels eines Scheffé-Test durchgeführt.

Um den Zusammenhang zwischen der Einstufung in die ECOG-Performance-Status-Scale und den Werten des EORTC QLQ-C30 zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Außerdem kann auf der Grundlage der „Performance-Einstufung“ eine Kategorisierung der Patienten vorgenommen werden, was dann wiederum Gruppenvergleiche ermöglicht.

Die Veränderung der Lebensqualität im Verlauf der Therapie wurde durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholung untersucht. Für den Vergleich zweier Messzeitpunkte wurde der T-Test für gepaarte Stichproben angewandt.

5. Ergebnisse

5. 1. Stichprobengrößen

Da zu den einzelnen Messzeitpunkten unterschiedlich viele Fragebögen vorhanden sind, ergeben sich bei der Untersuchung der verschiedenen Fragestellungen unterschiedliche Stichprobenumfänge. Um die Möglichkeiten, die durch die vorhandenen Daten gegeben sind, auszuschöpfen, wurden die Stichproben jeweils so gewählt, dass alle zu einem Messzeitpunkt zur Verfügung stehenden Daten in die Analyse eingegangen sind. So gibt es zum Beispiel Patienten, von denen ein Fragebogen zum Zeitpunkt T2 vorliegt, der Fragebogen zum Zeitpunkt T1 jedoch fehlt, z.B. weil es dem Patienten zu diesem Zeitpunkt zu schlecht ging, um den Fragebogen zu bearbeiten. In einer Analyse, die den Messzeitpunkt T2 betrifft wird dieser Patient berücksichtigt, geht es um die Beurteilung des Verlaufs, so müssen die Daten ausgeschlossen werden. In den Tabellen 6 und 7 ist gezeigt wie viele Fragebögen jeweils in der Analyse der Daten berücksichtigt werden konnten.

Messzeitpunkt	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Anzahl Fragebögen	273	128	79	52	27	15

Tabelle 6: Anzahl der auswertbaren Fragebögen je Messzeitpunkt

Messzeitraum	T1-T2	T1-T3	T1-T4	T1-T5	T1-T6
Anzahl Fragebögen	121	72	41	18	9

Tabelle 7: Anzahl der auswertbaren Fragebögen je Messzeitraum

Die Einschätzungen der Patienten werden jeweils durch die Mittelwerte der Stichprobe bzw. bei der Betrachtung einzelner Untersuchungszeitpunkte oder Patientengruppen durch die Mittelwerte der Teilstichprobe abgebildet. Um die Darstellung zu vereinfachen, sind diese Mittelwerte in Tabellen und Diagrammen auf ganze Zahlen gerundet. Bei den statistischen Analysen war dies selbstverständlich nicht der Fall.

5. 2. Entwicklung der Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Therapie

In Tabelle 8 sind für die verschiedenen Messzeitpunkte und Subskalen des EORTC QLQ-C30 die Mittelwerte angegeben. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die Mittelwerte theoretisch in einem Bereich von 0 bis 100 liegen können, dass hohe Werte der Funktionsskalen einer starken Ausprägung der Funktionsfähigkeit bzw. Lebensqualität entsprechen und dass hohe Werte der Symptomskalen für eine starke Ausprägung der jeweiligen Symptome stehen.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Stichprobengröße	N=273	N=128	N=79	N=52	N=27	N=15
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
<i>Physische Funktionsfähigkeit</i>	64	62	75	73	79	77
<i>Rollen-Funktionsfähigkeit</i>	59	51	61	53	66	60
<i>Emotionale Funktionsfähigkeit</i>	55	63	77	66	73	72
<i>Kognitive Funktionsfähigkeit</i>	78	78	86	78	86	81
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>	56	54	64	51	59	70
<i>Allg. Gesundheitsstatus–Lebensqualität</i>	46	54	66	58	65	60
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen						
<i>Müdigkeit</i>	59	55	39	48	32	37
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	18	25	13	19	4	12
<i>Schmerz</i>	30	22	15	20	8	14
<i>Dyspnoe</i>	41	29	13	23	12	13
<i>Schlafstörungen</i>	40	35	24	31	19	18
<i>Appetitlosigkeit</i>	46	45	21	35	10	16
<i>Obstipation</i>	13	10	6	6	6	4
<i>Diarrhoe</i>	20	26	14	21	6	9
<i>Finanzielle Beeinträchtigung</i>	17	20	22	24	22	38

Tabelle 8: Mittelwerte der EORTC QLQ-C30 Subskalen zu den einzelnen Messzeitpunkten; jeweilige Stichprobengröße

5. 2. 1. Veränderungen der LQ von T1 zu T2

Um die Entwicklung der LQ im Verlauf der Therapie näher zu untersuchen, müssen für verschiedene Zeiträume die entsprechenden Teilstichproben betrachtet werden (siehe Tabelle 7). Hierbei wurde schrittweise vorgegangen. Zunächst wurden die Einschätzungen der Patienten, von denen Daten zu den Messzeitpunkten T1 und T2 vorlagen, einer näheren Analyse unterzogen, um signifikante Veränderungen zwischen den beiden Messzeitpunkten aufzudecken. Die Subskalen, bei denen sich signifikante Veränderungen zeigen sind in den folgenden Abbildungen 4 und 5 dargestellt.

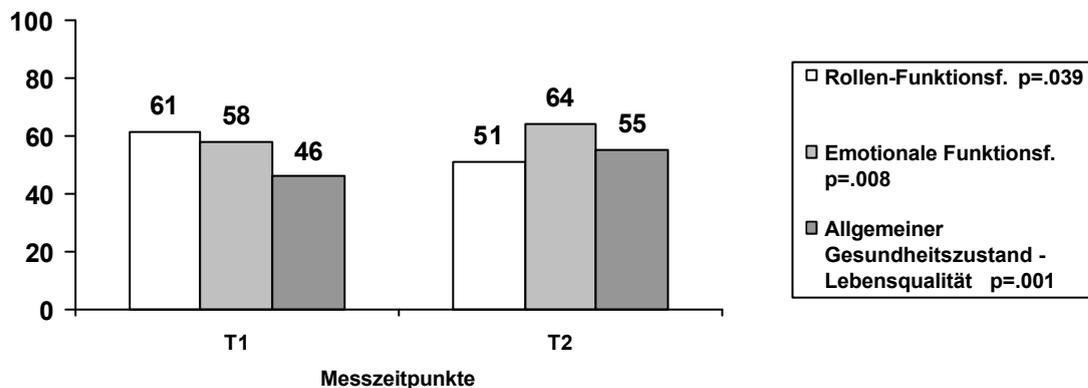


Abb. 4: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30; Signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten T1 und T2; Signifikanzniveau; n=121

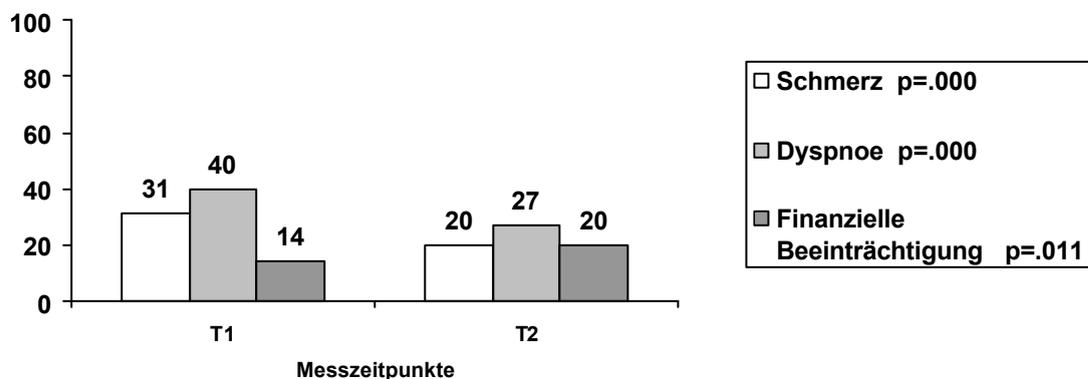


Abb. 5: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; Signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten T1 und T2; Signifikanzniveau; n=121

5. 2. 2. Veränderungen der LQ von T1 zu T4

Für den Verlauf über die Messzeitpunkte T1 bis T4 standen die Daten von 41 Patienten zur Verfügung. Signifikante Veränderungen über die Zeit ergaben sich für einige der Subskalen. Diese Veränderungen sind in den folgenden Abbildungen 6 bis 8 dargestellt.

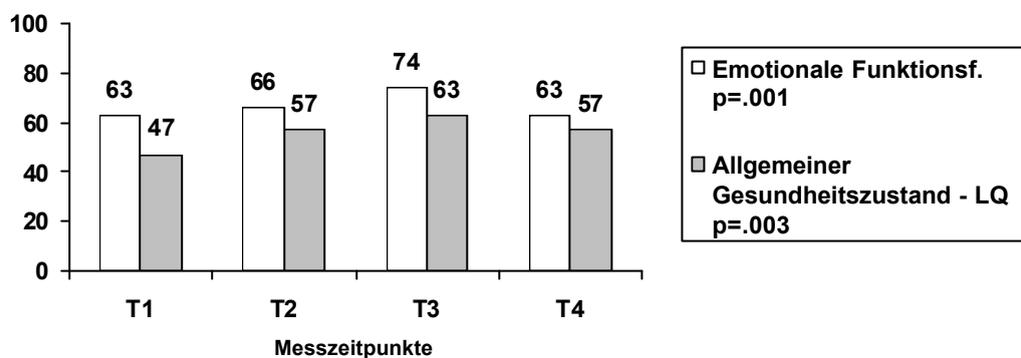


Abb. 6: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Signifikante Veränderungen über die Messzeitpunkte T1-T4, Signifikanzniveau; n=41

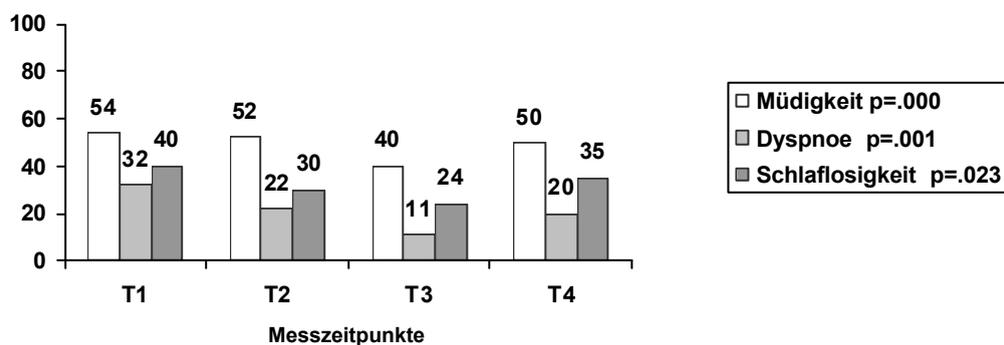
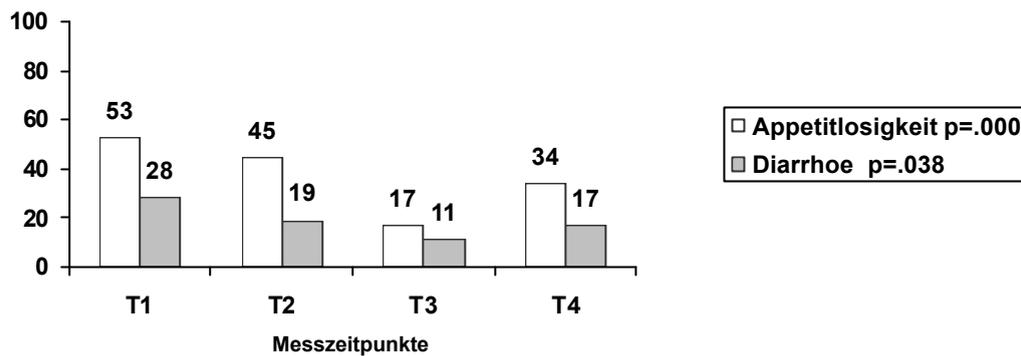


Abb. 7: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; Signifikante Veränderungen über die Messzeitpunkte T1-T4; Signifikanzniveau; n=41



*Abb. 8: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30;
Signifikante Veränderungen über die Messzeitpunkte T1-T4;
Signifikanzniveau; n=41*

In der Stichprobe der Patienten, von denen Daten für alle sechs Messzeitpunkte vorliegen lassen sich keine signifikanten Veränderungen über den Zeitverlauf nachweisen. Dieses Ergebnis ist angesichts des sehr kleinen Stichprobenumfangs nicht verwunderlich.

