

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Medizinische Klinik II, Hämatologie / Onkologie

**Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden nach akuter
lymphatischer Leukämie des Erwachsenen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Anja Hellenbrecht
aus
Frankfurt am Main

Frankfurt am Main Juni 2009

Dekan:	Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. Dieter Hoelzer
Korreferent:	Prof. Dr. Thomas Klingebiel
Tag der mündlichen Prüfung:	15. Juni 2009

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	9
1.1	Die akute lymphatische Leukämie	9
1.1.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	9
1.1.2	<i>Symptome und klinische Merkmale</i>	9
1.1.3	<i>Diagnostik</i>	9
1.1.4	<i>Therapie der ALL</i>	11
1.1.5	<i>Spätfolgen bei ALL</i>	12
1.2	Begriff und Geschichte der Lebensqualität	15
1.2.1	<i>Der Begriff „Lebensqualität“</i>	15
1.2.2	<i>Einführung des Begriffs „Lebensqualität“ in die Medizin</i>	16
1.2.3	<i>Problematik der Lebensqualitätsmessung</i>	16
1.3	Definition von Lebensqualität	17
1.3.1	<i>Allgemeine Lebensqualität</i>	17
1.3.2	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	18
1.3.3	<i>Instrumente zur Lebensqualitätsmessung</i>	19
1.3.4	<i>Ökonomische Aspekte der Lebensqualitätsmessung</i>	20
1.3.5	<i>Stellenwert der Lebensqualitätsmessung bei ALL</i>	21
2	Stand der Lebensqualitätsforschung	21
2.1	EORTC QLQ C-30: Referenzdaten aus verschiedenen Ländern	22
2.2	Lebensqualitätsstudien	22
2.2.1	<i>Studien bei akuten Leukämien</i>	22
2.2.2	<i>Studien bei erwachsenen Patienten nach Stammzelltransplantation</i>	23
2.2.3	<i>Pädiatrische Studien bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)</i>	24
2.3	Einfluss verschiedener Parameter auf die Lebensqualität	27
3	Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung	28
3.1	Allgemeine Ziele	28
3.1.1	<i>Deskription des Status</i>	28
3.1.2	<i>Vergleich verschiedener Eingangsmerkmale</i>	28
3.1.3	<i>Vergleich mit der Normalbevölkerung</i>	28
3.1.4	<i>Entwicklung von Nachsorgeprogrammen</i>	28
3.1.5	<i>Definition von Risikofaktoren</i>	28
3.2	Spezielle Ziele der Untersuchung	29
3.2.1	<i>Entwicklung der Fragebögen</i>	29
3.2.2	<i>Literaturanalyse</i>	29
3.2.3	<i>Etablierung der Methodik</i>	29
3.2.4	<i>Definition der Fragestellung</i>	29
4	Methodik	31
4.1	Studiendesign	31

4.1.1	Definition des Patientenkollektivs.....	31
4.1.2	Studienteilnahme.....	31
4.1.3	Carreras Projekt	31
4.2	Beschreibung der Untersuchungsinstrumente	31
4.2.1	Selbst entwickelte Fragenkataloge.....	31
4.2.2	Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen	33
4.2.3	Das Modul QLQ-Leu zum EORTC-Fragebogen	35
4.3	Statistische Auswertung und angewandte Testverfahren	36
4.3.1	Deskriptive Statistik	36
4.3.2	Analytische Statistik.....	36
4.3.3	Der EORTC- Fragebogen	37
4.4	Ethische Grundlagen und Datenschutz	38
4.4.1	Einwilligung und Erklärung zum Datenschutz.....	38
4.4.2	Ethikvotum.....	38
4.4.3	Patienteninformation	38
5	Ergebnisse	39
5.1	Allgemeine und soziodemografische Angaben	39
5.1.1	Berufstätigkeit.....	40
5.1.2	Schwerbehinderung nach der Erkrankung.....	41
5.1.3	Schwerbehinderung nach Altersklasse	44
5.1.4	Erwerbs-, Berufsunfähigkeit und Rente	44
5.2	Gesundheitsstatus	44
5.2.2	Body-Mass-Index (BMI).....	48
5.2.3	Alkohol und Nikotin.....	48
5.3	Selbsteinschätzung Gesundheit und Lebenseinstellung	49
5.3.1	ECOG-Aktivitätsindex.....	49
5.3.2	Einschätzung der eigenen Gesundheitschancen.....	49
5.3.3	Auswirkungen der Leukämie auf das tägliche Leben.....	50
5.3.4	Veränderungen durch die Erkrankung	52
5.3.5	Glaube, Religion & Selbsthilfe.....	55
5.4	Partnerschaft, Kinderwunsch & Sexualität	55
5.4.1	Partnerschaft	55
5.4.2	Fertilität.....	55
5.4.3	Sexualität.....	57
5.5	Arzt-Patient Verhältnis und psychologische Betreuung	58
5.5.1	Aufklärung	58
5.5.2	Verhältnis der Patienten zu ärztlichem Personal / Pflegepersonal	59
5.6	Der EORTC-QLQ C30 Fragebogen	60
5.6.1	Funktionsskalen.....	60
5.6.2	Symptomskalen	62
5.6.3	Vergleich mit der Normalbevölkerung	65

5.6.4	<i>Vergleichsdaten anderer hämato-onkologischer Kollektive</i>	66
5.7	Das Q-LEU Modul	67
5.8	Studiengeneration	72
5.9	Bewertung der Umfrage durch die Patienten	72
6	Diskussion	73
6.1	Alter	73
6.1.1	<i>Problematik der Therapie älterer Patienten „Frail-Patienten“</i>	75
6.2	Stammzelltransplantation	76
6.2.1	<i>GvHD</i>	77
6.3	Geschlecht	78
6.4	Gesundheitsstatus	79
6.4.1	<i>Gesundheit und Gesundheitsverhalten</i>	79
6.4.2	<i>Fatigue-Syndrom und kognitive Veränderungen</i>	80
6.5	Coping und Zufriedenheitsparadox	82
6.6	Bildung, sozioökonomischer Status und Berufstätigkeit	83
6.6.1	<i>Bildung</i>	83
6.6.2	<i>Berufstätigkeit und Schwerbehinderung</i>	84
6.7	Soziale Beziehungen, Freunde und Familie und Partnerschaft	85
6.8	Sexualität und Fertilität	85
6.8.1	<i>Sexualität und Körperbild</i>	85
6.8.2	<i>Fertilität</i>	86
6.8.3	<i>Erhalt der Fertilität</i>	87
6.8.4	<i>Kinderwunsch nach Therapie</i>	88
6.8.5	<i>Schwangerschaft nach Leukämie</i>	88
6.9	Zeit nach Therapie	89
6.10	Sonstige Einflussfaktoren	90
6.10.1	<i>Glauben</i>	90
6.11	Diskussion sonstiger Aspekte	90
6.11.1	<i>Patientenaufklärung und Arzt-Patient Verhältnis</i>	90
6.12	Diskussion möglicher Kritikpunkte	91
6.12.1	<i>Kritikpunkte in der Methodik</i>	91
6.12.2	<i>Relevanz von Lebensqualitätsdaten für die klinische Praxis</i>	93
7	Zusammenfassung	94
7.1	Zusammenfassung Deutsch	94
7.2	Summary English	95
8	Förderung	96
9	Danksagung	97
10	Anhang	98
10.1	Fragebogen zur Lebensqualität	98
11	Literaturverzeichnis	110

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Gesamtüberleben bei der ALL des Erwachsenen.....	10
Abbildung 2: Therapie der B-Vorläufer und T-ALL nach dem GMALL-Protokoll 07/2003.....	11
Abbildung 3: Lebensqualitätsmodell nach Küchler & Schreiber 1989.....	18
Abbildung 4: Berufstätigkeit (alle Patienten)	40
Abbildung 5: Schwerbehinderung direkt nach Erkrankung und Heute.....	42
Abbildung 6: Grad der Behinderung (GdB) und Berufstätigkeit Heute.....	43
Abbildung 7: Altersverteilung der Schwerbehinderten	44
Abbildung 8: Erkrankungen (vom Patienten angegeben, Mehrfachnennung möglich)	45
Abbildung 9: ECOG Aktivitätsindex (Selbsteinschätzung durch die Patienten)	49
Abbildung 10: Einschätzung der Chance gesund zu bleiben	50
Abbildung 11: Veränderungen im Vergleich zu vor der Erkrankung	52
Abbildung 12: Menstruationsstörungen nach Therapie.....	57
Abbildung 13: Zufriedenheit mit der ärztlichen Aufklärung.....	58
Abbildung 14: Bewertung von Einzelparametern der ärztlichen Aufklärung	59
Abbildung 15: Psychologische Betreuung.....	60
Abbildung 16: Funktionsskalen EORTC QLQ-C30 (beide Geschlechter, nach Alter).....	61
Abbildung 17: EORTC QLQ-C30: Symptomskalen & Einzelitems	63
Abbildung 18: Funktionsskalen; Patienten vs. Normalbevölkerung	65
Abbildung 19: Symptomskalen & Einzelitems; Patienten vs. Normalbevölkerung	66
Abbildung 20: EORTC QLQ-C30 in unterschiedlichen hämatologischen Kollektiven	67
Abbildung 21: Das Q-LEU Modul: Symptomskalen, Einzelitems & Funktionaler Status.....	68
Abbildung 22: Wie sinnvoll finden Sie Lebensqualitätsuntersuchungen?	72

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Mögliche Spätfolgen nach ALL-Therapie	14
Tabelle 2: Spätfolgen nach ALL; häufig betroffene Organsysteme/Syndrome	15
Tabelle 3: Verschiedene Ebenen von Lebensqualität	19
Tabelle 4: Messinstrumente	20
Tabelle 5: Vergleich der Standardinstrumente zur LQ-Messung	20
Tabelle 6: Studien zur Lebensqualität	25
Tabelle 7: Struktur des Fragebogens EORTC-QLQ C-30 Version 3.0	34
Tabelle 8: Struktur des Fragebogens EORTC-Q-LEU	35
Tabelle 9: Mediane Dichotomisierung einzelner Variablen	37
Tabelle 10: Patientencharakteristika	39
Tabelle 11: Berufstätigkeit vor und nach der Erkrankung nach Subgruppen	41
Tabelle 12: Prävalenz von Erkrankungen in der Normalbevölkerung vs. Studienpatienten ...	46
Tabelle 13: Erkrankungen und signifikante Einflussfaktoren	47
Tabelle 14: Medikamenteneinnahme	48
Tabelle 15: Body-Mass-Index Normalbevölkerung vs. Studienpatienten nach Geschlecht ...	48
Tabelle 16: Rauchverhalten	48
Tabelle 17: positive Veränderungen seit der Leukämie	50
Tabelle 18: Beeinträchtigungen durch die Leukämie	51
Tabelle 19: Veränderungen durch die Erkrankung (Auszug aus Patientenkommentaren) ...	53
Tabelle 20: Glaubensänderung	55
Tabelle 21: Kinder vor und nach Therapie	56
Tabelle 22: Kinderwunsch nach Therapie	56
Tabelle 23: Hormonsubstitution	57
Tabelle 24: Sexuelle Veränderungen seit der Erkrankung	58
Tabelle 25: Verhältnis zu Ärzt/innen und Pflegepersonal	59
Tabelle 26: Einflussfaktoren i. d. logistischen Regression (Funktionskalen)	61
Tabelle 27: Einflussfaktoren i. d. logistischen Regression (Symptomskalen & Einzelitems) ..	62
Tabelle 28: EORTC QLQ C-30 Fragebogen nach Geschlecht, Alter* und SZT	64
Tabelle 29: ALL-Patienten und Vergleichskollektive	66
Tabelle 30: Einflussfaktoren in der logistischen Regression (Q-LEU Fragebogen)	69
Tabelle 31: EORTC Q-LEU Fragebogen nach Geschlecht, Alter* und SZT	71
Tabelle 32: Anteil der Stammzelltransplantationen pro Studie	72
Tabelle 33: Fragebogenevaluation	72

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BMI	Body Mass Index
CR	Komplette Remission (complete remission)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer: Quality of Life Questionnaire Core-30
EORTC QLQ-LEU	European Organization for Research and Treatment of Cancer: Quality of Life Questionnaire / Leukämie-Modul
FAB	French-American-British Klassifikation
GdB	Grad der Behinderung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
HRQL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
KMT	Knochenmarktransplantation
LFS	Leukämiefreies Überleben
LQ	Lebensqualität
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
RR	Rezidiv Rate
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
TZM	Tumorzentrum München
Tx	(Stammzell-)Transplantation

1 Einleitung

1.1 Die akute lymphatische Leukämie

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne Erkrankung lymphatischer Vorläuferzellen (Blasten) des Knochenmarks, Lymphsystems oder des Thymus. Sie tritt akut auf, ist meist rasch progredient und führt unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Durch die Expansion des leukämischen Zellklons kommt es zur Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark mit entsprechender hämatopoetischer Insuffizienz und zur Ausschwemmung der Blasten in das periphere Blut. Neben lymphatischen Organen wie Lymphknoten oder Milz können auch alle anderen Organe einen Befall aufweisen.

Nach der Einführung intensiver Kombinationschemotherapien zu Beginn der 80er Jahre hat sich die Überlebensrate bei der ALL des Erwachsenen von weniger als 10% auf 35-40% verbessert. Gleichzeitig wurden die diagnostischen Methoden erheblich verfeinert. Sie dienen zunächst der Identifikation von Subgruppen mit unterschiedlicher Prognose. Bekannte Prognosefaktoren wie Alter, Leukozytenzahl, immunologischer Subtyp und zytogenetische oder molekulare Aberrationen werden dabei beibehalten. Sie werden jedoch ergänzt durch neue Prognosefaktoren wie die minimale Resterkrankung und biologische Merkmale wie molekulare Marker und schließlich potenzielle Zielstrukturen für therapeutische Ansätze wie Oberflächenantigene oder molekulare Aberrationen¹.

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Am häufigsten ist die ALL im Kindesalter (5,3/100.000). Die Inzidenz fällt dann mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab, um ab dem Alter von 35 Jahren erneut langsam anzusteigen. Ein zweiter Häufigkeitsspitze liegt im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000).

Die Ätiologie der ALL ist weitgehend ungeklärt und spezifische Risikofaktoren sind nicht bekannt. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die mit einer erhöhten Inzidenz akuter Leukämien insgesamt (ALL und AML) verbunden sind. Dazu gehören einige seltene hereditäre Erkrankungen, hohe Strahlenexposition und die Exposition gegenüber zytotoxischen Substanzen. Eine Reihe von Umweltfaktoren wurde ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz der ALL in Verbindung gebracht. In großen epidemiologischen Studien wurde jedoch kein entsprechender Zusammenhang nachgewiesen. In jüngster Zeit nimmt die Zahl der Fälle sekundärer ALL z. B. nach Chemotherapie oder Bestrahlung anderer Malignome zu. Für die überwiegende Zahl der erwachsenen ALL-Patienten haben die genannten Risikofaktoren jedoch keine Bedeutung und die Ätiologie bleibt letztlich ungeklärt².

1.1.2 Symptome und klinische Merkmale

Die Erstmanifestationen der ALL sind meist unspezifisch und im Wesentlichen Ausdruck der zunehmenden Knochenmarksinsuffizienz. Meist kommt es zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Thrombopenie, Granulopenie und Anämie. Etwa ein Drittel der Patienten weist bei Diagnosestellung Blutungen oder Infektionen auf. Der Befall verschiedener Organe z. B. Milz, Leber, ZNS, Niere etc. kann spezifische Symptome hervorrufen. Bei T-ALL liegt häufig ein Mediastinaltumor vor, während bei reifer B-ALL ein extramedullärer Befall charakteristisch ist. Auch alle weiteren Organe (u. a. Retina, Haut, Tonsillen Lunge, Niere, Hoden, Ovarien, Knochen) können leukämisch infiltriert sein.

1.1.3 Diagnostik

Die Erstdiagnostik bei Verdacht auf ALL schließt Anamnese, körperliche Untersuchung und Differenzialblutbild ein. Entscheidend für die Diagnosestellung ist die Knochenmarkpunktion und/oder -biopsie. Zur obligatorischen Standarddiagnostik der ALL zählen: Morphologie und

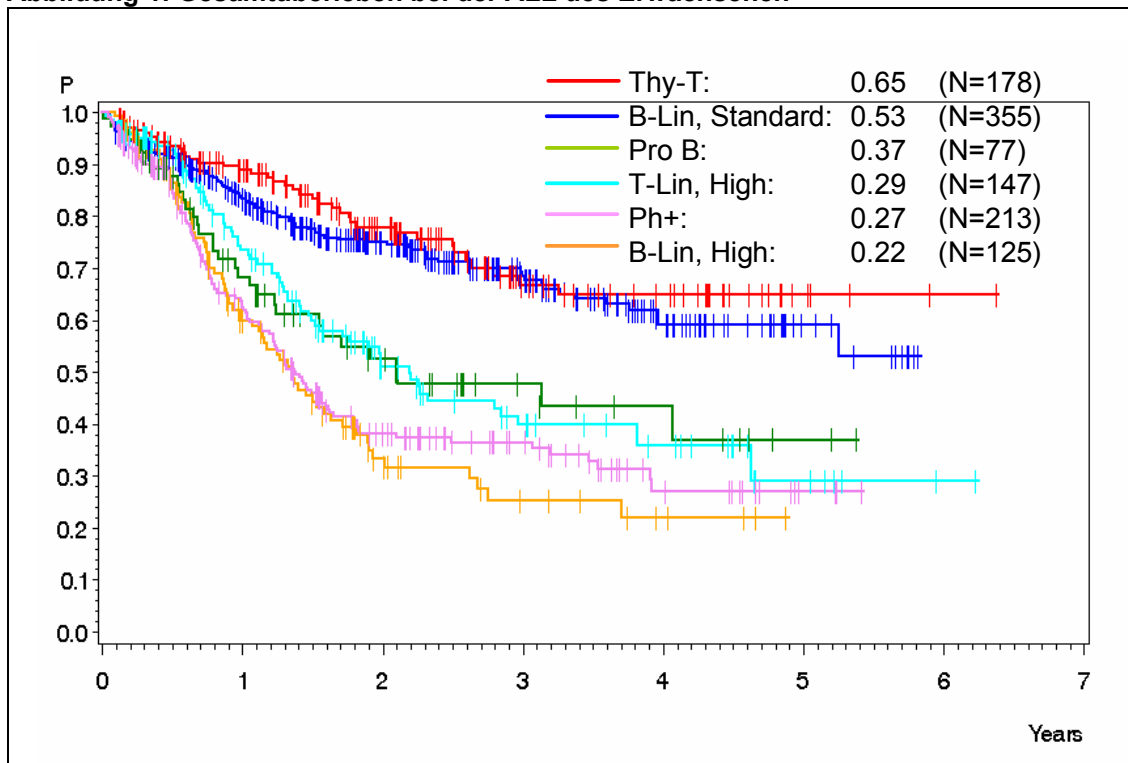
Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik, Molekulargenetik und Minimale Rest-erkrankung.

1.1.3.1 Prognosefaktoren und bedeutsame Subgruppen der ALL

Eine vollständige immunologische Charakterisierung bei Diagnosestellung ist bei der ALL unbedingt erforderlich, um Subgruppen mit unterschiedlicher Prognose und klinischem Verlauf zu identifizieren. Außerdem treten zytogenetische und/oder molekulargenetische Aberrationen (Übersicht in³) im Zusammenhang mit bestimmten immunologischen Subgruppen auf.

Das leukämiefreie Überleben (LFS) bei erwachsenen ALL-Patienten zeigt in den einzelnen Subgruppen eine große Schwankungsbreite zwischen <30% für Hoch- und Höchststrisiko-Patienten und Patienten mit Ph/BCR-ABL positiver ALL (Ph+ ALL) und >50% für die Standardrisiko-B-Vorläufer-ALL, die reife B-ALL sowie die thymische T-ALL (Abbildung 1). Daneben bestehen substantielle Unterschiede im Hinblick auf biologische Merkmale, Krankheitsmanifestationen und -verlauf und die Wirksamkeit bestimmter Therapieelemente^{4,3}.

Abbildung 1: Gesamtüberleben bei der ALL des Erwachsenen



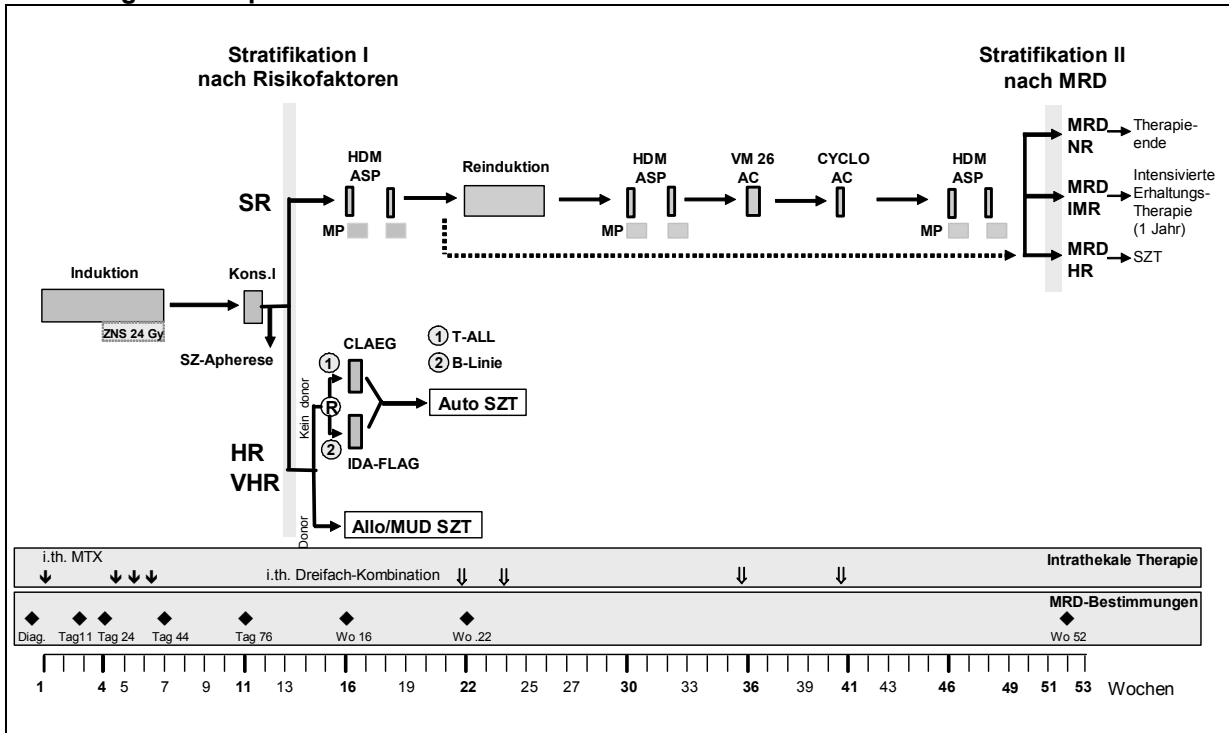
1.1.3.2 Risikostratifikation bei der ALL

Im Verlauf der unterschiedlichen Studien hat sich dabei ein gewisser Wandel ergeben. Entscheidend ist dabei, die Faktoren in einem Modell für die Risikostratifikation zusammenzufassen. Ziel ist es Therapieintensität, -zusammensetzung und -dauer dem Risikoprofil anzupassen. Dabei geht es primär darum, Patienten zu identifizieren, bei denen eine SZT in Erstremission durchgeführt werden soll. Weiterhin werden biologische Subgruppen definiert, bei denen spezifische subgruppen-adaptierte Therapieoptionen eingesetzt werden (z. B. reife B-ALL). Die in bisherigen Studien der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) derzeit durchgeführte Risikostratifikation ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Patienten werden dabei in eine Standard-, eine Hoch- und eine Höchststrisiko-Gruppe eingeordnet. Die Höchststrisiko-Gruppe entspricht der Ph/BCR-ABL positiven ALL.

1.1.4 Therapie der ALL

Die Standardtherapie der ALL basiert auf einer intensiven Kombinationschemotherapie, die in mehreren Zyklen - Induktion, Konsolidation/Intensivierung, Erhaltung - verabreicht wird. Parallel zu der systemischen Chemotherapie erfolgt eine Prophylaxe von ZNS-Rezidiven. Standard ist eine Therapiedauer von 2 ½ Jahren einschließlich der Erhaltungstherapie. Als Beispiel ist in Abbildung 2 der Ablauf der GMALL-Studie 07/2003 schematisch dargestellt. Die Behandlung der reifen B-ALL erfolgt nach einem eigenständigen Therapiekonzept.

Abbildung 2: Therapie der B-Vorläufer und T-ALL nach dem GMALL-Protokoll 07/2003



1.1.4.1 Induktionstherapie

Ziel der Induktionstherapie ist die rasche Reduzierung der Blastenzahl und die Regeneration der normalen Hämatopoese (CR). Standard-Induktionstherapien bei ALL beinhalten ein Steroid (Prednison, Dexamethason), Vincristin und ein Anthrazyklin (meist Daunorubicin). Zusätzlich wird häufig L-Asparaginase appliziert. Weitere Substanzen, wie Cyclophosphamid, Cytarabin, Mercaptopurin, werden als frühe Intensivierung eingesetzt.

In neueren Studien werden bei der ALL des Erwachsenen Remissionsraten von 85-90 % erreicht. 10-15 % der Patienten erreichen nur eine Teilremission oder sind progredient bei extrem ungünstiger Prognose mit Überlebensraten von unter 10%. Die krankheits- oder therapieassoziierte Frühmortalität während der Induktionstherapie liegt bei 3-20 %, wobei eine starke Korrelation mit dem Alter besteht.

1.1.4.2 Konsolidationstherapie

Ziel der Konsolidationstherapie ist die weitere Reduzierung des leukämischen Klons, wobei durch die zyklische Gabe wechselnder Zytostatika-Kombination die Resistenzentwicklung vermindert werden soll. Hierbei werden neue Substanzen und Kombinationen, Hochdosis-Zyklen oder eine modifizierte Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) eingesetzt.

1.1.4.3 Erhaltungstherapie

Die Durchführung einer Erhaltungstherapie ist Standard bei der ALL des Erwachsenen, wenn nicht in Erstremission eine SZT durchgeführt wird. Standard ist die Kombination von Methotrexat (20 mg/m²/wöchentlich) und 6-Mercaptopurin (6-MP) (60 mg/m²/täglich) bis zu einer

Gesamtherapiedauer von 2 ½ Jahren. Aufgrund der hohen Rezidivrate auch im zweiten Jahr nach Diagnosestellung wurde in einigen Studien eine intensivierete Erhaltungstherapie geprüft. (Abbildung 2). In den GMALL-Studien wird derzeit versucht, auf der Grundlage des MRD-Befunds im ersten Therapiejahr über die Intensität und Dauer der Erhaltungstherapie zu entscheiden.

1.1.4.4 ZNS-Prophylaxe

Etwa 6% der erwachsenen ALL-Patienten weisen bei Diagnosestellung einen ZNS-Befall auf. Bei Patienten ohne initialen ZNS-Befall haben historische Studien gezeigt, dass es bei 30% der Patienten im weiteren Verlauf zu einem ZNS-Befall im Rezidiv kommt, wenn keine spezifische ZNS-Prophylaxe vorgenommen wird. Die Einführung einer systematischen ZNS-Rezidivprophylaxe hat bei der ALL des Erwachsenen zu einer deutlichen Verbesserung auch der Gesamtergebnisse geführt. Die therapeutischen Optionen umfassen die intrathekale (i.th.) Therapie mit Methotrexat (MTX) allein oder mit einer Dreifach-Kombination (MTX, AC, Steroid), die prophylaktische ZNS-Bestrahlung und die systemische Hochdosis-Therapie mit liquorgängigen Substanzen (HDAC oder HDM)⁵.

1.1.4.5 Stammzelltransplantation

Die Knochenmarktransplantation und in zunehmendem Umfang die Transplantation peripherer Stammzellen ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlungsstrategie bei der ALL (Übersichten in^{6 7}). Die publizierten Studien weisen eine große Variationsbreite auf, wobei man zwischen retrospektiven Analysen tatsächlich durchgeführter Transplantationen und prospektiven Studien mit SZT als Teil eines Gesamtkonzepts unterscheiden muss.

Indikation für die Stammzelltransplantation bei der ALL des Erwachsenen

Die Indikationen für eine SZT werden derzeit in den verschiedenen Studiengruppen unterschiedlich gehandhabt. In der GMALL-Studiengruppe wird ein risikoadaptiertes Konzept verfolgt. Das heißt, Patienten mit Hochrisikomerkmale werden einer SZT in Erstremission zugeführt.

Unstrittig ist, dass Patienten in zweiter oder nachfolgender Remission Kandidaten für eine SZT sind. Unklar ist bei Rezidivpatienten jedoch, ob ggf. auch in Teilremission oder Aplasie eine Transplantation angestrebt werden soll.

1.1.5 Spätfolgen bei ALL

In den letzten Jahren konnten die Heilungsraten bei der ALL des Erwachsenen deutlich verbessert werden. Dies ist zu einem wesentlichen Teil auf die Intensivierung der Therapie zurückzuführen. Bei der kindlichen ALL mit Heilungsraten über 80 % ist die Untersuchung von Spätfolgen und die Entwicklung von Strategien zur Prophylaxe bereits ein zentraler Aspekt der klinischen Forschung. Da immer mehr erwachsene Patienten langfristig überleben, stellt sich auch hier zunehmend die Frage nach den medizinischen Spätfolgen von Erkrankung bzw. Therapie, da diese einen entscheidenden Faktor für die Lebensqualität der Patienten darstellt.

Art und Ausmaß der Spätfolgen hängen unter anderem ab von:

- Therapie (Art der Zytostatika / Radiatio / Stammzelltransplantation)
- Kumulativer Dosis und Dauer der Therapie
- Anderen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht sowie Vor- und Begleiterkrankungen

Damit steht das Risiko von Spätfolgen indirekt auch mit dem Risikoprofil in Zusammenhang, da bei Patienten mit Hochrisikomerkmale häufig eine intensivere Therapie einschließlich der Stammzelltransplantation angestrebt wird. Weiterhin wurde die Therapieintensität in der historischen Entwicklung der ALL-Therapie immer weiter erhöht, sodass in früheren Studien mit einer geringeren Rate von Langzeitüberlebenden aber auch weniger Spätfolgen als in späteren Studien zu rechnen ist.

1.1.5.1 Definition von Spätfolgen

Unter „medizinischen Spätfolgen“ werden körperliche Beeinträchtigungen verstanden, die in direktem ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung oder der Grunderkrankung selbst stehen und nach Abschluss der Therapie auftreten bzw. über deren Ende hinweg persistieren. Es gibt weder eine allgemeine Definition für den Zeitpunkt des Auftretens, noch für die Dauer der Spätfolgen. Je nach Erkrankung können Beeinträchtigungen entweder bereits unter Therapie auftreten (z. B. Polyneuropathien, Knochennekrosen), oder sich erst Jahre später manifestieren (z. B. Sekundärmalignome). Spätfolgen sollten von anderen Erkrankungen ohne Zusammenhang mit der Leukämieerkrankung oder –therapie abgegrenzt werden, auch wenn diese Abgrenzung im Einzelfall schwierig sein kann.

1.1.5.2 Studien zu Spätfolgen

Bei Kindern stellt die ALL die häufigste maligne Erkrankung dar. Seit 1990 wird bei Kindern in Deutschland eine systematische Basisdokumentation von Spätfolgen durchgeführt (LESS-Programm⁸). Spätfolgen von Therapie und Erkrankung wurden entsprechend bisher fast ausschließlich bei erwachsenen Langzeitüberlebenden der kindlichen ALL untersucht. Es liegen nur wenige Studien vor, in denen größere - im erwachsenen Alter erkrankte - Kollektive von ALL-Patienten untersucht wurden. Dieser limitierte Erkenntnisstand wird im Folgenden kurz diskutiert.

Endokrinologische Spätfolgen: Bei pädiatrischen ALL-Patienten kann es zu Störungen auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene kommen mit nachfolgenden Wachstumsstörungen, Pubertäts-, Fertilitätsstörungen sowie Störungen der Schilddrüsenfunktion. Dies steht meist in Zusammenhang mit der intensiven Schädelbestrahlung bei Kindern.

Fertilität: Eine 1988 publizierte Metaanalyse zeigte, dass bei erwachsenen ALL-Patienten die Fertilität nach Leukämietherapie in vielen Fällen erhalten bleibt⁹. Bis zur Erholung der gonadalen Funktion kann es allerdings Monate, manchmal Jahre, dauern. Daten aus neueren Studien, mit deutlich intensiverer Chemotherapie, liegen nicht vor. Bei Patienten, die eine Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer SZT erhalten, kommt es insgesamt häufiger zu dauerhafter Infertilität^{10 11}. Daten zu Angebot und Nutzung von Methoden zur Erhaltung der Fertilität liegen nicht vor.

Aus pädiatrischen Studien ist bekannt, dass für Frauen, die im Kindesalter zytostatisch behandelt bzw. bestrahlt wurden ein hohes oder erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Menopause besteht¹². BYRNE ET AL. zeigte darüber hinaus, dass eine vorzeitige Menopause besonders dann zu erwarten ist, wenn eine Alkylantientherapie oder subdiaphragmale Bestrahlung nach Eintritt der Pubertät (>13 Jahre), durchgeführt wurde¹³.

Diese Beobachtung wurde von PEREYRA PACHECO ET AL. bestätigt, mit der Erklärung, dass Chemotherapien in frühem Alter, bei noch nicht ausgereiften Ovarial-Follikeln, weniger toxisch wirken als nach Eintritt der Menarche¹⁴.

Nicht endokrinologische Spätfolgen: Avaskuläre Knochennekrosen und Osteoporose werden insbesondere nach langfristiger Kortikosteroidbehandlung bzw. nach SZT beobachtet¹⁵. Kardiotoxizitäten manifestieren sich meist als Kardiomyopathie, Perikarditis oder kongestive Herzinsuffizienz. Sie stehen häufig im Zusammenhang mit der Gabe von Anthrazyklinen, wobei das Ausmaß der Schädigung von der kumulativen Dosis abhängt¹⁶.

Neuropsychologische Störungen: Bei erwachsenen ALL-Patienten treten sie im Gegensatz zu Kindern eher selten auf¹⁷. Es gibt allerdings kaum systematische Untersuchungen an relevanten Fallzahlen. Nicht selten berichten Patienten nach Therapie jedoch über Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen. Für dieses - auch als „Chemo-Brain“ bekannte - Phänomen konnte bisher kein physiologisches Korrelat identifiziert werden¹⁸.

Fatigue: Symptome wie chronische Müdigkeit und Erschöpfung werden häufig von Patienten nach Krebserkrankungen beschrieben. Dies wird aber häufig nicht als Spätfolge erkannt¹⁹.

Zweitmalignome (SMN): Insgesamt scheint das Risiko an einer sekundären Neoplasie zu erkranken 10 - 25 fach erhöht zu sein. Bei der kindlichen ALL werden dabei - infolge der Schädelbestrahlung - hauptsächlich ZNS-Tumore beobachtet. Weiterhin treten häufig Schilddrüsenkarzinome, Lymphome oder AML auf^{16 20}.

Die häufigsten sekundären hämatologischen Neoplasien bei Erwachsenen sind AML und Non-Hodgkin-Lymphome²¹. Bei den soliden Tumoren werden Brustkrebs, Schilddrüsenkarzinome, Karzinome des Gastrointestinaltrakts, Lungenkrebs, Hauttumoren, urogenitale Tumoren und Hirntumoren aber auch Sarkome beobachtet^{22 23}.

Teilweise entwickelten sich die Zweitmalignome erst Jahrzehnte nach der Therapie, wobei hämatologische Neoplasien insgesamt früher auftreten als solide Tumoren^{24 25}.

Spätfolgen nach SZT: Nach allogener SZT zählt die chronische Graft-versus-Host Reaktion (cGvHD) zu den wichtigsten Spätfolgen. Als Organmanifestationen werden restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen, sowie Katarakt / Keratokonjunktivitis sicca, und Mundtrockenheit (Xerostomie) beobachtet. Durch Immundefizite werden Infektionen begünstigt. Hierbei stehen besonders virale Infektionen (Herpes, Hepatitis) sowie fungale Infektionen im Vordergrund^{26 27;28}.

Tabelle 1: Mögliche Spätfolgen nach ALL-Therapie

Organsystem	Klinische Manifestation
Augen	Katarakt, Keratokonjunktivitis
Herz	Kardiomyopathie, Perikarditis, Herzinsuffizienz, Arrhythmien
Lunge	Restriktive Lungenerkrankung; Lungenfibrose Obstruktive Lungenerkrankung; Bronchiolitis obliterans
Leber	Chronische Hepatitis, Leberfunktionsstörung; Cholestase; Eisenablagerung
Niere	Nephropathie
Skelettsystem	Avaskuläre Knochennekrosen, Osteoporose
Schleimhaut	Mukositis; Stomatitis; Xerostomie
Schilddrüse	Hypothyreose
Gonaden	Frauen: Ovarialinsuffizienz; vorzeitige Menopause Männer: Sterilität, Leydig-Zell Dysfunktion; Impotenz
Abwehrsystem	Chronische Infektion
Nervensystem	Periphere Neuropathie, Leukenzephalopathie
Neuropsychologie	Fatigue, Depression, Angstzustände, kognitive Dysfunktion

(nach TICHELLI und BHATIA^{22 29})

1.1.5.3 Spätfolgenanalysen in den GMALL-Studien

Eine erste Analyse der körperlichen Spätfolgen bei erwachsenen ALL-Patienten wurde bei Patienten der GMALL-Studien vorgenommen, die fünf Jahre nach Diagnose noch lebten³⁰. Dafür wurde ein Fragebogen an die behandelnden Haus- und Klinikärzte versendet. Der Bogen erfasste die zu erwartenden Spätfolgen von acht verschiedenen Organsystemen. Von den zurückgesendeten Fragebögen waren 286 Fragebögen für die Analyse auswertbar.

Das mediane Alter der Patienten lag bei 40 Jahren (21-74). Die Patienten stammten aus den GMALL-Studien 2/84 (11 %), 3/87 (4 %), 4/89 (16 %), 5/93 (50 %) und 6/99 (19 %). 14 % der Patienten waren stammzelltransplantiert und die mediane Zeit nach Diagnose lag bei 98 Monaten (60-186).

96 % der Patienten zeigten einen ECOG Status von 0 (74%) oder 1 (22%). 39 % der Patienten zeigten keine Hinweise auf Spätfolgen, bei 38 % war mindestens ein Organsystem betroffen (Tabelle 2): Bei 10 % lagen Infektionen vor. 8 % der Patienten zeigten Symptome von GVHD bzw. Sicca-Syndrom, 8 % hatten ein Fatigue-Syndrom. 4 % der Patienten ent-

wickelten Sekundärmalignome und 9% hatten Osteonekrosen. 25 % der Patienten zeigten eine Beteiligung von mehr als einem Organsystem. Betroffen waren dabei hauptsächlich das ZNS/Nervensystem (mit 8 % Stimmungsschwankungen und 5 % Neuropathien) sowie das Endokrinium (4 % Osteoporose). An kardiovaskulären Erkrankungen wurden hauptsächlich Hypertonien beobachtet (9 %). Nur 3 Patienten zeigten Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Die beobachteten Erkrankungen standen nur teilweise in direktem Zusammenhang mit der ALL-Erkrankung bzw. der Therapie (z. B. GVHD, Sekundärmalignome, Osteonekrosen, neurologische Symptome). Verglichen mit der Häufigkeit bei der kindlichen ALL, ist die Rate von sekundären Leukämien erstaunlich niedrig.

Tabelle 2: Spätfolgen nach ALL; häufig betroffene Organsysteme/Syndrome

Patienten	N=286	%
Keine Erkrankungen	115	39
Organsysteme mit pathologischem Befund	63	23
ZNS/Nervensystem/Psych	70	24
Endokrinium	49	17
Haut und Mukosa	32	11
Kardiovaskuläres System	35	12
Syndrome	108	38
Infektionen innerhalb der letzten 12 Monate	28	10
Graft versus host disease (GvHD) / Sicca Syndrom	23	8
Fatigue	23	8
Osteonekrosen	24	9
Sekundärmalignome	10	4

1.2 Begriff und Geschichte der Lebensqualität

1.2.1 Der Begriff „Lebensqualität“

Auch wenn der Begriff „Lebensqualität“ erst in jüngerer Zeit sehr häufig verwendet wird, so drückt sich in der Aussage des griechischen Philosophen ARISTOTELES bereits 300 Jahre vor Christus die Bedeutung von Gesundheit für den Menschen aus. In der Nikomachischen Ethik schreibt er: „Was aber die Glückseligkeit sei, darüber streiten sie, und die Leute sind nicht derselben Meinung (...) so versteht, der eine dies, der andere jenes, oftmals auch einer und derselbe Verschiedenes: Wenn er krank ist, meint er die Gesundheit, wenn er arm ist, den Reichtum“³¹. Aus dieser Erkenntnis lässt sich bereits ableiten, dass Lebensqualität für Kranke etwas grundsätzlich anderes bedeuten kann als für Gesunde und die Bewertung der einzelnen Aspekte von Lebensqualität stark von der jeweiligen Lebenssituation abhängig ist.