5. 2. 3. Effekt der Dauer der Teilnahme auf die LQ

Um zu klären, ob die Patienten, die bis zu den Messzeitpunkten T2 bzw. T4 an der Lebensqualitätsuntersuchung teilnahmen, sich von jenen unterscheiden, von denen nur zum Zeitpunkt T1 Daten vorliegen, wurden weitere Vergleiche angestellt. Dies geschah aufgrund der Überlegung, dass eine längere Teilnahme an der Studie mit einem längeren Überleben oder einem besseren Gesamtzustand der Patienten zusammenhängen kann, was sich wiederum auf die LQ der Patienten ausgewirkt haben könnte, also die oben dargestellten Ergebnisse im Sinne eines systematischen Fehlers beeinflusst hätte.

Es wurden die Subskalenmittelwerte der Patienten zum Messzeitpunkt T1 miteinander verglichen. Zwischen den Patienten, von denen ausschließlich vom Start der The-

rapie Daten vorliegen und solchen, die auch zum Zeitpunkt T2 noch an der Studie teilnahmen, gibt es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die EORTC QLQ-C30 Subskalen und den Allgemeinzustand, der mittels der ECOG-Performance Status Scale dokumentiert wurde. Ähnliches gilt für den Vergleich mit den Patienten, die bis zur Entlassung nach der Konsolidierungstherapie (Messzeitpunkt T4) an der Lebensqualitätsstudie teilnahmen. Allerdings gibt es in diesem Fall eine Ausnahme. Die Patienten, die länger an der Lebensqualitätsstudie teilnahmen, beurteilten ihre emotionale Funktionsfähigkeit im Mittel signifikant höher als die Patienten, von denen nur Daten zum Messzeitpunkt T1 vorliegen (63 vs. 53; $p=0.030$; $n=41$ vs. $n=153$).

5. 3. Einfluss der Behandlung mit G-CSF auf die Lebensqualität

Nicht alle Patienten, die an der Studie zur Lebensqualität teilnehmen, wurden auch in die Randomisierung zum G-CSF-priming eingeschlossen. Die Teilnahme an diesem Teil der Studie lag im Ermessen der teilnehmenden Zentren. Aus diesem Grund weichen die Stichprobengrößen, die die Grundlage zu den hier dargestellten Ergebnissen liefern, von denen bei anderen Fragestellungen deutlich ab. Etwa ein Drittel der Patienten nimmt nicht an der Untersuchung zum G-CSF-priming teil. Demgegenüber stehen Patienten, die zwar nicht für die Behandlung mit G-CSF randomisiert wurden, den Wachstumsfaktor aber dennoch im Rahmen der Supportivtherapie erhalten haben.

Aus diesem Grund wurde einerseits untersucht, ob sich Patienten, die in die beiden G-CSF Arme randomisiert wurden, hinsichtlich der Beurteilung ihrer LQ unterscheiden. Auf der anderen Seite wurde die Patienten, die irgendwann im Verlauf der Induktions- oder Konsolidierungstherapie G-CSF erhalten hatten, mit jenen verglichen, die den Wachstumsfaktor nicht erhalten haben. Die beiden relevanten Messzeitpunkte sind T2 und T4, da die Patienten zu diesen Zeitpunkten rückblickend die Zeit der Aplasie beurteilen.

Zum Messzeitpunkt T2 unterscheiden sich die Patienten, die für das G-CSF-priming randomisiert wurden, von der Kontrollgruppe im Hinblick auf drei Subskalen des EORTC QLQ-C30. Die jeweiligen Werte sind in Tabelle 9 dargestellt.

EORTC QLQ-C30 Subskala	G-CSF	n	Mittelwert	Signifikanzniveau der Differenz
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand - Lebensqualität</i>	Ja	47	62	p=.005
	Nein	36	48	
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>	Ja	47	17	p=.022
	Nein	36	34	
<i>Schlaflosigkeit</i>	Ja	47	29	p=.036
	Nein	36	45	

Tabelle 9: Mittelwertdifferenzen der G-CSF Experimental- und Kontrollgruppe in einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30; Signifikanzniveau; Messzeitpunkt T2

Zum Messzeitpunkt T4 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Vergleicht man die Patienten, die im Verlauf der Therapie G-CSF bekommen haben, mit denen, die das Präparat niemals erhalten haben, so findet sich weder zum Zeitpunkt T2, noch zum Zeitpunkt T4 ein signifikanten Unterschied.

5. 4. Einfluss der Art der Induktionstherapie auf die Lebensqualität

Von den 128 Patienten, von denen auswertbare Fragebögen zum Messzeitpunkt T2 vorliegen, waren 59 dem Therapieschema TAD-HAM, 67 dem Schema HAM-HAM zugeordnet worden. Von zwei Patienten lagen keine Daten über die Randomisierung vor. Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich nur ein signifikanter Unterschied bei der EORTC QLQ-C30-Subskala *Soziale Funktionsfähigkeit*. Die TAD-HAM Gruppe hat hier einen Mittelwert von 62, die HAM-HAM Gruppe einen von 47. Die Differenz hatte ein Signifikanzniveau von $p=.020$. Auch zu den folgenden Messzeitpunkten T3 und T4 zeigten sich keine weiteren signifikanten Differenzen.

Da sich die beiden Gruppen nur in Bezug auf den ersten Therapiekurs der Doppelinduktion unterschieden und der Messzeitpunkt T2 durchaus mehrere Wochen nach Abschluss dieses ersten Kurses liegen kann, wurde eine weitere Analyse durchgeführt. Die Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, erhalten den zweiten Kurs der Doppelinduktion nur dann, wenn am 16. Tag nach Beginn der Therapie keine CR erreicht ist. Näher betrachtet wurde nun der Anteil dieser Patienten, die nach dem ersten Kurs eine CR erreicht haben, also nur einmal die TAD- bzw. HAM-Therapie erhalten haben.

Hintergrund für dieses Vorgehen ist die Überlegung, dass in dieser Teilstichprobe ein Effekt der TAD- oder HAM-Therapie auf die LQ der Patienten deutlicher zu Tage treten müsste, da der zeitliche Abstand zwischen Therapie und Messung der LQ geringer ist. Allerdings unterscheiden sich auch die 14 TAD- und 22 HAM-Patienten dieser Teilstichprobe nicht bezüglich der Subskalen des EORTC QLQ-C30.

5. 5. Einfluss des Alters der Patienten auf die Lebensqualität

Um festzustellen, ob Patienten unterschiedlichen Alters ihre LQ verschieden bewerten, wurde die Gesamtstichprobe am Median von 60 Jahren geteilt. Im Anschluss wurden die Einschätzungen der Patientengruppen zu den sechs Messzeitpunkten errechnet und auf signifikante Unterschiede untersucht. Dies geschah mittels des T-

Tests für unabhängige Stichproben. Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Patienten zu den Messzeitpunkten T1 bis T6.

Messzeitpunkt	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Anzahl Patienten < 60 Jahre	133	58	40	21	13	7
Anzahl Patienten >= 60 Jahre	138	68	38	29	14	8

Tabelle 10: Patienten pro Messzeitpunkt und Altersgruppe

Beim Vergleich der Subskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich nur sehr wenige signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen. Zu den Messzeitpunkten T1 und T2, also bei Aufnahme zur Induktionstherapie und bei der Entlassung nach der Induktionstherapie, bewerten die Patienten ab einem Alter von 60 Jahren ihre soziale Funktionsfähigkeit signifikant höher als die jüngeren Patienten (T1: 61 vs. 50, $p=.013$; T2: 61 vs. 46, $p=.020$). Zum Messzeitpunkt T3 zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Einschätzung der Müdigkeit. Die älteren Patienten zeigen sich bei der Aufnahme zur Konsolidierungstherapie stärker von Müdigkeit beeinträchtigt als die jüngeren (44 vs. 33, $p=.033$). Ein hochsignifikanter Unterschied ($p=.000$) zeigt sich zum Zeitpunkt T1 in der Subskala Obstipation. Ältere Patienten fühlen sich deutlich stärker beeinträchtigt (21 vs. 5).

Die einzige Subskala, auf der es über den gesamten Therapieverlauf klare Differenzen gibt ist die *Finanzielle Beeinträchtigung*. Die Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigt Tabelle 11.

Messzeitpunkt	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Patienten < 60 Jahre Mittelwerte	21	30	28	41	38	57
Patienten >= 60 Jahre Mittelwerte	13	11	13	12	6	21
Signifikanzniveau der Differenz	.030	.001	.022	.005	.013	n.s.

Tabelle 11: Werte der Subskala „Finanzielle Beeinträchtigung“; Signifikanzniveau; n.s. = nicht signifikant

Um sicherzustellen, dass keine mit dem Lebensalter der Patienten zusammenhängenden Effekte übersehen werden, wurde die Stichprobe in einem weiteren Schritt in 7 Altersgruppen unterteilt. Die Aufteilung ist im Kapitel Methoden (4.3.) als Beschreibung der Stichprobe vorgestellt. Für die einzelnen Messzeitpunkte wurde eine einfaktorische Varianzanalyse durchgeführt, um einen Effekt der Altersgruppenzugehörigkeit aufzudecken. Hierbei konnten keine über das bisher Dargestellte hinausgehenden Effekte festgestellt werden.

5. 6. Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die Lebensqualität

Zu allen Messzeitpunkten wurden die Einschätzungen der Frauen mit denen der Männer verglichen. Wie viele Patienten in der Analyse jeweils berücksichtigt werden konnten, ist in Tabelle 12 dargestellt.

Messzeitpunkt	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Anzahl Frauen	134	66	39	26	15	11
Anzahl Männer	137	60	39	24	12	4

Tabelle 12: Geschlechterverteilung

Frauen und Männer zeigen in Ihrer Einschätzung der verschiedenen Dimensionen der LQ über den Verlauf der Therapie nur sehr wenige Unterschiede. Zu den Messzeitpunkten T2, T3, T5 und T6 konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Zum Zeitpunkt T1, also bei der Aufnahme zur Induktionstherapie zeigte sich eine Differenz in der Subskala Übelkeit/Erbrechen. Frauen fühlten sich zu diesem Zeitpunkt mit einem Mittelwert von 21 signifikant mehr beeinträchtigt als Männer mit einem Mittelwert von 14 ($p=.036$).

Zum Messzeitpunkt T4, also zum Zeitpunkt der Entlassung nach Konsolidierungstherapie, traten deutlich mehr unterschiedliche Beurteilungen auf. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 13.

EORTC QLQ-C30 Subskala	Geschlecht	n	Mittelwert	Signifikanzniveau der Differenz
<i>Physische Funktionsfähigkeit</i>	W	26	62	p=.004
	M	24	84	
<i>Müdigkeit</i>	W	26	56	p=.031
	M	25	38	
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>	W	26	27	p=.022
	M	25	10	
<i>Schmerz</i>	W	26	26	p=.039
	M	25	11	
<i>Dyspnoe</i>	W	26	31	p=.017
	M	25	12	
<i>Appetitlosigkeit</i>	W	26	47	p=.005
	M	25	20	

Tabelle 13: Mittelwertdifferenzen von Frauen und Männern in einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30; Signifikanzniveau; Messzeitpunkt T4

5. 7. Einfluss der Art der Erkrankung auf die Lebensqualität

Um Zusammenhänge zwischen der Art der Erkrankung und der Einschätzung der Lebensqualität aufzudecken, wurde zu den einzelnen Messzeitpunkten eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem dreifach gestuften Faktor „Art der Erkrankung“ durchgeführt. Ein Problem bei dieser Analyse ist die sehr unterschiedliche Stichprobengröße. In die Analyse zum Messzeitpunkt T1 konnten 208 Patienten mit de novo AML, 42 Patienten mit sekundärer AML und 22 Patienten mit MDS eingebracht werden. Zum Messzeitpunkt T3 war nur noch ein MDS-Patient verblieben, zum Messzeitpunkt T4 kein MDS-Patient und nur noch 6 Patienten mit sekundärer AML.

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen von Erkrankungen zeigten sich ausschließlich zum Messzeitpunkt T1 und in Bezug auf die Subskala *Obstipation*. Die Gruppe der Patienten mit sekundärer AML (Mittelwert: 25) unterscheidet

sich signifikant von beiden anderen Teilstichproben. (de novo AML: Mittelwert=12; $p=.012$; MDS: Mittelwert=3; $p=.005$)

Ein anderer Unterschied zeigte sich in Bezug auf das Alter der Patienten. Hier unterschieden sich die Patienten mit einer de novo AML und einem Durchschnittsalter von 54,7 Jahren signifikant ($p=.014$) von den Patienten, die an einer sekundären AML (61,3 Jahre) erkrankt waren. Der Unterschied zu Patienten mit MDS (59,8 Jahre) war nicht signifikant. Allerdings zeigte sich auch dieser Effekt nur zum Messzeitpunkt T1.

5. 8. Übereinstimmungen zwischen der Einschätzung des Allgemeinzustands durch den Arzt und der selbsteingeschätzten Lebensqualität der Patienten

Der Allgemeinzustand der Patienten wird vor Beginn der Therapie von den behandelnden Ärzten anhand der ECOG-Performance Status Scale eingeschätzt. Die Daten des EORTC QLQ-C30, die dieser Einschätzung zuzuordnen sind, sind somit die zum Messzeitpunkt T1 erhobenen. Um einen Zusammenhang zwischen der Einschätzung des Allgemeinzustandes und der Beurteilung der LQ des Patienten zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Die Korrelation wurde jeweils zwischen der Einstufung auf der 5-stufigen ECOG-Performance Status Scale, die für insgesamt 235 Patienten verfügbar war, und den Subskalen des EORTC QLQ-C30 ermittelt. In der Tabelle 14 sind die Korrelationen dargestellt:

EORTC QLQ-C30 Subskalen	Korrelation mit Allgemeinzustand
<i>Physische Funktionsfähigkeit</i>	$r = -.368^{**}$
<i>Rollen-Funktionsfähigkeit</i>	$r = -.267^{**}$
<i>Emotionale Funktionsfähigkeit</i>	$r = -.157^*$
<i>Kognitive Funktionsfähigkeit</i>	$r = -.267^{**}$
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>	n.s.
<i>Allgem. Gesundheitsstatus – Lebensqualität</i>	$r = -.336^{**}$
<i>Müdigkeit</i>	$r = .336^{**}$
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	$r = .298^{**}$
<i>Schmerz</i>	$r = .259^{**}$
<i>Dyspnoe</i>	$r = .334^{**}$
<i>Schlafstörungen</i>	$r = .341^{**}$
<i>Appetitlosigkeit</i>	$r = .274^{**}$
<i>Obstipation</i>	n.s.
<i>Diarrhoe</i>	$r = .147^*$
<i>Finanzielle Beeinträchtigung</i>	n.s.

Tabelle 14: Korrelation zwischen den EORTC QLQ-C30-Subskalen zum Messzeitpunkt T1 und der ECOG-Performance status scale (r : Korrelationskoeffizient nach Spearman; **: $p < .01$; *: $p < .05$; n.s.: nicht signifikant; $n=235$)

Eine andere Möglichkeit, den oben beschriebenen Zusammenhang zu untersuchen, besteht darin, die Einstufung bezüglich des Allgemeinzustandes der Patienten als ein Unterscheidungskriterium zu betrachten und zu untersuchen, ob verschieden eingestufte Patienten sich hinsichtlich ihrer Beurteilung der Dimensionen der LQ unterscheiden. Die Einschätzung des Allgemeinzustandes zeigt die in Tabelle 15 dargestellte Verteilung.

ECOG Performance Status Scale - Wert	0	1	2	3	4
Anzahl der Patienten	57	95	68	12	3
%	24,3	40,4	28,9	5,1	1,3

Tabelle 15: Allgemeinzustand der Patienten; Häufigkeitsverteilung

Teilt man die Stichprobe am Median, so erhält man zwei Gruppen von 152 bzw. 83 Patienten. Das inhaltliche Unterscheidungskriterium zwischen diesen beiden Gruppen ist die Arbeitsfähigkeit. Während die mit 0 oder 1 eingeschätzten Patienten noch mindestens in der Lage sind, leichtere Arbeit zu verrichten, ist dies bei den mit 2, 3 oder 4 eingeschätzten Patienten nicht mehr der Fall (siehe Abschnitt 4.5.). Für die beiden Patientengruppen wurden die Werte der EORTC QLQ-C30 Subskalen berechnet und die auftretenden Unterschiede mit einem T-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Abbildung 9 zeigt die signifikanten Unterschiede.

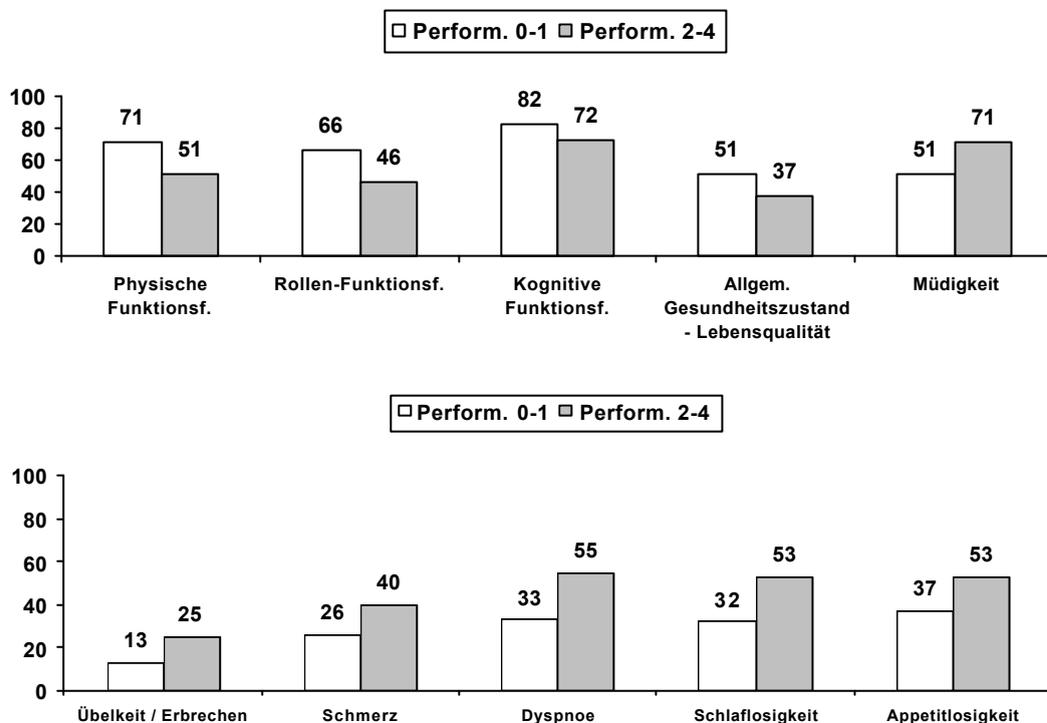


Abbildung 9: Subskalen des EORTC QLQ-C30 bei Patienten mit eher gutem bzw. deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand; alle dargestellten Differenzen sind signifikant auf einem Niveau von $p < .01$

Bei den Funktionsskalen *Emotionale Funktionsfähigkeit* und *Soziale Funktionsfähigkeit*, sowie den Symptomskalen *Obstipation*, *Diarrhoe* und *Finanzielle Beeinträchtigung* zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

6. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität der an der AMLCG-2000 Studie teilnehmenden Patienten im Verlauf der Therapie. Im Rahmen einer randomisierten Therapiestudie ist die Untersuchung der LQ von wesentlicher Bedeutung, da es nur unter Einbeziehung der LQ eine wirklich umfassende Beurteilung von Therapiealternativen geben kann. Die LQ der Patienten kann somit als ein sekundäres, aber doch wesentliches Outcome-Kriterium der Studie angesehen werden. Da die Studie zur LQ analog der Therapiestudie fortgeführt wird, sind die hier vorgestellten Ergebnisse als das Resultat einer ersten vorläufigen Analyse zu betrachten.

Die LQ der Patienten wird im Verlauf der Therapie zu zehn Messzeitpunkten erhoben, von denen die ersten sechs Zeitpunkte der stationären Phase der Therapie, die folgenden vier Zeitpunkte der Phase der ambulanten Erhaltungstherapie bzw. Nachsorge zugeordnet sind. Auf der Grundlage der bisher vorliegenden Daten konnte der stationäre Abschnitt der Therapie untersucht werden. Die Daten wurden jeweils zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und Entlassung der Patienten erhoben. Als Erhebungsinstrument kam der Lebensqualitätsfragebogen der EORTC, der EORTC QLQ-C30, zum Einsatz. Darüber hinaus wurde die Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten durch die behandelnden Ärzte in die Analyse einbezogen. Diese Einschätzung wurde mittels der Performance-Status-Scale der ECOG vorgenommen.

Die Untersuchung erfolgte unter mehreren Gesichtspunkten. Neben der Beschreibung der LQ zu den einzelnen Messzeitpunkten war die Entwicklung im Verlauf der Therapie von besonderem Interesse. Eine weitere wesentliche Frage war die nach Effekten der Therapie auf die LQ der Patienten, also eine Bewertung der Therapiealternativen in Bezug auf die LQ. Neben möglichen Effekten der Therapie auf die LQ der Patienten wurde der Einfluss anderer Faktoren untersucht, die teilweise Stratifikationskriterien der AMLCG-2000 Studie sind (Alter; Geschlecht; Art der Erkrankung). Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen der LQ-Einschätzung

durch die Patienten und der Einschätzung des Allgemeinzustandes durch die behandelnden Ärzte näher betrachtet.

Um die Interpretation der genannten Zahlenwerte zu vereinfachen, sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Rohdaten des Fragebogens auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert werden, der Wert 0 also ein Minimum an Funktionsfähigkeit bzw. Belastung durch Symptome bedeutet, der Wert 100 für ein Maximum an Funktionsfähigkeit bzw. Belastung durch Symptome steht.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse im einzelnen näher analysiert und diskutiert werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird dies in der Reihenfolge der Darstellung im Ergebnisteil geschehen.

6. 1. Lebensqualität der Patienten während der Therapie

Bevor die Veränderungen der verschiedenen EORTC QLQ-C30 Subskalen im Verlauf der einzelnen Therapieabschnitte genauer betrachtet werden, sollen an dieser Stelle einige Besonderheiten der Subskalenmittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten aufgezeigt werden. Die einzelnen Werte finden sich in kompakter Form in Tabelle 8 im Ergebnisteil.

Es fällt auf, dass die Patienten ihre LQ insgesamt gesehen erstaunlich gut bewerten. Selbstverständlich ist zu beachten, dass es sich bei den Werten immer um Mittelwerte handelt, dass es also auch einen Teil von Patienten gibt, denen es deutlich schlechter geht.

Bei den Mittelwerten der Funktionsskalen (Spannweite der Skalen: 0-100) findet sich nur ein einziger Wert, der kleiner ist als 50, nämlich bei der Subskala *Allgemeiner Gesundheitsstatus – Lebensqualität* zum Messzeitpunkt T1. Außerdem fällt auf, dass in der Subskala *Kognitive Funktionsfähigkeit* durchgängig die höchsten Werte zu finden sind, die Patienten also in diesem Bereich am wenigsten eingeschränkt sind.