Erstmals erwähnt wurde der Begriff „Quality of Life“ 1920 von dem Ökonomen ARTHUR CECIL PIGOU in den Economics of welfare - zu Deutsch: Wohlfahrtsökonomik³². Der amerikanische Präsident JOHNSON verwendete den Begriff öffentlich im Jahr 1964 in einer Rede im Rahmen seiner Wahlkampagne³³. Die Einführung des Begriffs Lebensqualität in Deutschland wird auf WILLY BRANDT zurückgeführt, der den Begriff in seinen Reden der frühen Siebziger Jahre verwendete. Er sprach darin von der Lebensqualität der Bürger als wesentlichem Ziel eines Sozialstaates. 1973 stellte er fest: "Sie (die Lebensqualität) heißt für uns: Freiheit, auch Freiheit von Angst und Not."

1.2.2 Einführung des Begriffs „Lebensqualität“ in die Medizin

Seit den 70er Jahren wird der Begriff der Lebensqualität auch in der Medizin verwendet. Bereits im Jahr 1948 versuchte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zunächst eine erste Definition für den Begriff Gesundheit zu finden. Sie definierte Gesundheit nicht nur als Abwesenheit von Krankheit, sondern vielmehr als das Vorhandensein von physischem, psychischem und sozialem Wohlbefinden³⁴. Weiterhin versuchte die WHO, sich dem Begriff der Lebensqualität zu nähern. Es sollte ein Index entwickelt werden, der die Befindlichkeit eines Kollektivs in einer Maßzahl zusammenfasst. Dass sich Lebensqualität jedoch nicht in einem einzigen Index-Wert abbilden lässt, ist zwischenzeitlich internationaler Konsens. Vielmehr begann in der Folge die Entwicklung von multidimensionalen Lebensqualitätsfragebögen, die dann zu den heute verwendeten Instrumenten führte.

Bevor der Begriff der Lebensqualität in die moderne Medizin eingeführt wurde, schloss ein Arzt meist anhand „objektiver“ Daten und Befunde auf das Wohlbefinden seines Patienten. Nicht immer stimmte dabei das ärztliche Urteil mit dem subjektiv erlebten Befinden des Patienten überein. Umgekehrt wurde erwartet, dass die Besserung objektiver Befunde auch mit einer Besserung des Befindens des Patienten einhergehen würde, was jedoch ebenfalls nicht immer der Fall war (Divergenz zwischen Befund und Befindlichkeit). Als Bewertungskriterium für den Erfolg einer Therapie wurden früher zudem hauptsächlich „harte“ Kriterien wie Response Rate, Toxizität und krankheitsfreies Überleben herangezogen. Erst nach und nach entwickelte sich ein Bewusstsein dafür, dass insbesondere auch psychosoziale Faktoren einen großen Einfluss auf die körperliche Gesundheit haben.

Kontroverse Diskussionen über den Wert bzw. die Qualität des Lebens wurden in der Medizin schon immer geführt. 1806 schrieb z. B. der deutsche Arzt CHRISTOPH WILHELM HUFELAND - unter dessen Patienten sich auch Goethe und Schiller befanden - über die Rolle des Arztes:

„Er (der Arzt) soll und darf nichts anderes tun, als Leben erhalten - ob es ein Glück oder ein Unglück sei, ob es Wert habe oder nicht, das geht ihn nichts an. Und maßt er sich einmal an, diese Rücksicht in sein Geschäft mit aufzunehmen, so sind die Folgen unabsehbar und der Arzt wird der gefährlichste Mensch im Staate“³⁵.

Im modernen Konzept der Lebensqualität in der Medizin steht der Patient im Zentrum aller Überlegungen. (PÖPPEL E., in³⁶). Trotzdem müssen bei der Einbeziehung von Lebensqualität in Behandlungsentscheidungen, sowohl die Sichtweise und das Urteil des Patienten, als auch die des behandelnden Arztes berücksichtigt werden.

1.2.3 Problematik der Lebensqualitätsmessung

Es wird anekdotisch überliefert, dass der berühmte Wissenschaftstheoretiker Sir CARL POPPER gesagt haben soll: „Never try to define quality of life“, bzw. den Versuch, Lebensqualität zu definieren mit einer wegwerfenden Handbewegung kommentiert haben soll: „Just forget it“. (BULLINGER M. in³⁶ (mündl. Mitteilung an H.Troidl - emeritierter Prof. f. Chirurgie an der Uni Köln). Dennoch wurden für die Lebensqualität in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche Definitionen und Messinstrumente erarbeitet.

Wie dem Begriff Gesundheit fehlt es jedoch auch dem Begriff Lebensqualität an Genauigkeit, was dazu führt, dass die mit dem Begriff verbundenen Interpretationsmöglichkeiten sehr vielfältig sind. Kaum ein Begriff wird heutzutage unpräziser und gerade im Alltagsgebrauch beliebiger verwendet. Nicht selten werden mit Lebensqualität Vorstellungen von Spaß, Glück, Strand, Sonne, Meer und materiellem Wohlstand assoziiert. Dabei ist die Definition von Lebensqualität sowohl kulturell, religiös, politisch, geografisch als auch historisch sehr unterschiedlich geprägt.

Während z. B. der Mensch im Mittelalter existenziellen Bedrohungen ausgesetzt war (Hunger, Durst, Hitze und Kälte, Krankheit oder Angst vor Tod und ewiger Verdammnis) konnte alleine die Bewältigung dieser grundlegenden Probleme das Leben des einzelnen lebenswert machen. Heute sind die Sorgen der Menschen - zumindest hierzulande - oft ideeller

Natur (Angst vor beruflichem Misserfolg, mangelnder sozialer Anerkennung, Angst vor Verlust sozialer Beziehungen, finanzieller Abstieg etc.). Menschen, die in Kriegs- und Krisengebieten oder unter totalitärem Regime leben, würden dagegen bei der Bewertung der Qualität ihres Lebens eher Frieden und Freiheit in den Vordergrund stellen. Bezogen auf medizinische Situationen, wäre zu erwarten, dass für einen Tumorpatienten, der nach wochenlanger Therapie bzw. Bettlägerigkeit zum ersten Mal das Bett verlässt, der selbstständige Gang zur Toilette in diesem Moment evtl. einen größeren Wert darstellt, als beruflicher Erfolg oder materieller Reichtum. Auch ist für den Gesunden die Gesundheit selbstverständlich ist, da er an sie gewöhnt ist. Erst, wenn ihm dieser selbstverständliche Zustand verloren geht, wird er seine Wichtigkeit erkennen. (PÖPPEL E., in ³⁶).

Auch zwischen verschiedenen Kulturen bestehen deutliche Differenzen bezüglich der Bewertung einzelner Aspekte der Lebensqualität. So wurden z. B. deutsche und ägyptische Ärzte gebeten, sowohl ihre eigene Lebensqualität, als auch die ihrer Patienten zu bewerten. Es ergaben sich dabei deutlich abweichende Bewertungen zwischen beiden Kulturen. Während aus der Sicht ägyptischer Ärzte und Patienten die Behandlung mit westlicher Apparatedizin die Lebensqualität erhöhte, selbst wenn schwere Nebenwirkungen auftraten, wurde dies in Deutschland als deutliche Minderung der Lebensqualität angesehen. Der Nimbus westlicher Technologie überwog bei der Einschätzung der ägyptischen Ärzte und Patienten anscheinend die negativen Aspekte wie Schmerzen oder Nebenwirkungen³⁷.

1.3 Definition von Lebensqualität

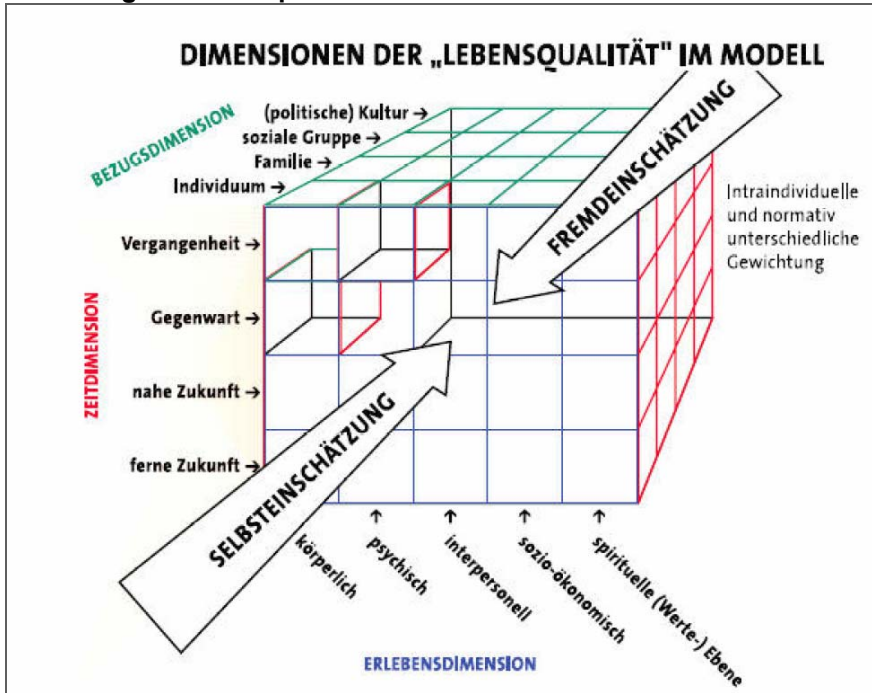
1.3.1 Allgemeine Lebensqualität

Häufig wird der Begriff der Lebensqualität synonym mit Begriffen wie „Wohlbefinden“, „Lebenszufriedenheit“ oder auch „Glück (im Sinne von glücklich sein)“ verwendet. Der Begriff der „allgemeinen Lebensqualität“ bezieht sich dabei auf globale Strukturen wie materielle Sicherheit, politische Freiheit und Unabhängigkeit, soziale Gerechtigkeit bzw. Rechtssicherheit.

Eine der komplexesten Definitionen zur Lebensqualität wurde 1994 von der WHOQOL-Arbeitsgruppe entwickelt. Darin wird Lebensqualität definiert als „Subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben im Kontext zur Kultur und dem Wertesystem, in dem sie lebt und in Relation zu ihren Zielen, Erwartungen, Standards und Anliegen. Es ist ein umfassendes und weitreichendes Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit, den psychologischen Zustand, den Grad der Unabhängigkeit, die sozialen Beziehungen und den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt“³⁴.

Eine der bekanntesten grafischen Darstellungen zur Konzeptualisierung des Begriffs wurde 1989 von KÜCHLER und SCHREIBER vorgestellt (Abbildung 3).

Abbildung 3: Lebensqualitätsmodell nach Küchler & Schreiber 1989



(Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. T. KÜCHLER)

Die „Erlebensdimension“ bildet das subjektive Erleben der körperlichen und seelischen Befindlichkeit, die Qualität der zwischenmenschlichen Beziehungen, die sozioökonomische Situation sowie die spirituelle Orientierung ab. Die „Bezugsdimension“ beschreibt den familiären und soziologischen Kontext, der letztlich auch vom gesamten kulturellen und politischen Hintergrund abhängt. Schließlich ist die „Zeitdimension“ von Lebensqualität bedeutsam, da mit der Orientierung auf nahe oder fernere Zukunft auch die Unterscheidung zwischen palliativem oder kurativem Behandlungsansatz assoziiert ist. Das ganze Konzept wiederum unterliegt unterschiedlichen Wahrnehmungen (Fremdeinschätzung/Selbsteinschätzung)³⁸.

HOFSTÄTTER³⁹ dagegen versuchte, Lebenszufriedenheit mithilfe einer einfachen Formel darzustellen:

$$\frac{\text{Bewertung dessen, was einer hat}}{\text{Erwartung}} = \text{Zufriedenheit}$$

An diesen Beispielen wird deutlich, wie unterschiedlich sich in der Wissenschaft der Erfassung der Lebensqualität genähert wird.

1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Medizin hat man es in erster Linie mit durch Krankheit beeinträchtigter Lebensqualität zu tun. Im Hinblick auf psychosoziale Aspekte von Krebserkrankungen hat sich dabei der Begriff der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ etabliert (Health Related Quality of Life HRQL). Unter HRQL ist ein psychologisches Konstrukt zu verstehen, das die körperlichen, mentalen, sozialen, psychischen und funktionalen Aspekte des Befindens und der Funktionsfähigkeit der Patienten aus dessen eigener Sicht beschreibt^{40 41 42}.

Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich im Wesentlichen in vier Bereiche untergliedern⁴²:

1. Krankheitsbedingte körperliche Beschwerden, die von vielen Patienten als primäre Ursache für Einschränkungen der Lebensqualität betrachtet werden.
2. Die psychische Verfassung im Sinne von emotionaler Befindlichkeit, allgemeinem Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit.

3. Erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen wie Beruf, Haushalt und Freizeit.
4. Die Ausgestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen und sozialer Interaktionen sowie erkrankungsbedingte Beeinträchtigungen in diesem Bereich.

Im Gegensatz zur allgemeinen Lebensqualität lassen sich durch Messung von gesundheits- bzw. krankheitsspezifischer Lebensqualität Vergleiche zwischen verschiedenen Erkrankungen bzw. Therapien ziehen.

Tabelle 3: Verschiedene Ebenen von Lebensqualität

Konstruktebene	Inhalt	Vorwiegendes Einsatzgebiet
Allgemeine oder globale Lebensqualität 'Quality of Life' QOL	Aussagen über die allgemeine Lebenssituation	Medizinsoziologische und –psychologische Grundlagenforschung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 'Health Related Quality of Life' HRQL	Aussagen über den allgemeinen Gesundheitszustand	Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen
Erkrankungsbezogene Lebensqualität 'Disease Related Quality of Life' DRQL	Aussagen über die spezifischen Belastungen durch spezifische Erkrankungen	Vergleich zwischen verschiedenen Therapien

Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt zudem keine statische Größe dar, sondern kann durchaus einem Wandel unterliegen. Oftmals ändert sich z. B. das subjektive Befinden eines Patienten mit dem Verlauf einer Krankheit bzw. mit dem Wirksamwerden therapeutischer Maßnahmen. Auch Coping-Strategien (vgl. 6.4) beeinflussen die Selbsteinschätzung der Lebensqualität im Verlauf von Erkrankung und Therapie deutlich.

1.3.3 Instrumente zur Lebensqualitätsmessung

Voraussetzung für die zuverlässige Erfassung der Lebensqualität ist die Verwendung von geeigneten Messinstrumenten. Die Instrumente zur Lebensqualitätsmessung sollen folgende Anforderungen erfüllen:

- International vergleichbar, kulturell übergreifend,
- Reliabel und valide,
- Multidimensional,
- Patientenfreundlich (schnell ausfüllbar, leicht verständlich).

Die Mehrzahl der Messinstrumente für die Lebensqualität von Erwachsenen besteht deshalb aus standardisierten Fragebögen für die Selbstbeurteilung durch den Patienten selbst. Die Fragebögen können sowohl krankheitsübergreifend (unabhängig von der Grunderkrankung), onkologiespezifisch, als auch krankheitsbezogen (Leukämie, Brustkrebs etc.) konzipiert sein (Tabelle 4). Standardisierte Fragebögen bieten neben der Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien den Vorteil, dass für einige Daten einer Standardpopulationen als Vergleichsgruppe verfügbar sind, wie es z. B. für den in dieser Studie verwendeten EORTC QLQ C-30-Bogen der Fall ist^{43 44 45 46}.

Tabelle 4: Messinstrumente

Zielsetzung	Messinstrument
Krankheitsübergreifend	SF-36 Health Survey WHO Quality of Life Fragebogen Nottingham Health Profile Sickness Impact Profile Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Onkologiespezifisch	EORTC-QLQ-C30 Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy - General-Fragebogen (FACT-G) Functional Living Index Cancer (FLIC) Quality of Life Cancer Scale Profile of Mood Scale (POMS) Spitzer Index
Krankheitsbezogen	EORTC-QLQ-C30 Zusatzmodule (Kopf-Hals Tumore, Brustkrebs, Lungenkrebs, Ovarialkarzinom, Ösophaguskarzinom, Leukämie) Krankheitsspezifische Module für FACT-G

Die bereits genannten Anforderungen werden von mehreren LQ-Instrumenten erfüllt, wobei sich drei Instrumente im Zusammenhang mit onkologischen Studien durchgesetzt haben: Es sind dies der EORTC QLQ C30⁴⁷, der SF 36 (Short Form 36, JOHN WARE) sowie der FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy⁴⁸).

Tabelle 5 charakterisiert diese drei Instrumente im Überblick. In den europäischen Ländern hat sich in der Hämatologie/Onkologie der für Krebserkrankungen spezifische EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ 30 Fragebogen sowohl für prospektive als auch für retrospektive Untersuchungen etabliert⁴⁰. Tabelle 6 zeigt, dass es sich um den am häufigsten eingesetzten Einzelbogen handelt.

Tabelle 5: Vergleich der Standardinstrumente zur LQ-Messung

	EORTC QLQ C30	FACT	SF 36
Definition	Europäisches Standardinstrument in der Onkologie	Nordamerikanisches Standardinstrument in der Onkologie	Standardinstrument für nicht onkologische Fragestellungen
Vorteil	Kernfragebogen + diagnose-/behandlungsspezifische Module Normwerte für Gesunde	Größte Sammlung spezifischer Module	Normwerte für Gesunde

1.3.4 Ökonomische Aspekte der Lebensqualitätsmessung

Das politische Interesse an der Lebensqualitätsforschung ist besonders hinsichtlich gesundheitsökonomischer Gesichtspunkte stark gestiegen. In Zeiten knapper Ressourcen im Gesundheitswesen wird nach Möglichkeiten gesucht, Gesundheit und Krankheit anhand ökonomischer Parameter zu evaluieren (Kosten-Nutzwert-Analysen).

Um verschiedene Therapien miteinander im Bezug auf den zukünftigen Krankheitsverlauf vergleichen zu können bzw. als Versuch einer objektivierenden Einschätzung, wurden die sogenannten QALYs (Quality adjusted Life Years) entwickelt. Zur Bewertung des Nutzens einer Therapie wird hierfür die Lebensqualität zwischen 0 (Tod) und 1 (vollständige Gesundheit) eingestuft und mit der durchschnittlich zu erwartenden Lebenserwartung multipliziert.

Der so ermittelte „Nettonutzen“ einer Behandlung scheint aus ökonomisch-theoretischer Sicht zwar attraktiv, ist aber umstritten. Kritiker merken an, dass sich Lebensqualität nicht in akzeptabler Form in Zahlen ausdrücken lässt. Außerdem beinhaltet das Konzept die implizite Gleichsetzung von Gesundheitsstatus mit Lebenswert. Weiterhin ethisch problematisch ist die klinische Konsequenz, die sich theoretisch aus „schlechten“ QALYs ableitet, wenn darauf

z. B. die Entscheidung von Kostenträgern über die Finanzierung bestimmter Therapien abgeleitet wird⁴⁹.

Außerdem besteht die Tendenz aufseiten der Kostenträger aus den Ergebnissen dieser Bewertungen die Konsequenz abzuleiten, dass einzelne Therapien aufgrund des mangelnden Zugewinns and Lebenszeit/Lebensqualität nicht mehr bezahlt werden. Dies könnte sowohl für die behandelnden Ärzte, als auch besonders für die Patienten zu einem Problem werden.

1.3.5 Stellenwert der Lebensqualitätsmessung bei ALL

Noch bis vor ca. 30 Jahren, war die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen eine tödliche Erkrankung. Durch intensive klinische Forschung, intensiviertere Therapiekonzepte, sowie Einführung einer zentralen Diagnostik konnten die Heilungsraten in den vergangenen 20 Jahren von unter 10 % auf 35-40% verbessert werden.

Dank der Verbesserung der Therapieergebnisse steigt der Anteil der Patienten, die ein langfristiges Überleben erreichen, kontinuierlich an. Im Zusammenhang mit der Verbesserung der Heilungsraten besteht ein zunehmendes Interesse an der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als möglichem zusätzlichem Verlaufsparemeter. Auch als Erfolgskriterium der Therapie und zur Spezifizierung von erkrankungsorientierten, „harten“ Erfolgskriterien wie Ansprechraten oder Überlebensdaten kann die Lebensqualität als Paremeter herangezogen werden⁵⁰. Die Evaluation der Lebensqualität spielt damit sowohl für die palliative Therapie eine Rolle, in der neben der Verlängerung der Lebenszeit der Zugewinn an akzeptabler Lebensqualität ein entscheidendes Ziel darstellt, als auch für kurative Konzepte, in denen bei verbesserten Heilungschancen eine möglichst geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität im Langzeitverlauf angestrebt wird.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung erwachsener ALL-Patienten in den GMALL-Studien liegt bei 32-34 Jahren, wobei allerdings davon auszugehen ist, dass der populationsbezogene Altersmedian höher ist, ältere Patienten aber seltener in klinische Studien eingebracht werden. Es handelt sich somit meist um junge Menschen, die erst am Anfang ihrer Lebens- und ihrer Familienplanung stehen. Im Unterschied zu vielen anderen Krebserkrankungen, die in höherem Lebensalter auftreten, fällt der Erkrankungsbeginn häufig in einen entscheidenden Lebensabschnitt (Partnerschaft, Familienplanung, Beruf, soziales Umfeld) bzw. betrifft Menschen, die voll im aktiven Berufs- und Familienleben stehen.

Die Therapie der ALL dauert im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen relativ lange (1 Jahr intensive Chemotherapie in verschiedenen Zyklen gefolgt von einer Erhaltungstherapie, die ebenfalls ein Jahr oder länger dauern kann). Während dieser Zeit ist es den Patienten häufig nicht möglich, ihrer Arbeit nachzugehen. Sie verbringen längere Zeitabschnitte in der stationären Versorgung und/oder es fallen häufig ambulante Behandlungen oder Kontrollen an. Diese langen Ausfallszeiten haben neben sozialen Problemen nicht selten auch erhebliche wirtschaftliche Folgen für die Patienten als Arbeitnehmer.

Patienten mit hohem Risiko für einen Rückfall (bis zu 50 % aller Patienten) werden wenn möglich einer Stammzelltransplantation zugeführt. Sowohl die Transplantation (z. B. längerer stationärer Aufenthalt in der Isolierstation) selbst, als auch deren Folgen (z. B. Graft-versus-Host-Erkrankung, Immunsuppression) können zusätzlich eine große körperliche und psychische Belastung für die Patienten darstellen.

2 Stand der Lebensqualitätsforschung

Die Heilungsrate der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) bei Erwachsenen konnte in den vergangenen 20 Jahren von unter 10 % auf 35-40% verbessert werden. In Deutschland wurde die Mehrzahl dieser Patienten in den multizentrischen Studien der deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) behandelt⁵¹. Dank der Verbesserung der Therapieergebnisse steigt der Anteil der Patienten, die ein langfristiges Überleben erreichen. Deshalb stellt sich zunehmend die Frage nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) und den medizinischen Spätfolgen bei erwachsenen ALL-Patienten.

In der Onkologie finden sich die meisten Studien zur Lebensqualität von Patienten mit soliden Tumoren wie Mamma-Karzinom, Bronchial-Karzinom, Colon-Karzinom und Kopf-Hals-Tumoren⁵². In der Hämatologie liegt eine Reihe von Publikationen zu gemischten Patientenkollektiven vor (z. B. die Zusammenfassung verschiedener hämatologischer Erkrankungen wie ALL, AML und M.Hodgkin^{53 54 55 56 57} (Tabelle 5). Seit dem zunehmenden Einsatz der Stammzelltransplantation richtete sich ein besonderer Fokus der Lebensqualitäts-Untersuchungen auf transplantierte Patienten^{58 59 60 61 62}. Vergleichende Lebensqualitätsstudien, in denen die Ergebnisse bei transplantierten ALL-Patienten denen von nur chemotherapeutisch behandelten Patienten gegenübergestellt werden, fehlen dagegen.

2.1 EORTC QLQ C-30: Referenzdaten aus verschiedenen Ländern

Für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen liegen Daten aus der Normalbevölkerung sowohl für Deutschland, Norwegen, Dänemark, als auch für Schweden vor^{45 63 64 46}.

Der Vergleich zwischen den einzelnen Ländern zeigt, dass sich die Ergebnisse für Skandinavien und Deutschland erheblich voneinander unterscheiden. Dieser Unterschied bezieht sich sowohl auf die Ergebnisse für die einzelnen Altersklassen als auch für das Geschlecht.

Primär ist davon auszugehen, dass sich Deutschland und Skandinavien bezüglich der soziokulturellen Voraussetzungen weitgehend übereinstimmen. Es stellt sich also die Frage, woher diese starken Abweichungen kommen. FAYERS ET AL. schließt Übersetzungsfehler in der deutschen Version als mögliche Ursache aus, da das Übersetzungsprozedere seitens der EORTC strikt definiert und validiert ist (vorwärts und rückwärts Übersetzungen durch Muttersprachler, Test durch Patienten). Als möglichen Grund führt FAYERS auch einen länderspezifischen Bias durch Selektion der untersuchten Gruppe an (Alter, Geschlecht, Bildungsstand). Eine weitere Ursache wäre der unterschiedliche Gesundheitsstatus zwischen den untersuchten Ländern. Letztlich wäre ebenfalls denkbar, dass es sich um reale Unterschiede zwischen den untersuchten Kollektiven handelt, bedingt durch kulturelle, soziale und geografische Unterschiede⁴⁴.

2.2 Lebensqualitätsstudien

Welch hohen Popularitätswert der Begriff „Lebensqualität“ in den letzten Jahren erfahren hat, spiegelt sich nicht zuletzt im beinahe inflationären Anstieg wissenschaftlicher Publikationen zu diesem Thema wieder. Studien, die sich explizit auf die akute lymphatische Leukämie beziehen, sind darunter jedoch nur vereinzelt vertreten.

Eine aktuelle Medline-Recherche über die letzten 10 Jahre erbrachte zwar 83 Treffer zum Thema „Quality of life in adult acute lymphoblastic leukaemia“. Darunter befanden sich fast ausschließlich Studien mit erwachsenen Langzeitüberlebenden nach ALL im Kindesalter.

Flechner merkt an, dass sich höchstens 10 % der vorhandenen Lebensqualitätsstudien mit Fragestellungen bei definierten Ausgangsbedingungen auseinandersetzen, z. B. bei einer einzelnen Tumorerkrankung mit festgelegter Therapie. Von diesen Arbeiten verbleiben erneut nur 10-30 %, in denen tatsächlich versucht wird, Fragestellungen zu klären, die eine Relevanz für die klinische Entscheidungsfindung haben⁶⁵.

Insgesamt scheint es, dass Patienten oft eine hohe Compliance bei LQ-Studien zeigen, wie aus einer prospektiven, longitudinalen Untersuchung der Lebensqualität bei M.Hodgkin berichtet wurde⁶⁶.

2.2.1 Studien bei akuten Leukämien

Lebensqualitätsstudien an relevanten Fallzahlen, die sich ausschließlich auf erwachsene ALL-Patienten beziehen, liegen bisher nicht vor (vgl. 2.2). Tabelle 6 zeigt einen Überblick über Lebensqualität-Studien bei Erwachsenen, in denen unter anderem auch Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie erfasst wurden. Es handelt sich jedoch in der Mehrzahl um Studien, in denen - entsprechend der höheren Inzidenz - Patienten mit akuter myeloischer Leukämie bzw. gemischte onkologische Kollektive untersucht wurden.

Die Ergebnisse dieser Studien decken sich insofern, als dass sich die meisten Dimensionen der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf verbesserten.

SCHUMACHER stellte bei 28 AML-Patienten - die zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie untersucht wurden - fest, dass sich die Lebensqualität trotz körperlicher Begleiterscheinungen bzw. Nebenwirkungen im Verlauf der Chemotherapie signifikant verbesserte⁶⁷. Die mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhobenen Daten dieser Studie zeigten dabei eine Verbesserung in sämtlichen Funktionsskalen mit Ausnahme der Subskala „Kognitive Funktionsfähigkeit“. Auch die Ausprägung für die Symptome Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit nahmen im Verlauf der Untersuchung ab.

REDAELLI fand, dass langzeitüberlebende AML-Patienten häufig wieder eine vollständige Erholung ihres physischen, psychischen und emotionalen Wohlbefindens erreichten, aber anhaltende sexuelle Funktionsstörungen aufwiesen⁶⁸.

PERSSON fand bis zu zwei Jahren nach Therapie eine stärkere Beeinträchtigung der Sozial- und Rollenfunktion bei Patienten mit akuten Leukämien im Vergleich zu Hodgkin-Patienten. Außerdem zeigte sich, dass Patienten, die ein oder mehrere Rezidive erlitten hatten, in allen Dimensionen stärker beeinträchtigt waren, als Patienten ohne Rezidiv⁵⁷.

Einen signifikanten Einfluss unterschiedlich intensiver Therapieregimes auf die Lebensqualität konnte MONTGOMERY bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen finden. Interessanterweise hatte dagegen die Schwere der Erkrankung keinen Einfluss⁵⁶.

2.2.2 Studien bei erwachsenen Patienten nach Stammzelltransplantation

Insbesondere zur Lebensqualität von Patienten nach Stammzelltransplantation wurden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen durchgeführt.

WELLISCH ET AL.⁶⁹ verglichen die Lebensqualität von 30 AML-Patienten, die entweder mit SZT (n=11) oder Chemotherapie (n=19) behandelt wurden 5-6,5 Jahre nach ihrer Erst-diagnose. Zwischen den beiden Patientengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch WOREL, der bei 73% der Patienten, die entweder allo-gen oder autolog transplantiert wurden, 5 Jahre nach Transplantation eine gute oder sehr gute Lebensqualität feststellte. Patienten mit chronischer GvHD, hatten jedoch signifikante Einschränkungen ihrer physischen, sozialen und Rollenfunktion und nur 60 % dieser Patienten waren arbeitsfähig⁶¹.

In einer Studie von LESKO ET AL. konnten 5 Jahre nach Therapieende - bezogen auf die körperliche und psychische Funktion - keine Unterschiede zwischen SZT und Chemotherapiepatienten gefunden werden⁷⁰.

Dies konnte von WELLISCH ET AL. bestätigt werden, der 30 Patienten mit akuter Leukämie 5 Jahre nach Diagnose untersuchte, die entweder stammzelltransplantiert waren oder nur Chemotherapie erhielten⁶⁹.

WETTERGREN fand bei hämatologischen Patienten im Follow-Up 12 Monate nach autologer Transplantation eine gute Wiederherstellung der körperlichen und psychosozialen Funktionen - gemessen mit dem EORTC-QLQ C30 Fragebogen. Leichte Einschränkungen zeigten sich dagegen in der sozialen Funktion und etwas stärkere Ausprägungen in den Symptomskalen für Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten^{55 60}.

ZITTOUN dagegen konnte durchaus Unterschiede zwischen den Therapiegruppen zeigen. Er verglich die Lebensqualität von 98 Patienten, die entweder allo-gen oder autolog transplantiert worden waren oder Chemotherapie erhalten hatten, 1 - 7,4 Jahre nach Diagnosestellung. Dabei zeigte sich für verschiedene Dimensionen der Lebensqualität, dass Patienten nach allogener SZT am stärksten eingeschränkt waren, gefolgt von Patienten mit autologer SZT und Patienten die nur Chemotherapie erhalten hatten⁶².

Trotz des oft übereinstimmenden Altersmedians der meisten Studien und ähnlicher Studienergebnisse muss kritisch angemerkt werden, dass meist gemischte hämatologisch-onkologische Patientenkollektive untersucht wurden und unterschiedliche LQ-Instrumente zu verschiedenen Zeitpunkten im Erkrankungsverlauf verwendet wurden. Zudem handelt es sich größtenteils um sehr kleine Fallzahlen. Auch unterschieden sich die untersuchten Kollektive hinsichtlich der verwendeten Therapieregimes bzw. der –dauer teilweise erheblich voneinander.

2.2.3 Pädiatrische Studien bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Für die ALL liegt eine Lebensqualitätsstudie bei Kindern vor, aus der z. B. hervorging, dass das soziale, physische und emotionale Wohlbefinden der betroffenen Kinder signifikant niedriger als bei gesunden Gleichaltrigen war⁷¹. Die Instrumente zur Messung der Lebensqualität bei Kindern unterscheiden sich jedoch methodisch grundsätzlich von der Evaluation bei Erwachsenen, da sie größtenteils auf der Fremdbeurteilung durch die Eltern, Ärzte oder medizinisches Personal beruhen. Mehrere Lebensqualitätsstudien wurden auch bei langzeitüberlebenden Patienten nach ALL im Kindesalter durchgeführt, die dann im Erwachsenenalter befragt wurden. Hier zeigte eine Übersicht von LANGEVELDT ET AL.⁷² eine meist gute Erholung der physischen und psychischen Funktion. Probleme wurden in Abhängigkeit von der Grunderkrankung im Berufsleben und bei der Bildung von Partnerschaften gesehen. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, dass viele Langzeitüberlebende besonders besorgt über ihre Fertilität und die Gesundheit ihrer eigenen künftigen Kinder waren. Diese Ergebnisse sind zwar von Interesse, können aber nicht ohne Weiteres auf Patienten übertragen werden, die erst im Erwachsenenalter an der Leukämie erkrankten. Aus Studien bei der kindlichen ALL wird häufig die Notwendigkeit abgeleitet, Prognosefaktoren für spätere Einschränkungen der Lebensqualität zu definieren.

2. STAND DER LEBENSQUALITÄTSFORSCHUNG

Tabelle 6: Studien zur Lebensqualität

Studie	Jahr	Erkrankungen	Patienten n=ges. / n=ALL	Altersmedian Bei Unter- suchung (Jahre)	Therapie SZT/Chemo	Untersuchungszeitpunkt	LQ-Instrument
LESKO ET AL. ⁷⁰	1992	Akute Leukämien ALL / ANLL	70 / 33	31	21 SZT 49 Chemo	Median 5 Jahre nach TE	Brief Symptom Inventory; Impact of events scale; Social Adjustment Scale
BUSH ET AL. ⁷³	1993	Verschiedene Krebsarten / 50 Leukämiepatienten	125 / n.r.	38 (26-62)	SZT	Median 10 (6-18) Jahre nach Tx	EORTC QLQ C30; POMS; Demands of SZT Recovery Inventory; Ware Health Perception Questionnaire
WELLISCH ET AL. ⁶⁹	1996	Akute Leukämien	30 / n.r.	SZT 35 Chemo 39	11 SZT 19 Chemo	Median 5 Jahre nach D	Cancer Rehabilitation Evaluation System; Center for Epidemiological Studies Depression Scale; Brief Symptom Inventory
WETTERGREN ET AL. ⁵⁵	1997	Hodgkin /NHL/ CML/AML/ALL/ Myelom/Plasmozytom	24 / 4	36 (17-54)	auto SZT	Baseline bis 1 Jahr nach Tx	EORTC QLQ C30; HADS
ZITTOUN ET AL. ⁶²	1997	AML	98 / -n.a.	Chemo: 44 (19-65), auto SZT: 39 (22-65) allo SZT: 39 (20-51)	34 Chemo 29 auto SZT 35 allo SZT	Median 4.5 Jahre nach D	EORTC QLQ C30; EORTC QLQ LEU-BMT
MCQUELLON ET AL. ⁶⁰	1998	Mamma-Ca/ NHL/Hodgkin AML/ALL/CML MM/MDS	86 / 2	44 (18-63)	16 allo SZT 70 auto SZT	Baseline bis 1 Jahr nach Tx	FACT-BMT, POMS, MOS-SSS, ECOG Performance Status rating Scale, CES-D
SCHUMACHER ET AL. ⁶⁷	1998	AML	28 / n.a.	46 (25-69)	Nur Chemo	Während der Behandlung	EORTC QLQ C30
HJERMSTAD ET AL. ⁵⁴	1999	Hodgkin /NHL/ CML/AML/ALL	177 / 4	Chemo: 37 (16-55) allo SZT: 36 (17-55) auto SZT: 41 (16-60)	85 Chemo 41 allo SZT 51 auto SZT	Baseline und 1 Jahr nach Tx	EORTC QLQ C30
PERSSON ET AL. ⁵⁷	2001	Hodgkin / ALL	16 / 7	57	Nur Chemo	Monat 0 / 12 / 24	EORTC QLQ C30
MONTGOMERY ET AL. ⁵⁶	2002	NHL/Hodgkin CLL/AML/ALL/CML	51 / 2	54	Nur Chemo	Mittel 2 Jahre nach D	SEIQoL

Studie	Jahr	Erkrankungen	Patienten n=ges. / n=ALL	Altersmedian Bei Unter- suchung (Jahre)	Therapie SZT/Chemo	Untersuchungszeitpunkt	LQ-Instrument
WOREL ET AL. ⁶¹	2002	ALL/AML CML/MM/MDS NHL/SAA/Test.Cancer	155 / 9	34 (17-57)	allo SZT auto SZT	> 2 Jahre CR	EORTC QLQ C30
HSU ET AL. ⁷⁴	2003	AML	104 / n.a.	34 SZT 46 Chemo	41 SZT 63 Chemo	Median 5.5 Jahre	EORTC QLQ C30

n.r. = not reported; *n.a.* = not applicable; *Tx*=Transplantation; *TE*= Therapieende, *D*=Diagnose

2.3 Einfluss verschiedener Parameter auf die Lebensqualität

In mehreren Studien wurden soziodemografische Parameter identifiziert, die einen Einfluss auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität, hatten. So fand HOLZNER schlechtere QOL-Scores bei älteren Patienten bzw. bei Männern im Vergleich zu jüngeren Patienten bzw. Frauen. In einer Untersuchung von MICHELSON ET AL. an der schwedischen Normalbevölkerung zeigten sich dagegen schlechtere QOL-Scores bei Frauen und bei Patienten die arbeitslos waren⁴⁶. SCHWARTZ und HJERMSTAD, die Referenzdaten für die deutsche bzw. norwegische Normalbevölkerung erhoben haben, weisen explizit darauf hin, dass die Faktoren Geschlecht und Alter in Studien zur Lebensqualität berücksichtigt werden müssen^{45 43}. SCHWARZ fand in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens geringere Ausprägungen für Männer als für Frauen. Auch zeigten jüngere Patienten in seiner Untersuchung eine bessere Funktionalität und niedrigere Symptomausprägungen als ältere Patienten.

Dass die Lebensqualität keine statische Größe ist, sondern dass sie sich mit dem Verlauf der Therapie bzw. Überlebenszeit ändert, konnte ebenfalls vielfach gezeigt werden^{61 68 75 76 77}.

Darüber hinaus gibt es Studien, in denen ein höherer Bildungsstand mit einer höheren Lebensqualität assoziiert war (SIGRIST ET AL. in⁷⁸). Auch der Glaube der Patienten könnte einen Einfluss auf die Krankheitsverarbeitung und damit indirekt auch auf die Lebensqualität haben, wie sich in einer Studie von MYTKO ET AL. zeigte^{79 80}. ENGEL ET AL. fanden bei Brustkrebspatientinnen einen deutlichen Einfluss von Komorbidität und Familienstand auf die Lebensqualität. Verheiratete Patienten und Patienten, die nicht durch starke Komorbiditäten belastet waren, hatten auch eine bessere Lebensqualität⁸¹.

Dass Patienten mit einer höheren Komorbidität eine schlechtere Lebensqualität haben, zeigte auch YUN ET AL. bei der Lebensqualitätserhebung in der koreanischen Normalbevölkerung mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen⁸².

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien lassen sich folgende Merkmale als mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität identifizieren:

- Stammzelltransplantation
- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Überlebenszeit
- Studie / Studientherapie

3 Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung

3.1 Allgemeine Ziele

Ziel der Untersuchung war die systematische und standardisierte Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) bei erwachsenen ALL-Patienten, die im Rahmen der multizentrischen GMALL-Studien des Erwachsenen (02/84 - 06/99 in den Jahren 1984 bis 1999) behandelt wurden. Lebensqualitätsanalysen können zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten durchgeführt werden (vor, während und nach Therapie). Da es sich um eine erste retrospektive Untersuchung handelt, wurde der Status der Lebensqualität nur zu einem Zeitpunkt - nach Therapie - erhoben. Es handelt sich bei dieser Untersuchung weltweit um die erste systematische Analyse an einem so großen ALL-Patientenkollektiv. In zukünftigen GMALL-Studien soll die Lebensqualität auch vor und während Therapie erhoben werden.

3.1.1 Deskription des Status

Da vor dieser Untersuchung keine relevanten Daten zu den verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität bei diesem Patientenkollektiv (körperlich, mental, sozial, psychisch, funktional) vorlagen, sollten zunächst verlässliche Angaben über den aktuellen Status gemacht werden. Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob und inwieweit ALL-Patienten nach Heilung ihrer Leukämie auch wieder ihr mentales (z. B. geistige Leistungsfähigkeit), soziales (z. B. berufliche Integration, Partnerschaft, Sexualität und Familie) und psychisches Befinden (z. B. Selbstzufriedenheit) regenerieren.

3.1.2 Vergleich verschiedener Eingangsmerkmale

Neben der Leukämietherapie sollen initiale Patientencharakteristika (wie z. B. Alter, Geschlecht) und Ereignisse im Verlauf der Erkrankung (wie z. B. persistierende Krankheitsfolgen) hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Lebensqualität untersucht werden.

3.1.3 Vergleich mit der Normalbevölkerung

Im Vergleich mit den Daten einer Normalpopulation soll geprüft werden, ob geheilte ALL-Patienten wieder eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Lebensqualität erreichen, ob dies für alle Dimensionen der Lebensqualität gilt oder ob es dabei Unterschiede gibt (z. B. für körperliche und mentale Leistungsfähigkeit, Fatigue, soziale Integration).

3.1.4 Entwicklung von Nachsorgeprogrammen

Bei den ALL-Patienten handelt es sich häufig um jüngere Menschen, die nach Ende der Behandlung wieder in das soziale Leben und Berufsleben integriert werden müssen. Eine Analyse ihres psychischen, sozialen und physischen Zustands ist von Bedeutung, um Ansatzpunkte für die Aufklärung, spezielle Rehabilitationsmaßnahmen, psychosoziale Betreuung sowie medizinische Nachsorge zu definieren.

Aus den Ergebnissen sollen zudem Konsequenzen für zukünftige Therapiepläne und Therapie begleitende Maßnahmen abgeleitet werden. Weiterhin soll den Patienten ein realistischer Ausblick auf ihre langfristige Lebensperspektive gegeben werden.

3.1.5 Definition von Risikofaktoren

Neben der Beschreibung des aktuellen Status sollte analysiert werden, inwiefern es Unterschiede zwischen verschiedenen Untergruppen gibt und ob prognostische Faktoren für die Lebensqualität evaluiert werden können. Solche Faktoren könnten Alter, Geschlecht, Therapieintensität im Verlauf der Studien oder Stammzelltransplantation sein. Die Lebensqualitätsdaten sollen zudem mit denen einer Normalpopulation verglichen werden.

3.2 Spezielle Ziele der Untersuchung

3.2.1 Entwicklung der Fragebögen

Um die Lebensqualität der Patienten möglichst vollständig zu erfassen, war es ein wichtiges Ziel, aus der sehr großen Anzahl bereits bestehender Fragebögen zur Lebensqualitäts-erfassung ein geeignetes Instrument auszuwählen. Nach eingehendem Vergleich wurde der EORTC-Fragebogen als Kernfragebogen ausgewählt, da er - im deutschsprachigen Raum etabliertes - valides und reliables Instrument zur Erfassung der Lebensqualität darstellt. Zusätzlich wurden jedoch Module aus anderen Fragebögen (z. B. des Tumorzentrums München, Fr. Dr. Messerer, Fr. Dr. Engels) integriert. Hierbei lag die besondere Schwierigkeit darin, den Fragebogen patientenfreundlich zu gestalten, bzw. den Fragebogen so kurz wie möglich zu halten und Redundanzen zu vermeiden. Für Themen, bei denen keine geeigneten Fragen verfügbar waren (z. B. Fertilität, Selbsthilfe, Glauben, berufliche Rehabilitation) wurden die Fragen selbst formuliert. Der fertige Fragebogen wurde - im Rahmen einer Vorphase - zunächst abteilungsintern und später auch mit ausgewählten Patienten getestet, bevor er an die Patienten verschickt wurde.

3.2.2 Literaturanalyse

Die Anzahl von Publikationen zum Thema Lebensqualität bei Leukämie ist in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen. Insbesondere Ergebnisse für ehemals pädiatrische Patienten, sowie für Patienten nach Stammzelltransplantation sind zahlreich (vgl. 2.2). Für erwachsene Patienten nach Leukämie bzw. im Vergleich mit und ohne SZT sind dagegen wesentlich weniger Daten veröffentlicht. Hier galt es, aus den wenigen Publikationen, diejenigen auszuwählen, die am ehesten als Vergleichskollektive dargestellt werden konnten.

3.2.3 Etablierung der Methodik

Über das von der EORTC entwickelte Auswertungsmanual hinaus wurde für die Auswertung der Daten ein individuelles SAS-Skript programmiert. Dieses beinhaltete nicht nur die Errechnung der QOL-Scores, sondern zusätzlich ein Regressionsmodell, zur Überprüfung der Signifikanz einzelner, unabhängiger Variablen.

Die für diese Untersuchung entwickelte Vorgehensweise hat sich auch im Verlauf als geeignet erwiesen. Im Rahmen der Weiterführung des Carreras-Projekts (vgl. 4.1.3), wurden die Daten von mehr als 520 ALL-Patienten entsprechend der mit dieser Studie bereits entwickelten Methodik ausgewertet. Zudem wurde eine prospektive Evaluation der Lebensqualität vor, während und nach Therapie etabliert. Die zusätzliche Evaluation der Lebensqualität im Rahmen der GMALL-Studien bedeutet einen entscheidenden Beitrag zur Qualitätssicherung im Rahmen der klinischen Studien.

3.2.4 Definition der Fragestellung

Inhaltlich sollten in dieser Untersuchung vor allem die folgenden zentralen Fragen untersucht werden:

- Geht ein schlechter **Gesundheitszustand** mit einer Verminderung der Lebensqualität einher?
- Haben Patienten, nach **Stammzelltransplantation** eine schlechtere Lebenseinstellung/Lebensqualität als Patienten ohne Stammzelltransplantation?
- Haben **ältere Patienten** eine schlechtere Lebenseinstellung/Lebensqualität als jüngere Patienten und welchen Einfluss hat dabei der Gesundheitszustand?
- Unterscheiden sich **Männer und Frauen** bezüglich Lebenseinstellung, Lebensqualität und Gesundheitszustand?
- Spielt der zeitliche Abstand zur Erkrankung bzw. zur Therapie eine Rolle, bzw. wie ändert sich die Lebensqualität im **Langzeitverlauf**?

- Verfügen Patienten mit einem hohen **Bildungsstand** über bessere Strategien der Krankheitsbewältigung (Coping) und haben sie damit evtl. eine bessere Lebenseinstellung/Lebensqualität als Patienten mit niedrigem Bildungsstand?

Für die statistische Analyse gingen alle genannten Parameter als unabhängige Variablen in das Regressionsmodell ein.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive, fragebogenbasierte Untersuchung bei langzeitüberlebenden Patienten nach akuter lymphatischer Leukämie.

4.1.1 Definition des Patientenkollektivs

Eingeschlossen wurden alle noch lebenden Patienten der GMALL-Studien 02/84 bis 06/99 bei denen mindestens 5 Jahre zwischen Diagnose und Untersuchung lagen. Alle Patienten mussten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben.

4.1.2 Studienteilnahme

Von 391 Patienten, die für die Untersuchung in Frage kamen, waren 14% verstorben. Bei weiteren 13% konnte keine Adresse ermittelt werden. Bei 6% nahm die entsprechende Klinik nicht an der Untersuchung teil, so dass von den ursprünglich vorgesehenen Patienten letztendlich 67% (n=262) angeschrieben wurden.

Der Rücklauf der Fragebögen, die an die Patienten verschickt wurden, lag bei ca. 58 %. Dies ist rund doppelt so viel, wie normalerweise bei einer postalischen, fragebogenbasierten Untersuchungen zu erwarten wäre⁸³.

38% der Patienten antworteten nicht und gaben auch keine Gründe für die Nicht-Teilnahme an. 4 % wollten nicht an der Untersuchung teilnehmen.

Damit konnten 152 Fragebögen in die Auswertung miteinbezogen werden.

4.1.3 Carreras Projekt

Im Jahr 2004 wurde von der GMALL-Studiengruppe bei der Deutschen José-Carreras Leukämienstiftung e. V. eine Unterstützung für die Studie „Lebensqualität und medizinische Spätfolgen bei Langzeitüberlebenden nach akuter lymphatischer Leukämie des Erwachsenen“ beantragt und bewilligt.

Das Projekt mit der Fördernummer DJCLS05/09 war auf zwei Jahre angelegt und sollte rund 700 ehemalige ALL-Patienten einschließen. Damit ist diese Untersuchung zur Lebensqualität bei erwachsenen ALL-Patienten die erste systematische Analyse mit der größten Fallzahl weltweit.

Die vorliegende Auswertung basiert auf den Interimsergebnissen von 152 Fragebögen zur Lebensqualität aus insgesamt 35 teilnehmenden Zentren in Deutschland. Die Ergebnisse der medizinischen Spätfolgenanalyse wurden hier nur am Rande erwähnt (vgl. 1.1.5.3).

Die Erfassung und Auswertung der Lebensqualität wurde als Promotionsarbeit vergeben.

4.2 Beschreibung der Untersuchungsinstrumente

Insgesamt umfasste der Fragebogen 191 Fragen, davon 183 Fragen zur Lebensqualität und 8 Fragen zur Evaluation des Bogens. Der Gesamtfragebogen setzte sich aus etablierten Untersuchungsinstrumenten und teilweise selbst formulierten Fragen zusammen. Der verwendete Fragebogen ist im Anhang (10.1) abgedruckt.

4.2.1 Selbst entwickelte Fragenkataloge

Der verwendete Fragebogen wurde speziell für diese Untersuchung neu entwickelt bzw. zusammengestellt. Dabei wurden zunächst alle gängigen und etablierten Fragebögen zur Lebensqualität auf Ihre Verwendbarkeit für diese Untersuchung evaluiert. Dabei zeigte sich, dass der EORTC-Fragebogen - als Kernfragebogen - am geeignetsten war. Allerdings soll-

ten auch Themenbereiche abgefragt werden, die in diesem Fragebogen nur marginal oder gar nicht enthalten sind (z. B. Fertilität, Gesundheit). Diese Bereiche wurden aus anderen Fragebögen dazugenommen, bzw. neu formuliert. Somit setzen sich die 183 Fragen zu Lebensqualität aus verschiedenen Teilen bereits bestehender Fragenkataloge und neu formulierter Fragen zusammen.

Um eine Vergleichbarkeit mit Ergebnissen aus anderen Kollektiven zu ermöglichen, wurden dabei teilweise Fragen ausgewählt, die auch das Tumorzentrum München (TZM) in seinen Fragebögen verwendet. Das TZM führt bereits seit Jahren fragebogenbasierte Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten und Patientinnen mit Brust- und Darmkrebs bzw. Patienten mit akuter myeloischer Leukämie durch^{84 81 85 86 87}. Zu diesem Zweck wurde von der GMALL-Studienzentrale eigens eine Kooperation mit dem TZM initiiert.

4.2.1.1 Fragen zum Gesundheitsstatus

Da die Gesundheit einen wesentlichen Einfluss auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität hat, wurden hier weitere Fragen ergänzt.

- Fragen nach Gesundheitszustand, zu positiven Veränderungen seit der Erkrankung und Beeinträchtigungen aufgrund der Erkrankung,
- Fragen zur Lebensführung (Nikotin/Alkohol),
- ECOG Performance-Status¹.

4.2.1.2 Fragen zu Kinderwunsch, Sexualität & Partnerschaft, Religion & Selbsthilfe

Für Langzeitüberlebende stellen die Themen, Fertilität & Kinderwunsch ein zentrales Thema dar. In den herkömmlichen Fragebögen sind diese Themen eher unterrepräsentiert, weshalb speziell zu dieser Fragestellung neue Fragen konzipiert wurden. Ebenso wurden Fragen zu Glaube und Religion integriert:

- Fragen zu Partnerschaft, Familie, Kinderwunsch, Fertilität, Hormonstatus und Sexualität,
- Glaube und Religion, Selbsthilfe,
- Krankenhaus-, Arztbesuch, Medikamenteneinnahme.

4.2.1.3 Fragen zum Arzt-Patient-Verhältnis, psychologische Betreuung

Um zu erfahren, wie Patienten während ihrer Erkrankung das Verhältnis zu Ärzten und Pflegepersonal erlebten, wurden entsprechende Fragen integriert. Ebenso wurde nach der psychologischen Betreuung im Krankenhaus gefragt.

4.2.1.4 Evaluation des Fragebogens

Am Ende des Fragebogens hatten die Patienten die Möglichkeit, den Fragebogen zu bewerten und evtl. unverständliche Fragen zu vermerken. Viele Patienten nutzten diese Möglichkeit zur Mitteilung von persönlichen Informationen im Freitext, für die im Fragebogen zu wenig Platz war.

¹ Der Score wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group entwickelt und dient normalerweise dem behandelnden Arzt zur Beschreibung des individuellen Aktivitätsindex eines Patienten⁸⁸. In der vorliegenden Studie erfolgte eine Selbsteinschätzung durch den Patienten.

4.2.2 Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Der in dieser Untersuchung verwendete EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten. Der Fragebogen hat sich im europäischen Sprachraum als Standardinstrument etabliert. Er erfasst reliabel die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie häufige Symptome, die bei Tumorpatienten auftreten. Es handelt sich um ein onkologiespezifisches Messinstrument, das bei allen Tumorentitäten einsetzbar ist.

Der Kernfragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen bzw. 9 Multi-Item Skalen (5 Funktionsskalen; 1 Globale Gesundheit/Lebensqualität Skala; 3 Symptomskalen: Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit & Erbrechen) sowie mehrere Einzelitems. Für die Beantwortung stehen 4 Kategorien (überhaupt nicht - wenig - mäßig - sehr) zur Auswahl (Ordinalskala). Die beiden letzten Fragen lassen zur Beantwortung eine lineare Analogskala (sehr schlecht bis ausgezeichnet) zu (Nominalskala).

Für die Bewertung gilt allgemein, dass ein hoher Wert in der Funktionsskala und der Globalen Gesundheit/Lebensqualitäts-Skala einen hohen oder gesünderen Wert ausdrückt, während ein hoher Wert auf der Symptomskala eine negative Symptomatik ausdrückt⁴⁷. Hier muss erwähnt werden, dass in einigen Untersuchungen auch komplementäre Werte verwendet werden, um die grafische Darstellung zu erleichtern.

Die Antworten zu den einzelnen Items fließen in eine Formel ein, mit deren Hilfe sich ein Score berechnen lässt. Reliabilität und Validität des Fragebogens wurden in mehreren Untersuchungen bestätigt^{89 90}.

Tabelle 7: Struktur des Fragebogens EORTC-QLQ C-30 Version 3.0

Funktionsskalen	Items	Antwortskalierung	Inhalt der Fragen:
Körperliche Funktion	5 Fragen	4-teilig	Einschränkungen bei: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körperlicher Anstrengung, Tragen ▪ Längeren Spaziergängen ▪ Kurzen Strecken außer Haus ▪ Und ▪ Bettlägerigkeit ▪ Hilfe bei Essen, Anziehen, Waschen, Toilette
Rollenfunktion	2 Fragen	4-teilig	Einschränkungen bei: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tagtäglichen Verrichtungen ▪ Hobby und Freizeitaktivität
Emotionale Funktion	4 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angespanntheit ▪ Sorgen ▪ Reizbarkeit ▪ Niedergeschlagenheit
Kognitive Funktion	2 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konzentrationsstörungen ▪ Erinnerungsvermögen
Soziale Funktion	2 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Familienleben ▪ Unternehmungen mit anderen Menschen
Globale Lebensqualität	2 Fragen	6-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbsteinschätzung Gesundheitszustand ▪ Selbsteinschätzung Lebensqualität
Symptomskalen	Items	Antwortskalierung	
Fatigue	3 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Müdigkeit ▪ Notwendigkeit zum Ausruhen ▪ Schwäche
Übelkeit / Erbrechen	2 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit ▪ Erbrechen
Schmerz	2 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz allgemein ▪ Beeinträchtigung durch Schmerz im Alltag
Einzelitems	--	--	
Einzelfragen	6 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Appetitmangel ▪ Verstopfung ▪ Durchfall ▪ Dyspnoe ▪ Schlafstörungen ▪ Finanzielle Schwierigkeiten
Gesamt	30 Fragen		

4.2.3 Das Modul QLQ-Leu zum EORTC-Fragebogen

Der EORTC QLQ C-30 Kernfragebogen kann durch weitere Module zu verschiedenen Krebsarten ergänzt werden. Offizielle Module der EORTC liegen für Kopf-Hals-Tumore, Mamma-Karzinom, Bronchial-Karzinom, Ovarial-Karzinom und Ösophagus-Karzinom vor. WATSON ET AL. entwickelte 1996 ein leukämiespezifisches Modul (Q-LEU Modul), das jedoch noch nicht zu den offiziellen Modulen der EORTC gehört⁹¹. Das Q-LEU Modul besteht aus 32 Fragen mit Einzelitems und Symptomskalen zu Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Infektionen sowie funktionellem Status. Die Auswertung erfolgt analog zum EORTC QLQ C-30 Fragebogen.

Tabelle 8: Struktur des Fragebogens EORTC-Q-LEU

Funktion	Items	Antwortskalierung	Inhalt der Fragen:
Funktionaler Status	2 Fragen	4-teilig	Schwierigkeiten bei: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kämmen ▪ Rasieren und Schminken
Symptomskalen	Items	Antwortskalierung	
GvHD	9 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schüttelfrost ▪ Juckreiz der Haut ▪ Hauttrockenheit ▪ Steifheit der Gelenke ▪ Kältegefühl ▪ Hitzewallungen ▪ Kopfschmerzen ▪ Beeinträchtigung des Gehörs ▪ Schmerz/Schwierigkeit beim Geschlechtsverkehr
Infektion	7 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber ▪ Schüttelfrost ▪ Gewichtsverlust ▪ Leibschmerzen ▪ Entzündungen im Mund ▪ Schmerzen beim Urinieren ▪ Blut im Urin
Sensorische Beeinträchtigung	2 Fragen	4-teilig	Veränderungen des: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschmackssinns ▪ Geruchssinns
Einzelitems	--	--	
Einzelfragen	12 Fragen	4-teilig	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gewichtszunahme ▪ Mundtrockenheit ▪ Trockenheit der Augen ▪ Schluckbeschwerden ▪ Probleme mit den Zähnen ▪ Husten ▪ Haarausfall ▪ Abnormaler Haarwuchs ▪ Veränderung d. äußeren Erscheinung ▪ Schwindelgefühl ▪ Sehstörungen ▪ Schmerzen im After
Gesamt	32 Fragen		

4.3 Statistische Auswertung und angewandte Testverfahren

Für die quantitative Auswertung der Daten aus dem Fragebogen wurden verschiedene statistische Verfahren angewendet.

4.3.1 Deskriptive Statistik

Die mathematisch-statistischen Berechnungen wurden mit dem Programmpaket SAS für Windows (Statistik Analysis System) Version 8.2 durchgeführt.

Im Rahmen der beschreibenden Statistik wurde für metrische Merkmale das arithmetische Mittel (Mittelwert), die Standardabweichung, der Median, die 25 % und 75 % Quartile, das Minimum, das Maximum und die Spannweite berechnet.

Die Verteilungen der initialen Patientencharakteristika, sowie der Ergebnisse aus den Fragebögen wurden in Tabellen und Grafiken (Stab-Säulendiagrammen) dargestellt. Bei ordinal oder nominal skalierten Merkmalen wurden die absolute und die relative (prozentuale) Häufigkeit berechnet.

4.3.2 Analytische Statistik

4.3.2.1 *Chi-Quadrat Test*

Für die Analyse der Häufigkeitsverteilung beim Gruppenvergleich wurde der Chi-Quadrat-Test (Kontingenztafelanalyse) angewandt. Als Testgröße wurde der Kontingenzkoeffizient nach Pearson gewählt. Im Falle von Signifikanzen wurden die standardisierten Residuen ausgewertet, die Auskunft darüber geben, welche Zelle für die Gesamtsignifikanz verantwortlich ist.

4.3.2.2 *Logistische Regression*

Um den Einfluss einzelner unabhängiger Parameter wie z. B. Alter, Geschlecht, allogene Stammzelltransplantation, Überlebenszeit und Studie auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität zu untersuchen, wurde ein Regressionsmodell entworfen. Wie bei den quantitativen Daten wurde auch bei dichotomen Daten der Einfluss mehrerer prognostischen Faktoren auf das Zielkriterium bestimmt.

Da das Zielkriterium nur die Ausprägungen 0 und 1 annehmen kann und nicht, wie bei den quantitativen Zielkriterien, Werte von $-\infty$ bis $+\infty$, ist die Methode der multiplen Regression nicht anwendbar. Daher wurden die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der verschiedenen Ereignisse in Abhängigkeit von den unabhängigen Variablen modelliert. Zu diesem Zweck wurden sowohl die ordinalen (z. B. likertskalierten), als auch die numerischen Daten - entweder am Median, oder durch entsprechende Gruppeneinteilung - dichotomisiert.

Die Score-Werte aus den EORTC-Fragebögen wurden ebenfalls am Median dichotomisiert. Jeder median-dichotomisierte QOL-Score ging separat als unabhängige Variable in das Regressionsmodell ein. Auch Variablen, deren Median bei 0 oder 100 lag, wurden in die Auswertung eingeschlossen.

Tabelle 9: Mediane Dichotomisierung einzelner Variablen

Variable	Einteilung	
	0=gut	1=schlecht
Allogene Stammzelltransplantation	nein	ja
Alter bei Untersuchung*	≤55 Jahre	> 55 Jahre
Alter bei Diagnose	≤29 Jahre (Median)	> 29 Jahre
Überlebenszeit	≤ 10 Jahre (Median)	> 10 Jahre
Studie	5-6 (neuere Studien)	2-4 (ältere Studien)
Schulbildung	Abitur/Fachabitur/Hochschulabschluss	kein Abschluss, Hauptschulabschl.
Erkrankungen/Komorbidität	≤ 3 Erkrankungen	> 3 Erkrankungen
Likertskalierte Variablen	unverändert, etwas oder weit besser	etwas oder weit schlechter
	erhöht, nicht verändert	verringert
	sehr gut, gut, mittel	schlecht, sehr schlecht
	Überhaupt nicht, wenig	mäßig, sehr
Mediane EORTC-Scores	0=gut	1=schlecht
Fatigue	≤33.34	>33.34
Übelkeit / Erbrechen	≤ 0	> 0
Schmerzen	≤ 0	> 0
Dyspnoe	≤ 0	> 0
Schlaflosigkeit	≤ 0	> 0
Appetitlosigkeit	≤ 0	> 0
Husten	≤ 0	> 0
Durchfall	≤ 0	> 0
Finanzielle Schwierigkeiten	≤ 0	> 0
Körperliche Funktion	≥ 93.34	< 93.34
Rollenfunktion	≥ 100	< 100
Emotionale Funktion	≥ 75	< 75
Kognitive Funktion	≥ 83.34	< 83.34
Soziale Funktion	≥ 100	< 100
Globale Lebensqualität**	≤ 25	> 25
Mediane Q-LEU Scores		
GvHD	≤ 11.12	> 11.12
Infektion	≤ 4.76	> 4.76
Sensorische Beeinträchtigung	≤ 5.62	> 5.62
Funktionaler Status**	≥ 100	< 100
Gewichtszunahme	≤ 0	> 0
Mundtrockenheit	≤ 0	> 0
Augentrockenheit	≤ 0	> 0
Schluckbeschwerden	≤ 0	> 0
Zahnprobleme	≤ 0	> 0
Husten	≤ 0	> 0
Haarverlust	≤ 0	> 0
Abnormaler Haarwuchs	≤ 0	> 0
Veränderung d. äußeren Er-	≤ 0	> 0
Schwindelgefühl	≤ 0	> 0
Sehstörungen	≤ 0	> 0
Schmerzen im After	≤ 0	> 0

*Cut-Point entsprechend der Unterteilung der GMALL-Studien in jüngere und ältere Patienten

**Im Ergebnisteil zur besseren Ansicht komplementär dargestellt

4.3.3 Der EORTC- Fragebogen

4.3.3.1 QLQ C-30 Kernfragebogen

Berechnung der Scores erfolgte analog des von der EORTC publizierten Auswertungs-Manuals⁹².

Alle Skalen und Einzelitems werden in Werten von 0 bis 100 ausgedrückt, wobei ein hoher Wert Ausdruck einer hohen Ausprägung des Merkmals ist.

Ein hoher Wert in den Funktionsskalen und der allgemeinen Lebensqualität drückt eine hohe gesundheitliche Funktionsfähigkeit bzw. Lebensqualität aus (positiv). Dagegen zeigt ein ho-

her Wert in den Symptomskalen und Einzelitems eine große Ausprägung der Symptomatik und stellt somit einen negativen Aspekt dar.

Die Scores für die globale Lebensqualität wurden zur besseren grafischen Darstellung komplementär dargestellt.

4.3.3.2 Modul Q-Leu zum EORTC-Fragebogen

Die Auswertung des Q-Leu Moduls erfolgte analog zur Auswertung der EORTC QLQ-C30 Fragebogens mit einem SAS-Macro, das speziell für diesen Zweck von den für die GMALL-Statistik zuständigen Kooperationspartnern des IBE^{II} München entwickelt wurde. Für die exakte Zuordnung der Items diente die Auswertungs-Instruktion aus einer persönlichen Korrespondenz mit M. WATSON ET AL.

Die Signifikanztests wurden ebenfalls analog zum EORTC-QLQ C30 Fragebogen verwendet.

Auch hier gilt analog zu den Scores des EORTC QLQ C-30 Fragebogen: Ein hoher Wert in den Symptomskalen sowie bei den Einzelitems zeigt eine große Ausprägung der Symptomatik bzw. eine negative Ausprägung.

4.4 Ethische Grundlagen und Datenschutz

4.4.1 Einwilligung und Erklärung zum Datenschutz

Voraussetzung für die Studienteilnahme war das schriftliche Einverständnis der Patienten sowie eine unterschriebene Erklärung zum Datenschutz. Die Einverständniserklärung wurde vom Patienten zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen an die GMALL-Studienzentrale geschickt.

Die Patienten wurden darüber informiert, dass sie ihr schriftliches Einverständnis jederzeit widerrufen können, ohne dass ihnen daraus Nachteile entstehen. Sie wurden weiterhin informiert, dass Datenerhebung, -speicherung und -verarbeitung in der Studienzentrale in anonymisierter Form erfolgt. Weiterhin wurde darauf hingewiesen, dass alle Mitarbeiter der Schweigepflicht unterliegen und personenbezogene Daten keinesfalls an Dritte weitergegeben werden.

4.4.2 Ethikvotum

Für das Gesamtprojekt wurde ein Votum bei der Ethik-Kommission der Universität Frankfurt eingeholt, das am 11.11.2004 positiv beschieden wurde.

4.4.3 Patienteninformation

Mit den Fragebögen erhielten die Patienten eine ausführliche Patienteninformation. Darauf vermerkt waren die Kontaktadressen der Mitarbeiterinnen der GMALL-Studienzentrale, so dass jederzeit die Möglichkeit für Rückfragen gegeben war.

^{II} Institut für Medizinische Informatik Biometrie Epidemiologie

5 Ergebnisse

5.1 Allgemeine und soziodemografische Angaben

Tabelle 10: Patientencharakteristika

GESAMT N=152	N=	in %
Geschlecht		
Frauen	55	36
Männer	97	64
BEI DIAGNOSESTELLUNG		
Alter (in Jahren)		
Median	29	--
Spannweite	15 - 62	--
< 20 Jahre	28	19
20-50 Jahre	107	70
> 50 Jahre	17	11
Therapie		
Nur Chemotherapie	110	72
Stammzelltransplantation	42	28
davon:		
- autolog	11	26
- allogene	30	71
- unbekannt*	1	3
Studie		
02/84	16	11
03/87	9	6
04/89	22	14
05/93	63	41
06/99	42	28
ZUM ZEITPUNKT DER UNTERSUCHUNG		
Alter (in Jahren)		
Median	40	--
Spannweite	21 - 70	--
< 20 Jahre	0	0
20-50 Jahre	112	74
> 50 Jahre	40	26
Familienstand		
Ledig; getrennt/geschieden; verwitwet	50	33
verh. / Lebensgemeinschaft	102	67
Bildung		
Geringe Bildung (Kein Abschluss/Hauptschulabschluss)	35	23
Mittlere Bildung (Mittlere Reife)	53	35
Höhere Bildung ((Fach-)Abitur, Hochschulabschluss)	63	42
Krankenversicherung		
Gesetzlich	114	75
Gesetzlich mit privater Zusatzversicherung	24	16
Privat	13	9
Zeitraum Diagnose bis Untersuchung (in Jahren)		
Median	10	--
Spannweite	3** -22	--

* Bei einer Patientin aus einer sehr frühen Studie lag keine Information über die SZT-Art vor (allo oder auto)

** Die Studie enthält auch 8 Patienten, die mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 5 Jahren eingeschlossen wurden.

Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten, die in dieser Studie den Fragebogen beantwortet hatten, entsprach mit 64% vs. 36% in etwa der in der Literatur beschriebenen Geschlechterverteilung für erwachsene ALL-Patienten¹

Bei Diagnosestellung waren die Patienten im Median 29 Jahre alt. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 40 Jahren (bei männlichen Patienten 38,5 Jahre und bei

weiblichen Patienten 44 Jahre). Zwei Drittel der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter zwischen 20 und 50 Jahren. Der Zeitraum zwischen Diagnose und Untersuchung lag im Median bei 10 Jahren. Bei Frauen war diese Zeitspanne mit 12 Jahren etwas länger als bei Männern mit 9 Jahren.

Zwei Drittel der Patienten erhielten ausschließlich eine Chemotherapie, während ein Drittel zusätzlich eine Stammzelltransplantation erhielt, davon 70 % allogene und 30% autologe.

Rund 70 % der Patienten stammten aus den beiden in jüngerer Zeit durchgeführten GMALL-Studien 05/93 und 06/99.

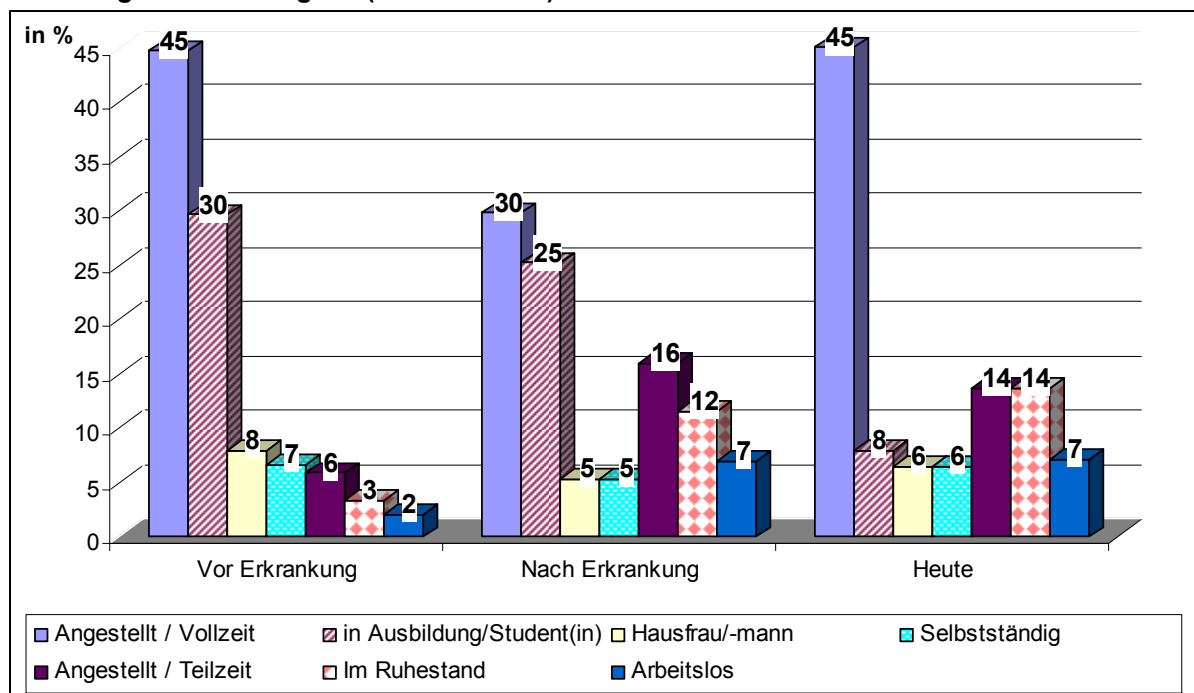
Zwei Drittel der Befragten waren verheiratet oder lebten in einer Lebensgemeinschaft. Der Rest war entweder ledig, getrennt/geschieden oder verwitwet.

75 % der Patienten waren gesetzlich versichert. Nur 25 % waren privat versichert oder verfügten über eine entsprechende Zusatzversicherung.

Insgesamt hatten die Patienten ein hohes Bildungsniveau: 42 % gaben an, über ein Fachabitur, Abitur oder Hochschulabschluss zu verfügen, 35% hatten die Schule mit der Mittleren Reife abgeschlossen. Ein eher geringes Bildungsniveau hatten 23 %, darunter hauptsächlich Hauptschulabsolventen und ein Patient ohne Schulabschluss.

5.1.1 Berufstätigkeit

Abbildung 4: Berufstätigkeit (alle Patienten)



Bei 58 % der Patienten fiel der Erkrankungszeitpunkt in die volle, teilzeitige oder selbstständige Berufstätigkeit. 30 % der untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose noch in Ausbildung. Direkt nach der Erkrankung arbeiteten 51 % und zum Zeitpunkt der Untersuchung (Heute^{III}) waren 65% der Patienten berufstätig, wobei insbesondere der Prozentsatz an Teilzeitarbeitenden zugenommen hatte.

Bei 7 von 9 Patienten, die direkt nach der Erkrankung arbeitslos geworden waren, stand die Arbeitslosigkeit ihrer Meinung nach in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung. Von 9 Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung (heute) arbeitslos waren, führten dies da-

^{III} Zeitpunkt der Untersuchung 2006-2007

gegen nur 3 Patienten direkt auf die Erkrankung zurück. 3 Patienten, die schon vor der Erkrankung arbeitslos waren, machten keine Angaben zur weiteren Berufstätigkeit oder Gründen für die Arbeitslosigkeit.

7 von 12 Patienten, die vor der Erkrankung Hausfrau/-mann waren, waren dies zum Untersuchungszeitpunkt immer noch. Drei waren berufstätig, eine/r arbeitslos und zwei machten keine Angaben zur beruflichen Situation.

Tabelle 11: Berufstätigkeit vor und nach der Erkrankung nach Subgruppen Patienten, die sich vor der Erkrankung in Ausbildung befanden.

<i>Berufstätigkeit</i>	<i>Direkt nach der Erkrankung</i>	<i>Heute</i>
Noch in Ausbildung	30 (67%)	10 (22%)
Berufstätig	10 (22%)	29 (64%)
In Rente	0	1 (> 1%)
Arbeitslos	3 (7%)	5 (11%)
Sonstiges	2 (4%)	1 (2%)
Patienten, die vor der Erkrankung berufstätig waren		
<i>Berufstätigkeit</i>	<i>Direkt nach der Erkrankung</i>	<i>Heute</i>
Berufstätig	54 (62%)	58 (67%)
In Rente	10 (13%)	13 (15%)*
Arbeitslos	6 (7%)	4 (5%)
Sonstiges	15 (18%)	11 (13%)

*davon 3 Patienten, die das reguläre Rentenalter von 65 Jahren erreicht hatten.

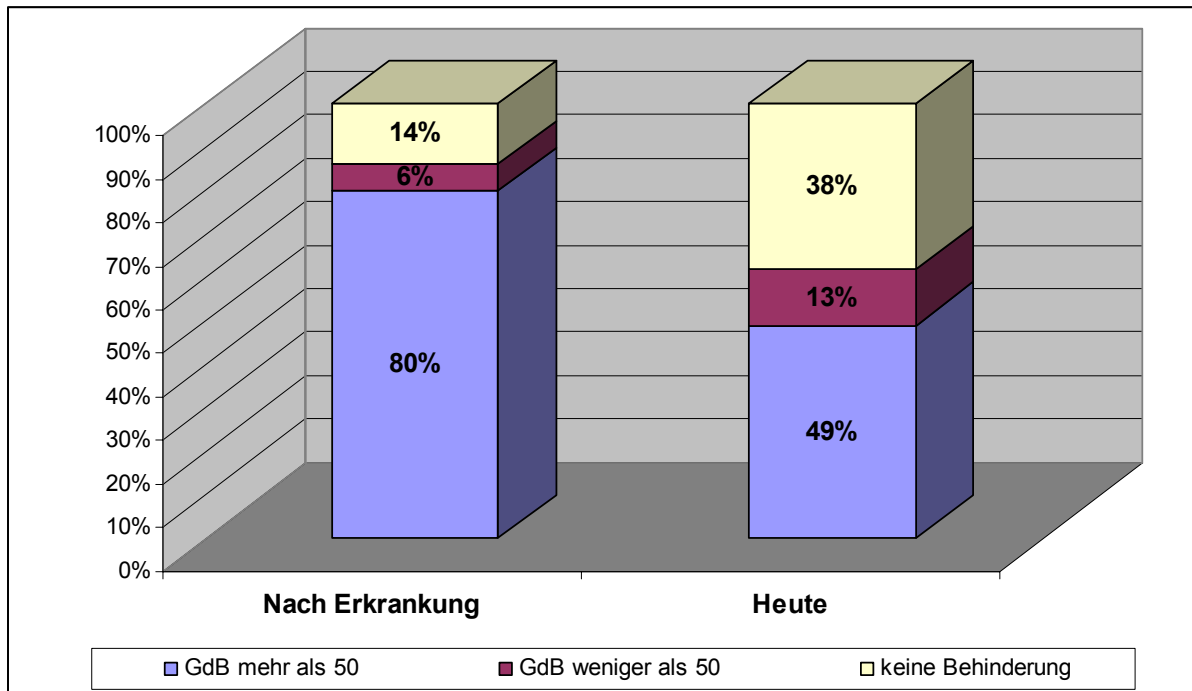
Von den Patienten, die sich vor der Erkrankung in Ausbildung befanden, waren 67% kurz nach der Erkrankung weiterhin in Ausbildung. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren nur noch 22 % in Ausbildung, dagegen 64% berufstätig.

5.1.2 Schwerbehinderung nach der Erkrankung

Direkt nach der Erkrankung zeigten 80 % aller Patienten dieser Untersuchung einen Grad der Behinderung (GdB^{IV}) von mehr als 50% (durchschnittlicher Grad der Behinderung 90%). Zum Zeitpunkt der Untersuchung - also im Median 10 Jahre nach der Erkrankung - waren noch 49 % der Patienten mehr als 50% behindert (durchschnittlicher Grad der Behinderung 81%). Der gesamte Bundesdurchschnitt von Schwerbehinderungen liegt im Vergleich dazu bei nur 3,5 %^{XX}.

^{IV} Als schwerbehindert gelten alle Personen mit einem Grad der Behinderung (GdB) von mindestens 50

Abbildung 5: Schwerbehinderung direkt nach Erkrankung und Heute

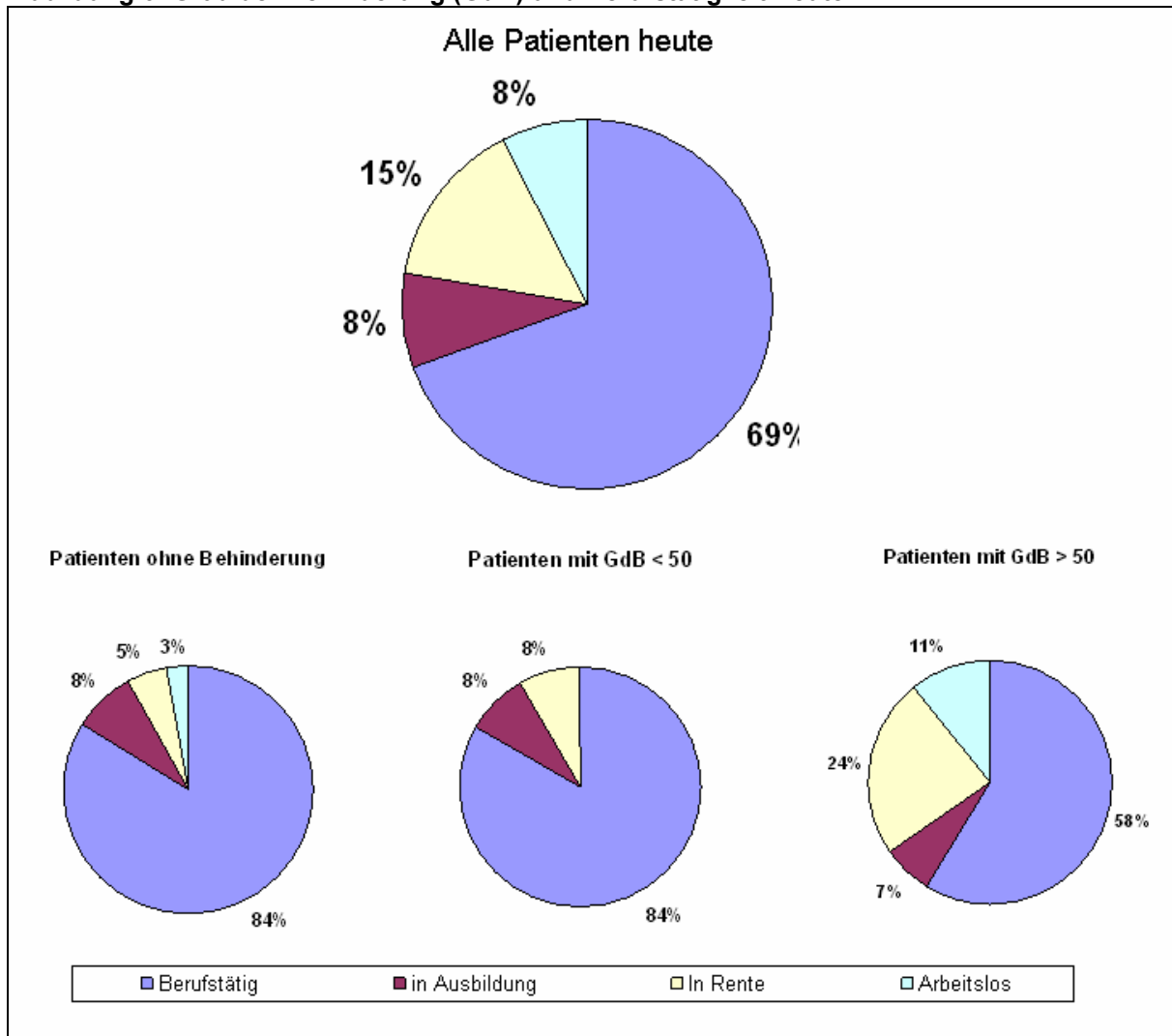


84 % der Patienten dieser Untersuchung mit einem GdB <50 gingen zum Zeitpunkt der Untersuchung einer beruflichen Tätigkeit nach (Voll-, Teilzeit oder selbstständig), während bei den Patienten mit einem GdB >50 nur 58% arbeiteten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,009$)^V. In der Gruppe mit hohem GdB lagen der Anteil der Berentungen mit 24% und der Anteil der Arbeitslosen mit 11% über dem sonstigen Patientendurchschnitt.