Ein ähnliches Bild bietet sich bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Hier zeigen sich bei der Subskala *Müdigkeit* zwei Werte über 50. Auch über alle Messzeitpunkte gesehen weist die Subskala *Müdigkeit* mit einer Ausnahme die höchsten

Werte auf. Ansonsten sind Werte über 50 nicht zu finden. Darüber hinaus zeigen sich zumindest zu Beginn der Therapie recht hohe Werte bei den Subskalen *Dyspnoe*, *Schlafstörungen* und *Appetitlosigkeit*. Diese 4 Symptome können also als die am stärksten belastenden angesehen werden, wobei die Skala *Müdigkeit*, in der Fatigue-Symptome erfasst werden, von besonderer Bedeutung zu sein scheint. Auf die besondere Rolle der Fatigue-Symptomatik für die LQ von onkologischen Patienten wurde in mehreren Studien hingewiesen (z.B.: Cella 1998; Portenoy et al. 1998; Rhodes et al. 1998; Schumacher et al. 2002). Die Belastung durch Übelkeit wird nur als relativ gering angegeben, was einen Hinweis auf die gute Wirksamkeit der eingesetzten Antiemetika liefert. Hier zeigt sich ein deutlicher Fortschritt in der supportiven Therapie, der in einigen Studien belegt ist (z.B.: Berry et al. 1992; Clavel et al. 1993).

Die aufgeführten Ergebnisse bedeuten, dass die Patienten im Durchschnitt die Einschränkungen in den verschiedenen Dimensionen der LQ sowie die Ausprägung der Symptome allenfalls als mittelmäßig stark erleben. Überträgt man den höchsten Wert der Symptomskala *Müdigkeit*, der bei 59 liegt, wieder zurück auf die Ebene der Rohdaten, so entspricht er einer Ausprägung der Fatigue-Symptomatik, die unterhalb der Einschätzung „mäßig“ liegt. Bei allen Symptomskalen finden sich nur sehr wenige Werte, die über einen Höhe von 33, was exakt der Einstufung „wenig“ entspricht, hinausgehen.

Auf dem Hintergrund von Alltagserfahrungen betrachtet, mögen die dargestellten Ergebnisse zunächst überraschen. Von Patienten, die an einer lebensgefährlichen Krankheit leiden und sich einer umfangreichen Chemotherapie unterziehen müssen, wird nicht unbedingt erwartet, dass sie ihre Lebensqualität so gut bewerten. Eine nähere Betrachtung des Lebensqualitätskonzeptes kann hier jedoch Aufklärung liefern.

Wie in den theoretischen Einführungen dargestellt, ist LQ immer das Resultat eines Bewertungsprozesses durch die betroffenen Menschen selbst. In diesem Bewertungsprozess haben neben der Erfahrung und der Lebensgeschichte auch situative Faktoren einen Einfluss. Dies führt dazu, dass ein Urteil über die LQ zu einem bestimmten Zeitpunkt immer „in Anbetracht der Situation“ getroffen wird. Überlegun-

gen wie „dafür, dass ich Leukämie habe, geht es mir aber noch recht gut“ mögen hierbei eine Rolle spielen. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnte der Prozess der Krankheitsverarbeitung liefern. Es ist denkbar, dass Patienten in dem Bestreben, gegen ihre Erkrankung zu kämpfen, Symptome und Einschränkungen ihrer Leistungsfähigkeit als weniger belastend wahrnehmen, da dies eine zusätzliche Schwächung bedeuten würde. Heim (1986) beschreibt dieses Geschehen als die kognitive Bewältigungsform des Bagatellisierens.

6. 2. Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf der Therapie

Bei der Betrachtung der Subskalenmittelwerte im Verlauf fallen zwei Tendenzen auf. Die Einschätzung der Patienten in Bezug auf alle Funktionsskalen und fast alle Symptomskalen verbessert sich im Verlauf der stationären Behandlungsphasen. Diese Veränderung ist jedoch bei der untersuchten Stichprobe nicht in jedem Fall signifikant. Eine einleuchtende Ausnahme bildet die Subskala *Finanzielle Beeinträchtigung*. Es ist offensichtlich, dass finanzielle Schwierigkeiten, wenn sie im Zuge der Behandlung auftreten wegen des langfristigen Therapieverlaufs eher zunehmen als geringer werden.

Die Werte zu den Messzeitpunkten T3 und T5 liegen mit wenigen Ausnahmen über (Funktionsskalen) bzw. unter (Symptomskalen) den Werten zu den Messzeitpunkten T4 und T6. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da zu den Zeitpunkten der stationären Aufnahme (T3; T5) rückblickend die Zeit erfasst wird, die die Patienten zu Hause verbracht haben. Es zeigt sich also der Effekt, dass es den Patienten zu Hause besser geht als in der Klinik. Allerdings ist anzumerken, dass diese Unterschiede nicht immer signifikant sind.

Ob die Veränderungen in der Bewertung der LQ im Verlauf der Therapie signifikant sind, wurde schrittweise untersucht, wobei die einzelnen Therapieabschnitte das Kriterium für die Bildung der Teilstichproben waren.

6. 2. 1. Signifikante Veränderungen der Subskalen von T1 zu T2

Die signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten sind in den Abbildungen 4 und 5 (Abschnitt 5.2.1.) dargestellt. Es zeigt sich eine Verminderung der Rollen-Funktionsfähigkeit und eine Verbesserung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität. Im Bereich der Symptomskalen zeigen sich eine Verminderung von Schmerzen und Dyspnoe sowie eine Verstärkung der finanziellen Beeinträchtigung. Diese Effekte lassen sich recht gut erklären, wenn man sich die Situation der Patienten vor Augen führt. Die Daten zum Messzeitpunkt T1 werden direkt bei der Aufnahme zur Induktionstherapie erhoben. Zu diesem Zeitpunkt liegt die Diagnosestellung für viele Patienten noch nicht weit zurück. Entsprechend kann man davon ausgehen, dass ihre Stimmung eher gedrückt war, sie sich Sorgen gemacht haben und erst am Beginn des Prozesses der Krankheitsverarbeitung standen. Im Verlauf der Therapie und mit der positiven Nachricht über eine CR der Krankheit dürfte sich dieser emotionale Zustand geändert haben. Hierin kann eine mögliche Ursache für die signifikante Verbesserung in den Subskalen *Emotionale Funktionsfähigkeit* und *Allgemeiner Gesundheitszustand – Lebensqualität* gesehen werden. Dass die Subskala *Rollen-Funktionsfähigkeit* eine Verminderung aufweist ist nicht überraschend, da hier im wesentlichen die Arbeitsfähigkeit erfasst wird. Wenn man sich verdeutlicht, dass einige der Patienten bis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme noch relativ normal ihrer Tätigkeit in Beruf oder Haushalt nachgehen konnten, dies jedoch mit der Aufnahme und der anschließenden Chemotherapie nicht mehr möglich war, so findet sich hier eine Erklärung für die Veränderung der Werte in dieser Subskala.

Die Verminderung der Schmerzen kann auf eine wirkungsvolle Schmerztherapie zurückgeführt werden. Demgegenüber ist für die Verminderung der Dyspnoe-Symptomatik wohl die eigentliche AML-Therapie verantwortlich. Dass finanzielle Schwierigkeiten im Zuge eines Krankenhausaufenthaltes auftreten bzw. sich verstärken können wurde im Theorieteil bei der Vorstellung des EORTC QLQ-C30 dargestellt (Abschnitt 4.1.1.). Für einige Patienten der hier untersuchten Stichprobe scheint dies der Fall zu sein.

6. 2. 2. Signifikante Veränderungen der Subskalen von T1 zu T4

Die signifikanten Veränderungen einzelner Subskalen im Verlauf der Doppelinduktions- und Konsolidierungsphase sind in den Abbildungen 6 bis 8 dargestellt (Abschnitt 5.2.2.). Für alle signifikanten Veränderungen der Skalenwerte gilt, dass es den Patienten im Verlauf der Therapie zunehmend besser geht. Diese Verbesserung im Befinden der Patienten ist allerdings keine kontinuierliche. Bei allen dargestellten Subskalen zeigt sich vom Messzeitpunkt T3 zum Messzeitpunkt T4 eine leichte Verschlechterung. Wesentlich ist jedoch, dass die Werte nicht unter das Niveau der Anfangswerte fallen (Funktionsskalen) bzw. über dieses steigen (Symptomskalen). Die Erklärung für diese Ergebnisse wurde im vorangegangenen Abschnitt 6.2. angedeutet: Zum Messzeitpunkt T3 wird die Zeit der Therapiepause erfasst, die die Patienten in der Regel zu Hause verbringen. Das die Patienten diese Zeit in Bezug auf ihren emotionalen Zustand und ihre LQ besser beurteilen als die Zeit, die sie in der Klinik verbringen müssen, liegt auf der Hand. Insbesondere gilt dies, weil die Patienten, mit dem Wissen, dass ihre Krankheit zunächst einmal erfolgreich behandelt wurde, die Klinik verlassen. Die Veränderungen zum Messzeitpunkt T4 sind nicht überraschend, da zu diesem Zeitpunkt der Klinikaufenthalt für die Durchführung der Konsolidierungstherapie erfasst wird.

Betrachtet man die signifikanten Veränderungen der Symptomskalen, so gilt analog, dass die Therapiepause und die zu Hause verbrachte Zeit eine plausible Erklärung für die Ergebnisse liefern können. Dennoch sollen an dieser Stelle zwei Ergebnisse hervorgehoben werden. Die Subskala *Müdigkeit*, die Fatigue-Symptome abbildet, ist auch in der kleineren Stichprobe die am stärksten ausgeprägte Symptomskala, was einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung von Fatigue als Einflussfaktor der LQ liefert. Ein anderes erwähnenswertes Ergebnis ist die Veränderung der Subskala *Appetitlosigkeit*. Wie bei den anderen Skalen zeigt sich über die Zeit eine Verminderung der Symptomausprägung. Die Skala *Appetitlosigkeit* zeigt jedoch zum Messzeitpunkt T3 eine deutlich stärkere Veränderung als die anderen Skalen. Die Werte zeigen, dass die Appetitlosigkeit zu Hause sehr viel geringer ist als in der Klinik. Dies ist, wie andere Ergebnisse auch, nicht überraschend. Jedoch muss bei der Be-

wertung eines solchen Ergebnisses bedacht werden, welche Bedeutung das Essen für die Patienten hat. Schumacher et al. beschreiben dies folgendermaßen: „...spielt gerade aufgrund der eingeschränkten Erlebensmöglichkeiten der Genuss, die sensorische Wahrnehmung der lebenswichtigen Nahrungsaufnahme eine dominante Rolle im stationären Alltag.“ (1996; S. 388) Die Qualität des Essens im Krankenhaus wurde in der hier genannten Untersuchung von Patienten als zweitwichtigster Einflussfaktor der Lebensqualität genannt.

6. 2. 3. Effekt der Dauer der Teilnahme auf die LQ

Die Veränderung der Subskalen im Verlauf der Therapie kann von einem Selektionseffekt beeinflusst sein. Dieser Effekt bestünde darin, dass Patienten, die aufgrund eines Rezidivs, eines Nicht-Ansprechens der Erkrankung oder weil sie versterben, aus der Lebensqualitätsstudie ausscheiden, ihre LQ schon vor dem Ausscheiden schlechter bewerten als die übrigen Patienten. Um einen solchen Effekt ausschließen zu können, wurden die Patienten, von denen ausschließlich Daten zum Messzeitpunkt T1 vorlagen, mit den anderen verglichen. Bei diesem Vergleich zeigte sich, dass Patienten, die früh aus der Studie ausscheiden, ihre LQ zum Beginn der Induktionsphase nicht schlechter oder besser bewerten als Patienten, die länger an der Studie teilnehmen können. Die Ausnahme, die sich bei der Untersuchung dieser Fragestellung zeigte, besteht zwischen den Patienten, die bis mindestens zum Messzeitpunkt T4 teilnehmen und denen, die nach dem Messzeitpunkt T1 ausscheiden, in Bezug auf die Subskala *Emotionale Funktionsfähigkeit*. Dieses Ergebnis sollte aufgrund der Vorläufigkeit der Untersuchung, der Tatsache, dass nur eine von fünfzehn Subskalen betroffen ist, und des Signifikanzniveaus von $p=.03$ jedoch nicht überbewertet werden.

Insgesamt gesehen kann somit davon ausgegangen werden, dass Selektionseffekte keinen Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse haben.