^V Üblicherweise erhalten ALL-Patienten bis zum Ende der Therapie einen Schwerbehindertenstatus (GdB) von 100%, danach für die Dauer von drei Jahren 60%

Aus Abbildung 6 geht hervor, dass der GdB einen deutlichen Einfluss auf die Berufstätigkeit hatte.

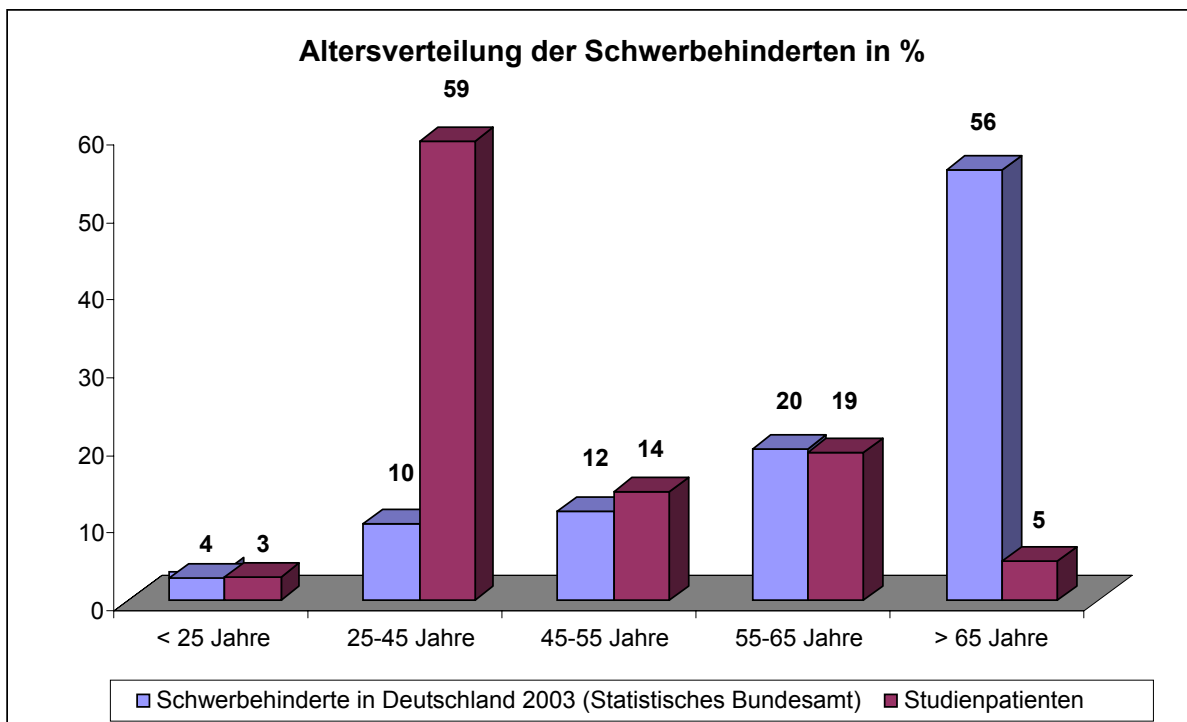
Abbildung 6: Grad der Behinderung (GdB) und Berufstätigkeit Heute



5.1.3 Schwerbehinderung nach Altersklasse

Der überwiegende Anteil von Schwerbehinderten in dieser Studie befand sich in der Altersgruppe zwischen 25 und 45 Jahren. Anders dagegen sind im Bundesdurchschnitt die meisten schwerbehinderten Menschen älter als 65 Jahre.

Abbildung 7: Altersverteilung der Schwerbehinderten



5.1.4 Erwerbs-, Berufsunfähigkeit und Rente

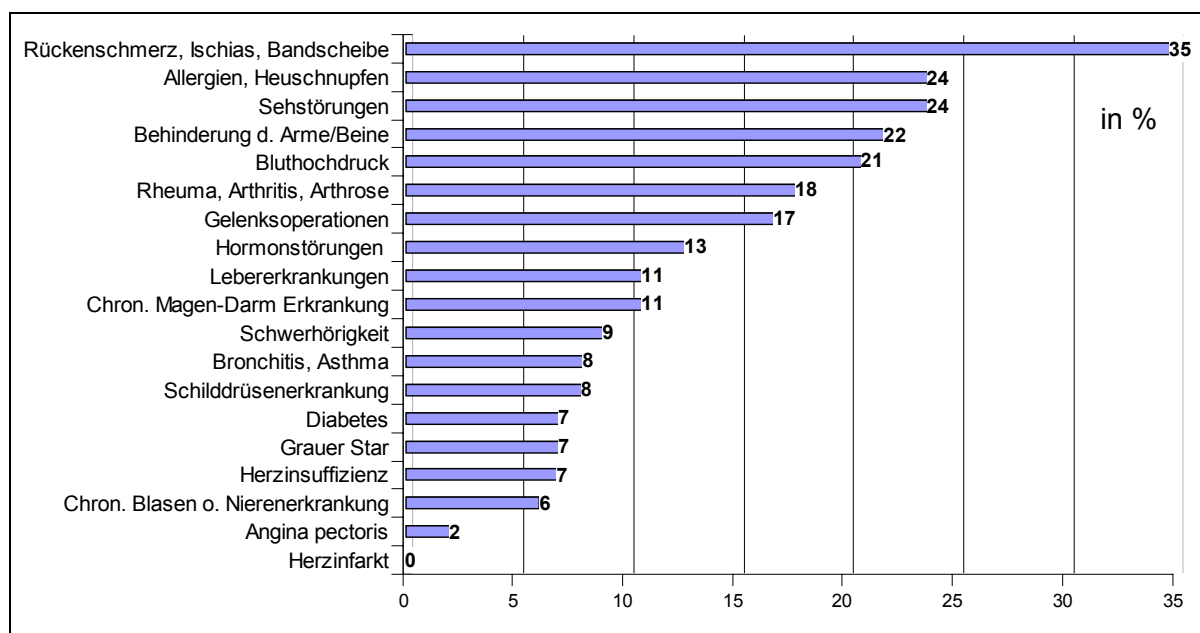
5 Patienten waren schon vor Ihrer Erkrankung berentet und blieben dies auch nach der Erkrankung bzw. heute. Der Altersmedian dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Erkrankung lag bei 61 Jahren. Die 10 Patienten, die direkt nach der Erkrankung berentet wurden, lagen noch vor der gesetzlichen Altersruhegrenze (Altersmedian 59 Jahre (40-63)). Das durchschnittliche Frühberentungsalter in Deutschland liegt dagegen zwischen 49 und 51 Jahren.

6 von 19 Patienten, die heute im Ruhestand sind, haben das Rentenalter von 65 Jahren erreicht. Bei den restlichen 11 Patienten lag vor bzw. nach Erkrankung eine Erwerbs- oder Berufsunfähigkeit vor. Alle nach der Erkrankung berenteten Patienten werteten die Berentung als direkte Folge der Erkrankung.

5.2 **Gesundheitsstatus**

Die Patienten wurden gebeten, Auskunft über ihren aktuellen Gesundheitszustand zu geben. Abbildung 8 zeigt Erkrankungen, die von den Patienten selbst angegeben wurden, hierbei waren Mehrfachnennungen möglich.

Am häufigsten wurden Rückenbeschwerden genannt (35%), gefolgt von Allergien (23%), Sehstörungen (24%), Behinderungen (22%) und Hypertonie (21%). Mit „Behinderungen“ waren Behinderungen von Armen und Beinen (fehlende Gliedmaßen, Lähmungen oder Schwäche) gemeint.

Abbildung 8: Erkrankungen (vom Patienten angegeben, Mehrfachnennung möglich)

Die Angaben der Patienten in dieser Studie wurden zum Vergleich mit Prävalenzen aus der deutschen Normalbevölkerung verglichen. Der Altersmedian der deutschen Normalbevölkerung lag mit 45 Jahren rund 5 Jahre über dem der Studienpatienten. Um die Prävalenzen in beiden Gruppen besser vergleichen zu können, wurde hier ausnahmsweise der Altersmedian der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Untersuchung (40 Jahre) zum Vergleich gewählt. (Die Publikationen des Statistischen Bundesamts sehen keine explizite Altersgruppe > 55 Jahre vor).

Es fällt auf, dass der Anteil an Patienten mit Rückenbeschwerden deutlich über dem der Normalbevölkerung liegt (35 % vs. 19%). Das trifft sowohl für unter als auch über 40jährige zu.

Patienten mit Hypertonus waren dagegen mit 21 % seltener vertreten als in der Normalbevölkerung (27%).

„Sehstörungen“^{vi} wurden in dieser Untersuchung von 24% der Patienten angegeben, während dies 41% der Normalbevölkerung angaben. Bei den stammzelltransplantierten Patienten war der Anteil an Sehstörungen, in etwa genauso hoch, wie bei der Normalbevölkerung mit 41 % und damit rund doppelt so hoch wie im restlichen Kollektiv.

Schwerhörigkeit und Taubheit waren bei den Studienpatienten deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung (9% vs. <1%).

7 % der Studienpatienten berichteten über Grauen Star, während dies 6% der Normalbevölkerung taten. Patienten nach SZT lagen mit 17 % deutlich darüber.

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis lagen bei Studienpatienten mit 18 % über den Angaben aus der Normalbevölkerung (12%).

Diabetes trat in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (7 % Studienpatienten, 6% Normalbevölkerung). Dasselbe galt auch für Asthma (8 % vs. 6%).

Der Anteil von Studienpatienten mit Herzinsuffizienz lag bei 7 %, versus 4% in der Normalbevölkerung. Sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen spielten bei den Patienten dieser Studie eine untergeordnete Rolle.

^{vi} Gefragt wurde nach Sehstörungen bei einem oder beiden Augen, unabhängig vom Tragen einer Brille

Für die übrigen Erkrankungen wie Magen-Darm-, Nieren-Blasen- und Lebererkrankungen, sowie Allergien, Gelenk-Operationen, Hormonstörung etc. konnten keine Vergleichsdaten aus der Normalbevölkerung ermittelt werden, weil hier die Einteilung zu allgemein gefasst war.

Tabelle 12: Prävalenz von Erkrankungen in der Normalbevölkerung^{VII} vs. Studienpatienten

Fragestellung/Definition		≤ 40 Jahre		> 40 Jahre		alloKMT		Gesamt
NB	SP	NB	SP	NB	SP	ohne	mit	SP
Sehstörungen (Kurz-, oder Weitsichtigkeit)	Sehstörungen (1 o. 2 Augen)	22%	20%	51%	29%	20%	41%	24%
Hypertonie	Hypertonie, hoher Blutdruck	17%	11%	36%	32%	22%	17%	21%
Rückenschmerzen (mind. 3 Monate im letzten Jahr)	Rückenschmerzen Ischias, Bandscheibenschaden	13%	29%	22%	45%	34%	39%	35%
Arthrose, Arthritis	Gelenkrheumatismus, Arthrose, Arthritis	3%	11%	16%	24%	13%	32%	18%
Grauer Star	Grauer Star	> 1%	2%	9%	13%	5%	17%	7%
Angina Pectoris	Durchblutungsstörungen am Herz, Angina Pectoris	> 1%	1%	9%	3%	2%	3%	2%
Diabetes	Zuckerkrankheit, Diabetes	> 1%	5%	8%	10%	6%	10%	7%
Herzinsuffizienz	Herzschwäche, Herzinsuffizienz	> 1%	5%	6%	9%	6%	11%	7%
Asthma, Bronchitis	Chronische Lungenerkrankungen (z. B.: Bronchitis, Asthma)	7%	9%	5%	7%	7%	10%	8%
Taubheit, Schwerhörigkeit	Taubheit o. Schwerhörigkeit auf 1 o 2 Ohren	< 1%	3 %	3%	16%	8%	10%	9%

NB= Normalbevölkerung, SP=Studienpatienten

Keine vergleichbaren Werte aus der Normalbevölkerung waren verfügbar für: Allergien, Schilddrüsenerkrankungen, Magen-Darm-, Niere-Blase- und Lebererkrankungen

Bei der Betrachtung des Einflusses verschiedener unabhängiger Variablen auf die Erkrankungen, zeigte sich, dass neben dem Alter (> 55 Jahre) vor allem die allogene Stammzelltransplantation den größten negativen Einfluss hatte.

Bei der Anzahl von begleitenden Erkrankungen zeigte sich, dass ältere Patienten signifikant häufiger 3 oder mehr Erkrankungen angaben als jüngere. Ältere Patienten hatten zudem häufiger Bluthochdruck, Grauen Star oder Schwerhörigkeit und berichteten häufiger über Nieren-Blasen bzw. Magen-Darm Erkrankungen.

Es zeigte sich, dass Patienten nach allogener Stammzelltransplantation ebenfalls häufiger durch mehrere Erkrankungen belastet waren als Patienten ohne Stammzelltransplantation. Signifikant häufiger berichteten SZT-Patienten über Behinderungen, Sehstörungen, Grauen Star, sowie über Magen-Darm Erkrankungen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

^{VII} Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2002/2003 – Lebenszeitprävalenzen, Schwerbehindertenstatistik

Für die anderen untersuchten Variablen wie Geschlecht, Studie, Überlebenszeit und Bildungsniveau zeigte sich in dieser Untersuchung nur vereinzelt ein signifikanter Einfluss auf die Erkrankungen. So hatten z. B. Patienten, die länger als 10 Jahre überlebt hatten, mehr Erkrankungen als die kürzer Überlebenden. Patienten mit schlechter Schulbildung hatten häufiger Diabetes und Bluthochdruck.

Tabelle 13: Erkrankungen und signifikante Einflussfaktoren

	Alter ≤ 55 Jahre	Alter > 55 Jahre	p=	OR / KI
> 3 Erkrankungen	26%	70%	<.0001	10,0 (3.8-26.5)
Hypertonie	16%	41%	0.0122	3.3 (1.3-8.3)
Grauer Star	4%	20%	0.0086	18.9 (2.1-170.0)
Schwerhörigkeit	5%	24%	0.0090	5.1 (1.5-17.2)
Magen / Darm	8%	23%	0.0039	6.9 (1.9-25.8)
Niere / Blase	2%	25%	0.0003	20.3 (3.9-104.8)
Behinderung	17%	38%	0,0013	5.2 (1.9-14.1)
	ohne alloSZT	mit alloSZT	p=	OR / KI
Sehstörungen	20%	41%	0.0364	2.6 (1.1-6.2)
> 3 Erkrankungen	31%	48%	0.0025	4.3(1.7-11.2)
Grauer Star	5%	17%	0.0189	14.5 (1.6-136.2)
Behinderung	18%	36%	0.0029	4.7 (1.7-13.0)
Magen / Darm	9%	21%	0.0081	6.2 (1.6-24.0)
Rheuma, Arthrose, Arthritis	14%	32%	0.0112	4.2 (1.4-12.5)
	Überlebenszeit ≤ 10 Jahre	Überlebenszeit > 10 Jahre	p=	OR / KI
> 3 Erkrankungen	29%	41%	0.0330	2.4 (1.1-5.2)
Rheuma, Arthrose, Arthritis	9%	26%	0.0023	5.3 (1.8-15.6)
	Gute Bildung	Schlechte Bildung	p=	OR / KI
Diabetes	4%	18%	0.0153	0,2 (0.0-0.7)
Hypertonie	16%	37%	0.0453	0.4 (0.2-1.0)

OR= Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall

Darüber hinaus ergab sich ein erwarteter Zusammenhang zwischen schlechtem ECOG-Status und der Anzahl der angegebenen Erkrankungen. Während 70% der Patienten mit ECOG 2-4 mehr als 3 Erkrankungen angaben, taten dies nur 29% der Patienten mit ECOG 1-2 (vgl. 5.3.1).

5.2.1.1 Krankenhaus, Arztbesuche und Medikamenteneinnahme

Von 152 Patienten gaben 16% an, innerhalb des letzten Monats einen Infekt gehabt zu haben, wobei es sich meist um leichte grippale Infekte handelte.

65% der Patienten nahmen regelmäßig eines oder mehrere Medikamente ein. Darunter waren hauptsächlich rezeptfreie Medikamente gegen Erkältungen bzw. leichte Schmerzmittel. An zweiter Stelle wurden Antihypertensiva genannt, gefolgt von Hormonpräparaten, Cholesterinsenken und Antibiotika.

Tabelle 14: Medikamenteneinnahme

Genannte Medikamente (Patienten n=142)	Häufigkeit n=
Nichtrezeptpflichtige Medikamente, leichte Schmerzmittel, Homöopathika etc.	37 (26%)
Antihypertensiva	28 (20%)
Hormonpräparate (Schilddrüsenhormone, Östrogene-/Androgene)	16 (11%)
Cholesterinsenker	10 (7%)
Antibiotika	9 (6%)
Knochenaufbaupräparate	7 (5%)
Antidiabetika	7 (5%)
Antazida / Magen-Darm Präparate	7 (5%)
Immunsuppressiva	5 (4%)
Sonstige Medikamente	16 (11%)
Psychopharmaka (3%), Blutverdünnung (3%), Antiepileptika (2%), Harnsäure (2%), Niereninsuffizienz (<1%), Eisenmangel (<1%)	

12 Patienten befanden sich im Monat vor der Untersuchung in stationärer Behandlung, davon acht weniger als 7 Tage und vier zwischen 7-14 Tage.

5.2.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der mediane BMI aller Patienten lag mit 24,6 am oberen Rand der Norm (Männer 24,0, Frauen 25,0). Bei Frauen war die Spannweite mit 19 - 45 etwas größer als bei den Männern mit 20 - 40. Im Vergleich zur Normalbevölkerung waren aber sowohl männliche als auch weibliche Studienpatienten im Median häufiger normalgewichtig und seltener stark adipös.

Tabelle 15: Body-Mass-Index Normalbevölkerung vs. Studienpatienten nach Geschlecht

WHO-Klassifikation:	Männer		Frauen	
	Normalbevölkerung %	Studienpatienten %	Normalbevölkerung %	Studienpatientinnen %
< 18.5 Untergewicht	0,4	0,0	1,5	0,0
18.5 - 24.9 Normalgewicht	32,9	52,1	45,6	56,6
25 - 29.9 Präadipositas	48,0	37,5	31,3	32,0
>30 (Adipositas Grad I-III)	18,8	10,4	21,7	11,4

Quelle: Robert-Koch Institut (RKI): Bundes-Gesundheitssurvey 1998, Klassifikation nach WHO, 2000

5.2.3 Alkohol und Nikotin

Tabelle 16: Rauchverhalten

	Patienten der Studie	Deutsche Bevölkerung ^{viii}
Nichtraucher	62%	63%
Gelegenheitsraucher	26%	8%
Raucher	12%	29%

62% der Patienten dieser Studie waren Nichtraucher. 26% rauchten gelegentlich und 12% rauchten im Median 10 (4 - 25) Zigaretten pro Tag. Verglichen mit dem Rauchverhalten der deutschen Bevölkerung rauchten die Patienten dieser Studie eher gelegentlich und seltener täg-

^{viii} Quelle: Gesundheitssurvey 2003, Robert-Koch Institut

lich, der Anteil an Nichtrauchern war in beiden Gruppen gleich hoch. Das Rauchverhalten zwischen Männern und Frauen dieser Studie unterschied sich nicht. Auch stammzelltransplantierte Patienten rauchten ebenso häufig, wie Nicht-Transplantierte.

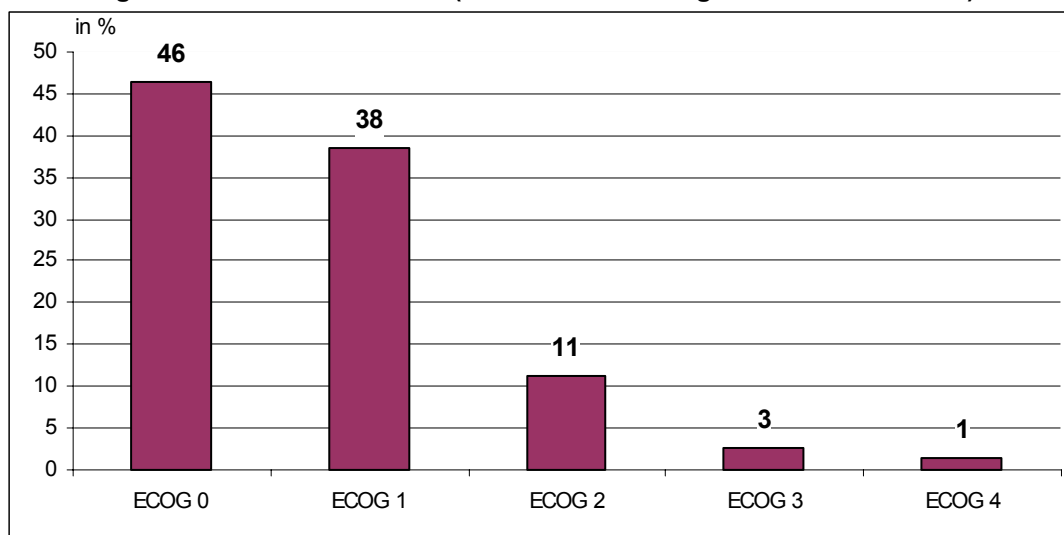
Nach eigenen Angaben konsumierten 35 % der Patienten nie oder höchstens einmal monatlich Alkohol. 29% tranken 2 - 4 x monatlich und 26% 2-3 mal pro Woche. Einen Alkoholkonsum von 4x pro Woche oder öfter gaben 10% der Patienten an.

5.3 Selbsteinschätzung Gesundheit und Lebenseinstellung

5.3.1 ECOG-Aktivitätsindex

Die Patienten wurden gebeten, anhand des ECOG Performance Status ihre eigene Aktivität einzuschätzen^{IX}. 84% Patienten beurteilten diese als normal wie vor der Erkrankung oder als nur leicht eingeschränkt (ECOG 0-1). 11% waren bei leichten Einschränkungen zur Selbstversorgung fähig (ECOG 2), während 4% nur begrenzt oder gar nicht zur Selbstversorgung fähig waren (ECOG 3+4). Unter diesen 4% waren 5 Männer und eine Frau, ein Patient war stammzelltransplantiert. Patienten mit eingeschränktem ECOG (2-4) gaben im Durchschnitt deutlich mehr Begleiterkrankungen an als Patienten mit gutem ECOG (vgl. 5.2).

Abbildung 9: ECOG Aktivitätsindex (Selbsteinschätzung durch die Patienten)



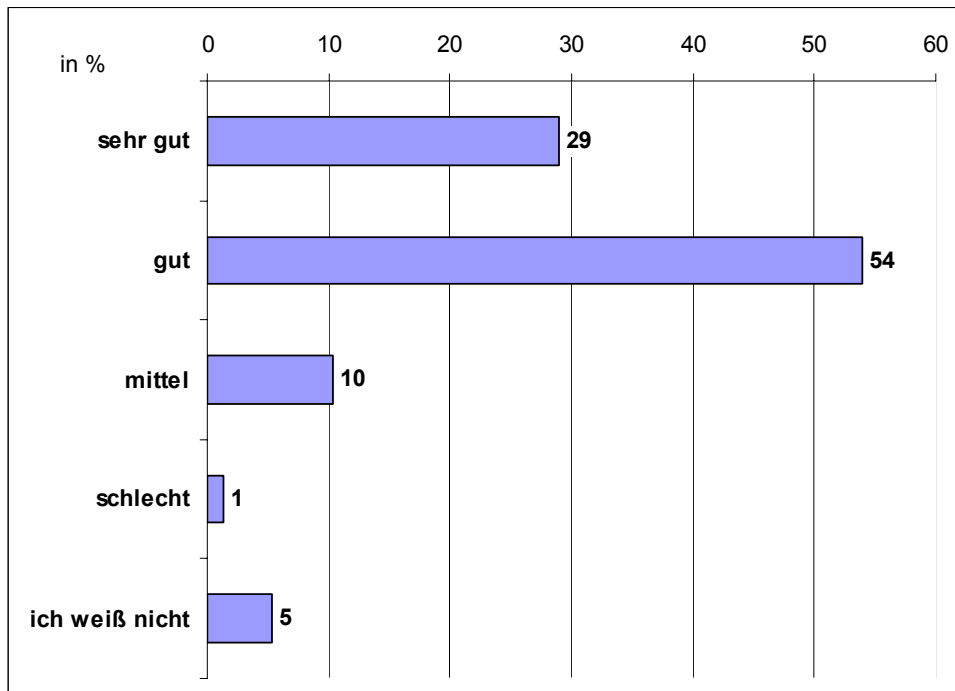
5.3.2 Einschätzung der eigenen Gesundheitschancen

Auf die Frage, wie hoch die Patienten ihre Chance einschätzen gesund zu bleiben, antworteten 83% mit „gut“ oder „sehr gut“. 10% schätzten ihre Chance mittelmäßig ein und 1% sah schlechte Chancen (Abbildung 10).

Die Patienten, die ihre Chance „mittel“ oder „schlecht“ einschätzten waren im Median nicht älter als die Patienten mit guter Selbsteinschätzung, der Altersmedian in beiden Gruppen lag bei 40 Jahren. Unter den Patienten mit schlechter oder mäßig guter Selbsteinschätzung befanden sich jedoch deutlich mehr Stammzelltransplantierte als Patienten ohne Stammzelltransplantation (20% vs. 9%). Der Unterschied war nicht signifikant.

^{IX} Das ECOG Stadium 5 (Tod) wurde dabei ausgelassen

Abbildung 10: Einschätzung der Chance gesund zu bleiben



5.3.3 Auswirkungen der Leukämie auf das tägliche Leben

Die Patienten wurden gefragt, ob sich in ihrem Leben seit der Leukämieerkrankung positive Veränderungen ergeben hätten (Tabelle 17). Zwei Drittel der Patienten gaben daraufhin eine generelle Verbesserung in der Einstellung zum Leben an. Ebenso verbesserte sich bei mehr als der Hälfte der Patienten der Lebensstil (Arbeit, Hobbys) und auch im Verhältnis zu Familie, Freunden und Kollegen erlebten 70% der Befragten eine Verbesserung.

Der Gesundheitszustand hatte sich dagegen bei mehr als der Hälfte der Patienten seit der Erkrankung nicht entscheidend verbessert.

Tabelle 17: positive Veränderungen seit der Leukämie

	Mäßig bis sehr	Überhaupt nicht bis wenig
Meine Lebenseinstellung hat sich zum Besseren geändert	73%	27%
Mein Lebensstil (Arbeit, Hobbys) hat sich zum Besseren geändert	53%	47%
Mein Verhältnis zu meinen Mitmenschen (Familie, Freunde, Kollegen) hat sich zum Besseren geändert	70%	30%
Mein Gesundheitszustand (Diät, Fitness, Sonstiges) hat sich zum Besseren geändert	43%	57%

Die Patienten fühlten sich am stärksten durch körperliche Einschränkungen (39%) und Folgen der Erkrankung (29%) beeinträchtigt (Tabelle 18). Dies bestätigte sich auch in der Auswertung der Freitext-Kommentare, in denen mehrheitlich angegeben wurde, dass die körperliche Fitness aber auch die geistige Leistungsfähigkeit nach der Erkrankung vermindert sei (vgl. Tabelle 19, S.53).

Am wenigsten belastet fühlten sich die Patienten dagegen in ihrem Verhältnis zu Familie und Freunden (3%). Auch der Informationsmangel über die Erkrankung spielte als beeinträchtigender Faktor eine untergeordnete Rolle (5%).

Soziale Auswirkungen der Erkrankung, wie finanzielle Einbußen, stellten für 20% ein Problem dar. Ebenso gaben 20% der Patienten an, dass die Leukämie einen Einfluss auf ihre täglichen Lebensgewohnheiten habe.

Unter sexuellen Beschränkungen durch die Erkrankung litten 19% der Patienten. Psychische Probleme gaben 15% der Patienten an.

Tabelle 18: Beeinträchtigungen durch die Leukämie

	Überhaupt nicht bis wenig	Mäßig bis sehr
Körperliche Einschränkungen sind ein Problem für mich	63%	37%
Psychisch ist die Leukämie ein Problem für mich	85%	15%
Mein Verhältnis zu meinen Freunden und zur Familie ist ein Problem für mich	97%	3%
Die Folgen meiner Krankheit sind ein Problem für mich	71%	29%
Sexuelle Beschränkungen sind ein Problem für mich	81%	19%
Soziale Auswirkungen (z. B. finanzielle Einbußen) sind ein Problem für mich	80%	20%
Mangel an Informationen über die Leukämie sind ein Problem für mich	95%	5%
Die Leukämie hat Auswirkungen auf meine täglichen Lebensgewohnheiten	80%	20%

Eine Verbesserung im Vergleich zu vor der Erkrankung wurde in erster Linie für das Familienleben angegeben (Abbildung 11). Hierbei schätzten 92% der Patienten ihre Situation als unverändert oder weit besser ein. Die sozialen Beziehungen waren in 85% unverändert oder besser.

Deutliche Verschlechterungen zeigten sich dagegen für die Energie (55%) und die geistige Leistungsfähigkeit (42%).

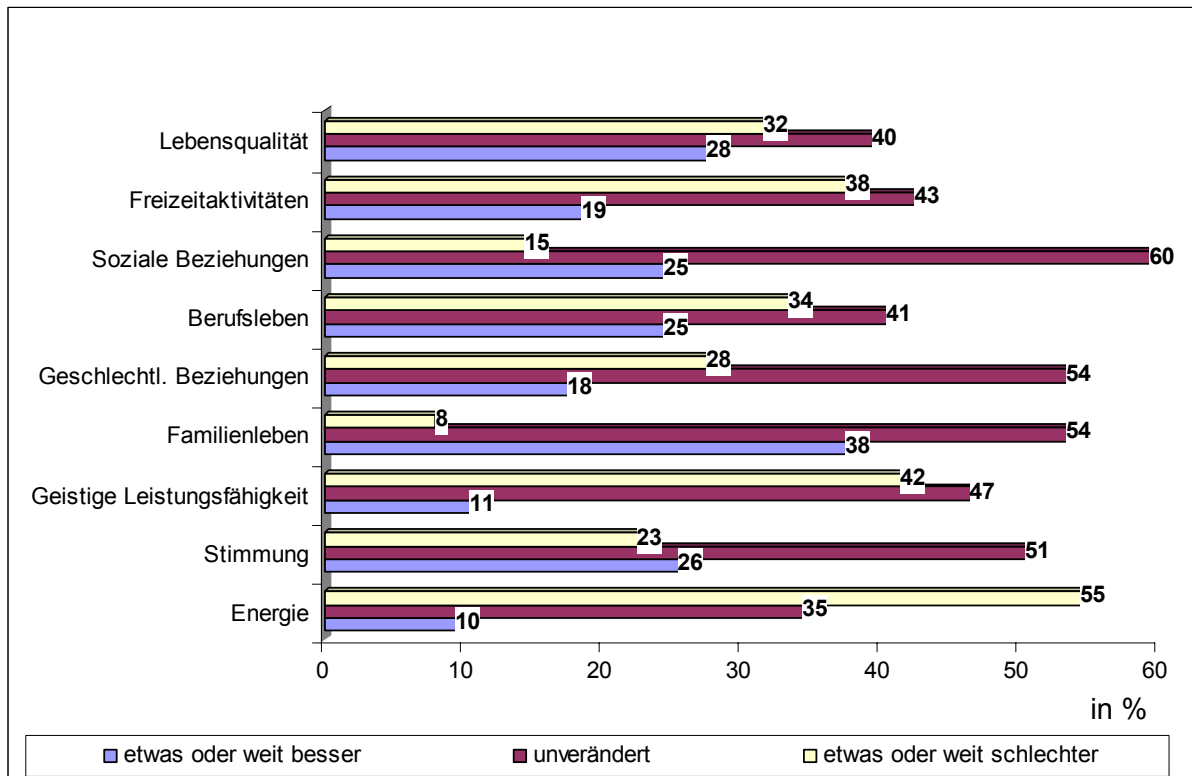
Die selbst eingeschätzte Lebensqualität^x war für 68% unverändert oder besser, für 32% schlechter als vor der Erkrankung.

Eine Analyse der Subgruppen ergab, dass Patienten nach Stammzelltransplantation ihre eigene Lebensqualität signifikant seltener als unverändert oder besser einschätzten, als Nicht-Transplantierte (52% vs. 74% $p=0,01$). Ähnlich verhielt es sich zwischen Frauen und Männern. Während 84% der Frauen positive Veränderungen d.h. etwas oder weit besser oder unverändert angaben, traf dies nur für 59% der Männer zu ($p=0,001$). Bei den älteren Patienten schätzten 75% ihre Lebensqualität schlechter ein, während Jüngere dies nur in 60% der Fälle taten ($p=0,05$).

Patienten nach SZT berichteten im Vergleich zu Patienten, die nur Chemotherapie erhalten hatten häufiger über eine Verschlechterung der Energie (71% vs. 49%, $p=0,01$) und ältere Patienten gaben häufiger eine verschlechterte geistige Leistung an als jüngere Patienten (53% vs. 32%, $p=0,007$).

^x Hier muss berücksichtigt werden, dass es sich hier um die selbsteingeschätzte Lebensqualität handelt und nicht um einen Score, wie er in den EORTC-Fragebögen verwendet wird (Vgl. 5.6)

Abbildung 11: Veränderungen im Vergleich zu vor der Erkrankung



5.3.4 Veränderungen durch die Erkrankung

Die Patienten wurden gebeten im Freitext die Veränderungen zu beschreiben, die sich für sie durch die Erkrankung ergeben haben. Hier waren sowohl positive als auch negative Veränderungen gemeint und es zeigten sich erstaunlich große Übereinstimmungen zwischen den Angaben.

Die Erfahrung einer potenziell tödlichen Erkrankung schien für viele Patienten den Blick auf die Gegenwart verändert zu haben (intensiveres Leben, kleine Ziele, stärkere Wahrnehmung von Glück, Erkennen von wichtig und unwichtig). Sehr viele Patienten waren der Meinung, dass das Verhältnis zu Freunden und Familie durch die Erkrankung an Bedeutung gewonnen habe.

Als negativ wurde überwiegend die verminderte körperliche und vor allem geistige Leistungsfähigkeit genannt. Die körperlichen Einschränkungen wurden in erster Linie mit Spätfolgen der Leukämieerkrankung bzw. -therapie in Verbindung gebracht (z. B. Gelenknekrosen, Haarausfall).

Tabelle 19: Veränderungen durch die Erkrankung (Auszug aus Patientenkommentaren)

Positiv
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beziehung zur Familie o. Freunden ist intensiver. ▪ Die Leukämie hat dazu beigetragen, klare Ziele zu verfolgen und sie hat das Leben bewusster bzw. schätzenswerter gemacht. ▪ Großer Zusammenhalt in der Familie und im Umkreis. ▪ Nehme mir jetzt einfach die Zeit für meine Freizeit und andere Aktivitäten und habe somit meine Lebensqualität wesentlich verbessert. ▪ Lebe mein Leben intensiver und achte mehr auf die schönen Dinge des Lebens. Gut und Geld sind sicherlich wichtig, aber nicht das Wichtigste! ▪ Familie wird wichtiger, man lebt intensiver. ▪ Begegne Problemen gelassener und genieße mein Leben intensiver. Lasse mich nicht so schnell aus der Ruhe bringen, empfinde viele Dinge nicht mehr als so wichtig, um sich z. B. darüber aufzuregen. ▪ Mehr Freude am Leben - sich an Kleinigkeiten erfreuen. Ich gehe offener mit Freunden, Familie und fremden Leuten um als vor der Krankheit. ▪ Man sieht viele Dinge mit anderen Augen und das, was andere aufregt, kann ich nur mit einem Lächeln quittieren. ▪ Bin aktiver geworden, offener und empathischer anderen Menschen gegenüber. ▪ Freue mich, dass ich das Leben genießen kann, sehe und erlebe bewusster, nehme Dinge wahr, an denen andere Menschen vorbeilaufen. ▪ Man lebt bewusster und freut sich über jeden neuen Tag (da man am eigenen Leib erfahren hat, wie schnell ein Leben beendet sein kann). Den Widrigkeiten des Alltags steht man gelassener gegenüber. ▪ Bin soweit in meinem Leben glücklich, werde bald heiraten, erwarte ein Kind, fühle mich von meinem Umfeld akzeptiert und angenommen. Habe einen sicheren Job, sowie einen großen Freundeskreis. ▪ Bin toleranter, da ich jedes Menschenleben respektiere, solange es mich respektiert. Daher bin ich auch hilfsbereiter. ▪ Habe richtige Freunde erkannt und gelernt, wichtige und unwichtige Dinge zu trennen bzw. viele Dinge gelassener zu sehen. ▪ Einstellung zum Leben hat sich verändert / dank für jeden Tag (Gläubigkeit), Unterscheidung zwischen wichtig - und unwichtig hat sich geschärft, Zufriedenheit und Gelassenheit hat sich extrem gesteigert. ▪ Trotz meiner Bewegungseinschränkung beider Schultern und Tragen einer Haarprothetik (weil meine Haarfollikel teilweise nicht mehr vorhanden sind) ist meine Lebensqualität besser. Ich habe einen tollen Arbeitsplatz, durch Umschulung. Einen tollen Partner und genieße das Leben. ▪ Musste zwar meinen Traumberuf Pferdewirtin aufgeben, habe aber durch die Umschulung zur Sachbearbeiterin/Bürokauffrau die mittlere Reife nachgeholt und habe heute einen guten Bürojob. Auch lebe ich glücklich mit meinem Freund zusammen. ▪ Ich lebe mein Leben genauso wie früher auch.

Negativ

- Bin anfälliger geworden, bin häufiger erkältet, mein Immunsystem ist schwach.
- Schnellere Ermüdung bei Anstrengung. ...Unklarheit über Fruchtbarkeit.
- Arbeitsverlust durch Insolvenz ... Berufsunfähigkeit.
- Fehlende Libido.
- Äußerliche Veränderung (Haarausfall, Gewichtszunahme).
- Verlust des Berufslebens. Rückzug von Bekannten und Freunden bedingt durch den langen Krankenhausaufenthalt.
- Schneller gereizt/traurig/verletzlich/sensibler. Geistige Leistung schlechter.
- Geringe Leistungsfähigkeit. Veränderung im Berufsleben und Freundeskreis.
- Lebensqualität hat sich durch Nebenerkrankungen verschlechtert.
- Generelle Leistungsfähigkeit ist schlechter. Nur noch wenig Haare. Ständige Schmerzen im Rücken und Knie.
- Kann alten Beruf nicht mehr ausüben.
- Habe Stimmungsschwankungen, öfter depressiv, kann schlecht körperliche oder sonstige Nähe aushalten. Vergesse viel/Kurzzeitgedächtnis. Kann mich oft nur ungenau erinnern ("da war doch was?!").
- Körperliche Veränderung: Gelenknekrosen schränken mich in der Freizeit ein.
- Bin insgesamt dünnhäutiger geworden, leichter reizbar in bestimmten Situationen.
- Belastbarkeit geringer, Konzentration geringer, Kraft geringer, Sexualität geringer.
- Leistungsfähigkeit (Leistungsbereitschaft) hat sich sehr verschlechtert. Die Energie, Dinge anzupacken und die Durchführung sind ebenfalls schlechter als vor der Leukämie.
- Verhältnis zu meiner Mutter ist durch ihre Unterstützung während der Therapie sehr eng geworden, dadurch fiel ihr aber die Abnabelung sehr schwer. Der Weg zurück in die Selbstständigkeit war dadurch sehr konfliktreich und es hat lange gedauert, das Verhältnis wieder so wie früher zu schaffen.
- Vergesse Namen, auch die, die ich schon lange kenne. Dinge die ca. 1-14 Tage zurückliegen vergesse ich oder muss mich sehr anstrengen, dies in Teilen wieder zu erinnern. Mein Immunsystem ist etwas "sprunghaft".
- Trotz oder wegen Vollzeitarbeit, Probleme mit dem Beruf (als Kinderärztin im Krankenhaus, volle Dienste, unter Erhaltungstherapie) schwerer Einstieg in das Berufsleben.
- Familien und Kinderwunsch kann nicht erfüllt werden.
- Sehr oft müde, kann mich schwer konzentrieren, unzufrieden.
- Nach Knochenmarkstransplantation mit Ganzkörperbestrahlung leichte Konzentrationschwierigkeiten, nicht mehr andauernde Konzentration.
- Körperliche Leistungsfähigkeit ist nicht mehr so wie vor der Krankheit, zumal jetzt ein Hüftgelenk erneuert werden musste.

Sonstige Kommentare:

- Denke, dass Veränderungen nicht unbedingt durch die Leukämie, sondern durch das normale Altern auftreten.
- War sehr sportlich, 10 Std. wöchentlich, durch mehr Arbeit und Familienveränderung (Adoption eines Jungen) ob gut oder schlecht? Das ist das Leben, oder?
- Da ich damals noch in der Ausbildung war, habe ich gemerkt, dass ich nachdenklicher und vielleicht auch reifer geworden bin. Aufgrund meines damaligen Alters ist es schwer, zu sagen, wie die Entwicklung ohne die Krankheit verlaufen wäre.
- Mein Sexualleben hat sich sehr verschlechtert, meine körperliche Bewegung ist auch nicht gut, aber ich habe mich darauf eingestellt, ist nicht so schlimm, ansonsten geht es mir gut.

5.3.5 Glaube, Religion & Selbsthilfe**Tabelle 20: Glaubensänderung**

Glaubensänderung 30% (n=41)	Häufigkeit
Deutliche Zuwendung	54 %
Geringe Zuwendung	41 %
Deutliche Abwendung	5 %

Rund 67 % aller Patienten gaben an gläubig zu sein. Eine Veränderung ihrer Einstellung zum Glauben durch die Erkrankung nannten 30% der Patienten. Bei diesen wiederum drückte sich die Glaubensänderung fast ausschließlich in einer geringen oder sogar deutlichen Zuwendung zum Glauben aus.

Inwieweit der Glauben einen Einfluss auf die Krankheitsbewältigung hat, wurde anhand der Angaben zur eigenen Lebensqualität bzw. der allgemeinen Lebensqualität aus den EORTC-Scores überprüft. Es zeigte sich dabei, dass gläubige Menschen ihre eigene Lebensqualität nicht signifikant besser bewerteten, als Patienten ohne Glauben.

Nur 24% der Patienten suchten sich während oder nach ihrer Erkrankung Hilfe, um mit der Erkrankung fertig zu werden. Dabei tauschten sich die Patienten häufiger mit Betroffenen und Mitpatienten über die Erkrankung aus, als dass sie eine Selbsthilfeorganisation kontaktierten (54% vs. 46%). In beiden Gruppen gaben jedoch 80% der Patienten an, dass ihnen dieser Kontakt bei der Krankheitsbewältigung geholfen habe.

5.4 Partnerschaft, Kinderwunsch & Sexualität**5.4.1 Partnerschaft**

74% der Patienten befanden sich bei Diagnosestellung in einer festen Partnerschaft. Davon erlebten wiederum 74% durch die Leukämieerkrankung eine Veränderung in der Partnerschaft. Die Partnerschaft festigte sich bei 61% der Patienten, während es bei 30 % zu einer Trennung oder Scheidung durch die Erkrankung kam. 9% erlebten sonstige Veränderungen innerhalb der Partnerschaft, die nicht näher spezifiziert wurden. Die Tatsache, ob sich ein Patient in einer Ehe/Lebensgemeinschaft befand, hatte in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die selbst eingeschätzte Lebensqualität.

5.4.2 Fertilität

Der Altersmedian beider Geschlechter bei Diagnosestellung lag bei 29 Jahren. Rund 2/3 der Patienten waren unter 40 Jahren. 42% der Patienten hatten bereits vor Therapiebeginn durchschnittlich 2 Kinder (zwischen einem und fünf).

Tabelle 21: Kinder vor und nach Therapie

	Vor Therapie			Nach Therapie		
Kinder n=	Alle n=63	Männer n= 35	Frauen n= 28	Alle n= 18	Männer n= 12	Frauen n= 6
1	18	7	11	10	7	3
2	30	20	10	6	4	2
3	8	2	6	2	1	1
4	2	2	--	--	--	--
5	1	--	1	--	--	--
Kinder gesamt	115	61	54	28	18	10

Nach Therapie hatten 29% der Patienten einen Kinderwunsch, wobei sich dieser bei fast der Hälfte (48%) auch erfüllte. Es wurden von 18 Patient/-innen bzw. deren Partnerinnen insgesamt 28 Kinder zur Welt gebracht. Medizinische Interventionen zur künstlichen Befruchtung spielten dabei eine untergeordnete Rolle.

Deutlich war, dass bei Patienten nach Stammzelltransplantation der Kinderwunsch fast durchgehend unerfüllt blieb (90%). Dies war nur bei 43% der Nicht-Transplantierten Patienten der Fall. Von den Patienten, die bereits vor Therapie Kinder hatten, gaben nach Therapie nur noch rund 10% einen Kinderwunsch an. Anders bei den Patienten ohne Kinder, von diesen wollten nach Therapie noch 41% Kinder.

Tabelle 22: Kinderwunsch nach Therapie

	ALLE PATIENTEN N=136		MÄNNER N=88		FRAUEN N=48		OHNE alloSZT N=109		MIT alloSZT N=27		
Kein Kinderwunsch (mehr)	87 (63%)	OHNE KINDER WUNSCH 98 (71%)	OHNE KINDER WUNSCH 62 (70%)	OHNE KINDER WUNSCH 36 (75%)	OHNE KINDER WUNSCH 81 (74%)	OHNE KINDER WUNSCH 17 (63%)					
Noch kein Kinderwunsch	11 (8%)										
Unerfüllter Kinderwunsch	18 (13%)	MIT KINDERWUNSCH 40 (29%)	MIT KINDERWUNSCH 26 (30%)	MIT KINDERWUNSCH 12 (25%)	MIT KINDERWUNSCH 28 (26%)	MIT KINDERWUNSCH 10 (37%)					
Unerfüllter Kinderwunsch trotz medizinischer Intervention*	3 (2%)						DAVON ERFÜLLT 48%	DAVON ERFÜLLT 61%	DAVON ERFÜLLT 58%	DAVON ERFÜLLT 57%	DAVON ERFÜLLT 10%
Erfüllter Kinderwunsch spontan	15 (11%)						DAVON NICHT ERFÜLLT 52%	DAVON NICHT ERFÜLLT 39%	DAVON NICHT ERFÜLLT 42%	DAVON NICHT ERFÜLLT 43%	DAVON NICHT ERFÜLLT 90%
Erfüllter Kinderwunsch mit medizinischer Intervention**	4 (3%)										

* Eine Patientin hatte eine Fehlgeburt, 1x wurde ein Kind adoptiert

** ICSI / ICSI-TESE / IVF, einmal wurde zusätzlich 1 Kind spontan geboren

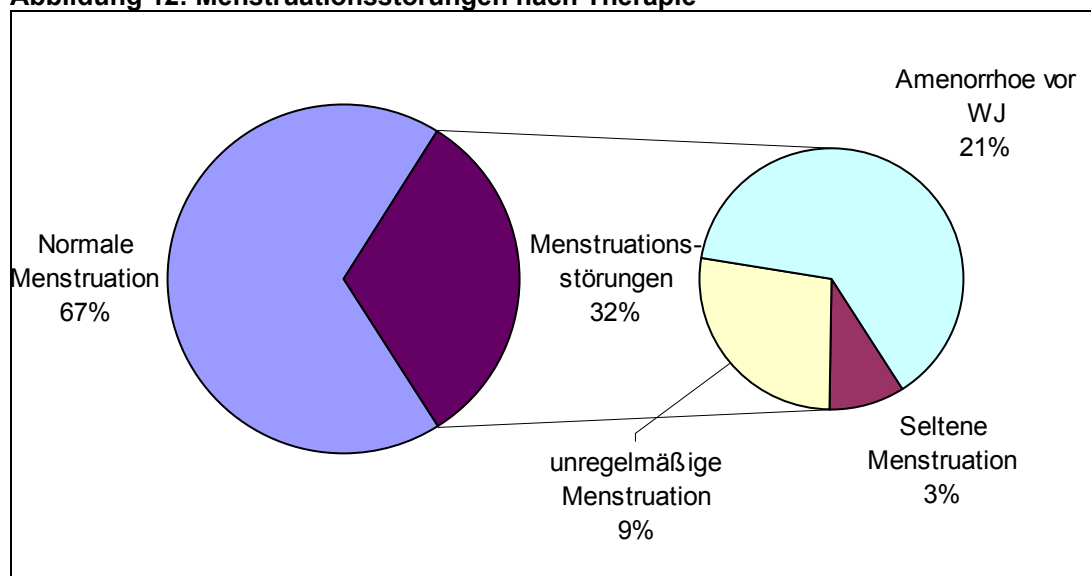
Auf eine mögliche Infertilität durch die Therapie hingewiesen wurden 64% der Patienten. 15% waren nicht darauf hingewiesen worden und 21 % erinnerten sich nicht mehr an einen evtl. Hinweis. Fertilitätserhaltende Maßnahmen vor Therapie wurden 33 (22 %) der Männer angeboten. 26 mal wurde eine Kryokonservierung von Spermien vorgeschlagen, die rest-

lichen 7 Patienten gaben zwar an ein Angebot erhalten zu haben, machten aber keine Angaben welche Maßnahme es sich dabei handelte.

Die Patienten wurden darüber hinaus gefragt, ob die Therapie ihrer Meinung nach Unfruchtbarkeit zur Folge gehabt habe. 23 von 41 SZT-Patienten (56%) und 11 von 107 Patienten ohne SZT (10%) waren der Meinung, die Therapie habe zur Infertilität geführt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.0001$).

Bei den Frauen dieser Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung, nach eigenen Angaben 68% im zeugungsfähigen bzw. prämenopausalen Alter, 32% Patientinnen der gaben an, bereits die Wechseljahre hinter sich zu haben.

Abbildung 12: Menstruationsstörungen nach Therapie



WJ=Wechseljahre

Von den prämenopausalen Frauen hatten wiederum 67% zum Zeitpunkt der Untersuchung einen normalen Menstruationszyklus. Eine vorzeitige Menopause lag bei 21% vor und 11% hatten sonstige Zyklusstörungen. Somit entsprechen die posttherapeutischen Zyklusstörungen bei Frauen im fertilen Alter einem Prozentsatz von 32%.

Tabelle 23: Hormonsubstitution

Hormonsubstitution	Frauen	Männer	Ohne SZT	Mit SZT
keine	36 (67%)	80 (89%)	87 (84%)	29 (73%)
vorübergehend	13 (24%)	7 (8%)	14 (13%)	6 (15%)
dauerhaft	5 (9%)	3 (3%)	3 (3%)	5 (12%)
Hormontherapie gesamt	18 von 54 (31%)	10 von 90 (13%)	17 von 104 (16%)	11 von 40 (27%)

Durchschnittlich 20% der Patienten gaben an, nach Abschluss der Therapie vorübergehend oder dauerhaft Hormonpräparate eingenommen zu haben. Darunter befanden sich 3-mal mehr Frauen

als Männer (31% aller Frauen vs. 13% aller Männer). Auch stammzelltransplantierten Patienten mussten wesentlich häufiger - insbesondere dauerhaft - Hormone einnehmen. Diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant.

5.4.3 Sexualität

Mitunter berichten Patienten nach Krebserkrankungen über Veränderungen in der Sexualität. Auch bei den Patienten dieser Studie zeigte sich bei einem Drittel der Patienten eine verringerte sexuelle Aktivität nach der Erkrankung (34%). Auch die Fähigkeit und das Interesse am Geschlechtsverkehr waren nach der Erkrankung eingeschränkter als vorher (26% bzw.

25%). 17% der Patienten gaben an auch weniger Freude beim Geschlechtsverkehr zu empfinden.

Den größten negativen Einfluss auf die Sexualität hatte das Alter. Ältere Patienten beurteilten alle sexuellen Dimensionen schlechter als jüngere Patienten. Das Geschlecht spielte dagegen nur bei der Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr eine Rolle. Frauen fühlten sich in diesem Punkt deutlich seltener eingeschränkt als Männer (9% vs. 34%).

Ein erhöhtes Interesse bzw. eine erhöhte sexuelle Aktivität wurde ausschließlich von jüngeren männlichen Patienten angegeben.

Tabelle 24: Sexuelle Veränderungen seit der Erkrankung

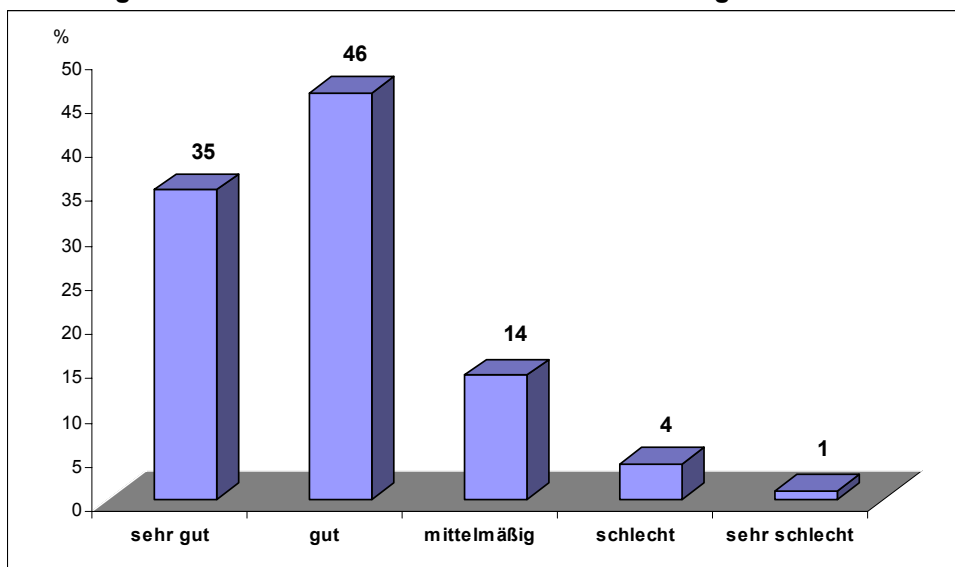
	erhöht	unverändert	verringert
Interesse am Geschlechtsverkehr	4%	71%	25%
Sexuelle Aktivität	3%	63%	34%
Freude oder Befriedigung beim Geschlechtsverkehr	6%	77%	17%
Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr	2%	72%	26%

5.5 Arzt-Patient Verhältnis und psychologische Betreuung

5.5.1 Aufklärung

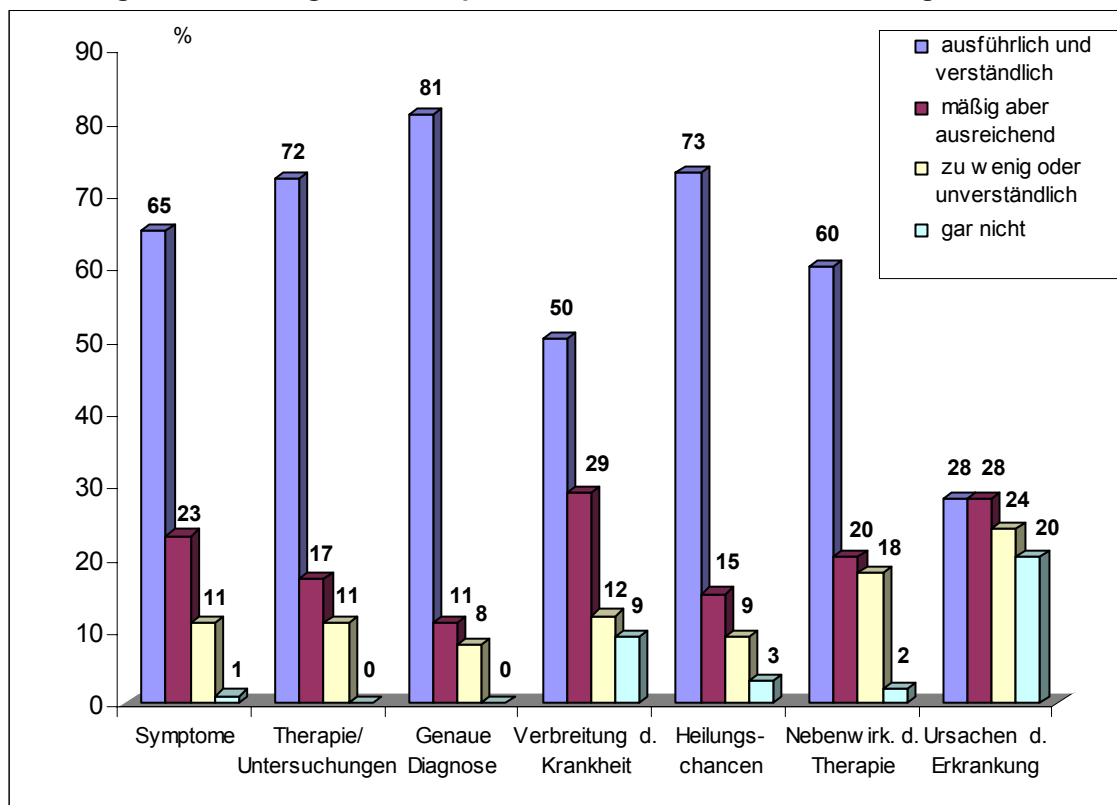
Mit der ärztlichen Aufklärung zu Beginn der Erkrankung zeigten sich mehr als 80% der Patienten zufrieden (gut oder sehr gut). Schlecht oder gar sehr schlecht aufgeklärt fühlten sich nur 5%.

Abbildung 13: Zufriedenheit mit der ärztlichen Aufklärung



Die Aufklärung über einzelne - die Therapie und den Verlauf der Erkrankung betreffende - Fragen, wurde ebenfalls überwiegend positiv bewertet. Am besten informiert fühlten sich die Patienten über die genaue Diagnose (81%). Auch bei Therapie und Heilungschancen gaben mehr als 70% an, ausführlich und verständlich aufgeklärt worden zu sein. Symptome und Nebenwirkungen der Therapie waren bei mehr als 60% der Patienten umfassend erläutert worden. Zu wenig oder gar nicht informiert zeigten sich 44% der Patienten dagegen in Bezug auf die Ursachen der Erkrankung.

Abbildung 14: Bewertung von Einzelparametern der ärztlichen Aufklärung



5.5.2 Verhältnis der Patienten zu ärztlichem Personal / Pflegepersonal

Das Verhältnis der Patienten zu ärztlichem und pflegerischem Personal unterschied sich für keinen der erfragten Punkte. Insgesamt bewerteten die Patienten das Verhältnis zu beiden Berufsgruppen als sehr positiv.

Tabelle 25: Verhältnis zu Ärzt/innen und Pflegepersonal

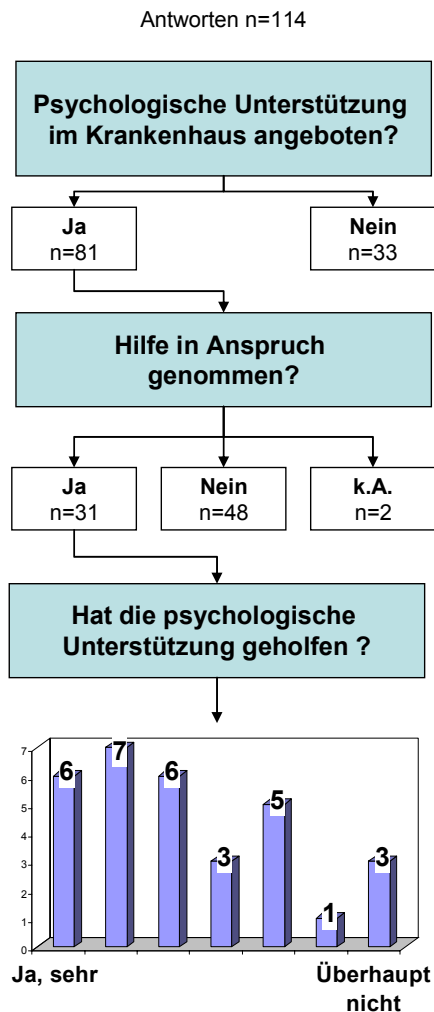
Verhältnis während der Erkrankung zu	Ärzt/innen		Pflegepersonal	
	ja	nein	ja	nein
War es möglich, Ängste und Probleme zu besprechen?	88%	12%	89%	11%
Hatten Sie das Gefühl, dass man Ihnen zuhört?	95%	5%	93%	7%
Fühlten Sie sich verstanden?	91%	9%	93%	7%
Hatte man sie gefragt, wie Sie mit der Erkrankung zurechtkommen?	72%	28%	74%	26%
Hatten Sie den Eindruck, dass man sich für Sie einsetzt?	93%	7%	94%	6%

Fast alle Patienten fühlten sich von Ärzten und Pflegepersonal verstanden und hatten das Gefühl, dass man ihnen zuhört und sich für sie einsetzt. Ein kleiner Teil der Patienten (11% bzw. 12%) gab an, dass es nicht möglich war, eigene Ängste und Probleme mit Pflegepersonal und Ärzten zu besprechen. 26% bzw. 28% der Patienten gaben an, dass sie während der Therapie nicht gefragt wurden, wie sie mit der Erkrankung zurechtkommen.

Einige Patienten merkten an, dass die Betreuung durch viele verschiedene Personen erfolgte, mit denen unterschiedliche Erfahrungen gemacht wurden. Hier wurden die Patienten ausdrücklich gebeten anzugeben, wie sie das Verhältnis zu Ärzten und Pflegenden überwiegend beurteilen.

5.5.2.1 Psychologische Betreuung

Abbildung 15: Psychologische Betreuung



Insgesamt wurden rund 81 (71%) der 114 Patienten, die zu diesem Punkt Angaben machten, während ihres Krankenhausaufenthaltes psychologische Unterstützung angeboten.

Davon nahmen nur 31 (38%) auch tatsächlich die angebotene Hilfe in Anspruch.

Die psychologische Unterstützung wurde von mehr als der Hälfte der Patienten als hilfreich empfunden. Ein Drittel bewertete die Unterstützung dagegen neutral oder wenig hilfreich.

Gründe für das Ablehnen psychologischer Unterstützung wurden nicht angegeben.

Die 3 Patienten, denen die psychologische Hilfe überhaupt nicht geholfen hatte, gaben dafür keine weitere Gründe an und es konnten auch keine potentiellen Ursachen evaluiert werden (z.B. höheres Alter, SZT).

5.6 Der EORTC-QLQ C30 Fragebogen

5.6.1 Funktionsskalen

Mit dem EORTC QLQ-C-30 Fragebogen lassen sich Daten zur selbst eingeschätzten Funktionsfähigkeit der Patienten in verschiedenen Lebensbereichen gewinnen. Hohe Werte der Funktionsskalen (0-100) entsprechen einer starken Ausprägung der Funktionsfähigkeit und stellen damit einen positiven Wert dar.

Um den Einfluss potenzieller Einflussfaktoren auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität zu evaluieren, wurde in der logistischen Regression der Einfluss von Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Geschlecht, allogener Stammzelltransplantation, Studie, mediane Überlebenszeit und Bildung überprüft. Die meisten Parameter wurden dafür am Median dichotomisiert und gingen so als unabhängige Variablen in das Regressionsmodell ein (vgl. 4.3.2.2).

In den Symptomskalen zeigte sich dabei, dass höheres Alter (> 55 Jahre) den wichtigsten negativen Einflussfaktor darstellte. Am deutlichsten zeigte sich dies für die körperliche Funktion. Ältere Patienten zeigten hier signifikant niedrigere Score-Werte als jüngere Patienten. Ebenfalls negativ wirkte sich das Alter auf die kognitive und die Rollenfunktion aus. Das Alter war zudem der einzige Parameter, der einen negativen Einfluss auf die globale Lebensqualität darstellte.

Allogen stammzelltransplantierte Patienten waren in Ihrer körperlichen Funktion und in ihrer Rollenfunktion im Vergleich zu Nicht-Transplantierten Patienten ebenfalls signifikant eingeschränkt. Die globale Lebensqualität der Stammzelltransplantierten unterschied sich dagegen nicht von den übrigen Patienten.

Für die übrigen Parameter (Geschlecht, Studie, mediane Überlebenszeit) konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

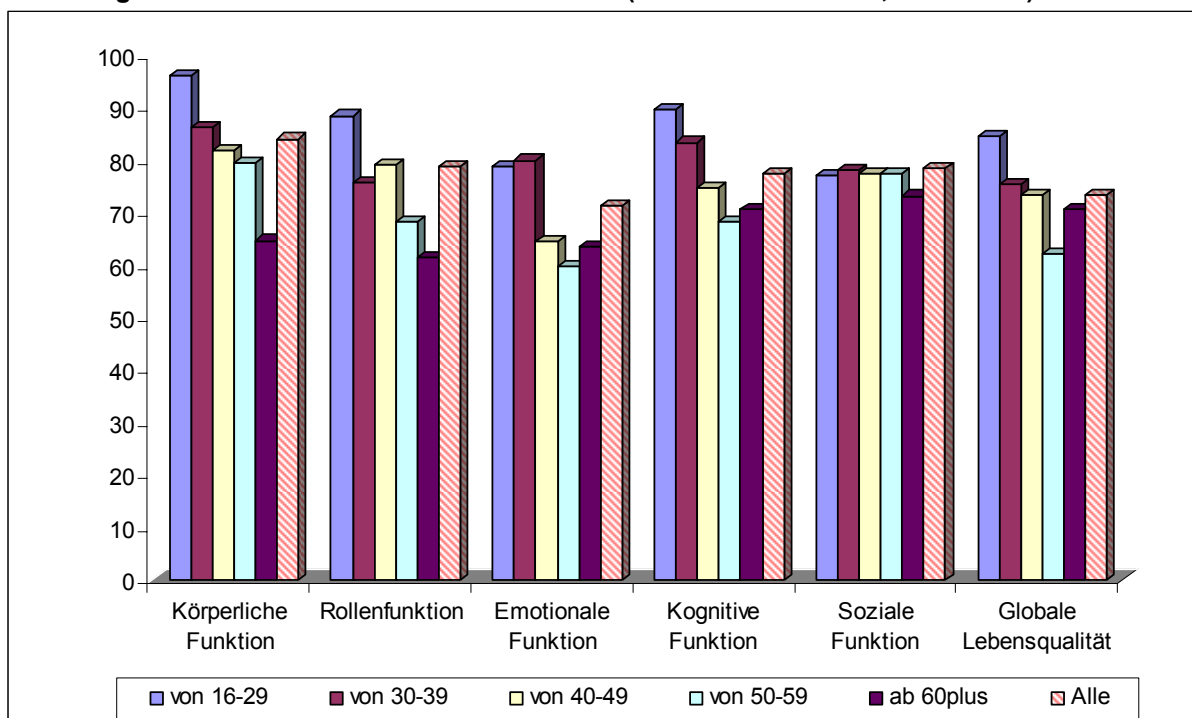
Die in Tabelle 26 dargestellten Werte geben an, wie viel Prozent der Patienten dieser Gruppe jeweils oberhalb des Medians lagen. Die Rohwerte (Scores) sind in Tabelle 28 aufgeführt.

Tabelle 26: Einflussfaktoren i. d. logistischen Regression (Funktionskalen)

	Alter ≤ 55 Jahre	Alter > 55 Jahre	p=	OR/KI
Körperliche Funktion	44%	23%	0.0195	3.1 (1.2-7.9)
Kognitive Funktion	45%	23%	0.0408	2.6 (1.0-6.6)
Rollenfunktion	53%	38%	0.0382	2.5 (1.1-5.8)
Emotionale Funktion	52%	40%	n.s.	n.s.
Soziale Funktion	53%	47%	n.s.	n.s.
Globale Lebensqualität	63%	39%	0.0342	2.5 (1.1-5.9)
	ohne alloSZT	mit alloSZT	p=	OR/KI
Körperliche Funktion	43%	27%	0.0422	2.6 (1.0-6.4)
Kognitive Funktion	44%	30%	n.s.	n.s.
Rollenfunktion	55%	31%	0.0075	3.4 (1.4-8.2)
Emotionale Funktion	53%	35%	n.s.	n.s.
Soziale Funktion	56%	35%	n.s.	n.s.
Globale Lebensqualität	59%	57%	n.s.	n.s.

OR= Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall
n.s.=nicht signifikant

Abbildung 16: Funktionsskalen EORTC QLQ-C30 (beide Geschlechter, nach Alter)



5.6.2 Symptomskalen

Bei den Symptomskalen und Einzelitems stehen hohe Werte für die starke Ausprägung der jeweiligen Symptome und sind somit negativ zu werten.

Bei den Symptomskalen stellte die allogene Stammzelltransplantation neben dem Alter den größten negativen Einflussfaktor dar. So war das Fatigue-Symptom in beiden Gruppen signifikant deutlicher ausgeprägt. Auch Dyspnoe und Schmerzen traten bei älteren und transplantierten Patienten signifikant öfter auf. Finanzielle Schwierigkeiten waren ebenfalls in beiden Gruppen häufiger. Ältere Patienten waren zusätzlich stärker durch Verstopfung beeinträchtigt als jüngere und stammzelltransplantierte litten öfters unter Schlaflosigkeit.

Männer litten stärker unter Durchfall als Frauen und Patienten mit schlechter Bildung beklagten häufiger Schlaflosigkeit. Für die übrigen Parameter (Studiengeneration, mediane Überlebenszeit,) konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

Die in Tabelle 27 dargestellten Werte geben an, wie viel Prozent der Patienten dieser Gruppe jeweils oberhalb des Medians lagen. Die Rohwerte (Scores) sind in Tabelle 28 aufgeführt.

Tabelle 27: Einflussfaktoren i. d. logistischen Regression (Symptomskalen & Einzelitems)

	Alter ≤ 55 Jahre	Alter > 55 Jahre	p=	OR / KI
Fatigue	36%	57%	0.0217	2.7 (1.2-6.3)
Dyspnoe	33%	43%	0.0223	2.8 (1.2-6.7)
Verstopfung	8%	30%	0.0021	4.9 (1.8-13.7)
Schmerzen	45%	63%	0.0175	2.8 (1.2-6.7)
Schlaflosigkeit	41%	45%	n.s.	n.s.
Finanzielle Probleme	32%	50%	0.0369	2.5 (1.1-5.9)
Appetitlosigkeit	14%	20%	n.s.	n.s.
Übelkeit/Erbrechen	12%	17%	n.s.	n.s.
Durchfall	22%	30%	n.s.	n.s.
	ohne alloSZT	mit alloSZT	p=	OR / KI
Fatigue	37%	55%	0.0337	2.5 (1.1-6.0)
Dyspnoe	28%	65%	<.0001	7.2 (2.9-18.3)
Verstopfung	13%	10%	n.s.	n.s.
Schmerzen	43%	73%	0.0012	4.5 (1.8-11.4)
Schlaflosigkeit	38%	59%	0.0317	2.6 (1.1-6.0)
Finanzielle Probleme	32%	50%	0.0432	2.5 (1.0-6.0)
Appetitlosigkeit	14%	21%	n.s.	n.s.
Übelkeit/Erbrechen	11%	20%	n.s.	n.s.
Durchfall	20%	37%	n.s.	n.s.
	Frauen	Männer	p=	OR / KI
Durchfall	13%	29%	0.0318	0.4 (0.1-0.9)
	Gute Bildung	Schlechte Bildung	p=	OR / KI
Schlaflosigkeit	37%	58%	0.0180	0.4 (0.2-0.8)

OR= Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall

n.s.=nicht signifikant

Abbildung 17: EORTC QLQ-C30: Symptomskalen & Einzelitems

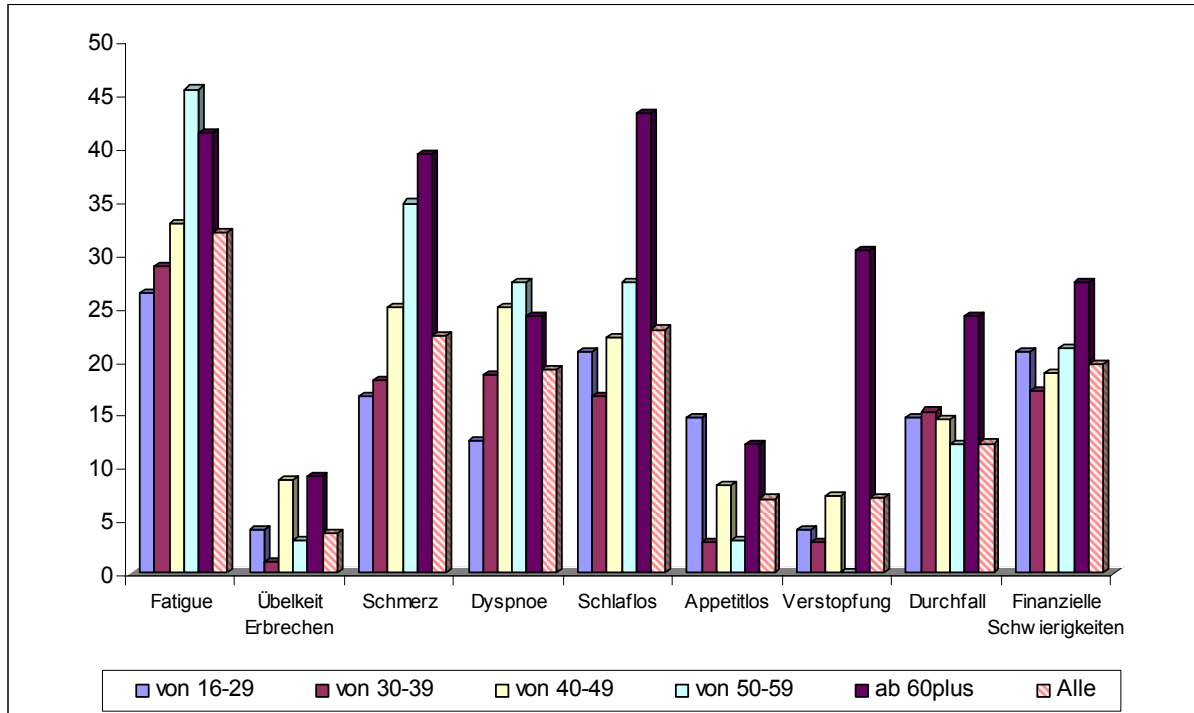


Tabelle 28: EORTC QLQ C-30 Fragebogen nach Geschlecht, Alter* und SZT

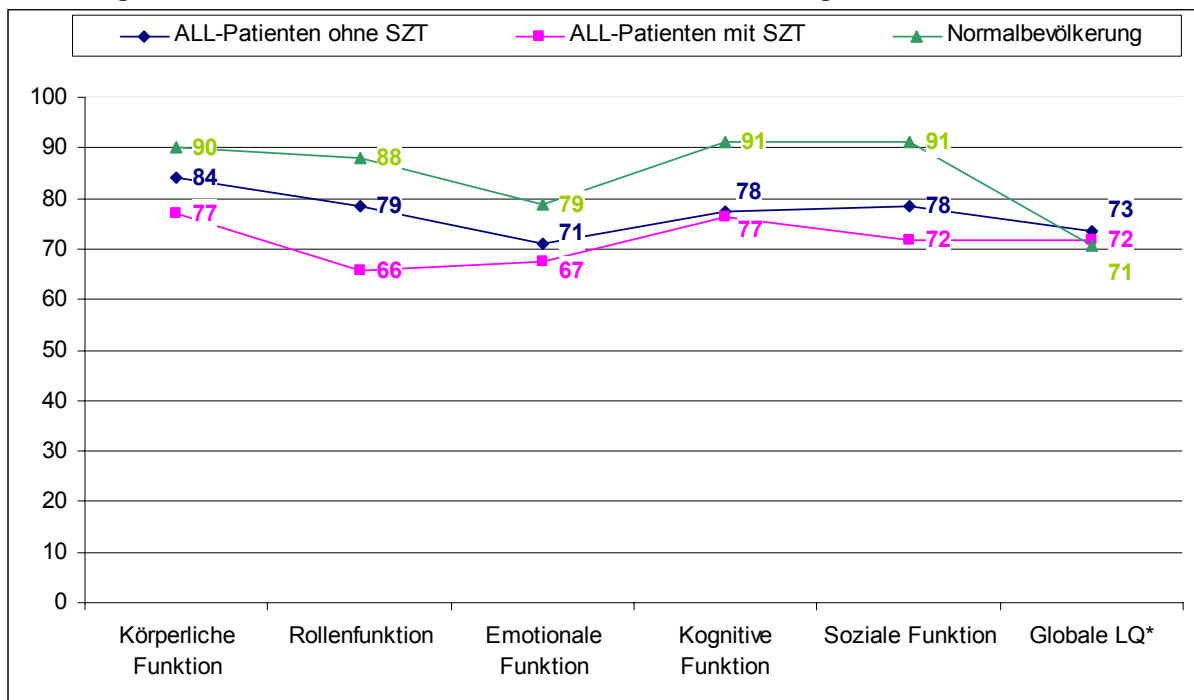
	Männer						Frauen						Mit SZT	Ohne SZT	Total
Alter (Jahre)	Alle	16-29	30-39	40-49	50-59	>= 60	Alle	16-29	30-39	40-49	50-59	>= 60	Alle	Alle	
n=	97	16	35	24	11	11	55	5	14	17	10	9	42	110	152
Funktionsskalen															
Körperliche Funktion	83,6 (23,8)	95,8	86,3	81,7	79,4	64,6	84,6 (18,7)	81,3	91,9	85,0	87,3	71,1	77,0	86,6	84,0 (22,0)
Rollenfunktion	76,6 (30,0)	88,4	75,7	79,2	68,2	61,5	82,1 (22,2)	76,7	88,1	86,2	85,1	64,8	65,9	83,3	78,6 (27,5)
Emotionale Funktion	71,7 (30,1)	78,6	79,9	64,5	59,8	63,5	70,3 (30,2)	65,0	76,8	75,0	61,7	63,8	67,4	72,6	71,2 (30,4)
Kognitive Funktion	78,1 (28,2)	89,6	83,3	74,6	68,2	70,5	76,4 (23,7)	70,0	83,3	78,4	75,0	66,7	76,6	77,8	77,4 (26,6)
Soziale Funktion	76,7 (29,7)	77,1	77,9	77,5	77,3	73,1	81,2 (24,9)	86,7	77,4	85,3	83,3	74,0	72,0	80,7	78,3 (28,0)
Globale Lebensqualität	73,8 (20,3)	84,5	75,3	73,2	62,1	70,5	72,7 (19,5)	76,7	79,2	69,6	70,0	69,4	71,9	74,0	73,4 (19,9)
Symptomskalen															
Fatigue	32,1 (31,0)	26,4	28,8	32,9	45,5	41,4	30,7 (29,0)	31,1	22,2	26,8	27,8	54,3	40,6	28,8	32,0 (30,22)
Übelkeit/Erbrechen	4,5 (13,1)	4,1	1,0	8,7	3,0	9,1	2,2 (6,5)	0	3,6	1,0	0	5,6	5,5	2,9	3,7 (11,2)
Schmerzen	23,9 (30,4)	16,7	18,1	25,0	34,8	39,4	19,4 (26,4)	23,3	13,1	13,7	30,0	25,9	31,2	18,6	22,6 (29,0)
Einzelitems															
Dyspnoe	20,1 (31,1)	12,5	18,7	25,0	27,3	24,2	16,4 (27,1)	20,0	11,9	13,7	10,0	33,3	30,1	15,2	19,2 (29,7)
Schlaflosigkeit	22,8 (33,8)	20,8	16,7	22,2	27,3	43,3	23,0 (29,3)	26,7	21,4	23,5	23,3	22,2	24,4	22,3	22,9 (32,1)
Appetitlosigkeit	7,3 (18,9)	14,6	2,9	8,3	3,0	12,1	6,6 (19,7)	0	9,5	0	13,3	11,1	11,0	5,8	7,1 (19,1)
Verstopfung	6,9 (22,6)	4,1	2,9	7,2	0	30,3	7,4 (19,1)	13,3	0	6,2	3,3	22,2	7,9	6,8	7,1 (21,3)
Durchfall	15,6 (28,6)	14,6	15,2	14,5	12,1	24,2	6,1 (17,2)	13,3	0	0	10,0	18,5	18,2	9,9	12,2 (25,4)
Finanzielle Schwierigkeiten	19,9 (31,4)	20,8	17,2	18,8	21,2	27,3	19,4 (29,2)	26,7	16,7	15,7	16,7	29,6	25,0	17,7	19,7 (30,5)

*Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern, *Alter bei Untersuchung*

5.6.3 Vergleich mit der Normalbevölkerung

Aus einer Studie von SCHWARZ ET AL. liegen für die EORTC-Fragebogen Daten aus der deutschen Normalbevölkerung vor⁴⁵. Diese wurden in Abbildung 18 den Werten der ALL-Patienten gegenübergestellt. Im Vergleich wird deutlich, dass auch das „gesunde“ Kollektiv Einschränkungen zeigt. Die ALL-Patienten dieser Studie lagen im Durchschnitt 10 Punkte unter den Werten für die deutsche Normalbevölkerung, wobei die stammzelltransplantierten Patienten in nahezu allen Bereichen schlechter abschnitten als nicht-transplantierte Patienten. Die größte Differenz ergab sich dabei für die kognitive und soziale Funktion, die geringste für die körperliche Funktion. Die Lebensqualität war sogar leicht besser gegenüber der Normalbevölkerung. Eine evtl. klinisch bedeutsame Differenz von > 10 ergab sich somit für die kognitive und soziale Funktion, die bei Leukämiepatienten schlechter war.