6. 3. Einfluss der Behandlung mit G-CSF auf die Lebensqualität

Bei der Analyse der Daten konnte festgestellt werden, dass die Gabe von G-CSF im Verlauf der Therapie keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Dieses Ergebnis ist auf den ersten Blick überraschend, da der Wachstumsfaktor eingesetzt werden kann, um die Phase der Aplasie zu verkürzen, was zu einer verbesserten LQ führen müsste, da belastende Effekte der Aplasie vermindert werden und der Klinikaufenthalt verkürzt wird.

Um dieses zunächst wenig plausible Ergebnisse einordnen zu können, soll die Art und Weise, wie die Patienten ihre LQ bewerten, näher betrachtet werden. Das Erleben der Patienten wird zu bestehenden Erfahrungen und Werten sowie Erwartungen in Beziehung gesetzt. Auf diese Weise kann die eigene Situation entsprechend den subjektiven Maßstäben beurteilt werden, was wiederum die Einschätzung der LQ bestimmt. Da den Patienten in der Regel jedoch die Erfahrung fehlt, z. B. die Dauer der Aplasie einschätzen zu können, kann diese auch nur in begrenztem Umfang die Beurteilung der LQ beeinflussen. Hinzu kommt, dass die Personen, die in dieser Frage über mehr Erfahrung verfügen, also Ärzte oder Pflegekräfte, versuchen werden, die Patienten möglichst wenig zusätzlich zu verunsichern. Sie werden also, auch wenn die Aplasie einmal länger dauern sollte, dahin tendieren, den Patienten zu beruhigen und dies als normal darzustellen.

Ein sehr interessantes Ergebnis zeigt sich in Bezug auf die Randomisierung. Patienten, die in den Experimentalarm der G-CSF-Studie randomisiert wurden, zeigen zum Messzeitpunkt T2 einen Unterschied zu den Patienten im Kontrollarm. In Bezug auf drei Subskalen geht es den G-CSF-Patienten besser. Die Subskalen *Schlaflosigkeit* und *Übelkeit/Erbrechen* zeigen ein Signifikanzniveau von $p=.036$ bzw. $p=.022$. Diese Ergebnisse sind nur schwer zu interpretieren, da ein Zusammenhang mit der Randomisierung auf den G-CSF-Arm der Studie kaum vorstellbar ist. Weitere Untersuchungen an einer größeren Stichprobe können hier aufschlussreich sein.

Die dritte Subskala *Allgemeiner Gesundheitszustand - Lebensqualität* weist eine hochsignifikante Differenz auf ($p=.005$). In diesem Punkt lässt sich durchaus ein inhaltlicher Zusammenhang zwischen der Randomisierung und der Bewertung der LQ

denken. Da die Patienten über die Wirkung des Wachstumsfaktors aufgeklärt sind, ist es vorstellbar, dass sie zu dem Schluss kommen, in Bezug auf die Länge der Aplasie zu der „besseren“ Gruppe zu gehören. Dies kann den Effekt bewirken, dass sie ihre LQ nach erfolgreichem Abschluss der Induktionstherapie deutlich höher bewerten als die Kontrollgruppe. Dass der Effekt nach der Konsolidierungstherapie nicht mehr auftritt, unterstützt ein solches Erklärungsmodell, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt mehr Erfahrung mit der chemotherapeutischen Behandlung haben, es also nicht mehr so leicht zu der oben beschriebenen „Fehleinschätzung“ kommen kann. Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass eine solche Erklärung stark spekulativen Charakter hat. Eine weitergehende Untersuchung muss zeigen, mit welcher Stabilität sich der dargestellte Effekt zeigt.

Das wesentliche Ergebnis des hier diskutierten Aspektes der Untersuchung ist sicherlich, dass ein Einfluss der Gabe von G-CSF auf die Lebensqualität der Patienten bei der hier beschriebenen Stichprobe nicht nachgewiesen werden konnte.

6. 4. Einfluss der Art der Induktionstherapie auf die Lebensqualität

Es zeigt sich lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe von Patienten, die eine Induktionstherapie mit dem Schema TAD-HAM erhalten haben und der HAM-HAM-Gruppe. Dieser Unterschied findet sich bei der Subskala *Soziale Funktionsfähigkeit* auf einem Signifikanzniveau von $p=0.02$. Patienten, die die TAD-HAM Induktionstherapie bekommen haben, bewerten ihre soziale Funktionsfähigkeit besser. Für dieses Ergebnis gibt es keine plausible inhaltliche Erklärung. Ein Einfluss der Art der Doppelinduktion (TAD-HAM vs. HAM-HAM) auf diese Dimension der Lebensqualität der Patienten erscheint insbesondere aufgrund von zwei Überlegungen unwahrscheinlich. Zum einen ist es kaum vorstellbar, dass die sozialen Möglichkeiten und Kontakte der Patienten durch die unterschiedlichen Therapieoptionen verschieden beeinflusst werden, ohne dass sich ein signifikanter Effekt auch in anderen Dimensionen der LQ bzw. bei den Symptomskalen zeigt. Zum anderen hätte sich der Unterschied in der Subskala *Soziale Funktionsfähigkeit* auch in der ebenfalls untersuchten Teilstichprobe der über 60jährigen Patienten, die nach Erreichen der CR nur

einen Kurs der Doppelinduktion erhalten haben, zeigen müssen, wenn er auf die Art der Induktionstherapie zurückzuführen wäre. Aufklärung dieser Frage kann die weitere Untersuchung an größeren Stichproben bringen.

Verbleibende mögliche Erklärungen für das Ergebnis sind die Beeinflussung der sozialen Funktionsfähigkeit durch einen noch nicht identifizierten zusätzlichen Faktor oder den Zufall. Zusammenfassend scheint es vertretbar festzuhalten, dass die Art der Induktionstherapie keinen Einfluss auf die LQ der Patienten hat.

6. 5. Einfluss des Alters der Patienten auf die Lebensqualität

Das Alter der Patienten scheint nur in dem Punkt der finanziellen Beeinträchtigung einen systematischen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten zu haben. Über die ersten fünf Messzeitpunkte bewerten die unter 60jährigen Patienten die finanzielle Beeinträchtigung durch die Erkrankung signifikant stärker als die älteren Patienten. Dass der Unterschied zum Messzeitpunkt T6 nicht signifikant ist, kann auf den geringen Umfang der Stichprobe zurückgeführt werden, zumal die absolute Differenz zwischen den beiden Gruppen zu diesem Messzeitpunkt die größte ist, die überhaupt auftritt.

Bei näherer Betrachtung kann dieses Ergebnis nicht überraschen. Der Großteil der Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter dürfte finanziell abgesichert sein. Kinder sind in der Regel nicht mehr zu versorgen, Kredite, soweit vorhanden weitgehend abbezahlt. Bei den jüngeren Patienten sind aufgrund der anderen Lebenssituation finanzielle Schwierigkeiten im Durchschnitt eher zu erwarten, wenn man berücksichtigt, dass mit der vorübergehenden aber doch längerfristigen Arbeitsunfähigkeit starke Einkommenseinbussen verbunden sein können. Auf dem Hintergrund dieser Überlegungen zeigt das Ergebnis in Bezug auf die Subskala *Finanzielle Beeinträchtigung* den Unterschied, der erwartet werden konnte.

Die Differenzen, die zwischen den beiden Altersgruppen bestehen, sind bei den anderen Subskalen nicht durchgängig zu finden, jedoch weitgehend plausibel erklärbar. Die Gruppe der Patienten ab einem Alter von 60 Jahren bewertet ihre soziale Funkti-

onsfähigkeit zu den ersten beiden Messzeitpunkten besser als die Gruppe der jüngeren Patienten. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Möglichkeiten, soziale Kontakte mit Familie oder Freunden zu pflegen, bei den älteren Patienten objektiv weniger stark eingeschränkt sind. Wie schon erläutert, müssen die Ergebnisse als eine Bewertung der Patienten verstanden werden, die von der Einschätzung der Möglichkeiten und Grenzen sowie den persönlichen Prioritäten abhängt. Die Ergebnisse besagen also, dass die älteren Patienten eine weniger starke Einschränkung ihrer sozialen Funktionsfähigkeit erleben. Ein Grund hierfür kann darin liegen, dass diese Patientengruppe in der Lage ist, einen Großteil der gewünschten sozialen Kontakte trotz des Klinikaufenthaltes weiterzuführen. Wenn jüngere Patienten kleine Kindern haben ist dies zum Beispiel häufig nicht der Fall, da die Besuchsmöglichkeiten für die Kinder wegen des Schutzes der Patienten vor Infektionen stark eingeschränkt sein können. Dass der beschriebene Unterschied zu späteren Zeitpunkten nicht mehr auftritt, kann einerseits als ein Zeichen für einen gewissen Effekt der Gewöhnung an die Umstände der Therapie verstanden werden. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass die Klinikaufenthalte im Verlauf der Therapie kürzer werden und so die Einschränkungen im sozialen Bereich weniger stark ins Gewicht fallen.

Der Unterschied zwischen den Altersgruppen in der Subskala *Müdigkeit*, zum Zeitpunkt T3 der eine stärkere Belastung der älteren Patienten zeigt, kann einen Hinweis darauf liefern, dass diese sich von den Belastungen durch die Induktionstherapie nicht so schnell erholen, wie dies den jüngeren Patienten möglich ist.

Der Unterschied der Subskala *Obstipation*, zum Messzeitpunkt T1 im Sinne einer stärkeren Belastung der Über 60jährigen Patienten, kann wohl als direkt mit dem Alter verbunden eingeschätzt werden. Zunehmende Schwierigkeiten mit Obstipation im erhöhten Lebensalter sind nicht ungewöhnlich. Das sich dieser Effekt zu den anderen Messzeitpunkten nicht mehr nachweisen lässt, kann im wesentlichen auf zwei Gründe zurückgeführt werden. Zum einen ist die Stichprobe zum folgenden Messzeitpunkt T2 nur noch etwa halb so groß. Es ist denkbar, dass die Stichprobengröße von 128 Patienten nicht mehr ausreicht, einen signifikanten Effekt nachzuweisen. Zum anderen nehmen die in den Werten der Subskala *Obstipation* dokumentierten Beeinträchtigungen im Verlauf der Therapie deutlich ab. Ab dem Messzeitpunkt T3 zeigen sich im Gesamtdurchschnitt keine Werte mehr die größer sind als 6. Auch

dies kann dazu beitragen, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen mehr zeigt.

Insgesamt gesehen hat das Alter der Patienten wenig Einfluss auf die Lebensqualität. Dieses Ergebnis macht abermals deutlich, dass LQ als ein dynamisches Konzept verstanden werden muss, welches durch die Interaktion mit der Umwelt und subjektive Maßstäbe bestimmt wird. Anders formuliert könnte man sagen, dass sich die Erwartungen den Möglichkeiten anpassen und so Einschränkungen, die mit dem zunehmendem Lebensalter verbunden sind, keine oder nur geringe Auswirkungen auf die Lebensqualität haben.

6. 6. Einfluss des Geschlechts der Patienten auf die Lebensqualität

Unterschiede in den Subskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich mit einer Ausnahme nur zum Messzeitpunkt T4, also zum Zeitpunkt der Entlassung nach der Konsolidierungstherapie. Die Patienten, die im weiteren Verlauf die zyklische Erhaltungstherapie erhalten, haben zu diesem Zeitpunkt die am stärksten belastenden Therapieabschnitte hinter sich gebracht. Warum gerade zu diesem Zeitpunkt in 6 der 15 EORTC QLQ-C30-Subskalen Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufgedeckt werden, ist nicht leicht zu erklären. Männer beurteilen ihre körperliche Leistungsfähigkeit zu diesem Zeitpunkt deutlich besser, als Frauen dies tun, was sich in den Werten der Subskalen *Physische Funktionsfähigkeit*, *Müdigkeit* und wohl auch *Dyspnoe* widerspiegelt. Die Subskalen *Appetitlosigkeit* und *Übelkeit/Erbrechen* zeigen ebenfalls eine deutlich geringere Belastung auf Seiten der Männer. Ähnliches gilt in abgeschwächter Form für die Subskala *Schmerz*, die jedoch den geringsten Unterschied und das niedrigste Signifikanzniveau aufweist. Gründe für diese Ergebnisse können in zweierlei Hinsicht vorliegen. Zum einen kann es sein, dass es Männern und Frauen in Bezug auf die angegebenen Dimensionen der LQ zu diesem Zeitpunkt der Therapie objektiv unterschiedlich gut geht und sie bei der Beurteilung ihrer LQ auf die gleichen oder ähnliche Bewertungskriterien zurückgreifen. Zum anderen ist denkbar, dass Männer und Frauen objektiv gesehen in der gleichen Belastungssituation sind, diese jedoch unterschiedlich bewerten.