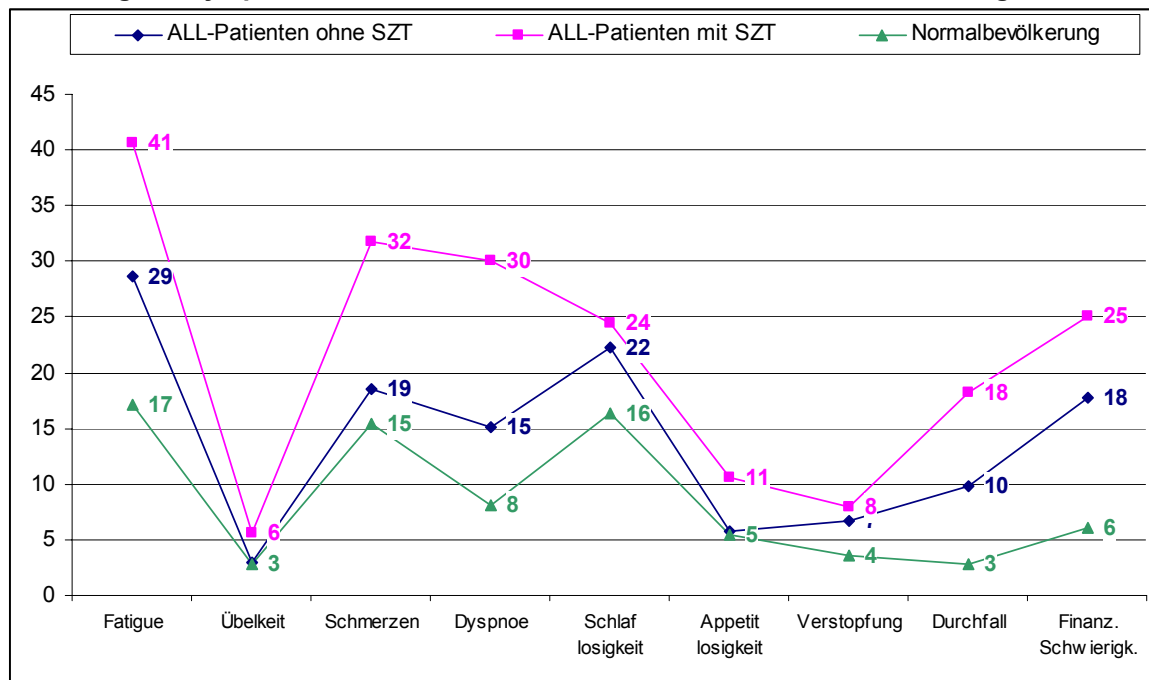
Abbildung 18: Funktionsskalen; Patienten vs. Normalbevölkerung



*Komplementäre Darstellung

Bei den Symptomskalen waren insbesondere die transplantierten ALL-Patienten deutlich stärker belastet gegenüber der Normalbevölkerung. Es zeigten sich die größten Unterschiede für die chronische Erschöpfung (Fatigue), für finanzielle Schwierigkeiten sowie für Schmerzen und Dyspnoe.

Abbildung 19: Symptomskalen & Einzelitems; Patienten vs. Normalbevölkerung



5.6.4 Vergleichsdaten anderer hämato-onkologischer Kollektive

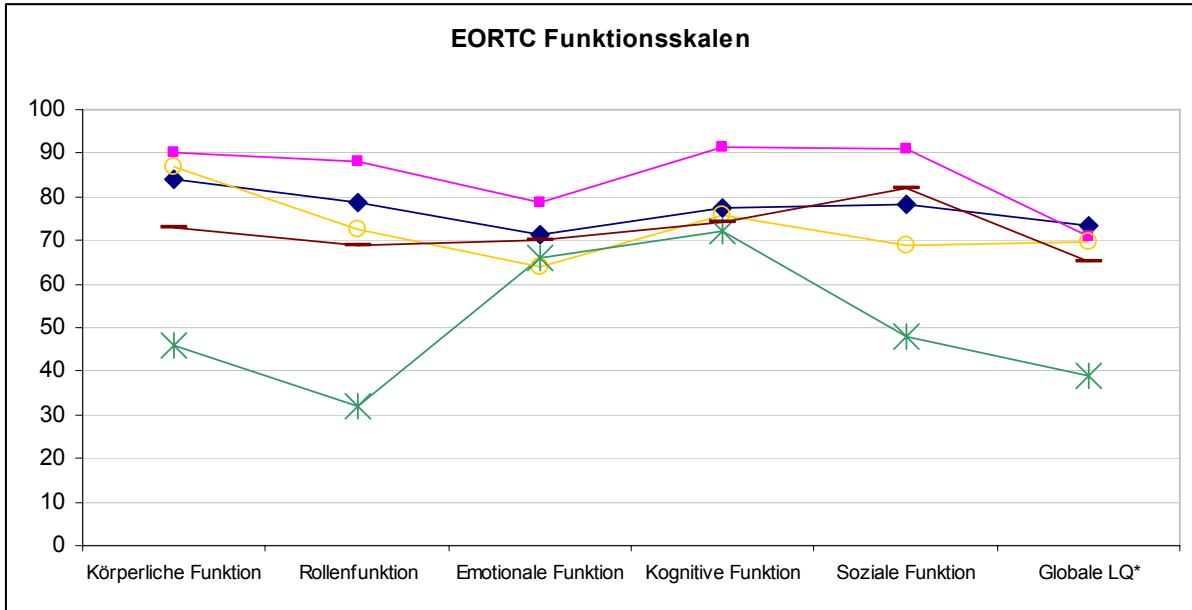
Die in dieser Studie gewonnenen Daten für die EORTC QLQ C30 Fragebogen wurden mit bereits publizierten Daten aus anderen hämato-onkologischen Patientenkollektiven verglichen.

Sowohl die Therapieschemata, als auch Faktoren wie Alter, Geschlechterverteilung, Größe des Kollektivs und Untersuchungszeitpunkt variierten dabei erheblich. Insbesondere lag das mediane Alter im ALL-Kollektiv mit 40 Jahren niedriger und die mediane Überlebenszeit mit 10 Jahren deutlich höher als in den übrigen Kollektiven.

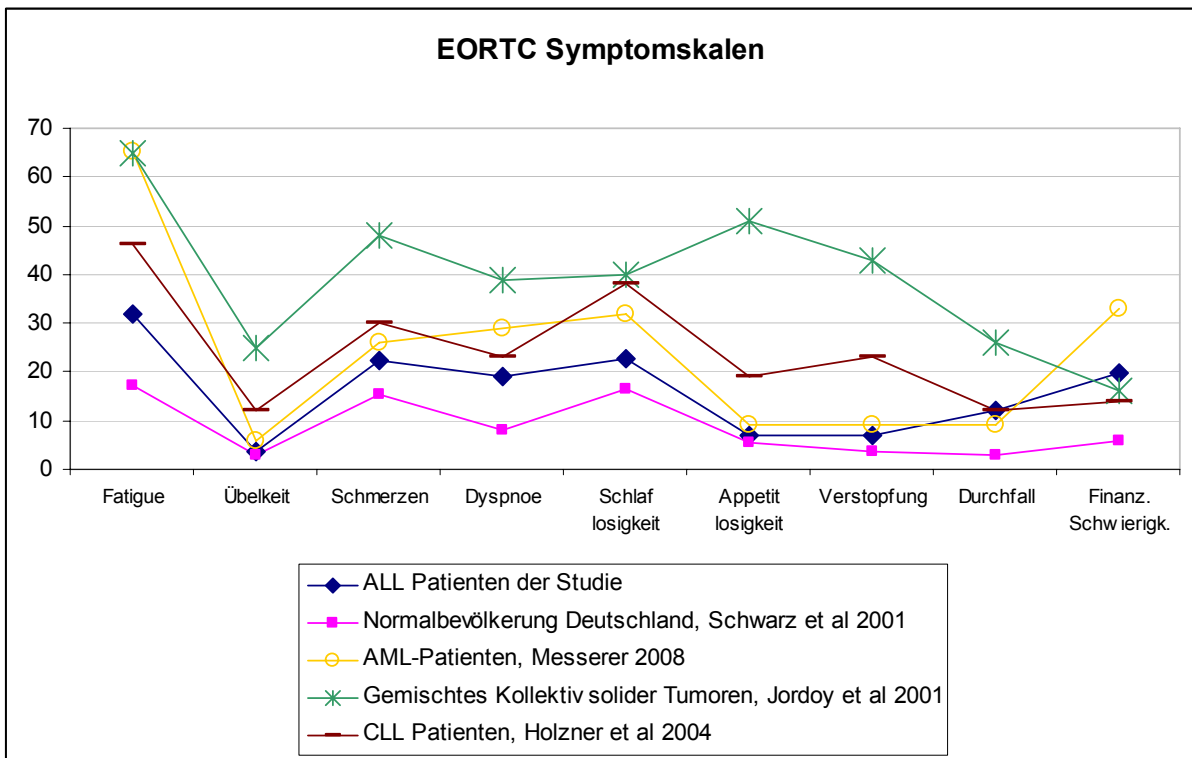
Tabelle 29: ALL-Patienten und Vergleichskollektive

	ALL Patienten der Studie	Normalbevölkerung Deutschland	AML	CLL	Solide Tumoren
		SCHWARZ ET AL. 2001 ⁴⁵	MESSERER ET AL. 2008 ⁸⁷	HOLZNER ET AL. 2004 ⁹³	JORDHOY ET AL. 2001 ⁹⁴
Patienten n=	152	2028	342	76	395
Altersmedian (Jahre)	40	49	51	68	69
Verhältnis w/m (%)	36/64	50/50	55/45	41/59	47/53
Therapie	SZT + CT	entfällt	SZT + CT	Mit und ohne CT	keine Angabe
Messzeitpunkt	Median 10 Jahre nach Diagnose	entfällt	Median 8 Monate nach Diagnose	4,8 Jahre nach Diagnose	Median 3 Jahre nach Diagnose
Bemerkungen			Anstatt „Globale LQ“, wurde hier der Parameter „Globale Gesundheit“ dargestellt		Magen-Darm CA, Lungen CA, Mamma CA, Prostata CA und andere

Abbildung 20: EORTC QLQ-C30 in unterschiedlichen hämatologischen Kollektiven



*Komplementäre Darstellung



Es fällt auf, dass die ALL-Patienten im Vergleich zu allen anderen Kollektiven höhere Werte in den Funktionsskalen und eher niedrige Werte in den Symptomskalen erreichten, was für eine insgesamt höhere Funktion bzw. geringere Ausprägung der negativen Symptomatik spricht. Die Ergebnisse der ALL Patienten dieser Studie lagen am ehesten im Bereich der Normalbevölkerung.

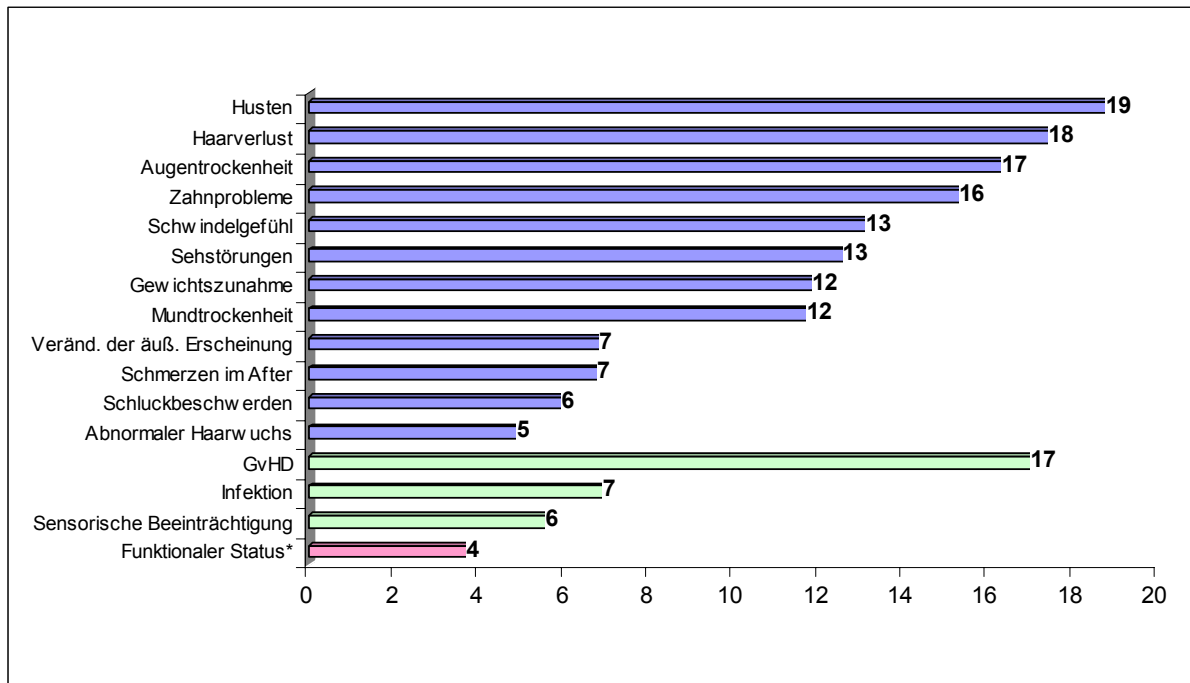
5.7 Das Q-LEU Modul

Die Symptomskalen (GvHD, Infektion, Sensorische Beeinträchtigung, Funktionaler Status) setzen sich aus verschiedenen Einzelitems zusammen (Vgl. Tabelle 8, S.35). Beispielsweise werden bei „sensorischen Beeinträchtigung“ Veränderung des Geschmacks oder Geruchs-

sinn berücksichtigt. In den Score „Funktionaler Status“ gehen Schwierigkeiten beim Kämmen/Rasieren oder Schminken ein.

Am deutlichsten ausgeprägt waren die Symptome „Husten“ (Score 19), „Haarverlust“ (Score 18), „GvHD“ (Score 17) und Zahnprobleme (Score 16). Weniger Einschränkungen zeigten sich dagegen für den funktionalen Status (Score 4).

Abbildung 21: Das Q-LEU Modul: Symptomskalen, Einzelitems & Funktionaler Status



Angaben für beide Geschlechter und alle Altersklassen

*Funktionaler Status als komplementärer Wert, zur besseren grafischen Darstellung (niedriger Wert=niedrige Einschränkung)

Die logistische Regression mit Alter, Geschlecht, Stammzelltransplantation, medianer Überlebenszeit, Bildungsniveau und Studie als potenzieller Einflussfaktoren ergab, dass insbesondere die allogene Stammzelltransplantation und das Alter einen negativen Einfluss auf verschiedene Symptomausprägungen hatten. Am deutlichsten zeigte sich dies für die Augen- und Mundtrockenheit, die von Patienten nach Stammzelltransplantation signifikant häufiger angegeben wurden, als von Nicht-Transplantierten. Ebenso litten SZT-Patienten signifikant stärker unter Husten und Zahnproblemen. Erwartungsgemäß lag der GvHD-Score bei SZT-Patienten signifikant über dem der Patienten ohne SZT^{XI}. Ältere Patienten zeigten signifikant häufiger Schwindelgefühle, einen schlechteren Funktionalen Status und ebenfalls erhöhte GvHD-Scores.

Einen geringen Einfluss auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität hatte das Geschlecht. Hier zeigte sich, dass Frauen signifikant häufiger unter Haarverlust litten als Männer. Der funktionale Status von Patienten der neueren Studien (5,6) war weniger eingeschränkt, als derjenige von Patienten aus älteren Studien. Die mediane Überlebenszeit und das Bildungsniveau zeigten im Q-LEU Modul keinen Einfluss.

^{XI} Eine GVHD kann nur nach allogener Stammzelltransplantation auftreten; da sich der GvHD-Score des Q-LEU-Moduls aber aus verschiedenen Einzel-Items bzw. -symptomen zusammensetzt, ist es möglich, dass auch Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation einen bestimmten Score erreichen, wenn sie entsprechende Symptome aufweisen (vgl. Tabelle 8, S.35).

5. ERGEBNISSE

Für das Q-LEU Modul liegen zurzeit noch keine Referenzdaten aus der Normalbevölkerung vor, sodass kein Vergleich möglich ist und die Score Werte zunächst isoliert betrachtet werden müssen.

Tabelle 30: Einflussfaktoren in der logistischen Regression (Q-LEU Fragebogen)

	Alter ≤ 55 Jahre	Alter > 55 Jahre	p=	OR / KI
Funktionaler Status	2%	27%	0.0006	18.8 (3.5-100.3)
Symptomskalen				
GvHD	45%	63%	0.0255	2.7 (1.1-6.3)
Infektion	51%	57%	n.s.	n.s.
Sensorische Beeinträchtigung	9%	13%	n.s.	n.s.
Einzelitems				
Abnormaler Haarwuchs	10%	7%	n.s.	n.s.
Gewichtszunahme	28%	21%	n.s.	n.s.
Haarverlust	30%	33%	n.s.	n.s.
Husten	37%	37%	n.s.	n.s.
Mundtrockenheit	22%	23%	n.s.	n.s.
Schluckbeschwerden	12%	13%	n.s.	n.s.
Schmerzen im After	14%	20%	n.s.	n.s.
Schwindelgefühl	23%	52%	0.0058	3.3 (1.4-7.8)
Sehstörungen	21%	33%	n.s.	n.s.
Trockenheit der Augen	32%	33%	n.s.	n.s.
Veränderung d. äußeren Erscheinung	13%	27%	n.s.	n.s.
Zahnprobleme	28%	31%	n.s.	n.s.
ohne alloSZT mit alloSZT p= OR / KI				
Funktionaler Status	7%	3%	n.s.	n.s.
Symptomskalen				
GvHD	43%	70%	0.0047	3.6 (1.5-8.8)
Infektion	50%	63%	n.s.	n.s.
Sensorische Beeinträchtigung	9%	13%	n.s.	n.s.
Einzelitems				
Abnormaler Haarwuchs	10%	9%	n.s.	n.s.
Gewichtszunahme	24%	38%	n.s.	n.s.
Haarverlust	29%	37%	n.s.	n.s.
Husten	32%	57%	0.0101	3.0 (1.3-6.8)
Mundtrockenheit	17%	47%	0.0016	4.1 (1.7-9.8)
Schluckbeschwerden	12%	14%	n.s.	n.s.
Schmerzen im After	17%	7%	n.s.	n.s.
Schwindelgefühl	27%	33%	n.s.	n.s.

Einzelitems				
Sehstörungen	21%	30%	n.s.	n.s.
Trockenheit der Augen	26%	57%	0.0039	3.4 (1.5-7.9)
Veränderung d. äußeren Erscheinung	16%	14%	n.s.	n.s.
Zahnprobleme	25%	43%	0.0377	2.4 (1.1-5.7)
	Männer	Frauen	p=	OR / KI
Haarverlust	22%	45%	0.0044	2.9 (1.4-5.9)
	Studie 5,6	Studie 2,3,4	p=	OR / KI
Funktionaler Status	4%	13%	0.0472	5.0 (1.1-24.0)

OR= Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall
n.s.=nicht signifikant

5. ERGEBNISSE

Tabelle 31: EORTC Q-LEU Fragebogen nach Geschlecht, Alter* und SZT

	Männer						Frauen						Mit SZT	Ohne SZT	Total
Alter (Jahre)	Alle	16-29	30-39	40-49	50-59	> 60	Alle	16-29	30-39	40-49	50-59	> 60	Alle	Alle	
n=	97	16	35	24	11	11	55	5	14	17	10	9	42	110	152
Funktionaler Status	95,8 (13,3)	100	100	98,6	90,7	88,5	96,5 (17,8)	100	100	100	85,0	90,7	99,2	95,1	96,2 (16,2)
Symptomskalen															
GvHD	18,3 (16,7)	7,6	13,4	20,6	23,7	24,6	16,6 (17,5)	14,8	19,8	19,8	23,5	20,7	24,3	14,5	17,2 (17,2)
Infektion	7,1 (7,7)	4,2	6,7	7,9	13,0	3,5	6,9 (10,7)	4,8	8,5	8,5	7,1	11,1	8,2	6,5	7,0 (9,7)
Sensorische Beeinträchtigung	6,4 (20,7)	0	1,9	10,1	12,1	6,1	5,2 (18,3)	0	6,0	2,9	13,3	9,3	7,1	5,0	5,6 (19,1)
Einzelitems															
Abnormaler Haarwuchs	5,2 (17,7)	4,2	2,9	5,8	0	0	3,1 (12,9)	6,7	15,4	6,2	0	11,1	2,4	5,9	4,9 (16,6)
Gewichtszunahme	13,0 (24,6)	2,1	17,1	10,1	15,1	6,7	11,6 (21,1)	8,3	21,4	13,7	3,3	11,1	13,0	11,7	12,1 (22,3)
Haarverlust	19,9 (32,9)	6,2	7,6	29,0	9,1	12,1	13,2 (28,8)	20,0	35,7	11,8	26,7	37,0	19,0	17,1	17,7 (30,7)
Husten	19,9 (28,7)	16,7	22,9	18,8	27,3	9,1	19,8 (28,0)	0	23,8	15,7	26,7	11,1	27,8	15,6	19,0 (28,7)
Mundtrockenheit	10,3(22,1)	6,2	10,5	20,3	18,2	9,1	12,8 (26,6)	6,7	11,9	3,9	16,7	14,8	23,0	7,6	11,9 (25,0)
Schluckbeschwerden	3,1 (11,7)	0	6,7	10,1	12,1	12,1	7,6 (20,2)	6,7	5,1	2,0	0	3,7	8,1	5,2	6,0 (17,7)
Schmerzen im After	4,8 (13,5)	4,2	5,7	11,6	6,1	15,2	8,0 (20,4)	0	0	5,9	6,7	11,1	8,7	6,1	6,8 (18,2)
Schwindelgefühl	13,6 (22,9)	10,4	6,7	14,5	30,3	18,2	13,2 (24,4)	0	9,5	2,0	30,0	33,3	15,9	12,3	13,3 (23,8)
Sehstörungen	13,3 (26,9)	8,3	10,5	15,9	15,2	15,2	12,5 (27,0)	6,7	7,1	5,9	23,3	29,6	23,8	8,6	12,8 (26,9)
Trockenheit der Augen	17,0 (26,3)	15,6	16,2	13,0	24,3	18,2	16,3 (29,0)	13,3	26,2	11,8	16,7	14,8	34,1	9,8	15,6 (28,0)
Veränderung d. äußeren Erscheinung	7,3 (18,9)	2,1	2,9	10,1	15,2	9,1	6,7 (17,9)	6,7	11,9	2,0	10,0	7,4	6,5	7,0	6,9 (18,2)
Zahnprobleme	18,5 (32,2)	13,3	12,4	17,4	18,2	6,1	13,9 (25,9)	13,3	28,6	7,8	23,3	20,8	19,0	14,2	15,6 (28,3)

Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern, *Alter bei Untersuchung

5.8 Studiengeneration

Die Daten der untersuchten Patienten stammen aus insgesamt 5 konsekutiven Therapiestudien der GMALL-Studiengruppe, die zwischen 1984 und 1999 initiiert wurden. In diesem Zeitraum wurden die Therapie-Schemata kontinuierlich optimiert und intensiviert. Besonders die zunehmende Durchführung von Stammzelltransplantationen hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieschemata. Rund 75 % aller stammzelltransplantierten Patienten dieses Kollektivs stammen aus den letzten beiden GMALL-Studien 5+6 (Tabelle 32).

In der logistischen Regression konnte für den Parameter „Studiengeneration“ als unabhängige Variable jedoch für keinen der untersuchten Parameter ein signifikanter Einfluss festgestellt werden.

Tabelle 32: Anteil der Stammzelltransplantationen pro Studie

	Studie 2/84	Studie 3/87	Studie 4/89	Studie 5/93	Studie 6/99
Ohne SZT	13 (81%)	7 (78%)	17 (77%)	48 (76%)	25 (60%)
Mit SZT	3 (19%)	2 (22%)	5 (23%)	15 (24%)	17 (40%)
SZT bezogen auf das Gesamtkollektiv	7%	5%	12%	36%	40%

5.9 Bewertung der Umfrage durch die Patienten

Die Patienten hatten am Ende des Fragebogens die Möglichkeit, den Bogen zu bewerten. 11% der Patienten benötigten Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens. Dies war in den meisten Fällen ein naher Angehöriger (Ehepartner / Kinder).

Tabelle 33: Fragebogenevaluation

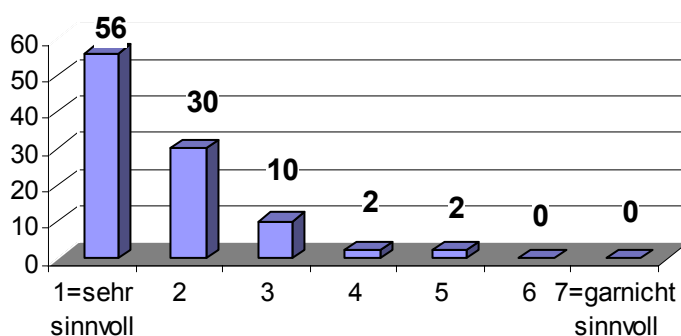
	Nein	Ja
Hilfe beim Ausfüllen	108 (89%)	13 (11%)
Missverständliche Fragen	100 (83%)	21 (17%)
Belastung durch Fragen	119 (98%)	2 (2%)

17% der Patienten gaben an, Fragen missverstanden zu haben. Dabei gab es keine deutlichen Trends oder Überschneidungen. Global lag das Hauptverständnisproblem im zeitlichen Bezug der Fragen. Die Patienten waren teilweise

unsicher, ob sich die Fragen auf ihre Erkrankung allgemein, oder nur auch einen definierten Zeitraum bezogen, obwohl dies zu jedem Fragenkomplex genau angegeben war.

Nur 2 Patienten fühlten sich durch die Befragung belastet. Für einen Patienten war dies die Frage nach dem Glauben, ein anderer Patient gab an, dass ihn die ganze Befragung sehr belastet habe, weil dadurch die Erinnerung an die Erkrankung wieder aufgelebt sei.

Abbildung 22: Wie sinnvoll finden Sie Lebensqualitätsuntersuchungen?



Der überwiegende Teil der Patienten (96%) fand Untersuchungen zur Lebensqualität sinnvoll.

6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung und Beurteilung der Lebensqualität von langzeitüberlebenden Patienten nach akuter lymphatischer Leukämie. Dabei wurde auch der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand der Patienten berücksichtigt. Es handelt sich hier weltweit um die erste Evaluation dieser Art an einem größeren Kollektiv von erwachsenen ALL-Patienten.

In Deutschland werden ca. 80% der erwachsenen ALL Patienten im Rahmen der GMALL-Studien behandelt. Bei den 20% Patienten, die nicht in Studien behandelt werden, handelt es sich häufig um ältere Patienten, oder um Patienten, die analog zu der Studie behandelt, aber nicht dokumentiert werden.

Im Rahmen von Therapiestudien gewinnt die Untersuchung der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung, da z.B. bei prospektiver, bzw. Therapie begleitender Evaluation der Lebensqualität eine umfassendere Beurteilung von Therapiealternativen, sowie eine zeitnahe Intervention unter Therapie möglich ist. Die Lebensqualität der Patienten kann somit als ein sekundäres, wichtiges Outcome-Kriterium einer Studie angesehen werden. Da es sich bei den vorliegenden Ergebnissen um eine Zwischenauswertung handelt, und die Lebensqualitätstudie fortgeführt wird, sind die hier vorgestellten Ergebnisse als das Resultat einer ersten vorläufigen Analyse zu betrachten.

Die Lebensqualität der Patienten wurde aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nur zu einem Messzeitpunkt (mind. 5 Jahre nach Diagnose) erhoben. Die Zielgruppe waren somit bewusst Patienten, die als von der ALL geheilt gelten können. Als validierte Erhebungsinstrumente kamen die Lebensqualitätsfragebögen der EORTC, (EORTC QLQ-C30 und Q-LEU-Modul) zum Einsatz. Darüber hinaus wurden Fragenkataloge des Tumorzentrums München, die Einschätzung mittels der Performance-Status-Scale der ECOG, sowie selbst entwickelte Fragen integriert.

In der vorliegenden Untersuchung bewerteten die Patienten ihre Lebensqualität insgesamt überwiegend gut, wobei zu berücksichtigen ist, dass es sich bei den Werten immer um Mittelwerte bzw. Medianwerte handelt. Es gibt also stets auch einen Teil von Patienten, denen es deutlich schlechter geht. Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und ältere Patienten > 55 Jahren, zeigten in sehr vielen Bereichen deutlich stärkere Einschränkungen als Nicht-Transplantierte bzw. jüngere Patienten. Auch waren diese beiden Gruppen wesentlich stärker gesundheitlich beeinträchtigt.

Betrachtet man das Konstrukt der Lebensqualität näher, so stellt es sich als Resultat eines Bewertungsprozesses durch die betroffenen Menschen selbst dar. In diesem Bewertungsprozess haben neben der Erfahrung und der Lebensgeschichte auch situative Faktoren einen Einfluss. Dies führt dazu, dass ein Urteil über die Lebensqualität zu einem bestimmten Zeitpunkt immer „in Anbetracht der Situation“ getroffen wird.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse im Einzelnen näher analysiert und diskutiert werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird dies in der Reihenfolge der Wichtigkeit/Signifikanz der untersuchten bzw. aus der Literatur bekannten Einflussparameter geschehen.

6.1 Alter

Das Alter hatte in dieser Studie einen entscheidenden Einfluss auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität. Hier ist zu beachten, dass auch in der Normalbevölkerung eine Korrelation zwischen Alter und Lebensqualität besteht, insbesondere der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da natürlicherweise mit zunehmendem Alter mehr Komorbiditäten auftreten, die die Lebensqualität beeinträchtigen können.

Es hat sich in den GMALL-Studien der letzten Jahre gezeigt, dass der Cut-off Point bezogen auf das Alter als Einflussfaktor auf die Prognose bei 55 Jahren liegt. Deshalb wurde auch in der vorliegenden Studie die Einteilung von jüngeren und älteren Patienten bei 55 Jahren

vorgenommen. Es erscheint darüber hinaus sinnvoll, Lebensqualitätsstudien künftig auch an älteren Patientenpopulationen durchzuführen. Bei älteren Patienten spielt die zu erwartende Lebensqualität für die Therapieentscheidung eine wesentliche Rolle, da häufig eine Heilung mit intensiver Chemotherapie nicht möglich ist und so eine möglichst lange Phase kontrollierter Leukämie unter guter Lebensqualität ein Ziel des Managements sein kann.

Es zeigte sich in dieser Kohorte für den EORTC QLQ C-30 Fragebogen, dass ein höheres Alter den größten, negativen Einflussfaktor für einzelne Dimensionen der Lebensqualität darstellte. Höheres Alter war auch der einzige signifikante negative Einflussfaktor auf die globale Lebensqualität. In den Funktionsskalen stellte das Alter für die körperliche, kognitive und Rollenfunktion den größten negativen Einfluss dar. Auch für die deutsche Normalbevölkerung fand SCHWARZ ET AL. in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens dass jüngere Patienten eine bessere Funktionalität und niedrigere Symptomausprägungen hatten als ältere Patienten⁴⁵.

In den Symptomskalen zeigten ältere Patienten eine signifikant stärkere Ausprägung von Fatigue (vgl.6.4.2). Auch litten die älteren Patienten häufiger unter anderen Beschwerden z. B. Dyspnoe und Schmerzen - was evtl. durch mehrere Begleiterkrankungen zu erklären ist.

Ebenso waren ältere Patienten stärker von finanziellen Problemen betroffen. Angesichts der immer größer werdenden Altersarmut in Deutschland, mit Leistungskürzungen bei der gesetzlichen Rente, und ungenügender privater Vorsorge überrascht dies nicht. Aufgrund der vorliegenden Untersuchung kann allerdings auch ein Zusammenhang mit der Leukämieerkrankung z.B: Ausfallzeiten, Frühberentung etc. nicht ausgeschlossen werden.

Im Q-Leu Modul hatten ältere Patienten signifikant häufiger einen eingeschränkten funktionalen Status. Der funktionale Status beinhaltet u.a. die Funktions- und Leistungsfähigkeit in verschiedenen Lebensbereichen (z. B. Beruf, Haushalt, Freizeit).

Interessanterweise war auch der GvHD-Score der älteren Patienten deutlich höher als bei jüngeren Patienten. Dieser zusammengesetzte Score beinhaltet unter anderem Fragen zu Steifheit der Gelenke, Hitzewallungen, Beeinträchtigung des Gehörs oder auch Schmerz/Schwierigkeit beim Geschlechtsverkehr (vgl. Tabelle 8, S.35) Diese Beeinträchtigungen treten - unabhängig von einer eventuellen GvHD - im Alter gehäuft auf, was den erhöhten Score bei älteren Patienten erklären könnte (weitere Diskussion des GvHD-Scores siehe unten).

Bei Angaben zum eigenen Gesundheitszustand waren ältere Patienten der vorliegenden Untersuchung signifikant häufiger durch drei oder mehr Erkrankungen belastet und berichteten häufiger über Hypertonie, Grauen Star, Schwerhörigkeit, sowie Erkrankungen von Magen-Darm und Niere-Blase. Insgesamt schätzten ältere Patienten ihren Gesundheitszustand schlechter ein als jüngere Patienten.

Für dieses Ergebnis gibt es zwei mögliche Erklärungen. 1) Patienten, die in höherem Lebensalter an ALL erkranken, haben mehr gesundheitsbezogene Spätfolgen und eine schlechtere Lebensqualität, da Erkrankung und Therapie bei älteren Patienten mehr Nebenwirkungen auslösen oder 2) Patienten haben unabhängig vom Zeitpunkt Ihrer Leukämieerkrankung in höherem Alter eine schlechtere Lebensqualität. Ein Zusammenhang mit der Leukämieerkrankung lässt sich nicht nachweisen.

Mit großer Wahrscheinlichkeit trifft die zweite Hypothese zu und die Ergebnisse spiegeln die mit dem Alter zunehmende Komorbidität wider. Der Gesundheitszustand älterer Patienten ist insgesamt schlechter als der von jüngeren Patienten, ebenso wie dies auch für die Normalbevölkerung gilt. Bei älteren Menschen liegen die Prävalenz- und Inzidenzzahlen für die meisten Krankheitsgruppen höher als bei jüngeren Erwachsenen. Im Vordergrund stehen dabei Herz-Kreislaufkrankheiten, Stoffwechselkrankheiten, Muskel- und Skelettkrankheiten.

Aus den Befunden der Berliner Altersstudie^{XII}, in der Menschen zwischen 70 bis 103 Jahren, erfasst wurde, geht u.a. hervor, dass bei 96% der 70-jährigen und älteren Menschen mindestens eine und bei 30% fünf und mehr internistische, neurologische oder orthopädische behandlungsbedürftige Erkrankungen diagnostiziert wurden. Unter den Patienten der vorliegenden Studie befanden sich dagegen wesentlich weniger sehr alte Menschen: 27% der Patienten in dieser Studie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 50, 13% waren älter als 60 und nur weniger als 1% über 70 Jahre.

Es stellt sich weiterhin die Frage, ob ein schlechterer Gesundheitszustand im Alter tatsächlich hauptsächlich für die eingeschränkte Lebensqualität/Lebenszufriedenheit verantwortlich ist, oder ob nicht auch noch weitere mit der Leukämieerkrankung und/oder Therapie verknüpfte Faktoren die Lebensqualität älterer Patienten beeinträchtigen. Die Ergebnisse für die SZT-Patienten in der vorliegenden Studie und andere Studien haben gezeigt, dass ein schlechter Gesundheitszustand nicht unbedingt mit einer schlechten Lebensqualität einhergeht (vgl. 6.4).

Möglicherweise haben ältere Menschen insgesamt auch eine negativere Wahrnehmung ihrer Gesamtsituation. Die Lebensumstände älterer Menschen, z. B. Verlust sozialer Kontakte, Wegfall der Berufstätigkeit, Verlust geliebter Menschen, mangelnde Bewegungsfreiheit oder Vereinsamung könnten neben der nachlassenden Gesundheit ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität haben. So steigt mit zunehmendem Alter auch der Anteil an Depressionen deutlich an. Altersdepressionen werden zudem nur selten diagnostiziert bzw. behandelt. STRNAD schätzt die Prävalenz schwerer Depressionen auf rund 4%. An mittelschweren und leichteren Krankheitsformen leiden mindestens weitere 10% bis 15% der älteren Patienten⁹⁵. In der Berliner Altersstudie^{XII} betrug die Prävalenz von Depressionen rund 27%. Lebensüberdruß gaben 13% der untersuchten älteren Patienten an, 1,2% hatten Suizidgedanken.

Andererseits verfügen ältere Menschen durch ihre höhere Lebenserfahrung eventuell über bessere Fähigkeiten mit einer Erkrankung umzugehen. So fand THOMÉ ET AL. bei jüngeren Krebspatienten kurz nach Abschluss der Therapie eine stärkere psychische Beeinträchtigung im Vergleich zu älteren Patienten. Es wurde vermutet, dass bei älteren Patienten die Krebserkrankung eher akzeptiert bzw. durch die ohnehin reduzierte Funktionsfähigkeit bzw. Komorbidität als weniger beeinträchtigend wahrgenommen wird⁹⁶.

6.1.1 Problematik der Therapie älterer Patienten „Frail-Patienten“

Die Therapie älterer ALL-Patienten ist ein „unmet medical need“. Die GMALL-Studiengruppe bietet deshalb schon seit mehreren Jahren gezielt Therapiestudien für ältere Patienten an. Da die Verträglichkeit der Chemotherapie bei älteren Patienten sehr limitiert ist und entsprechend auch geringere Heilungschancen bestehen, ist es eines der zentralen Ziele eine möglichst effektive Chemotherapie unter Erhaltung von möglichst viel „Lebensqualität“ anzubieten. Ein essenzielles Problem ist hierbei die Identifizierung von Patienten, die noch eine mäßig intensive Chemotherapie erhalten können und solchen, bei denen eine Palliativtherapie durchgeführt werden sollte. Zur Unterstützung dieses Entscheidungsprozesses sollen „Geriatric Assessment Scores“ evaluiert werden. Parallel ist es wichtig Lebensqualität bei diesen Patienten zu evaluieren, um die durchgeführte Therapie auch im Hinblick auf diesen Aspekt zu evaluieren. Zusätzlich wäre es wünschenswert, Parameter zu identifizieren, die mit einer besseren oder schlechteren Lebensqualität assoziiert sind.

DI MAIO weist darauf hin, dass die Untersuchung der Lebensqualität von älteren Patienten häufig große methodische Probleme beinhaltet. So ist die Compliance für fragebogenbasierte Untersuchungen in dieser Gruppe insgesamt geringer. Zudem sind ältere Patienten

^{XII} Berliner Altersstudie (BASE) Max-Planck-Institut für Bildungsforschung
<http://www.base-berlin.mpg.de/de/Introduction.html>

stärker durch Begleiterkrankungen belastet und es stehen derzeit noch keine - speziell für ältere Patienten validierte - Fragebögen zur Verfügung⁹⁷.

Da das Alter offensichtlich eine wichtige Rolle spielt, muss zukünftig eine Erweiterung, sowohl mit angepassten Therapieregimes, auf diese ältere Patientenkollektive erfolgen.

6.2 Stammzelltransplantation

Neben dem „Alter“ stellte die Stammzelltransplantation den größten negativen Einflussfaktor auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität dar. Von den Transplantierten waren 11 (26%) autolog und 30 (71%) allogene transplantiert worden. In der logistischen Regression wurde unterschieden zwischen Patienten nach allogener Stammzelltransplantation vs. Patienten nach Chemotherapie bzw. autologer Transplantation.

Der Altersmedian aller transplantierten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung unterschied sich mit 39 Jahren kaum vom medianen Alter der nicht-transplantierten Patienten (41 Jahre). Rund 75% aller transplantierten Patienten waren Männer (n=32), 25% (n=10) waren Frauen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich, dass Patienten nach allogener Stammzelltransplantation für die Funktionsskalen des EORTC-Fragebogen teilweise schlechtere Scores erreichten, als nicht-transplantierte Patienten. Signifikant war der Unterschied dabei für die Körperliche Funktion, bzw. die Rollenfunktion. Bezogen auf die globale Lebensqualität unterschieden sich die allogene Transplantierten jedoch nicht von den übrigen Patienten.

MESSERER ET AL. fand bei AML-Patienten nach allogener Stammzelltransplantation signifikant schlechtere Lebensqualitäts-Scores als bei Patienten, die nur chemotherapiert wurden. Auch bei der emotionalen und sozialen, aber auch bei der körperlichen Funktion waren die Unterschiede zwischen den Gruppen stark signifikant. SZT-Patienten litten in dieser Studie darüber hinaus signifikant häufiger unter Übelkeit und Erbrechen⁸⁷. Übelkeit und Erbrechen, sowie Durchfall und Appetitlosigkeit spielten in der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Rolle.

In einer Studie von KOPP ET AL., wurden 34 stammzelltransplantierte Leukämiepatienten mit 68 gesunden Probanden verglichen. Es zeigte sich, dass die SZT-Patienten selbst 5 Jahre nach Tx signifikant niedrigere EORTC-QLQ C30-Scores für die körperlichen und sozialen Funktionen hatten. Kein Unterschied zeigte sich dagegen für die kognitiven und emotionalen Funktionen. Bei den Symptomskalen waren die finanziellen Schwierigkeiten bei den Patienten deutlicher ausgeprägt, als in der Kontrollgruppe⁹⁸.

Übereinstimmend zeigten diese Studien schlechtere Werte für die körperliche Funktion der stammzelltransplantierten Patienten. Hier wäre eine Erklärung, dass stammzelltransplantierte Patienten - wie auch in dieser Studie bestätigt - deutlich stärker gesundheitlich eingeschränkt, bzw. durch zusätzliche Erkrankungen belastet sind als Patienten ohne Transplantation.

Bei den Symptomskalen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung signifikante Unterschiede für Dyspnoe und Schmerzen. Hier konnten in den anderen Studien keine vergleichbar signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Möglich wäre, dass SZT-Patienten aufgrund ihrer stärkeren Gesundheitseinschränkungen auch mehr Schmerzen haben.

WETTERGREEN ET AL. fand, dass die Lebensqualität von stammzelltransplantierten Patienten 1 Jahr nach Tx wieder ebenso gut war, wie vor der Transplantation. Die größten Beeinträchtigungen fand er für die soziale Funktion, Fatigue, Dyspnoe und finanzielle Probleme⁵⁵. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie. Es ist allerdings zu hinterfragen, ob die Lebensqualität vor Transplantation ein wirklich sinnvoller Vergleichsparameter ist, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht „gesund“ sind.