Zum ersten Erklärungsansatz: Es ist nur schwer vorstellbar, dass Frauen und Männer grundsätzlich unterschiedlich stark von der Therapie beeinträchtigt werden. Wäre dies so, dann müssten sie sich auch in anderen Abschnitten der Therapie voneinander unterscheiden, was jedoch nicht der Fall ist.

In Bezug auf den zweiten Erklärungsansatz ist einiges mehr zu sagen. So zeigen zum Beispiel Untersuchungen von Billings und Moos (1984) sowie Stone und Neale (1984), dass Frauen und Männer unterschiedliche Formen der Krankheitsbewältigung zeigen. Während Frauen eher zu einem emotionsorientierten Copingstil neigen, der durch Strategien der Ablenkung und der Suche nach sozialer Unterstützung gekennzeichnet ist, zeigen Männer eher einen problemorientierten Copingstil, der direkte Handlungen bevorzugt. Diese Ergebnisse werden jedoch von anderen Studien (z.B. Arndt-Page et al. 1983) nicht bestätigt. Geht man davon aus, dass Frauen und Männer unterschiedliche Stile der Krankheitsverarbeitung haben, so ist auch vorstellbar, dass dies einen Einfluss auf die Beurteilung der LQ haben kann. Allerdings stellt sich dann auch in diesem Punkt wiederum die Frage, warum ein solcher Einfluss nicht zu allen Messzeitpunkten einen Effekt bewirkt. Eine Erklärungsmöglichkeit besteht darin, die Situation zum Ende der Konsolidierungstherapie als einen beeinflussenden Faktor zu betrachten. Wie oben beschrieben, hat ein Großteil der Patienten zu diesem Zeitpunkt den am stärksten belastenden Teil der Therapie hinter sich gebracht. Vielleicht ist es so, dass Männer in dieser Situation, im Sinne des oben beschriebenen Stils der Krankheitsverarbeitung vorausblickend, ihre Fähigkeiten als besser und die vergangenen Belastungen als weniger gravierend einschätzen als Frauen dies tun.

Die dargestellten Erklärungsmöglichkeiten sind natürlich in hohem Maße spekulativ. Um den beschriebenen Sachverhalt näher aufzuklären, wäre es zum Beispiel notwendig neben der LQ der Patienten ihr Copingverhalten näher zu untersuchen. Ob sich der Effekt auch bei einer größeren Stichprobe zeigt, bleibt abzuwarten. Es bleibt als eine dritte Möglichkeit, die Ergebnisse zu erklären, der Zufall.

6. 7. Einfluss der Art der Erkrankung auf die Lebensqualität

Wie im Ergebnisteil beschrieben ist die Möglichkeit, Effekte der Art der Erkrankung auf die LQ aufzudecken aufgrund des geringen Stichprobenumfangs von MDS-Patienten und Patienten mit sekundärer AML sehr begrenzt. Bezeichnend ist, dass der einzige signifikante Unterschied zum Zeitpunkt T1 auftaucht. Die Patienten mit einer sekundären AML zeigen eine stärkere Belastung durch Obstipation als die anderen Patientengruppen. Dass sich die Patienten im Hinblick auf Beschwerden durch Obstipation unterscheiden, scheint allerdings weniger auf die verschiedenen Erkrankungen zurückzuführen zu sein, als vielmehr auf das unterschiedliche Alter der Patienten, das hiermit verbunden ist. Der Zusammenhang zwischen dem Alter und der Ausprägung der Subskala *Obstipation* wurde in Abschnitt 6. 4. beschrieben.

Auf dem Hintergrund dieser Überlegungen kann festgehalten werden, dass die Art der Erkrankung zumindest in dieser Patientenstichprobe keinen nachweisbaren Einfluss auf die LQ hat.

6. 8. Übereinstimmungen zwischen der Einschätzung des Allgemeinzustands durch den Arzt und der selbsteingeschätzten Lebensqualität der Patienten

Die in der Tabelle 14 dargestellten Korrelationen zwischen der Einschätzung der Leistungsfähigkeit der Patienten durch die behandelnden Ärzte und den Subskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen im wesentlichen zwei bemerkenswerte Ergebnisse.

Alle signifikanten Korrelationen sind „richtig“ gepolt. Je höher der ECOG-Performance-Status-Scale-Wert ist, desto niedrigere Werte weisen die Funktionsskalen und desto höhere Werte weisen die Symptomskalen auf. Die Einschätzung des Allgemeinzustandes durch die Ärzte entspricht in der Tendenz also der differenzierteren Einschätzung der Patienten in den einzelnen Dimensionen der LQ. Dies wird auch durch die in Abbildung 9 dargestellte, zweite Untersuchung unterstützt. Eine

Unterscheidung der Patienten anhand der „Performance-Werte“ zeigt bei 10 von 15 Subskalen des EORTC QLQ-C30 hochsignifikant verschiedene Werte.

Das zweite bedeutsame Ergebnis dieser Analyse findet sich in der Höhe der Korrelationen. Lässt man die Subskalen *Emotionale Funktionsfähigkeit* und *Diarrhoe*, bei denen die Korrelationen am geringsten ausgeprägt sind, außer Acht, so zeigen sich Werte zwischen $r=.259$ (*Schmerz*) und $r=-.368$ (*Physische Funktionsfähigkeit*). Dieses Ausmaß der Korrelation kann allenfalls als mäßig bewertet werden.

Diese Ergebnisse können als das Resultat der Eigenschaften des Konstruktes LQ angesehen werden. Der subjektive Charakter der LQ führt dazu, dass sie nicht vollständig durch ein objektives Maß oder eine Fremdeinschätzung erfasst werden kann. Die Multidimensionalität der LQ bedingt die Unmöglichkeit, diese in einem Maß zusammenzufassen. Dass verschiedene Dimensionen der LQ einzelnen Kennwerten, wie z.B. der hier verwandten ECOG-Performance-Status-Scale eher entsprechen, zeigt sich auch im Ausmaß der Korrelationen mit einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30. Die höchsten Werte finden sich bei den Subskalen *Physische Funktionfähigkeit*, *Allgemeiner Gesundheitszustand - Lebensqualität* sowie *Müdigkeit*. Dass aber auch diese höchsten Korrelationen nicht sehr stark ausgeprägt sind, ist Beleg für die Differenz zwischen der Fremdeinschätzung durch die Ärzte und die Selbstbeurteilung durch die Patienten. Auch wenn die ECOG-Performance-Status-Scale eigentlich kein Maß für die LQ ist, stehen die hier vorgestellten Ergebnisse im Einklang mit den im Theorieteil (Abschnitt 2.4.3.) vorgestellten Studien von Slevin (1988) und anderen (z.B.: Schandry & Sporer 1993; Wilson 2000).

6. 8. Abschließende Bewertung der Ergebnisse

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung und Beschreibung der LQ der an der AMLCG 2000-Studie teilnehmenden Patienten. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität der Patienten sich im Verlauf der Therapie verbessert. Dieses Ergebnis widerspricht der Einschätzung, dass die Nebenwirkungen der Chemotherapie und die damit verbundenen Belastungen für die Patienten zu einer massiven Minderung der LQ führen müssen. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse bestäti-

gen die der vorangegangenen Studie von Schumacher et al. (1998; 2002), in der in einer monozentrischen Untersuchung der LQ von AML-Patienten festgestellt wurde, dass die LQ im Verlauf der stationären Behandlungsphase kontinuierlich anstieg. Dass es sich bei dem Anstieg wesentlicher Dimensionen der LQ nicht nur um einen Effekt handelt, der sich mittelfristig zeigt, belegt eine Studie von Zittoun et al. (1999). Hier wurde die LQ von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die sich einer intensiven Chemotherapie oder einer Knochenmarktransplantation unterzogen, in sehr kurzer Frequenz während der ersten Therapiephase untersucht. Es zeigte sich ein Anstieg in wesentlichen Dimensionen der LQ sowie ein Abfallen der Beschwerden durch unterschiedliche Symptome.

In den genannten Studien von Schumacher et al. (2002) sowie Zittoun et al. (1999) konnte Fatigue als ein wesentlicher Faktor der LQ der Patienten identifiziert werden. Vergleichbare Ergebnisse berichten auch Cella (1998) oder Stone et al. (1998). In der vorliegenden Untersuchung konnten Fatigue-Symptome als die am stärksten belastenden Symptome identifiziert werden. Dies liefert einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung von Fatigue für die LQ der Patienten.

Neben der Erfassung und Beschreibung der LQ der Patienten im Verlauf der Therapie ist die Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die LQ ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit. Die interessanteste Frage in diesem Zusammenhang bezieht sich auf die unterschiedlichen Therapiealternativen, denen die Patienten zufällig zugeordnet werden. Wie im Vorangegangenen dargestellt, ist eine umfassende Beurteilung verschiedener Therapieoptionen nur unter Einbeziehung der Komponente LQ möglich. Auch wenn die hier präsentierten Ergebnisse vorläufigen Charakter haben, so bleibt festzuhalten, dass weder die Randomisierung auf die Gabe von G-CSF (G-CSF vs. kein G-CSF) noch die Randomisierung auf die Art der Doppelinduktionstherapie (TAD-HAM vs. HAM-HAM) einen signifikanten systematischen Effekt auf die LQ der Patienten haben. Der im TAD-HAM/HAM-HAM Vergleich auftauchende Unterschied in der Skala *Soziale Funktionsfähigkeit* lässt sich nicht plausibel auf die unterschiedlichen Therapiearme zurückführen. Ob die Unabhängigkeit zwischen den Therapieoptionen und der LQ sich auch in einer größeren Stichprobe bestätigen lässt, werden weitere Untersuchungen zeigen. Die hier vorgestellten Daten sind ein starker Hinweis auf diese Unabhängigkeit.

Die in der AMLCG-2000 Studie stratifizierten Risikofaktoren *Alter* und *Art der Erkrankung* zeigen nur wenig eindeutige Effekte auf die LQ der Patienten. Insbesondere der Einfluss der Art der Erkrankung ließ sich in der vorliegenden Arbeit aufgrund der zur Verfügung stehenden Stichprobe nur unzureichend untersuchen. Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die LQ der Patienten von der Art der Erkrankung unabhängig ist. Demgegenüber scheint das Alter der Patienten in einem Punkt einen eindeutigen Einfluss zu haben. Ältere Patienten haben weniger durch die Krankheit bedingte finanzielle Schwierigkeiten. Die verbleibenden signifikanten Effekte sind auf bestimmte Messzeitpunkte beschränkt. Zwar sind plausible Erklärungen für die meisten dieser Effekte denkbar, jedoch können diese möglichen Erklärungsmodelle nicht als Beleg für systematische Einflüsse des Faktors *Alter* angesehen werden. Es bleibt festzuhalten, dass ein systematischer Einfluss der Risikofaktoren *Art der Erkrankung* und *Alter* mit Ausnahme der finanziellen Komponente nicht festgestellt werden konnte. Weitere Untersuchungen können in dieser Frage mehr Eindeutigkeit bringen.

Der mögliche Einflussfaktor Geschlecht hat ausschließlich zum Messzeitpunkt T4 einen Effekt auf die LQ. Die plausibelste Erklärung hierfür liegt in der unterschiedlichen Krankheitsverarbeitung von Männern und Frauen. Um eine Beeinflussung der LQ auf diesem Weg nachzuweisen, müsste die Art der Krankheitsverarbeitung näher untersucht werden. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und ihrer LQ scheint wenig wahrscheinlich.

Die Gegenüberstellung der Einschätzung des Allgemeinzustandes durch die Ärzte und die Einschätzung der LQ durch die Patienten liefert keine überraschenden Ergebnisse. Jedoch illustrieren die dargestellten Zusammenhänge deutlich die im Theorieteil dargestellten Eigenschaften des Konstruktes LQ. Die Kerneigenschaften der Multidimensionalität und der Subjektivität gesundheitsbezogener Lebensqualität bilden eine hinreichende Erklärungsgrundlage für die dargestellten Ergebnisse.