SUTHERLAND ET AL. konnte zeigen, dass vor allem die Zeit nach Transplantation eine entscheidende Rolle spielte. Während die Patienten bis 3 Jahre nach Tx eine deutlich reduzierte LQ zeigten, waren Patienten, die über diesen Zeitpunkt hinaus überlebten, bezüglich ihre LQ

nicht von der Normalbevölkerung zu unterscheiden, wie es auch in der hier vorgelegten Studie der Fall war. In einigen psychosozialen Aspekten schienen die SZT-Patienten sogar überlegen zu sein. 81% der Patienten dieser Studie gaben an, mit Ihrer Lebensqualität zufrieden zu sein und 94% würden jemandem in ähnlicher Situation eine Stammzelltransplantation empfehlen⁹⁹.

Als typische Spätfolgen nach Transplantation zeigten die Patienten der vorliegenden Studie Ausprägungen von GvHD, Augen- und Mundtrockenheit, die ebenfalls häufig bei GvHD auftreten, aber auch Sehstörungen, wobei anzunehmen ist, dass es sich um die bei SZT-Patienten häufigen Katarakte (vgl. 1.1.5.2) handelt. Auch waren SZT-Patienten häufiger von Behinderungen der Gliedmaßen^{xiii}, sowie von Husten betroffen als Patienten ohne SZT. Trotz teilweise signifikant schlechterer Scores und größerer gesundheitlich/körperlicher Beeinträchtigungen zeigte sich für die globale Lebensqualität jedoch kein Unterschied zwischen Transplantierten und Nicht-Transplantierten.

In der überwiegenden Zahl der Fälle ist aufgrund der intensiven Konditionierungstherapie nach Transplantation mit Infertilität zu rechnen (vgl.6.8.3). Dies zeigte sich auch in der hier untersuchten Kohorte: 57% der nicht-transplantierten Patienten mit Kinderwunsch hatten nach Abschluss der Therapie einen erfüllten Kinderwunsch, während das nur bei 10% der transplantierten mit Kinderwunsch der Fall war. Unter den 4 Patienten, die trotz Stammzelltransplantation Kinder zeugten oder gebären, waren 3 Männer und eine Frau. Bei einem Mann wurde die Schwangerschaft seiner Partnerin durch ICSI mit kryokonserviertem Samen herbeigeführt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die SZT meist mit starken gesundheitlichen Belastungen verbunden ist. Dennoch zeigt sich, dass die globale Lebensqualität der transplantierten Patienten nicht wesentlich eingeschränkt ist bzw. derjenigen der allein mit Chemotherapie behandelten Patienten bzw. der Normalbevölkerung entspricht. Für die Bewertung ist zu berücksichtigen, dass die Indikation für eine SZT ohnehin nur bei Vorliegen von Hochrisiko-Merkmalen gestellt wird. In einigen Subgruppen wurde die Überlebenschance durch die SZT deutlich verbessert, sodass im Einzelfall bei Hochrisiko-Patienten die Wahl zwischen einem deutlich ungünstigere Überleben ohne SZT oder einem besseren Überleben mit gewissen körperlichen Einschränkungen besteht.

6.2.1 GvHD

In der vorliegenden Untersuchung wurden Symptome, die für eine GvHD sprechen, im Rahmen der Q-LEU Moduls des EORTC-Fragebogens erhoben. Der GvHD Score setzt sich aus mehreren eher unspezifischen Symptomen wie: Steifheit der Gelenke, Kältegefühl, Hitzeallergien, Kopfschmerzen oder Beeinträchtigung des Gehörs zusammen. Infolgedessen ergaben sich auch für Patienten ohne Stammzelltransplantation Ausprägungen für den GvHD-Score. Es ist daher fraglich, ob mit dem Instrument tatsächlich valide eine GvHD erfasst werden kann (vgl. Tabelle 8, S.35). Diese Frage ist insofern berechtigt, als auch das Alter erstaunlicherweise einen signifikanten Einfluss auf die GvHD hatte. Ältere Patienten hatten in dieser Studie mehr GvHD-Punkte als junge Patienten. Im Rahmen der prospektiven Studien wird das Q-LEU Modul u.a. wegen dieser Unschärfe nicht mehr eingesetzt.

Weiterhin zeigten sich im Q-LEU Modul signifikante Unterschiede zwischen Transplantierten und Nicht-Transplantierten für die Parameter Augen- und Mundtrockenheit, sowie Husten und Sehstörungen. Diese Symptome können auch im Rahmen einer GvHD auftreten, sodass dieses Ergebnis nicht verwunderlich ist.

Die chronische GvHD stellt dennoch einen wichtigen Parameter für die Lebensqualität dar. Dies bestätigte sich in einer Untersuchung von WOREL ET AL.. cGvHD-Patienten zeigten sig-

^{xiii} Als „Behinderungen der Gliedmaßen“ wurden hier z.B. fehlende Gliedmaßen, Lähmungen oder Schwäche verstanden

nifikante Einschränkungen ihrer körperlichen, Rollen- und sozialen Funktionen. Nur 60% der Patienten mit cGvHD waren in der Lage, zu arbeiten⁶¹. Die prognostische Bedeutung der GvHD für die Lebensqualität konnte in der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Fallzahl (N=41) und der Messunschärfe des Moduls nicht untersucht werden.

6.3 Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen lag in dieser Studie bei 2:1. Dies entspricht in etwa der Geschlechterverteilung bei neu erkrankten Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie.

Die Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede (gender medicine) spielt in der klinischen Forschung eine zunehmende Rolle. Es ist heutzutage anerkannt, dass eine ganze Reihe von biologischen und genetischen Unterschieden zwischen Männern und Frauen bestehen, so z. B. bezüglich Reaktion auf Medikamente, Morbiditätsrisiko z. B. bei Herz- Kreislauf-Erkrankungen, Schmerzempfinden, Hormonstatus und Lebenserwartung^{XIV}.

Weitgehend ungeklärt ist noch, inwieweit diese biologischen bzw. physiologischen Unterschiede eine Rolle für das klinische Outcome bzw. die Lebensqualität spielen. Es ist denkbar, dass Männer und Frauen objektiv gesehen in der gleichen Belastungssituation sind, diese jedoch aufgrund ihrer individuellen geschlechterspezifischen Sozialisation unterschiedlich bewerten.

Es ist daher überraschend, dass das Geschlecht als Einflussfaktor in der vorliegenden Untersuchung für die Lebensqualität keine und für weitere Parameter nur eine untergeordnete Rolle spielte. Der einzige signifikante Unterschied ergab sich im Q-LEU Fragebogen bezüglich des Haarausfalls, den Frauen interessanterweise signifikant häufiger angaben als Männer. In der Untersuchung von MESSERER ET AL. mit 419 AML-Patienten hatte das Geschlecht ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität⁸⁷.

Auffällig war jedoch, dass 30% der Frauen und nur 12% der Männer in dieser Kohorte eine vorübergehende oder dauerhafte Hormonsubstitution erhielten. Hier wäre zu überlegen, ob die Aufmerksamkeit für Hormonmangelercheinungen bei Frauen höher ist und deshalb auch häufiger therapiert wird. Für die nachsorgenden Ärzte ist eine Amenorrhoe bei der Frau vermutlich offensichtlicher als ein Libidoverlust beim Mann, der zudem in der Beziehung mit dem Arzt durch die Patienten seltener kommuniziert wird.

THOME untersuchte ein Kollektiv von 150 älteren Krebspatienten. Bezüglich der Lebensqualität fand er eine deutlich stärkere Beeinträchtigung der weiblichen Patienten. Diese äußerten zudem häufiger Gefühle von Angst und Einsamkeit. In seiner Studie korrelierten bei beiden Geschlechtern Schmerzen und Komorbidität mit einer deutlich schlechten Lebensqualität⁹⁶.

Keine Unterschiede zwischen der Lebensqualität von Frauen und Männern mit Krebs fand dagegen GREIMEL ET AL. Trotzdem gaben die Männer seiner Untersuchung signifikant häufiger krebbsbedingte Beschwerden an, waren im alltäglichen Leben eingeschränkter und hatten weniger soziale Kontakte als die Frauen¹⁰⁰.

Anhand dieser heterogenen Ergebnisse wird deutlich, dass es anscheinend durchaus eine geschlechtsspezifische Art der Krankheitsbewältigung gibt - bezogen auf die psychische Reaktion auf die Erkrankung. Auch scheinen Frauen und Männer über unterschiedliche Mechanismen der Krankheitsbewältigung zu verfügen (vgl. Coping 6.4). Dies lässt sich weitgehend mit rollenspezifischen Prägungen erklären^{101 102}.

Obwohl in der vorliegenden Studie kein signifikanter Einfluss des Geschlechts gefunden wurde, müssen geschlechterspezifische Unterschiede bei Lebensqualitätsuntersuchungen weiter evaluiert werden.

^{XIV} Quelle: Schriftenreihe des BMFSFJ, Band 209, „Bericht zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland“

6.4 Gesundheitsstatus

6.4.1 Gesundheit und Gesundheitsverhalten

6.4.1.1 *Gesundheit*

Ein Teilaspekt dieser Studie beschäftigte sich neben der Lebensqualität auch mit der Frage nach dem Gesundheitszustand bzw. der Evaluation möglicher Spätfolgen.

Um eine globale Aussage über das Aktivitätslevel der Patienten zu erhalten, erfolgte eine Selbsteinschätzung der Patienten anhand des ECOG-Scores. Hier schätzten sich 45% der Patienten als vollkommen unbeeinträchtigt, so wie vor der Erkrankung ein (ECOG 0). Weitere 38% hatten nur leichte Einschränkungen und waren zur Selbstversorgung fähig (ECOG 1). Unter den 11% Patienten mit schlechterer Einschätzung (ECOG 2-4) waren signifikant mehr Patienten nach Stammzelltransplantation. MESSERER ET AL. konnten in einer Studie mit AML-Patienten bei derselben Fragestellung fast identische Ergebnisse zeigen. Während der Anteil von ECOG 0 etwas über dem der hier untersuchten Patienten lag (54% vs. 46%), lag der Anteil von ECOG 2 etwas niedriger (35% vs. 38%)⁸⁷.

Eine überwiegend optimistische Grundeinstellung der Patienten zeigte sich in der Tatsache, das 83% der Patienten ihre Chance gesund zu bleiben als gut oder sehr gut einschätzten.

Die Patienten wurden gebeten, verschiedene Fragen zu Ihrem derzeitigen Gesundheitszustand zu beantworten. Dabei wurden einerseits pauschal Diagnosen wie Diabetes, Bluthochdruck, Herzinfarkt oder Angina Pectoris abgefragt, zum anderen aber auch allgemeine Gesundheitsfragen nach Rückenschmerzen oder Sehstörungen gestellt. Die Patientenangaben wurden vergleichbaren Prävalenzen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für die deutsche Normalbevölkerung^{xv} gegenübergestellt. Die Daten für die Normalbevölkerung wurden durch telefonische Befragungen erhoben und stützen sich damit - ebenso wie bei den Patienten der vorliegenden Studie - nur auf die Selbstausskunft der befragten Personen. Der Altersdurchschnitt /-median der befragten Normalbevölkerung lag mit 45 Jahren nur 5 Jahre über dem der Studienpatienten mit 40 Jahren.

Es zeigte sich im Vergleich, dass sich die Häufigkeiten der meisten Erkrankungen zwischen der Normalbevölkerung und den Patienten nicht oder nur marginal voneinander unterschieden. Dies überrascht nicht, da es sich im Allgemeinen um Erkrankungen handelt, die in keinem Zusammenhang mit einer Leukämitherapie stehen. Die Patienten dieser Studie zeigten jedoch deutlich häufiger Rückenschmerzen und Arthrose. Seltener als bei der Normalbevölkerung wurden dagegen Sehstörungen, Hypertonie und Angina Pectoris angegeben (vgl. Tabelle 12, S.46).

Für einige, von den Studienpatienten häufig angegebene Erkrankungen, (Allergien 23%, Gelenkoperationen 17%, Hormonstörungen 13%, Lebererkrankungen 12%) konnten keine vergleichbaren Werte aus der Normalbevölkerung gefunden werden.

Bei der Betrachtung der stammzelltransplantierten Patienten alleine fällt auf, dass diese in nahezu allen Bereichen deutlich stärker gesundheitlich eingeschränkt sind als Chemotherapiepatienten.

Der höhere Anteil an muskuloskelettalen Beschwerden bei den Studienpatienten vs. Normalbevölkerung ist auffällig (35% vs. 19% für Rückenschmerzen, 15% vs. 12% Arthrose/Arthritis). Während der Begriff „Rückenschmerzen“ meist zutreffend verwendet wird, stellt sich die Frage, inwieweit die Patientenausskunft „Arthrose“ tatsächlich im medizinischen Sinne zutrifft. Es wäre möglich, dass die Patienten in ihrem Verständnis hierunter einfach verschiedene Gelenkbeschwerden zusammenfassen. Evtl. schließen diese Angaben auch Kno-

^{xv} Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2002/2003 – Lebenszeitprävalenzen, Schwerbehindertenstatistik

chennekrosen oder Osteoporose als typische Spätfolge bzw. bereits unter Therapie auftretende Erkrankungen ein. Rücken- und Gelenkbeschwerden sind für einzelne Patienten häufig sehr belastend und haben auch eine große sozioökonomische Bedeutung (z. B. Arbeitsunfähigkeit). In jedem Fall muss insbesondere in der Nachsorge der Patienten besonderes Augenmerk auf das Skelettsystem bzw. Knochennekrosen gerichtet werden.

In einer Studie von MESSERER ET AL. mit Patienten nach AML zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse. Es handelte sich bei den Fragen zur Gesundheit um dieselben Fragen, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden. Der Altersmedian im Studienkollektiv von MESSERER ET AL. lag mit 51 Jahren rund 10 Jahre über dem des hier untersuchten Kollektivs. Bei den AML-Patienten zeigten sich ähnliche, bzw. leicht höhere Werte für Rückenschmerzen (42%) und für Rheuma/Arthritis (21%). Im AML-Kollektiv war zudem der Anteil an kardialer Symptomatik deutlich ausgeprägter als bei den ALL-Patienten. Dies mag mit dem höheren Altersmedian zu erklären sein. Auch der Anteil an Allergien mit 19%, Hormonstörungen mit 19% und Lebererkrankungen mit 10%, war vergleichbar⁸⁷.

ALL-Patienten sind bei Erstdiagnose sehr viel jünger, im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren oder auch anderen Leukämien. Die altersbedingte Komorbidität ist also vermutlich insgesamt geringer. HJERMSTAD weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass beim Vergleich von kranken und gesunden Kollektiven eine Korrektur bezüglich Alter und Geschlecht unbedingt notwendig ist, da kranke Menschen im Durchschnitt meist älter sind als gesunde⁴³.

6.4.1.2 Gesundheitszufriedenheit und Gesundheitsverhalten

Zwei Drittel (73%) der Patienten gaben an, dass sich ihr Lebensstil nach der Erkrankung zum Besseren gewendet habe. Zu ähnlichen Ergebnissen kam MESSERER ET AL. in einer Studie mit AML-Patienten, die dieselbe Frage gestellt bekamen. Hier gaben 64% eine Verbesserung des Lebensstils an⁸⁷.

Anders als in vielen pädiatrischen Studien beschrieben, spielt der Anteil an übergewichtigen Patienten nach Therapie in dieser Studie keine Rolle. Im Gegenteil: verglichen mit der Normalbevölkerung waren die Patienten dieser Studie seltener stark adipös und häufiger normalgewichtig. Die bekannte Adipositas bei Kindern nach Leukämie steht ursächlich im Zusammenhang mit hormonellen Störungen nach Schädelbestrahlung (Hypophysenstörungen)^{103,104}. Dies scheint für erwachsene Patienten, die ebenfalls in über 90% der Fälle eine Schädelbestrahlung erhalten - evtl. aufgrund der geringeren Vulnerabilität des Nervensystems und des abgeschlossenen Wachstums - kaum eine Rolle zu spielen.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nach ihrem Alkohol- bzw. Nikotinkonsum befragt. Da hier keine vergleichbaren Angaben vor Therapie vorliegen, ist es schwer, daraus eine Aussage abzuleiten. Verglichen mit der Normalbevölkerung befanden sich in der vorliegenden Studie ebenso viele Raucher (63% vs. 64%). In einer Studie mit SZT-Patienten konnte CHANG ET AL. zeigen, dass der Alkoholkonsum der Patienten im Vergleich zu vor der Transplantation, nach Tx signifikant niedriger war. In seiner Studie befanden sich 57% Raucher⁷⁶.

6.4.2 Fatigue-Syndrom und kognitive Veränderungen

In der vorliegenden Studie wurde Fatigue im Rahmen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens evaluiert. Die Patienten schnitten dabei mit einem mittleren Score von 32 deutlich schlechter ab, als die gesunde Normalbevölkerung mit einem Score von 17. Die Referenzdaten aus der deutschen Normalbevölkerung von SCHWARZ ET AL. zeigen aber auch, dass Fatigue bei gesunden Personen ebenfalls eine Rolle spielt⁴⁵. In anderen Patientenkollektiven (AML, CML, Hodgkin) wurden teilweise wesentlich höhere Fatigue-Werte festgestellt als bei den ALL-Patienten dieser Studie. Dies könnte u.a. am höheren medianen Alter der anderen Kollektive und an unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten liegen.

Zur Identifikation eines manifesten Fatiguesyndroms stehen heutzutage umfassende validierte Einzelinstrumente zur Verfügung^{XVI}, die sowohl die physische, als auch die mentale und emotionale Fatigue erfassen. Um das Fatigue-Syndrom gezielt zu untersuchen, sind diese Instrumente besser geeignet, als der hier eingesetzte EORTC-QLQ C30 Fragebogen alleine, der vornehmlich die physische Fatigue erfasst¹⁰⁵.

Außerhalb der gezielten Fatigue-Fragen, wurden in dieser Studie auch die Freitextangaben der Patienten berücksichtigt. Sehr häufig berichteten Patienten über schnelle körperliche Erschöpfung, Müdigkeit und Merkfähigkeitsstörungen seit der Erkrankung. Auf die Frage nach Veränderungen seit der Leukämie gaben 55% eine leichte oder deutlich schlechtere Energie und 42% eine schlechtere geistige Leistung an (vgl. Abbildung 11, S.52).

Es zeigte sich in dieser Untersuchung für die unabhängigen Variablen (Alter, Geschlecht, Stammzelltransplantation, Überlebenszeit oder Studiengeneration) ein signifikanter Einfluss auf die Fatigue-Ausprägung bei älteren Patienten und Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. SCHWARZ fand für die Normalbevölkerung eine klare und nahezu lineare Altersabhängigkeit mit stärkerer Fatigue-Ausprägung für ältere Personen. Frauen zeigten in seiner Untersuchung ebenfalls in allen Symptomskalen höhere Werte entsprechend einer stärkeren negativen Symptomatik als Männer¹⁰⁶.

Der Begriff Fatigue stammt aus dem französischen und englischen Sprachgebrauch. Fatigue stellt einen krankhaften Erschöpfungszustand dar, der sich durch normale Erholungsmechanismen oder Schlaf nicht beheben lässt. Etwa 80 Prozent aller Krebspatienten leiden Schätzungen zufolge unter einem akuten Fatigue-Syndrom und bis zu 40% leiden auch Jahre nach der Therapie daran (chronisches Fatigue-Syndrom). Diese Patienten fühlen sich häufig noch genauso erschöpft wie in der akuten Therapiephase der Krebsbehandlung.

Die Ursachen des krebsbedingten Fatiguesyndroms sind vielfältig und bisher noch nicht geklärt. Typische Symptome sind ausgeprägte Müdigkeit, schwindende Energiereserven oder erhöhtes Ruhebedürfnis, das inadäquat zu vorausgegangenen Aktivitäten ist, aber auch Antriebschwäche, Motivationslosigkeit und Konzentrationsschwäche - man spricht daher auch von körperlicher, emotionaler und mental-kognitiver Fatigue^{XVII}. Es ist bisher auch unklar, ob die Fatigue mit bestimmten Therapieelementen in Zusammenhang steht.

Trotz der hohen Prävalenz des krebsbedingten Fatigue-Syndroms sind nur wenige Studien gezielt dazu zu finden. Zudem existieren nur spärliche Daten zur Epidemiologie und die klinische Ausprägung ist oft nur anekdotisch beschrieben¹⁰⁷. Dies steht im Kontrast zu der Tatsache, dass Fatigue jedoch in einigen wenigen Studien als entscheidender, negativer Einflussfaktor auf die Lebensqualität krebskranker Menschen identifiziert wurde^{108 109}.

Für die betroffenen Patienten stellt die Fatigue eine erhebliche Belastung dar. Es ist zunächst ein wichtiger Schritt, dass die Symptomatik als mögliche Folge der Krebstherapie identifiziert und somit „erklärt“ wird. Ein nächster wichtiger Schritt wären therapeutische Angebote. Es hat sich gezeigt, dass angepasstes körperliches Training die Dauer und Schwere einer Fatigue reduzieren kann. Dabei wird Muskelmasse aufgebaut und die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit verbessert. Körperliches Training wirkt außerdem Depressionen entgegen.

Mindestens ebenso wichtig ist die weitere Abklärung der häufig geschilderten kognitiven Veränderungen. Die von den Patienten im Freitext geschilderten Merkfähigkeits-, und Konzentrationsstörungen werden von den verwendeten Standard-Fragebögen nicht gezielt erfasst. Die Entwicklung und Prüfung entsprechender Erfassungsbögen ist ein wichtiges Ziel für künftige, auch Therapie begleitende, Untersuchungen. Das diagnostische Armentarium von Kurztests ist beschränkt. Neben dem Mini-Mental-Test, der eigentlich nur für geriatri-

^{XVI} Z.B. MFI: *Multidimensional Fatigue Inventory*

^{XVII} Deutsche Fatigue Gesellschaft, <http://www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de/>

sches Assessment anwendbar ist, steht nur der Demtect-Test zur Verfügung, der darauf abzielt, beginnende kognitive Störungen im Sinne der Früherkennung einer Demenz zu erfassen. Darüber hinaus stehen nur relativ aufwendige Computer-basierte Tests und Befragungen durch Psychologen zur Verfügung. Dennoch sollte versucht werden, die kognitiven Störungen in künftigen Studien genauer zu erfassen, insbesondere, da ein Zusammenhang mit spezifischen Therapieelementen z. B. Schädelbestrahlung durchaus denkbar ist.

6.5 Coping^{XVIII} und Zufriedenheitsparadox

Coping hat zwei Dimensionen 1) Umgang mit der schweren Erkrankung, die überstanden ist und 2) Umgang mit möglicherweise bestehenden Spätfolgen. Dies ist eigentlich getrennt vom Umgang mit anderen körperlichen Beeinträchtigungen, die nicht mit der Krebserkrankung in Zusammenhang stehen, zu betrachten. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung lässt sich folgern, dass den körperlichen Beeinträchtigungen eine ganz unterschiedliche Gewichtung in Bezug auf die Lebensqualität beigemessen wird, wie z. B. auch die folgenden Patientenäußerungen zeigen:

„Trotz meiner Bewegungseinschränkung beider Schultern und Tragen einer Haarprothetik ist meine Lebensqualität besser“.

„Mein Sexualleben hat sich sehr verschlechtert, meine körperliche Bewegung ist auch nicht gut, aber ich habe mich darauf eingestellt, ist nicht so schlimm, ansonsten geht es mir gut“

Sehr deutlich war dieses Phänomen bei Patienten nach Stammzelltransplantation. Diese hatten insgesamt zwar einen signifikant schlechteren Gesundheitszustand, gaben aber eine ebenso gute Lebensqualität an wie nicht-transplantierte Patienten.

Gesundheit ist eine Voraussetzung für berufliche Tätigkeit, für Aktivitäten wie Urlaub, Sport sowie ganz allgemein für die Möglichkeit, sein Leben nach eigenen Vorstellungen und Wünschen zu gestalten. Daher wäre eigentlich anzunehmen, dass sich mit dem Gesundheitszustand auch das allgemeine Wohlbefinden und die Lebenszufriedenheit verändern (LANG ET AL. in¹¹⁰). Es wird jedoch im Gegenteil häufig beobachtet, dass subjektive Lebensqualitäts-einschätzung und objektive Krankheitsparameter nur bedingt miteinander korrelieren.

MUTHNY stellt fest, dass sich die ärztliche Fremdeinschätzung und die Patientenselbsteinschätzung ebenso begrenzt decken, wie medizinischer Befund und subjektive Patientenreaktion. In der klinischen Beobachtung können z. B. Tumorpatienten mit günstiger Prognose und unter Umständen wenig invasiver Therapie, massiv psychisch auf ihre Erkrankung reagieren, während Patienten mit fortgeschrittenen metastasierenden Karzinom-erkrankungen im vollen Bewusstsein ihrer infausten Prognose psychisch ausgeglichen sind¹¹¹.

HOFSTÄTTER konnte ebenfalls zeigen, dass die gesundheitlichen Beeinträchtigungen sich erstaunlich gut mit einer allgemeinen Lebenszufriedenheit vertragen³⁹.

HERSCHBACH geht sogar so weit, von einem „Zufriedenheitsparadox“ zu sprechen, da häufig die subjektive Einschätzung der Lebens- oder Gesundheitssituation durch die Betroffenen selbst deutlich besser ist, als es „von außen“ nachvollziehbar wäre¹¹².

Diese paradoxen Ergebnisse weisen darauf hin, dass Persönlichkeitsfaktoren und Anpassungsprozesse (Coping) eine wesentliche Rolle im subjektiven Krankheitsempfinden spielen. Die Lebensqualität hängt also sowohl von der somatischen Realität (Therapie, Be-

^{XVIII} „Coping“ leitet sich von dem englischen Wort to cope = "bewältigen", "überwinden" ab und wird im Deutschen meist als Bewältigung bzw. Auseinandersetzung mit belastenden Ereignissen oder Erlebnissen bezeichnet. In der Medizin bezeichnet Coping das Verhalten eines Menschen, chronische Krankheiten und Behinderungen zu verarbeiten und wird deshalb häufig synonym mit dem Begriff der „Krankheitsbewältigung“ verwendet

schwerden) ab, als auch von Coping-Strategien, die zu einer Veränderung von Erwartungen und Wertmaßstäben führen können.

Die bekannteste Coping-Theorie stammt von dem amerikanischen Psychologen RICHARD LAZARUS. In seinem transaktionalen Stressmodell bezeichnet er Stresssituationen (wie sie z. B. durch schwere Erkrankungen ausgelöst werden können) als komplexe Wechselwirkungsprozesse zwischen den Anforderungen der Situation und der betroffenen Person. Er geht davon aus, dass nicht die Situation selbst für die Stressreaktion relevant ist, sondern die individuelle kognitive Verarbeitung des Betroffenen. Die Stressverarbeitung verläuft dabei höchst unterschiedlich und individuell¹¹³.

Es verändern sich also Werte und Vorstellungen von Lebensqualität im Krankheitsverlauf und es kommt zu einer Veränderung interner Standards (response-shift). Dabei scheinen Patienten ihre inneren Wertmaßstäbe kontinuierlich an die schlechter werdenden Bedingungen bzw. den schlechter werdenden Gesundheitszustand anzupassen, während sie sich dabei durchaus eine hohe innere Zufriedenheit erhalten können¹¹².

Dass die Lebensqualität ganz entscheidend von der Einstellung abhängt, zeigt auch eine Studie von GUSTAVSSON ET AL. Optimistisch eingestellte Patienten hatten hier eine signifikant bessere Lebensqualität als Patienten, die eher hoffnungslos eingestellt waren¹¹⁴.

LANG ET AL. stellte dagegen in einem Gesundheitssurvey 1978 fest, dass Erkrankungen eine schwerwiegende Minderung der individuellen Wohlfahrt darstellen. Die allgemeine Lebenszufriedenheit nahm in seiner Untersuchung mit steigender gesundheitlicher Beeinträchtigung ab, ebenso wie die Gesundheitszufriedenheit der befragten Personen. (LANG ET AL. in¹¹⁰).

6.6 Bildung, sozioökonomischer Status und Berufstätigkeit

6.6.1 Bildung

42% der Patienten dieser Studie verfügten über (Fach-)Abitur oder einen Hochschulabschluss, 35% hatten die Mittlere Reife und 23% hatten einen Hauptschulabschluss. Verglichen mit dem Bundesdurchschnitt verfügten die Patienten dieser Studie somit über ein deutlich höheres Bildungsniveau. Laut Statistischem Bundesamt 2008 schlossen in Deutschland 23% die Schule mit Abitur, 27% mit Mittlerer Reife und 41% mit Hauptschulabschluss ab. 2,5% hatten keinerlei Schulabschluss^{xix}.

Eventuell handelt es sich bei dieser Beobachtung um eine positive Selektion zugunsten von Patienten mit höherer Bildung, die sich eher an Studien mit wissenschaftlicher Fragestellung beteiligen und auch bereit sind, einen komplexen Fragebogen auszufüllen. Da keine Daten über das Bildungsniveau bei neu erkrankten Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie vorliegen, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob der Grad der Bildung bei Patienten dieser Studie als repräsentativ anzusehen ist. Bei der kindlichen ALL gibt es Daten, dass diese häufiger in einem günstigeren sozioökonomischen Umfeld auftritt. Für Erwachsene liegen keine Daten vor.

Insgesamt stellte der Parameter „Bildung“ in der vorliegenden Untersuchung - bis auf das Symptom „Schlaflosigkeit“, das bei schlechter gebildeten häufiger vorkam - keine signifikante Einflussgröße auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität dar. In einer repräsentativen Studie von SIEGRIST ET AL. mit einem gesunden Kollektiv der deutschen Bevölkerung (n=2047) fand sich ebenfalls ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Bildungsniveau und gesundheitsbezogener Lebensqualität: Je höher das Bildungsniveau war, desto höher war auch die Lebensqualität (SIEGRIST ET AL. in⁷⁸). Sigrist merkt an, dass Gründe für eine reduzierte Lebensqualität weniger in einer unzureichenden medizinischen Versorgung liegen, sondern vielmehr in den unterschiedlichen materiellen und sozio-emotionalen Lebens-

^{xix} Die fehlenden 4,5% bezogen sich auf Personen, die noch in schulischer Ausbildung waren

kontexten zu suchen sind. Diese Überlegungen werden durch Ergebnisse gestützt, die von LANG ET AL. im Rahmen eines Gesundheitssurveys 1978 erhoben wurden. Hier wurde vermutet, dass bei Personen mit ungleichen Arbeits- und Lebensbedingungen unterschiedliche Fähigkeiten und Möglichkeiten genutzt werden, um sich mit Krankheiten auseinanderzusetzen (Vgl. Coping 6.4) (LANG ET AL. in¹¹⁰).

In einer Studie von CELLA ET AL. hatten Patienten mit einem niedrigen Bildungsstand sogar eine deutlich niedrigere Überlebenszeit, als Patienten mit höherem Bildungsstand bzw. höherem Einkommen¹¹⁵.

Es konnte in der vorliegenden Untersuchung lediglich ein Einfluss des Bildungsniveaus auf die Erkrankungen Diabetes und Hypertonie festgestellt werden, die bei Patienten mit niedrigem Bildungsniveau signifikant häufiger auftraten. Hier muss überlegt werden, ob weniger gebildete Menschen weniger Zugang zu Hilfsmöglichkeiten haben bzw. diese eher seltener wahrnehmen. Gerade bei diesen Erkrankungen spielt auch ein gesunder Lebensstil wie Ernährung, Nicht-Rauchen, körperliche Bewegung etc. eine Rolle. Evtl. besteht bei dieser Gruppe auch eine ungenügende gesundheitliche Aufklärung.

Auch wenn sich in dieser Studie kaum signifikante Einflüsse des Bildungsniveaus gezeigt hatten, so ist es doch wichtig, zunächst zu überlegen, warum das Bildungsniveau - zumindest in anderen Studien - eine große Bedeutung hatte und inwieweit man Patienten mit niedrigerem Bildungsstand besser unterstützen kann. In dieser Studie waren Patienten mit geringerem Bildungsniveau nicht häufiger arbeitslos oder berentet als Patienten mit höherem Bildungsniveau.

Evtl. sind aber die gesundheitlichen Folgen in Berufen mit betont körperlicher Arbeit deutlich ausgeprägter als in anderen Berufen. Außerdem liegt die Vermutung nahe, dass die Wiedereingliederung in Berufe mit überwiegend körperlicher Tätigkeit nach einer schweren Erkrankung deutlich schwieriger ist und in einigen Fällen auch scheitert.

6.6.2 Berufstätigkeit und Schwerbehinderung

In dieser Studie lag der Anteil der insgesamt berufstätigen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung höher als bei Erkrankungsbeginn (65% vs. 58%). Der Anteil von in Vollzeit angestellten Personen blieb mit 45% gleich. Da sich jedoch der Anteil von Patienten in Ausbildung verringerte, ist anzunehmen, dass diese nach der Erkrankung die Ausbildung abschließen und eine Berufstätigkeit aufnehmen konnten. Deutlich mehr Patienten arbeiteten nach ihrer Erkrankung in Teilzeit als vorher (14% vs. 6%). Der Anteil an selbstständig arbeitenden Personen war vor und nach Therapie mit 5-7% weitgehend konstant.

Insgesamt lag die Quote von erwerbstätigen Patienten dieser Studie bei 65%. Ausgehend von einer Erwerbsquote in Deutschland von 75%^{xx} liegen die Patienten des Kollektivs mit rund mit 10% darunter. Hier muss berücksichtigt werden, dass das Geschlechterverhältnis in dieser Studie bei 2:1 zugunsten der Männer lag. Da Frauen in Deutschland rund 20% weniger erwerbstätig sind^{xxi} als Männer, könnte der absolute Anteil von Erwerbslosen in dieser Studie also noch höher sein.

Der Anteil an Arbeitslosen liegt bei allen Studienpatienten zum heutigen Zeitpunkt bei 7%. Ausgehend von einer Arbeitslosenquote in Deutschland von 8,7 %^{xxi}, liegt dieser Anteil damit leicht unter dem Bundesdurchschnitt.

Üblicherweise erhalten ALL-Patienten bis zum Ende der Therapie einen Schwerbehindertensstatus (GdB) von 100% und für die Dauer von drei Jahren 60%. Danach wird der GdB individuell neu festgestellt. In dieser Studie hatte fast die Hälfte aller Patienten 10 Jahre nach Erkrankung immer noch einen GdB > 50. Es zeigte sich, dass Patienten mit dauerhaftem GdB >50 signifikant seltener berufstätig waren, dafür häufiger berentet oder arbeitslos.

^{xx} Quelle: Eurostat Datenbank (Datenstand: Mai 2007); Jahresdurchschnitt.

^{xxi} Quelle: Statistisches Bundesamt, Juli 2007

(Schwer-) Behinderungen sind besonders häufig mit höherem Alter assoziiert. 1995 waren in Deutschland 75% der Schwerbehinderten über 54 und 51% über 64 Jahre alt^{xxii}. Der überwiegende Anteil von Schwerbehinderten in dieser Studie befand sich dagegen im Alter zwischen 25 und 45 Jahren. Unter den Schwerbehinderten gab es keinen erhöhten Anteil an stammzelltransplantierten Patienten.

Erwerbsunfähigkeit und Invalidität zählen zu den wichtigsten ökonomischen und sozialen Folgen von Krankheit und Behinderung. Voraussetzung für den Bezug einer Frührente der Gesetzlichen Rentenversicherungen ist die Berufs- bzw. Erwerbsunfähigkeit. Krebserkrankungen gehören dabei zu den vier häufigsten Krankheitsgruppen, die rund $\frac{3}{4}$ aller Frühberentungen in Deutschland verursachen. Dabei spielen Krebsleiden für die Frühberentung von Frauen durchgängig eine etwas größere Rolle als für die Frühberentung von Männern (16% vs. 13%)^{xxiii}. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass Frauen mit 20% etwas häufiger Berufs- oder Erwerbsunfähig waren, als Männer mit 16%.

Insgesamt zeigte sich damit in dieser Studie, trotz häufiger dauerhafter Schwerbehinderung (49%), ein hohes Maß an beruflicher Rehabilitation. Ein hoher Grad der Behinderung (>50%) ging jedoch erwartungsgemäß deutlich häufiger mit Arbeitslosigkeit oder Berentungen einher. Im Vergleich mit der gesunden Normalbevölkerung waren die Schwerbehinderten dieser Studie deutlich jünger.

6.7 Soziale Beziehungen, Freunde und Familie und Partnerschaft

In der vorliegenden Studie lebten zwei Drittel der Patienten in festen Partnerschaften. Von diesen erlebten 61%, dass ihre Beziehung durch die Erkrankung fester wurde. 70% gaben an, dass sich ihr Verhältnis zu Mitmenschen wie Freunden und Familie seit der Erkrankung verbessert hatte. Allerdings hatte die Tatsache, ob ein Patient in einer Partnerschaft lebte oder nicht, keinen signifikanten Einfluss auf die selbst eingeschätzte Lebensqualität.

In den Freitextkommentaren der Patienten (vgl. Tabelle 19, S.53) zeigt sich deutlich, dass die Erkrankung einen starken Einfluss auf die familiären und sozialen Beziehungen hatte.

Welch hohen Stellenwert gute soziale Beziehungen bei der Bewertung der eigenen Lebenszufriedenheit haben, geht aus dem Gesundheitssurvey 1978 hervor. LANG ET AL. fand darin, dass gute zwischenmenschliche Beziehungen, vor allem zu einem Ehepartner und zu einem Kreis guter Freunde, einen positiven Einfluss auf Zufriedenheit, Glück und Gefühle von Einsamkeit haben. Emotionale Zuwendung und Unterstützung, wie man sie in sozialen Beziehungen verschiedener Art erfährt, waren - gerade im Krankheitsfall - besonders wichtig. Im Gesundheitssurvey zeigte sich zudem, dass die Zufriedenheit von Personen die in festen Partnerschaften lebten deutlich größer als die der Alleinlebenden war. (LANG ET AL. in¹¹⁰)

GUSTAVSSON ET AL. fand bei einem Kollektiv onkologischer Patienten, dass die Tatsache, ob ein Partner vorhanden war, einen entscheidenden Einfluss auf Gefühle wie entweder Hoffnungslosigkeit oder Optimismus hatte¹¹⁴.

6.8 Sexualität und Fertilität

6.8.1 Sexualität und Körperbild

In dieser Studie gaben 19% der Patienten mäßig bis starke Beeinträchtigungen ihrer Sexualität an. Bei 34% hatte sich - im Vergleich zu vor der Erkrankung - die sexuelle Aktivität und bei 25% das Interesse am Geschlechtsverkehr (GV) verringert. Die Fähigkeit zum GV war bei 26% vermindert. Weniger Freude am GV gaben 17% an, 6% berichteten allerdings auch über größere Freude als vor der Erkrankung. Ein erhöhtes Interesse bzw. eine erhöhte se-

^{xxii} Quelle: Gesundheitsbericht für Deutschland 1998

^{xxiii} Quelle: VDR Statistik Rentenzugang; Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR)

xuelle Aktivität nach der Erkrankung wurde ausschließlich von jüngeren männlichen Patienten angegeben.

Den größten negativen Einfluss auf die Sexualität übte in dieser Studie das Alter aus. Ältere Menschen beurteilten alle sexuellen Dimensionen schlechter als jüngere Patienten. Das Geschlecht spielte dagegen nur bei der Fähigkeit zum GV eine Rolle. Frauen fühlten sich in diesem Punkt deutlich seltener eingeschränkt als Männer. Auch in der Normalbevölkerung haben Männer mit zunehmendem Alter häufiger Erektionsstörungen. Verschiedene Gesundheitsindikatoren weisen bei Männern auch eine stärkere Korrelation mit sexuellem Interesse und sexueller Aktivität auf als bei Frauen¹¹⁶.

Einige Krebsarten beeinflussen die sexuelle Aktivität direkt. Das trifft vor allem für Uterus- oder Ovarial-Ca bei der Frau bzw. Hoden- und Prostata-Ca beim Mann zu. Aber auch die meisten anderen Krebserkrankungen beeinflussen indirekt die Partnerschaft. Schmerzen, Übelkeit, Fatigue oder Angst stellen die sexuellen Bedürfnisse oft in den Hintergrund. Auch kann sich durch die Therapie die äußere Erscheinung - vom Haarausfall bis hin zu Amputation - verändern. Hormonelle Störungen sind ebenfalls ein häufiger Grund für eine verminderte Libido. Einige dieser Probleme sind im direkten Zusammenhang mit der Therapie stärker zu beobachten und weniger ausgeprägt im Langzeitverlauf.

In einer Studie von SCHIMMER ET AL. mit 16 männlichen Hodgkin-Patienten nach SZT hatten 12% der Patienten erektile Dysfunktionen. Wie in der vorliegenden Studie berichteten 25% über einen mäßigen Verlust ihres Interesses an sexuellen Aktivitäten¹¹⁷. Rund ein Drittel der AML-Patienten einer Studie von ZITOUN ET AL. zeigten nach Therapie eine eingeschränkte sexuelle Funktion. Patienten nach allogener SZT waren dabei am stärksten betroffen⁶².

Es ist festzustellen, dass Patienten nach ALL langfristig nur wenig sichtbare körperliche Stigmata durch ihre Erkrankung erleiden (z. B. Alopezie) - im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren. Auch leiden ALL-Patienten seltener unter krebisbedingten chronischen Schmerzen (abgesehen von Schmerzen durch Osteonekrosen, deren therapeutische Konsequenz häufig in einem Gelenkersatz besteht).