7. Literatur

Acute Myeloid Leucemia Cooperative Group (AMLCG) Studienprotokoll AMLCG 2000, Münster, 2000.

Aaronson NK, Ahmedzaj S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe P, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life (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 Natn Cancer Inst* 85: 365-376.

Aaronson NK, Bullinger M, Ahmedzaj S (1988): A modular approach to quality of life assessment in cancer clinical trials. In: Scheuerlen H, Kay R, Baum M (eds): *Recent results in cancer research* Vol. 111, Springer, Berlin, Heidelberg.

Arndt-Page B, Geiger E, Köppen M, Künzel R (1983): Klassifizierung von Coping-Verhalten. *Diagnostica* 29: 183-187.

Benett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1982): Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrom. *Br J Haematol* 51: 189-199.

Benett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1985): Proposed revised criteria of the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Int Med* 103: 626-629.

Bernhard J, Hürny Ch (1995): Gegenwärtige Entwicklungen bei der Erfassung von Aspekten der Lebensqualität in onkologischen Therapiestudien. In: Bernhard J, Flechtner H, Hürny Ch, Küchler Th, Schwarz R, (eds) *Lebensqualität in der Onkologie II*. Akt Onkol 82. Zuckschwert, München, Bern, Wien: 12-18.

Berry WR, House KW, Lee JT, Plagge PB, Meshad MW, Grapski R (1992): Results of a compassionate-use program of using intravenous ondansetron to prevent nausea and vomiting in patients receiving emetogenic cancer chemotherapy. *Semin Oncol*, 19: 33-37.

Billings AG, Moos RH (1984): Coping, stress and social resources among adults with unipolar depression. *J. Pers. Psychol.* 46: 877-891.

Bishop J, Matthews J, Young G et al. (1996): A randomized study of high-dose cytarabine induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 87: 1710-1717.

Büchner TH, Lechner K, Schwarzingger I (1997): Akute myeloische Leukämie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (eds) *Kompodium internistische Onkologie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg: 3-30.

Büchner Th, Hiddemann W, Wörmann B et al (1999): Double Induction Strategy for Acute Myeloid Leukemia: The Effect of High-Dose Cytarabine with Mitoxantrone Instead of Standard-Dose Cytarabine With Daunorubicine and 6-Thioguanine: A Randomized Trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 93: 4116-4124.

Bullinger M, Pöppel E (1988): Lebensqualität in der Medizin. Schlagwort oder Forschungsansatz? Deutsches Ärzteblatt, 85: 435-437.

Bullinger M (1991): Erhebungsmethoden. In: Tüchler H, Lutz D (eds): Lebensqualität und Krankheit. Auf dem Weg zu einem medizinischen Kriterium Lebensqualität. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.

Burnett A, Goldstone A, Stevens R et al. (1998): Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. Lancet 351: 700-708.

Cassileth P, Harrington D, Appelbaum F et al. (1998): Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukaemia in first remission. New Engl. J. Med 339: 1649-1656.

Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J et al. (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 11, 570-579.

Cella DF (1998): Factors influencing quality of life in cancer patients. Semin Oncol, 25: 43-46.

Clarkson B (1986): Die akuten Leukämien. In: Petersdorf R, Adams R, Braunwald E (eds): Prinzipien der Inneren Medizin. Schwalbe & Co. AG Verlag, Basel, Stuttgart: 917-928.

Clavel M, Soukop M, Greenstreet YL (1993): Improved control of emesis and quality of life with ondansetron in breast cancer. Oncology, 50:180-185.

Coates A, Porzsolt F, Osoba D (1997): Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. Eur-J-Cancer 33: 1025-1030.

Flechtner H, Küchler Th, Schwarz R (1995): Diskussion und Messung des Konstruktes "Lebensqualität" seit 1990. In: Bernhard J, Flechtner H, Hürny Ch, Küchler Th, Schwarz R, (eds) Lebensqualität in der Onkologie II. Akt Onkol 82. Zuckschwert, München, Bern, Wien: 3-11.

Fricke HJ, Kunert C, Höffken K (1997): Myelodysplastisches Syndrom (MDS) In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (eds) Kompendium internistische Onkologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg: 92-105.

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohayashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89 (6): 2079-2088.

Guttman LA (1944): a basis for scaling qualitative data. American Social Review 9: 139-150.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister T, Bloomfield CD (1999): World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *JCO* 17: 3835-3849.

Hartmann F (1992): "Qualität" von Leben im chronischen Kranksein. *Med. Klinik* 87 (4): 215-219.

Harrousseau JL, Cahn JY, Pignon B et al. (1997): Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult myeloid leukemia. *Blood* 90: 2978-2986.

Heim E (1986): Die Krankheitsbewältigung. In Heim E, Willi J (eds): *Psychosoziale Medizin Bd. 2*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg: 364-390.

Herndon JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J (1999): Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall lung carcinoma? *Cancer* 85: 333-340.

Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D (1997): Roche Grundkurs Hämatologie (ex libris Roche Bd. 5) Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien .

Hunt SM (1986): *Measuring Health Status*. Croom Helm, London.

Jones DR, Fayers PM, Simons J (1987): Measuring and analyzing quality of life in cancer clinical trials: A review. In: Aaronson NK, Beckmann J (eds): *The quality of life of cancer patients*. Raven Press, New York: 41-61.

Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH (1948): The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*, 1: 634-656.

Kiebert G, Wait S, Bernhard J, Bezjak A, Cella D, Day R, Houghton J, Moimpour C, Scott C, Stephens R (2000): Practice and Policy of Measuring Quality of Life and Health Economics in Cancer Clinical Trials: A Survey among Cooperative Trial Groups. *Quality of Life Research*, 9 (10): 1073-1080.

Kirshner B, Guyatt G (1985): A methodological framework for assessing health indices. *J Chron Dis* 38: 27-36.

Küchler Th, Flechtner H, Herschbach P (2000): Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie. *Forum DKG*, 05/2000: 34-39.

Küchler Th (1995): Entwicklung der Lebensqualitätsmessung in der EORTC – der EORTC QLQ-C30. In: Bernhard J, Flechtner H, Hürny Ch, Küchler Th, Schwarz R, (eds) *Lebensqualität in der Onkologie II*. Akt Onkol 82. Zuckschwert, München, Bern, Wien: 71-76.

Lampic C, Sjöden PO (2000): Patient and staff perceptions of cancer patients' psychological concerns and needs. *Acta Oncol* 39: 9-22.

Likert R (1933): A technique for measurement of attitudes. *Archives of Psychology* 140: 1-55.

McNaire D, Lorr M, Droppleman L (1971): *Manual for the Profile of Mood States*. Educational and Industrial Testing Service, San Diego.

Muthny FA (1995): Möglichkeiten und Grenzen der Messbarkeit der Lebensqualität (LQ) – Fragestellungen, Operationalisierungen und Anwendungsbeispiele. In: Bernhard J, Flechtner H, Hüry Ch, Küchler Th, Schwarz R, (eds) Lebensqualität in der Onkologie II. Akt Onkol 82. Zuckschwert, München, Bern, Wien: 51-70.

Niebrügge S (1999): Die Lebensqualität von Krebspatienten in der stationären onkologischen Rehabilitation. Pabst Science Publishers, Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Wien, Zagreb.

Osoba D (1999): What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. Eur-J-Cancer 35: 1565-1570.

Petermann F, Krischke NR, Deuchert M (1994): Methodische Probleme bei der Erfassung der Lebensqualität. In: Petermann F, Bergman KC (eds): Lebensqualität und Asthma. Quintessenz, München.

Petermann F, Krischke NR (1996): Krebs und Tumorerkrankungen: Ergebnisse der Lebensqualitätsforschung. In: Petermann F (ed) Lebensqualität und chronische Krankheit, Dustri, München.

Portnoy RK, Miaskowski C (1998): Assessment and management of cancer-related fatigue. In: Berger A, Portnoy RK, Weismann DE (eds) Principles and practice of supportive oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven: 109-118.

Rhodes VA, Watson PM, Hanson BN (1998): Patients' descriptions of the influence of tiredness and weakness on self-care abilities. Cancer Nurs, 11: 186-194.

Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S (1998): Reporting on quality of life in randomised controlled trials: Bibliographic study. BMJ 317: 1191-1194.

Schandry R, Sporer H (1993): Hypertonie und Lebensqualität: eine Analyse der Methoden und Ergebnisse. Quintessenz, München.

Schumacher A, Kessler Th, Riedel A, Büchner Th, van de Loo J (1996): Lebensqualität und Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit acuter myeloischer Leukämie. Psychother. Psychosom. Med. Psychol. 46: 385-390.

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

Schumacher A, Wewers D, Heinecke A, Sauerland C, Koch OM, van de Loo J, Büchner Th, Berdel WE (2002): Fatigue as an important aspect of quality of life in patients with acute myeloid leukaemia. Leukemia Research 26: 355-362.

Schwartz CE, Sprangers MAJ (1999): Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. Social science & medicine 48: 1531-1548.

Sprangers MAJ, Schwartz CE (1999): Integrating response shift into health related quality of life research: a theoretical model. Social science & medicine 48: 1507-1515.

Sprangers MAJ (2002): Quality-of-Life assessment in oncology: achievements and challenges. Acta Oncol. in press.

- Sellschopp A (1989):** Die gegenwärtige Lage der Psychoonkologie. In: Verres R, Hasenbring M (eds) *Jahrbuch der medizinischen Psychologie 3 – Psychosoziale Onkologie* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg: 3-17.
- Slevin ML, Plant H, Lynch D (1988):** Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *British Journal of Cancer* 57: 109-112.
- Spitzer WO, Dobson AJ, Hakk J, Chesterman E, Levi J, Sheperd R, Battista RN, Catchlove BR (1981):** Measuring the quality of life of cancer patients: A concise QI-Index for use by physicians. *J Chron Dis* 34: 585-597.
- Stalfelt AM (1994):** Quality of life during treatment of acute myeloid leukaemia. A comparison of three intensive chemotherapy regimes using three instruments for quality of life assessment. *Acta Oncol* 33: 477-485.
- Stone AA, Neale JM (1984):** New measure of daily coping: Development and preliminary results. *J. Pers. Soc. Psychol.* 46: 892-904.
- Stone P, Richards M, Hardy F (1998):** Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer*, 34: 1670 ff.
- Ware JE, Sherbourne CD (1992):** The MOS 36-item Short-Form Health Survey(SF-36): Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 30: 473-483.
- Walker SR, Rosser R (eds) (1988):** *Quality of Life: Assessment and application; Glossary.* MTP Press, Lancaster.
- Weick J, Kopecky K, Appelbaum F et al. (1996):** A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 88: 2841-2851.
- Wellisch DK, Centeno J, GuzmanJ, Belin T, Schiller GJ (1996):** Bone marrow transplantation vs. high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukaemia. A long-term follow-up study of quality-of-life measures or survivors. *Psychosomatics* 37: 144-154.
- Wilson KA, Dowling AJ, Abdolell M, Tannock IF (2000):** Perception of quality of life by patients, partners and treating physicians. *Quality of Life Research* 9 (9): 1041-1052.
- WHO (1948):** Constitution of the World Health Organization. Genf: WHO Basic Documents.
- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. (1995):** Autologous or allogenic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *New Engl. J. Med.* 332: 217-223.
- Zittoun RA, Suci S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F, Stryckmans P, Peetermans M, Thaler J, resegotti L, Dardenne M, Willemze R (1997):** Quality of life in patients with acute myelogenous leukaemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplant* 20: 307-315.

Zittoun RA, Achard S, Ruzniewski M (1999): Assessment of quality of life during intensive chemotherapy or bone marrow transplantation. *Psycho-Oncology*, 8: 64-73.

Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C et al. (1960): Cancer – appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 11: 7-33.

8. Lebenslauf

Name: Dieter Wewers
Anschrift: Hasenbusch 46 ; 48159 Münster

Familienstand: verheiratet

29.12.'63 geboren in Stadtlohn

30.08.'93 Geburt eines Sohnes

16.01.'96 Geburt einer Tochter

Schulbildung:

07.'70 - 06.'74 Grundschule; Hilgenbergschule in Stadtlohn

08.'74 - 05.'83 Gymnasium; Alexander-Hegius-Gymnasium in Ahaus
Abschluß: Abitur

Zivildienst:

07.'83 - 09.'84 Haus Früchting; Wohnheim für geistig behinderte Männer in Vreden

berufliche Ausbildung:

09.'84 - 07.'86 Fachschule für Sozialpädagogik; Liebfrauenschule in Coesfeld
Abschluß: "staatl. geprüfter Erzieher" (Schwerp. Heilpädagogik)

08.'86 - 07.'87 Berufsamerkenungsjahr im Haus Hall; Wohn- und Pflegeheim für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Gescher
Abschluß: "staatl. anerkannter Erzieher"

Studium:

10.'89 - 10.'96 Studium der Psychologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster;
Schwerpunkte: Klinische Psychologie; Pädagogische Psychologie
Abschluß: "Diplom-Psychologe"

Praktika:

08.'92 - 01.'93 Medizinische Klinik und Poliklinik A des Universitätsklinikums in Münster (Hämatologie / Onkologie)

09.'93 - 10.'93 Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde (Neuropädiatrie) des Universitätsklinikums in Münster

berufliche Tätigkeit:

- 11.'87 - 03.'88 Tätigkeit als Erzieher im Marienheim in Wettringen
- 02.'93 - 12.'96 Tätigkeit als studentische Hilfskraft in der Medizinischen Klinik
und Poliklinik A des Universitätsklinikums in Münster
(Hämatologie / Onkologie)
(Projekt: Lebensqualität bei Patienten mit AML)
- 01.'97- 03.'99 Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Medizinischen
Klinik und Poliklinik A des Universitätsklinikums in Münster
(Hämatologie / Onkologie)
(Projekt: Lebensqualität bei Patienten mit AML)
- seit 04.'99 Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Zentrum für Kno-
chenmarktransplantation der Medizinischen Klinik und Poliklinik
A des Universitätsklinikums in Münster
(Hämatologie / Onkologie)

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Th. Büchner für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die hilfreiche, konstruktive Kritik.

Herrn Prof. W.E. Berdel danke ich für die Unterstützung und die Möglichkeit, die Arbeit in der Medizinischen Klinik und Poliklinik A des Universitätsklinikums Münster zu erstellen.

Ein spezieller Dank für die Hilfe bei der Datenerhebung und die hilfreichen Anregungen zur Auswertung der Daten gilt den Mitarbeitern des Instituts für Biomathematik und medizinische Informatik, Frau E. Burgard, Frau C. Sauerland und Herrn Dr. A. Heinecke.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Kollegin Frau Dr. A. Schumacher für die kontinuierliche Begleitung bei der Anfertigung dieser Arbeit, für konstruktive Kritik und wertvolle Tipps.

10. Anhang

I. Patienteninformation

Studie zur Lebensqualität bei Patienten mit akuter myeloische Leukämie oder Myelodysplasie

Liebe Patientin, lieber Patient!

Bei Ihnen wurde eine akute myeloische Leukämie oder eine Myelodysplasie diagnostiziert und Sie werden nun behandelt. Wie Sie wissen, erfolgt Ihre Behandlung im Rahmen einer Studie, die eine Verbesserung der Heilungschancen anstrebt. Die Therapie wird in mehreren Schritten durchgeführt, die sich über einen längeren Zeitraum erstrecken.

Im Zusammenhang mit der angesprochenen Studie führen wir auch eine Untersuchung zur „Lebensqualität“ während der Therapie durch. Mit der Untersuchung wollen wir zunächst Informationen darüber gewinnen, wie Sie persönlich die Krankheit und die Therapie erleben. Die aufgrund der Studie gesammelten Erfahrungen sollen es uns ermöglichen, in Zukunft die Therapie und Betreuung noch besser an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen. Die Erfassung der Lebensqualität hat keinen Einfluß auf die medizinische Behandlung.

Erfaßt wird die Lebensqualität durch einen Fragebogen, der jeweils zu Beginn und am Ende bestimmter Therapieabschnitte ausgefüllt werden soll. Dieser Fragebogen besteht aus 30 Fragen und der Zeitaufwand wird pro Erhebung maximal 15 Minuten betragen.

Alle Ihre Angaben werden vertraulich behandelt; die Fragebögen bleiben anonym und werden mit einer Kennziffer verschlüsselt. Die Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht.

Sollten Sie sich nicht zu einer Teilnahme an dieser Untersuchung entschließen können, erwachsen Ihnen selbstverständlich keine Nachteile für Ihre medizinische Behandlung. Auch eine einmal gegebene Zusage können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Auswirkungen rückgängig machen.

Den ersten Fragebogen sollten Sie jetzt vor Beginn der Behandlung ausfüllen, die weiteren Bögen erhalten Sie zu bestimmten Zeitpunkten im Verlauf der Therapie. Beachten Sie bitte beim Ausfüllen: es gibt keine richtigen oder falschen Antworten! Antworten Sie so, wie Sie sich fühlen. Wichtig ist, wie Sie Ihr Befinden oder Ihre Leistungsfähigkeit einschätzen. Beispielsweise ist ein langer Spaziergang das, was Sie dafür halten. Es geht nicht um Kilometerzahlen.

Wir würden uns freuen, wenn Sie sich entschließen, an dieser Untersuchung teilzunehmen. In diesem Fall möchten wir Sie bitten, die beiliegende Einverständniserklärung zu unterzeichnen.

II. Einverständniserklärung

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

Ich gebe hiermit mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

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

Datum

Unterschrift

III. Information der Studienteilnehmer

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer!

Im wissenschaftlichen Begleitprogramm zur AMLCG 2000 - Studie wird eine Untersuchung zur Lebensqualität der Patienten während und nach der Therapie durchgeführt.

Diese Teilstudie liefert einen wichtigen Beitrag zu einer **umfassenden Evaluation** der verschiedenen Therapiearme. Die Erfassung der Lebensqualität wird heutzutage als ein wesentliches **Kriterium zur Bewertung von Therapieergebnissen** in klinischen Studien herangezogen. Diese Komponente menschlicher Gesundheit ist als wichtige Zielgröße im Rahmen vergleichender Studien anzusehen.

In der AMLCG 2000 - Studie werden verschiedene Therapiestrategien anhand des ereignisfreien Überlebens verglichen. Aufgrund der unterschiedlichen Toxizität der zur Anwendung kommenden Strategien muss auch die **subjektive Lebensqualität** der Patienten als **Outcome-Parameter** berücksichtigt werden.

Die Datenerhebung erfolgt mittels des **Lebensqualitäts-Fragebogens der European Organization for Research and Treatment of Cancer**, dem **EORTC-QLQ C 30**. In vielen Studien ist die Validität und Reliabilität dieses 30-Items-Instrumentes erprobt und bewiesen.

Bitte **informieren** Sie die Patienten bei der **Aufnahme** in die Studie über die begleitende Lebensqualitäts-Erhebung. Bei Einwilligung zur Teilnahme händigen Sie ihnen bitte den entsprechenden Fragebogen aus. Die Fragebögen werden von den Patienten selbst zu jeweils vorgegebenen Zeitpunkten ausgefüllt, so dass sie vom Behandelnden lediglich zu diesen Zeitpunkten weitergegeben werden müssen.

Genauere Informationen über die **Studiendurchführung**, **Messzeitpunkte** sowie **Patienteninformationen** und **Fragebögen** finden Sie in der Anlage.

Bei **Rückfragen** können Sie sich selbstverständlich jederzeit an uns wenden. Sie erreichen uns in Münster unter der Telefonnummer **0251/8347601**.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. A. Schumacher

D. Wewers

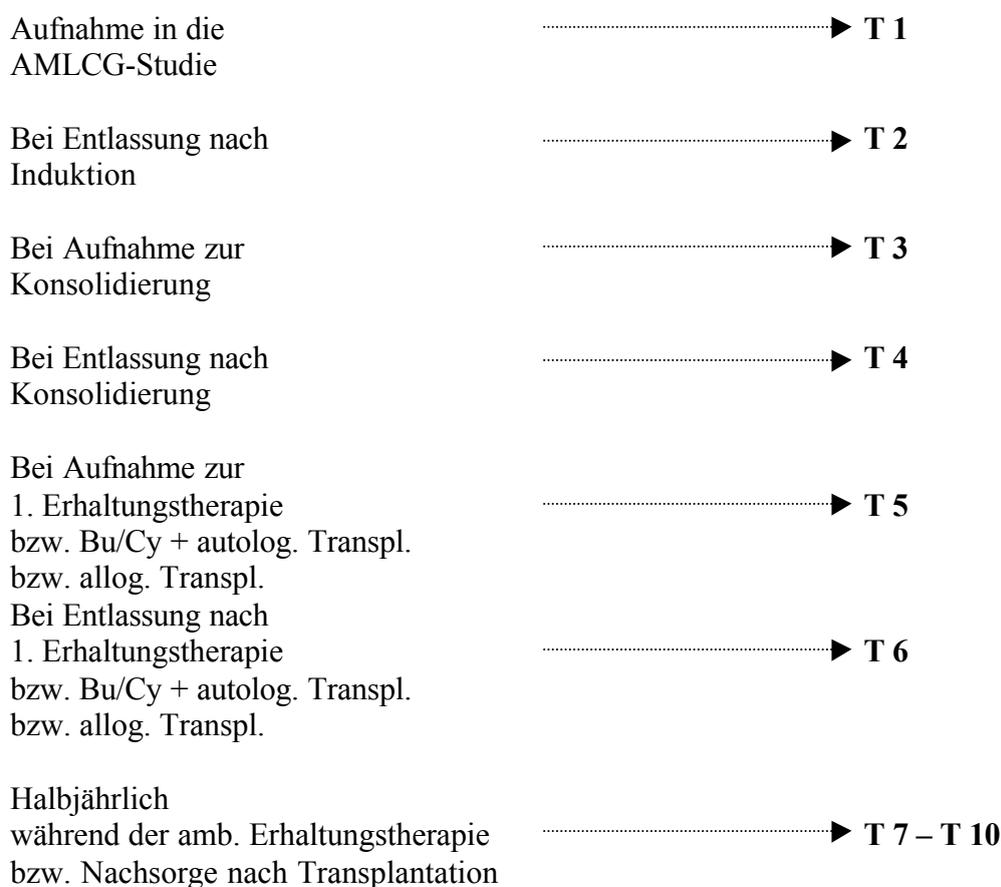
IV. Information über Messzeitpunkte

Messzeitpunkte für die Studie zur Lebensqualität (AMLCG 2000)

Die Erhebung der Lebensqualität in den einzelnen Therapiearmen orientiert sich am Ablauf der Behandlung.

Der erste Fragebogen sollte möglichst vor Beginn der Therapie, spätestens mit dem Beginn der Therapie, beantwortet werden. Im weiteren Verlauf der stationären Therapie sollten die Fragebögen den Patienten **jeweils zur Aufnahme und vor Entlassung** (also nach Beendigung der Aplasie und eventueller Komplikationen) ausgehändigt und von diesen ausgefüllt werden.

In der Phase der ambulanten Betreuung sollte dies in 6-monatigen Intervallen erfolgen. Der Messzeitpunkt T7 liegt ein halbes Jahr nach T6.



Für den Fall einer allogenen KMT mit Familienspender nach Induktionstherapie entfallen die Meßzeitpunkte T3 und T4.

Wir bitten Sie, die von den Patienten ausgefüllten Bögen zusammen mit den Dokumentationsunterlagen der AMLCG-Studie zurückzusenden.

**Bitte vermerken Sie auf dem Fragebogen:
den jeweiligen Messzeitpunkt
die Lfd. Nr. des Patienten (aus der Therapiestudie)
soweit Ihnen bekannt die Nummer Ihres Zentrums**

Vielen Dank für Ihre Hilfe.

V. EORTC QLQ-C30 (deutsche Version)

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

Fragebogen zum subjektiven Wohlbefinden und zur Lebensqualität

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

	NEIN	JA
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen? (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder beim Benutzen der Toilette?	1	2
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2
7. Sind Sie gänzlich außerstande im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