MUMMA ET AL. fand bei 70 Patienten mit akuten Leukämien ein Jahr nach Therapie (mit und ohne SZT) eine deutliche Verminderung des sexuellen Drangs und der sexuellen Befriedigung. Er fand - bis auf die stärkere Beeinträchtigung der gonadalen Funktion - keine Unterschiede zwischen SZT- und Chemotherapie-Patienten. MUMMA vermutet sexuelle Probleme in Verbindung mit einem schlechten eigenen Körperbild. Insbesondere die weiblichen Patienten seiner Studie hatten ein schlechtes Körperbild, das sich mit dem zeitlichen Abstand zur Therapie sogar noch weiter verschlechterte. Psychosexuelle Probleme korrelierten dabei auch mit einem verminderten Kraft- und Energielevel bzw. erhöhtem psychischem Stress¹¹⁸. Auch in einer Studie von GREENBERG ET AL. litten weibliche Leukämiepatienten stärker unter Veränderungen ihrer äußeren Erscheinung als männliche¹¹⁹.

Wie bereits erwähnt, ändert sich die äußere Erscheinung der Patienten durch die Leukämie nur wenig. Es ist deshalb umso erstaunlicher, dass manche Patienten anscheinend trotzdem ein schlechtes Körperbild haben. Bei Frauen könnte - im Hinblick auf ihre sexuelle Identität und Attraktivität - die häufig auftretende Scheidentrockenheit oder Hormonstörungen, bei Männern evtl. erektile Dysfunktionen oder auch der Verlust der Fruchtbarkeit eine Rolle spielen. Auch wenn es sich hierbei nicht um „sichtbare“ körperliche Einschränkungen handelt, so sind sie doch oft mit einem verminderten Selbstwertgefühl der Betroffenen verbunden. Hier bieten vor allem die Selbsthilfeorganisationen unterstützende Gruppen oder Beratungen an. Wichtig ist allerdings auch die gezielte Nachsorge und ggf. therapeutisches Eingreifen von Seiten der behandelnden Ärzte.

6.8.2 Fertilität

Es ist bekannt, dass sich Zytostatika hinsichtlich ihrer gonadalen Toxizität unterscheiden, wobei das Ausmaß der Toxizität von (kumulativer) Dosis und Dosisintervall, Therapiedauer bzw. Alter und Geschlecht des Patienten abhängt.

Besonders Ganzkörperbestrahlungen, wie sie vor Stammzelltransplantationen üblich sind, üben eine schädigende Wirkung auf die endokrine und gonadale Funktion aus^{120 121 122 10 26 123}.

6.8.2.1 *Aufklärung und prätherapeutische Maßnahmen*

Nur 64% der Patienten dieser Studie gaben an, dass sie vor Therapiebeginn auf eine mögliche Infertilität hingewiesen worden waren. Aufgrund der medianen Zeit von 10 Jahren zwischen Diagnose und Befragung konnten 21% der Patienten sich nicht mehr an einen entsprechenden Hinweis erinnern. Inwieweit tatsächlich keine Aufklärung erfolgte - was sicherlich als kritisch zu bewerten wäre - bleibt ungeklärt.

Fertilitätserhaltende Maßnahmen im Sinne einer Kryokonservierung von Spermien vor Therapie wurden 37% der Männer angeboten. Frauen erhielten dagegen keine entsprechenden Angebote, was sicherlich darauf zurückzuführen ist, dass es bei Frauen im Kontext der Leukämiebehandlung keine wirklich praktikablen Optionen gibt. Da bei den akuten Leukämien meist sofort mit der Therapie begonnen werden muss, die meisten fertilitätserhaltenden Maßnahmen jedoch einen zeitlichen Vorlauf benötigen, ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Zudem sind Patienten mit ALL häufig bei Diagnose bereits in einem reduzierten Allgemeinzustand. Selbst die Kryokonservierung von Spermien - die am ehesten kurzfristig realisiert werden könnte - ist den Patienten aus diesem Grund teilweise nicht zumutbar. Die Kryokonservierung von Spermien mit anschließender in-vitro Fertilisation stellt heute ein etabliertes Routineverfahren dar, während entsprechende Techniken für weibliche Krebspatienten bisher nur experimentell angewendet werden^{124 125}.

Verbesserungswürdig ist allerdings die Aufklärung - selbst wenn keine fertilitätserhaltenden Maßnahmen möglich sind. Es gilt dem Patienten dann nachvollziehbar darzulegen, dass die Behandlung der lebensbedrohlichen Grunderkrankung im Vordergrund steht.

Umfragen unter niedergelassenen Onkologen und onkologischen Abteilungen in Amerika zeigten eine hohe Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Fertilitätserhaltung bei männlichen Patienten, jedoch einen eher geringen Informationsgrad über Methoden der Fertilitätserhaltung bei Frauen. So wurde bei adoleszenten Krebspatienten zwar in 93% die Kryokonservierung von Spermien, aber nur in 10% die Kryokonservierung von Oozyten bzw. Ovarialgewebe angesprochen^{126 127}.

6.8.3 Erhalt der Fertilität

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten auch nach ihrer Fruchtbarkeit befragt. Die Frage war jedoch so allgemein gestellt, dass fraglich ist, ob die Aussagen der Patienten tatsächlich mit dem tatsächlichen biologischen Fertilitätsstatus korrelieren. Darüber hinaus wurde nicht explizit nach Untersuchungsergebnissen gefragt (Spermiogramm, Hormonstatus etc.). Immerhin gaben rund 56% der SZT-Patienten und nur 10% der Patienten ohne SZT an, dass die Therapie bei Ihnen zur Unfruchtbarkeit geführt habe.

Insgesamt mussten rund 20% der Patienten nach Therapie nach eigenen Angaben vorübergehend (14%) oder dauerhaft (6%) mit Hormonen substituiert werden. Auch hier war der Anteil der Patienten nach SZT - insbesondere bei der dauerhaften Gabe - höher als der Anteil der Nicht-Transplantierten. In dieser Studie gaben rund 33% der weiblichen Patienten vor der Menopause Menstruationsstörungen an. Davon 21% Amenorrhoeen und 12% sonstige Menstruationsstörungen.

KREUSER ET AL. beobachtete bei 10 männlichen ALL-Patienten nach Therapie eine unmittelbare Azoospermie und erhöhte FSH-Spiegel nach Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie. Alle 10 Patienten wiesen im zweiten Jahr der Erhaltungstherapie wieder ein normales Spermiogramm auf⁹.

Für Patienten, die ganzkörperbestrahlt wurden - z. B. im Rahmen einer Stammzelltransplantation - sind die Ergebnisse dagegen wesentlich ungünstiger. In einer Studie von SANDERS ET AL. zeigte sich bei Frauen mit zunehmender Strahlendosis eine deutliche

Reduktion der ovariellen Reserve bzw. der Anzahl nachfolgender Schwangerschaften. Bei einer Bestrahlungsdosis von 10 Gy, kam es von 59 Patienten noch bei 16 zu einer ovariellen Restitution und es traten 2 Schwangerschaften ein. Patientinnen, die einer Bestrahlungsdosis von 12 bzw. 14 Gy ausgesetzt waren, zeigten dagegen so gut wie keine ovarielle Restitution bzw. Schwangerschaften mehr¹⁰.

Die meisten männlichen Patienten benötigen langfristig keine Testosteronsubstitution, um ihre Libido bzw. ihre sexuelle Aktivität und Erektionsfähigkeit zu erhalten, außer es liegt ein schwerer nicht kompensierter Hypogonadismus vor²⁶. Eine Insuffizienz der Testosteronproduktion wurde häufig nach direkter Hodenbestrahlung beobachtet¹²⁰. Bisher ist nicht untersucht worden, welchen Effekt die Dosen im Rahmen der Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) haben.

Die Ergebnisse aus pädiatrischen Studien sind insgesamt ungünstiger, sowohl im Hinblick auf persistierende Azoospermie, als auch bezüglich hormoneller Störungen^{128 129}.

6.8.4 Kinderwunsch nach Therapie

Nach Therapie hatten 29% der Patienten dieser Studie einen Kinderwunsch, der sich bei mehr als der Hälfte dieser Patienten auch erfüllte. Die Schwangerschaften traten dabei zumeist spontan ein, der Anteil an medizinischen Interventionen spielte eine untergeordnete Rolle. Erwartungsgemäß hatten Patienten nach Stammzelltransplantation, die in der Mehrzahl der Fälle mit einer Ganzkörperbestrahlung verbunden ist, signifikant häufiger einen unerfüllten Kinderwunsch (90%) im Vergleich zu Nicht-Transplantierten (43%).

Interessanterweise hatten rund 71% der befragten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung keinen Kinderwunsch. Davon waren 8% - zumeist sehr junge Patienten - die *noch keinen Wunsch* nach einem Kind hatten, während die übrigen 65% *generell - auch prospektiv - keinen Kinderwunsch* angaben. Der Anteil an Kinderwunschpatienten die vor Therapie noch keine Kinder hatten war erwartungsgemäß größer als bei Patienten die bereits vor Therapie Kinder hatten (41% vs. 10%). Vergleichswerte aus der Normalbevölkerung liegen nicht vor; es ist auch unklar inwieweit der Kinderwunsch bei älteren Patienten nicht mehr realistisch gewesen wäre.

Dennoch wäre zu überlegen, ob sich bei Patienten nach Erkrankung vielleicht die Lebensplanung ändert. Eventuell verschiebt sich die Lebensplanung eher zugunsten von eigenen Zielen und Wünschen, während der Wunsch nach der Fortpflanzung in den Hintergrund tritt. Wie viele Patienten berichten, änderten sich für sie die Wertmaßstäbe und die Prioritäten im Leben (vgl. Tabelle 19, S.53) ebenfalls möglich wäre, dass bei den Patienten große Unsicherheit oder Ängste vor Missbildungen und Schädigungen der Kinder vorliegen. In einer Studie von WENZEL ET AL. äußerten immerhin 11% der weiblichen Patienten nach Krebs Sorgen über den Gesundheitszustand ihrer Nachkommen¹³⁰. Dass diese Ängste unbegründet sind, wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien gezeigt^{131 132 133}. Hier wäre es also wichtig, den Patienten die Angst zu nehmen und sie besser aufzuklären. Referenzdaten zum allgemeinen Kinderwunsch in der gesunden Normalbevölkerung existieren zwar, eignen sich aber aufgrund der stark abweichenden Definitionen nicht zum Vergleich mit dem hier untersuchten Kollektiv.

Dass zudem eine Re-Fertilisation nur selten in Anspruch genommen wird, zeigte eine Studie von HALLAK ET AL. Männliche Patienten nach M.Hodgkin, Hodenkrebs und anderen Tumoren machten nur wenig Gebrauch von ihrem kryokonservierten Spermien. Von den 56 Patienten waren 21 verstorben und 23 von 31 hatten ihre Fertilität wiedererlangt, aber wollten trotzdem keine Kinder. Weitere 4 wollten generell keine Kinder¹³⁴.

6.8.5 Schwangerschaft nach Leukämie

In der vorliegenden Studie wurde nach Therapie von 18 Patient/innen insgesamt 28 gesunde Kinder zur Welt gebracht bzw. gezeugt. Angesichts des nur geringen Kinderwunsches in diesem Kollektiv (vgl. 6.8.4) ist diese Zahl sehr beachtlich. Der Anteil von Schwangerschaften nach Stammzelltransplantation liegt jedoch deutlich darunter (vgl. 6.8.3).

Erfolgreiche Schwangerschaften nach Chemotherapie sind insgesamt nicht selten. In einer Studie von MICALLEG ET AL. waren 61 Patienten (31 Frauen, 30 Männer) bei Diagnosestellung unter 40 Jahren. Es kam bei 24 Frauen (15 ALL/AML Patientinnen und 9 Partnerinnen von männlichen ALL/AML Patienten) posttherapeutisch zu insgesamt 42 Schwangerschaften bzw. 36 Lebendgeburten. Von den 31 Frauen, hatten 26 einen normalen Menstruationszyklus, die 5 Frauen ohne normalen Menstruationszyklus waren ganzkörperbestrahlt worden¹²¹.

ABRAHAMSEN ET AL. beobachtete bei 90 von 187 (62%) nachuntersuchten M.Hodgkin-Patientinnen, die vorher normal menstruierten, auch posttherapeutisch eine normale Menstruation. Von den 69 Patientinnen, die keine normale Menstruation zeigten, waren 64 (93%) einer Behandlung mit Alkylanzien/Procarbazin bzw. einer Radiatio ausgesetzt gewesen. Nur bei 18 Patientinnen unter 40 Jahren (9%) mit Kinderwunsch trat posttherapeutisch keine Schwangerschaft ein. Hier hatte die Mehrzahl der Frauen eine Therapie mit Alkylanzien/Procarbazin bzw. eine Radiatio erhalten¹²².

6.9 Zeit nach Therapie

In dieser retrospektiven Studie lag die Erkrankung im Median 10 Jahre zurück (2 bis 22 Jahre). Da das Ziel der vorliegenden Studie die Analyse von *Langzeitüberlebenden* war, liegen keine Vergleichsdaten zur Lebensqualität vor bzw. während oder kurz nach Therapie vor. Es ist allerdings bekannt, dass die Lebensqualität im Rahmen des Krankheitsverlaufs Veränderungen unterworfen ist. Es handelt sich also um einen dynamischen Prozess, der durch die Messung von nur einem Zeitpunkt nicht vollständig in seiner Komplexität erfasst werden kann. Dennoch erlaubt die Studie eine valide Zustandsbeschreibung von Patienten, die nach akuter lymphatischer Leukämie geheilt sind. Aus anderen Studien ist bekannt, dass die größten Veränderungen in der Lebensqualität während bzw. kurz nach Therapie zu erwarten sind. So ist beispielsweise der Immunstatus von Leukämiepatienten im ersten Jahr nach Transplantation noch deutlich eingeschränkt und die Gefahr von Infektionen damit deutlich höher als im Langzeitverlauf.

Allerdings zeigen sich Änderungen der Lebensqualität am deutlichsten während der Therapie. ZITTOUN ET AL. untersuchte Patienten mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen bei Aufnahme, 10 Tage nach Therapiebeginn und 3 Wochen nach Therapieende. Die Patienten erhielten entweder nur Chemotherapie oder Chemotherapie + SZT. Er fand eine deutliche Verbesserung der verschiedenen LQ-Dimensionen im Verlauf der Messungen. Fatigue reduzierte sich deutlich nach Therapieende⁷⁷. Dass die Lebensqualität mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Therapie steigt, zeigte auch KOPP in einer Studie zur Lebensqualität mit SZT-Patienten. Er stellte fest, dass die Lebensqualität der Patienten, deren Stammzelltransplantation länger als ein Jahr her war, deutlich bessere Scores zeigten als Patienten bei denen weniger als ein Jahr Differenz zwischen Therapie und Untersuchung lag⁷⁵. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Untersuchung von Wellisch. Sowohl bei den SZT-Patienten, als auch bei den Chemotherapie-Patienten seiner Studie verbesserte sich die Lebensqualität mit dem zeitlichen Abstand zur Therapie signifikant⁶⁹. CHANG ET AL. fand in einer Untersuchung mit stammzelltransplantierten Patienten 6 bzw. 12 Monate nach Tx, dass sich die Lebensqualität verbesserte, während depressive Symptome eher abnahmen⁷⁶. Stabile und gute Werte für die Lebensqualität wurden auch in anderen Studien beschrieben. WOREL ET AL. fand bei 78% der transplantierten Patienten nach mehr als 5 Jahre nach Tx eine gute bis sehr gute Lebensqualität⁶¹. Die mediane Zeit nach Diagnose lag für die transplantierten Patienten dieser Studie bei 7 Jahren. REDAELLI ET AL. konnte in einer Metaanalyse mit AML-Patienten zeigen, dass Langzeitüberlebende sich bezüglich ihrer körperlichen, psychischen und emotionalen Funktion fast vollständig erholten⁶⁸.

Aus diesen Studien konnte nicht geschlossen werden, wo genau der Zeitpunkt bzw. zeitliche Abstand zur Therapie liegt, an dem der Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität ein stabiles Niveau erreicht hat. Es scheint jedoch, dass - wenn die Erkrankung erst einmal 1-2 Jahre überlebt wurde - die nachfolgende Überlebenszeit nur noch einen geringen Einfluss auf die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität hat. Dies ist insofern denkbar, als dass

das Leben der Patienten während der ersten 1-2 Jahre nach Therapie noch stärkeren krankheitsbedingten psychischen, physischen und sozialen Veränderungen ausgesetzt sind, als z.B. 10 Jahre später, wie es in der vorliegenden Studie der Fall ist.

Ein Einfluss der Überlebenszeit (Zeit nach Diagnose) auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht festgestellt werden. Lediglich bei den Erkrankungen zeigte sich, dass Patienten mit einer längeren Überlebenszeit (> 10 Jahre) signifikant häufiger 3 oder mehr Begleiterkrankungen angaben. Auch Erkrankungen des Rheumatischen Formenkreises (Rheuma, Arthritis, Arthrose) wurden häufiger genannt. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei Patienten, die mehr als 5 Jahre nach Diagnose der Erkrankung leben, eine Stabilisierung der Lebensqualität eingetreten ist. Mögliche Veränderungen im weiteren Verlauf könnten auch auf andere Einflussfaktoren z.B. Änderungen der familiären Situation, Zweiterkrankungen, zunehmendes Alter etc. zurückzuführen sein. Weiterhin wäre denkbar, dass Patienten, denen es unmittelbar nach der Therapie schlecht geht, im Langzeitverlauf nicht mehr erfasst werden, weil sie evtl. bereits verstorben sind.

Auch könnte hier der Faktor Zeit für das Coping mit der Erkrankung eine Rolle spielen (Vgl. 6.5). Selbst wenn die Patienten durch Spätfolgen der Erkrankung belastet sind, so könnte es sein, dass sie ihre inneren Wertmaßstäbe kontinuierlich an die schlechter werdenden Bedingungen bzw. den schlechter werdenden Gesundheitszustand anpassen, während sie sich dabei eine hohe innere Zufriedenheit erhalten können¹¹².

Im Rahmen einer bereits begonnenen prospektiven Untersuchung (Evaluation der Lebensqualität vor, während und kurz nach Therapie) soll der zeitliche Einfluss auf die Lebensqualität auch für die Patienten der GMALL-Studien überprüft werden.

6.10 Sonstige Einflussfaktoren

6.10.1 Glauben

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nach ihrem Verhältnis zum Glauben gefragt und ob sich dieses durch die Erkrankung verändert habe. Obwohl 2/3 der Patienten gläubig waren und beinahe 30% dieser Patienten durch die Erkrankung eine Zuwendung zum Glauben erfahren hatten, hatte der Faktor „Glaube“ auf keine der untersuchten Dimensionen von Lebensqualität einen signifikanten Einfluss.

In einer Studie von NAIRN ET AL. konnte bei Krebspatienten ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Religiosität gefunden werden⁸⁰.

In anderen Studien konnte dagegen gezeigt werden, dass religiöse Menschen neben einem besseren Gesundheitsstatus auch weniger Ängste, eine höhere Selbstachtung und niedrigere Suizidraten haben. In einer Metaanalyse von MYTKO ET AL. beschrieben Krebspatienten ihren religiösen oder spirituellen Glauben als sehr wichtige Methode ihre Krankheit zu verarbeiten (Coping), bzw. ihre Lebensqualität zu verbessern⁷⁹.

Es ist durchaus möglich, dass solche Coping-Strategien in der Akutbewältigung der Erkrankung eine größere Rolle spielen als im Langzeitverlauf und dass deshalb in der vorliegenden Studie eine Korrelation zwischen Glauben und Lebensqualität nicht gezeigt werden konnte.

6.11 Diskussion sonstiger Aspekte

6.11.1 Patientenaufklärung und Arzt-Patient Verhältnis

Insgesamt fühlten sich die Patienten vor Studienbeginn gut aufgeklärt. Lediglich im Hinblick auf Ursachen von Leukämien wurde von den Patienten eine mangelnde Aufklärung beschrieben (vgl.5.5.1). Da bis heute für die Leukämien bis auf einzelne seltene Ursachen keine kausalen Faktoren identifiziert werden konnten, ist dieses Ergebnis nicht überraschend. Anscheinend wurde in der Aufklärung aber nicht auf das Fehlen von Ursachen hingewiesen.

Das ist besonders wichtig, da die Frage nach dem „Warum“ und möglichen eigenen Fehlern für Krebspatienten eine wichtige Rolle spielt. Dies ist auch essenziell für die Aufklärung von Patienten in der Nachsorge, die häufig fragen, welchen Lebensstil sie führen müssen, in der Annahme, dass sie vor der Erkrankung etwas falsch gemacht haben.

6.12 Diskussion möglicher Kritikpunkte

6.12.1 Kritikpunkte in der Methodik

6.12.1.1 Fragebögen

Die 191 Fragen des in dieser Untersuchung verwendeten Fragebogens setzten sich aus verschiedenen validierten Fragebögen, sowie einem Teil von selbst formulierte Fragen zusammen. Insgesamt wurde der Fragebogen von den Patienten gut angenommen und positiv bewertet.

Da bei den meisten verwendeten Fragebögen nur die Auswertung als komplettes Modul sinnvoll ist, wurden die Fragebögen - wenn möglich - komplett integriert (z. B. EORTC-Fragebögen). Es fiel dabei auf, dass sich die Fragen der verschiedenen Bögen/Module teilweise stark ähnelten bzw. sogar redundant waren. Die Patienten wurden in der Aufklärung auf diesen Umstand hingewiesen.

Für die Auswertung ergaben sich insofern Probleme, als dass die Antworten - trotz fast identischer Fragestellung - bei manchen Patienten durchaus divergierten. So wurden die Patienten insgesamt zweimal zu ihrer Lebensqualität befragt, wobei die Antwort-Skalen unterschiedlich definiert waren. Bei der Auswertung zeigte sich, dass sich die Ergebnisse nicht immer zu 100% deckten, wobei diese Unterschiede nicht gravierend waren. Für die Aussagen zur globalen Lebensqualität wurden bei der Auswertung dieser Studie in erster Linie die Scores der „globalen Lebensqualität“ des EORTC-Fragebogens interpretiert.

Insgesamt zeigte sich, dass der Fragebogen mit fast 190 Fragen sehr lang war. Das könnte abschreckend auf Patienten gewirkt haben, die weniger geübt im Umgang mit Dokumenten sind. Trotzdem zeigte sich in dieser Studie eine sehr hohe Compliance, die sich in einem hohen Rücklauf der Fragebögen (58%) ausdrückte. Der übliche Rücklauf postalischer, fragebogenbasierter Untersuchungen liegt wesentlich niedriger (30%)⁸³.

Bei Nicht-Teilnahme wurde zwar um Rückmeldung der Gründe gebeten, leider nutzten nur 2 Patienten diese Möglichkeit, bei den anderen Patienten bleiben die Gründe der Nicht-Teilnahme unbekannt. Die beiden Patienten, die Rückmeldung über die Gründe ihrer Nicht-Teilnahme machten, gaben an, dass ihnen das Thema zu nahe ginge, sodass sie sich nicht mehr damit befassen wollten. MESSERER ET AL. merkt an, dass schwerkranke Patienten vermutlich lieber nicht antworten und sich Langzeitüberlebende mit ausgezeichneter Verfassung evtl. nicht mehr mit ihrer überstandenen Erkrankung beschäftigen wollen. In der Untersuchung von MESSERER mit AML-Patienten lag der Fragebogenrücklauf bei 51%⁸⁷.

Möglicherweise sind in der vorliegenden Untersuchung auch bei einigen Patienten Verständnisprobleme der Grund für eine Nicht-Teilnahme gewesen. Patienten, die durch sprachliche Barrieren betroffen sind, werden sich vermutlich nicht an der Befragung beteiligt haben. Denkbar wäre auch, dass der Fragebogen, mit teilweise kleiner Schriftgröße eine Barriere für ältere, behinderte oder intellektuell eingeschränktere Patienten dargestellt hat (Stichwort: Barrierefreiheit).

Das Q-LEU Modul zum EORTC-Fragebogen erwies sich als wenig aussagekräftig. Es liegen z. B. keine Referenzdaten aus der Normalbevölkerung vor, die einen Vergleich der erhobenen Werte und damit eine Aussage erlauben. Bisher wurde der Fragebogen nur in sehr wenigen Studien eingesetzt. Zudem bestehen die Fragen teilweise aus Inhalten, bei denen nur schwer ein Bezug zur Leukämie hergestellt werden kann: z. B. „Schmerzen im After“ oder „Abnormaler Haarwuchs“.

Der Fragebogen wurde für die prospektive Erfassung der Lebensqualität bei Patienten der GMALL-Studien im Rahmen der Carreras-Studie (s. 4.1.3) stark gekürzt. Der Q-LEU Fragebogen wurde nicht mehr eingesetzt.

6.12.1.2 Messzeitpunkte und Vergleichsdaten

Durch die Kürze des abgefragten Zeitraums in den Standardfragebögen (..in der letzten Woche, ...im letzten Monat) bzw. durch die Evaluation von nur einem Messzeitpunkt, werden länger zurückliegende Episoden oder Erkrankungen - auch wenn sie schwere Beeinträchtigungen darstellten - nicht erfasst. So antwortete z. B. eine Patientin auf die Frage „Hatten Sie Schmerzen?“ mit „Nein“, erläuterte aber im Freitext, dass sie erst kürzlich eine Totalendoprothese bei Hüftkopfnekrose erhalten habe - vorher seien die Schmerzen unerträglich gewesen. Bei der Interpretation von Lebensqualitätsdaten muss deshalb klar sein, dass es sich jeweils um eine Momentaufnahme handelt. Die Erfassung aller Probleme und Beschwerden im Verlauf wäre zu komplex und die Vorteile im Hinblick auf die Interpretation sind unklar. Zufallsfaktoren spielen immer eine Rolle, werden aber durch die Fallzahl ausgeglichen.

Die in dieser Studie gewonnenen Daten für die EORTC QLQ C30 Fragebogen wurden mit bereits publizierten Daten anderen hämatologischen Patientenkollektiven verglichen. Da sich sowohl die Therapieschemata als auch Faktoren wie Alter und Geschlecht dieser Kollektive grundsätzlich unterscheiden, ist es schwierig, aus dem Vergleich verbindliche Aussagen abzuleiten. Die Tatsache, dass es Patientinnen mit Mamma-Ca besser oder schlechter geht, als Leukämiepatienten ist klinisch gesehen wenig aussagekräftig. Interessant dagegen ist es, zu untersuchen, ob es für Patienten mit anderen Tumorarten evtl. andere Nachsorgeprogramme bzw. Therapie begleitende Angebote gibt und ob diese evtl. der Grund für eine bessere oder schlechtere Lebensqualität sein könnte.

6.12.1.3 Statistische vs. klinische Signifikanz der EORTC-Fragebögen

Die Ergebnisse aus dem Q-LEU Fragebogen zeigten eine sehr hohe Standardabweichung / Varianz. Die Ergebnisse sind dadurch nur schwer interpretierbar.

FAYERS und HJERMSTAD - Mitautoren des EORTC QLQ-C30 Fragebogens - weisen ausdrücklich darauf hin, dass für die Auswertung des EORTC-Fragebogens klassische Signifikanztests nicht die geeigneten Verfahren sind, da sie nur begrenzt mit der klinischen Bedeutsamkeit korrelieren^{44 43 135}. Vielmehr wird empfohlen, eine Differenz innerhalb der Scores von 10 bzw. 15 Punkten als „klinisch“ relevant zu interpretieren. Entgegen diesem Hinweis werden die Score-Werte der einzelnen Skalen in fast allen publizierten Studien - und auch in der vorliegenden Untersuchung - mithilfe klassischer statistischer Signifikanztests ermittelt.

KING ET AL. versuchte in einer Metaanalyse, die EORTC-Score Daten von 10 Studien (mit vorwiegend soliden Tumoren), in ein Verhältnis zu klinischen Daten zu setzen. Er stellte Befunde wie ECOG, Gewichtsverlust, Toxizität, Tumorausbreitung, Krankheitsphase und Prognose den EORTC-Scores gegenüber und teilte dann die Score-Werte in hoch und niedrig ein, bzw. versuchte zu ermitteln, wie hoch die Score-Differenz sein musste, um parallel kleine oder auch größere klinische Veränderungen zu beobachten. Er kam zu dem Schluss, dass 70 einen relativ hohen Score darstellt, während ein Score von 55 als eher niedrig anzusehen ist. Er ermittelte zudem, dass man bei einer Score-Differenz von 15 von einer klinischen Bedeutsamkeit ausgehen kann¹³⁵.

Diese Werte sind bei der Interpretation von Scores insbesondere hilfreich, wenn keine Referenzdaten aus der Normalbevölkerung vorliegen (z. B. beim EORTC-Q-LEU Modul).

CELLA ET AL. weist ebenfalls darauf hin, dass die durch statistische Tests ermittelte Signifikanz eine signifikante Veränderung zeigen kann, dies aber nicht gleichbedeutend mit einer klinischen Veränderung sein muss¹³⁶. Umgekehrt muss hinterfragt werden, ob das Fehlen signifikanter Ergebnisse auch gleichbedeutend mit dem Fehlen klinischer Unterschiede ist.

Diese Kritikpunkte sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, stellen aber die Methodik, deren Reliabilität und Validität bereits in zahlreichen Studien bestätigt wurde prinzipiell nicht in Frage.

6.12.2 Relevanz von Lebensqualitätsdaten für die klinische Praxis

Eine wichtige Frage ist, ob Lebensqualitätsdaten eine Hilfe bei der Entwicklung von Therapiekonzepten liefern können.

DETMAR ET AL. untersuchte 214 Patienten, die von 10 verschiedenen Onkologen betreut wurden. Er überprüfte, inwieweit eine standardisierte Evaluation von Lebensqualität die Arzt-Patienten Kommunikation beeinflusst. Die Patienten wurden entweder einer Gruppe, die bei 3 ambulanten Terminen den EORTC-QLQ C30 Fragebogen ausfüllen mussten oder einer Standardbehandlungsgruppe zugeteilt, die keine Fragebögen ausfüllte. Die Antworten wurden ausgewertet und Patienten und Ärzten grafisch vor einer geplanten Konsultation vorgestellt. Lebensqualitätsfragen wurden signifikant häufiger in der Fragebogengruppe besprochen. Die behandelnden Ärzte identifizierten außerdem eine signifikant größere Anzahl von Patienten mit mittelschweren bis schweren Gesundheitsproblemen als dies in der Kontrollgruppe der Fall war. Alle Ärzte und 87% der Patienten gaben an, dass die Kommunikation durch die Lebensqualitätsevaluation erleichtert wurde und dass sie an einer Fortführung interessiert seien¹³⁷.

Hieraus geht hervor, wie wichtig es ist, verständliche Lebensqualitätsdaten zeitnah unter Therapie zu erfassen. Dieses Ziel wird für die prospektive Erfassung der Lebensqualität von ALL-Patienten der GMALL-Studien im Rahmen des Carreras-Projekts (Vgl. 4.1.3) berücksichtigt.

Ebenso gibt es derzeit Projekte, in denen die Erfassung der Lebensqualität mit dem EORTC-Fragebogen mittels Tablet-PCs elektronisch am Krankenbett erfolgt¹³⁸. Dadurch können die Daten sofort ausgewertet und im Verlauf miteinander verglichen werden. Solche Projekte sind jedoch aufgrund der hohen Kosten nur selten realisierbar.

LEE ET AL. befragten 180 Ärzte aus 29 Ländern, die Stammzelltransplantationen durchführten, nach dem Einfluss von Lebensqualität als Entscheidungsparameter für oder gegen eine Stammzelltransplantation. 53% der Befragten berücksichtigten „Lebensqualität“ bereits als Kriterium für ihre Therapieentscheidungen, 55% meinten, sie würden diesen Parameter eher nutzen, wenn die Daten für sie verständlicher wären. 72% der Ärzte berichteten, dass ihre Patienten angesichts einer Chance auf Heilung bereit wären, eine schlechte Lebensqualität in Kauf zu nehmen. Weiterhin berichteten sie, dass nur 38% ihrer Patienten sich vor Transplantation für Fragen zur Lebensqualität nach SZT interessierten¹³⁹.

In den ALL-Studien wird die Indikation für eine Stammzelltransplantation nur bei Hochrisiko-Patienten gestellt, die mit Chemotherapie eine Überlebenschance von weniger als 30-40% haben. Dies steht im Kontrast zu anderen Studiengruppen, die aktuell eine allogene Transplantation aller, insbesondere jüngerer, Patienten mit Familienspender fordern. Die Ergebnisse im Hinblick auf die gesundheitlichen Spätfolgen in dieser Studie bestätigen das eher konservative Vorgehen in den GMALL-Studien. Umgekehrt erscheint die Transplantation bei Patienten mit Hochrisikomeerkmalen gerechtfertigt, da trotz vermehrter gesundheitlicher Spätfolgen von den Patienten eine gute Lebensqualität beschrieben wird.

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung Deutsch

Ein zentrales Ergebnis dieser Studie war, dass viele Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität zeigten. Verglichen mit anderen hämatologisch-onkologischen Kollektiven lag die Lebensqualität der Patienten dieser Studie deutlich näher bei den Werten der gesunden Normalbevölkerung.

Als signifikant negative Einflussfaktoren auf die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität zeigte sich die allogene Stammzelltransplantation und ein Alter > 55 Jahren. Stammzelltransplantierte und ältere Patienten waren nicht nur häufiger durch Begleiterkrankungen belastet, sondern auch signifikant stärker in ihrer körperlichen und Rollen-Funktion eingeschränkt. In beiden Gruppen fanden sich zudem eine signifikant stärkere Fatigue-Ausprägung und größere finanzielle Schwierigkeiten. Während die globale Lebensqualität älterer Patienten signifikant schlechter war, hatte die Stammzelltransplantation interessanterweise keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Die Lebensqualität von SZT-Patienten korreliert also anscheinend nicht zwingend mit einem schlechteren Gesundheitszustand. Der individuelle Umgang mit der Erkrankung (Coping), sowie neue Sinn- und Wertevorstellungen scheinen somit unabhängig vom Gesundheitszustand eine zentrale Rolle in der Bewertung der eigenen Lebensqualität zu spielen. Dies zeigte sich auch im gesamten Kollektiv, z. B. bei in Freitextkommentaren der Patienten. Die Erfahrung der potenziell tödlichen Erkrankung schien für viele Patienten den Blick auf die Gegenwart verändert zu haben (intensiveres Leben, kleine Ziele, stärkere Wahrnehmung von Glück, Erkennen von wichtig und unwichtig). Sehr viele Patienten waren der Meinung, dass das Verhältnis zu Freunden und Familie durch die Erkrankung an Bedeutung gewonnen habe.

Als negativ wurde überwiegend die verminderte körperliche und vor allem geistige Leistungsfähigkeit genannt. Einige körperliche Einschränkungen wurden mit Spätfolgen der Leukämieerkrankung bzw. -therapie in Verbindung gebracht (z. B. Gelenknekrosen, Haarausfall). Andere Erkrankungen, wie z. B. Hypertonus, Diabetes und kardio-pulmonale Erkrankungen konnten dagegen nicht im Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht werden und waren - verglichen mit der Normalbevölkerung - auch nicht häufiger.

Bei rund der Hälfte aller Patienten mit Kinderwunsch konnte dieser auch erfüllt werden. Allerdings galt dies nur für Patienten nach Chemotherapie. Patienten nach allogener Stammzelltransplantation waren nahezu alle infertil.

Insgesamt zeigten die meisten Patienten trotz oft Schwerbehinderung ein hohes Maß an beruflicher Reintegration. Ein dauerhaft hoher Grad an Behinderung (> 50%) ging jedoch deutlich häufiger mit Arbeitslosigkeit oder (Früh-)Berentungen einher.

Ein wichtiges Ziel für die Zukunft ist die systematische, prospektive Erfassung von Lebensqualität und medizinischen Spätfolgen bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie im Rahmen der GMALL-Studien. Neben der Lebensqualität soll auch ein systematisches Nachsorgeprogramm - analog den bereits existierenden Programmen für Kinder (z. B. LESS^{xxiv}) entwickelt werden. Dabei sollte besonders die Gruppe der älteren Patienten > 55 Jahren, und die allogenen stammzelltransplantierten Patienten berücksichtigt werden. Für prospektive Untersuchungen ist zudem eine gezielte Untersuchung der Fatigue-Symptomatik geplant.

Für prospektive Studien ist es essenziell, die erhobenen Daten - insbesondere während der Therapie - zeitnah auszuwerten. So kann ein Verlauf erfasst werden und es besteht die Möglichkeit, bereits während Therapie Hilfsangebote - z. B. psychosoziale Unterstützung - anzubieten.

^{xxiv} LESS: Late Effects Surveillance System

Ebenso können die Daten zur Lebensqualität genutzt werden, um in Therapieentscheidungen - z. B. vor Transplantation - miteinbezogen zu werden. Patienten kann zudem ein realistischer Ausblick auf das Leben nach der Therapie gegeben werden.

7.2 Summary English

A main result of this study was, that most of the patients showed high quality-of-life (QOL) levels. Compared to other haematological/oncological patient groups, patients' quality of life in this study was close to the values of the average German population.

The allogeneic stemcell-transplantation (SCT) and older age (>55 years) were determined as most important negative influence factors to the different QOL-dimensions.

Patients after SCT were more often affected by concomitant diseases and showed significantly higher impairment of their physical- and role-functions.

Both groups showed higher fatigue-levels and more financial difficulties. While global QOL of elderly patients significantly declined, interestingly the SCT-patients had no significant negative impact on QOL in this study. There was no correlation seen between state of health and QOL in the SCT group. Maybe coping-strategies and a new sense of purpose or change in values are more essential for the estimation of QOL than the health-status alone.

This was also seen in most of the patients' comments. The experience of a life-threatening disease seemed to change patients' view of their present life (living more intensely, sharpened perception of happiness, moderate objectives, differentiation between important and not-important). Most of the patients experienced a closer relationship to their friends and family during their disease.

Major impairment reported by the patients was the physical and in particular the mental and cognitive deterioration. Some of the physical symptoms were interpreted as late-effects of leukemia or its treatment (e.g. bone-necrosis, hair-loss). Other diseases (e.g. hypertension, diabetes, heart and lung diseases) were not be associated with leukemia and its treatment and were - in comparison to the average German population - not more frequently.

More than half of the patients, who wanted to have children, were able to have children after therapy. This applied only to the chemotherapy patients. Patients after SCT were almost completely infertile.

Despite of severe disability (> 50%), patients showed a high degree of occupational rehabilitation. Persistent disability was more commonly accompanied by unemployment or early retirement.

A major goal for the future is the systematic evaluation of QOL and late-effects of ALL-patients within the GMALL-studies. In addition to the QOL evaluation, the documentation of late-effects - analogous to existing pediatric programs such as LESS - will be implemented. Patients after SCT and elderly patients shall also be considered. For prospective trials, the evaluation of fatigue is also of major interest.

It is of utmost importance for future trials to analyze QOL-data promptly. Thereby, the patients' individual progress during therapy can be documented. Outreach programs, e.g., psychosocial support, can be offered in time.

In addition QOL-data can be very helpful for decision-making, e.g., prior to transplantation, and patients get a realistic perspective on their life after leukemia.

8 Förderung

Die vorliegende Promotion basiert auf den Daten des Projekts: *„Lebensqualität und medizinische Spätfolgen bei Langzeitüberlebenden nach akuter lymphatischer Leukämie des Erwachsenen“* (Leiterin Dr. med. Nicola Gökbuget).

Dieses Projekt wird seit 2005 von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e. V. gefördert (Förderkennzeichen: DJCLS 05/09)^{xxv}

^{xxv} <http://www.carreras-stiftung.de>

9 Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich dem ehemaligen Direktor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Frankfurt Main, Herrn Prof. Dr. med. Dieter Hoelzer.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Mentorin Frau Dr. med. Nicola Gökbüget. Sie hat als Leiterin der GMALL-Studiengruppe und Leiterin des Carreras-Projekts in jahrelanger Arbeit die entscheidenden wissenschaftlichen Vorarbeiten geleistet, auf denen diese Promotion aufbaut. Bei der Konzeption und Durchführung der Arbeit sowie bei der Erstellung der Dissertationsschrift hat sie mich betreut und begleitet, inspiriert und mir mit großem zeitlichen Einsatz in allen fachlichen Fragen kompetent zur Seite gestanden.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus auch bei meinen Kolleginnen der GMALL-Studienzentrale: Fr. Kristina Ihrig, Fr. Regina Reutzel und Fr. Gabriele Schmenkel. Sie waren maßgeblich an der Logistik und dem Datenmanagement des zugrunde liegenden Carreras-Projekts beteiligt.

Fr. Dr. Dorle Messerer danke ich für die statistische Beratung bei der Auswertung der EORTC-Fragebögen.

Ohne die ausdauernde und vielseitige personelle Unterstützung meiner Mutter Marga Hellenbrecht wäre die Umsetzung meiner Promotion ebenfalls nicht möglich gewesen. Meinen Kindern Lea und Laszlo danke ich von ganzem Herzen, weil sie mich entbehrt, ausgehalten und trotzdem ermutigt haben.

Nicht zuletzt danke ich allen Patienten, die an der Carreras-Studie teilgenommen haben für ihre Offenheit und ihr Vertrauen.

10 Anhang

10.1 Fragebogen zur Lebensqualität



THERAPIESTUDIEN DER AKUTEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE DES ERWACHSENEN



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient !

Sie haben sich dazu bereiterklärt, diesen Fragebogen auszufüllen, um sich damit an unserer Studie:

Lebensqualität und medizinische Spätfolgen bei Langzeitüberlebenden nach akuter lymphatischer Leukämie des Erwachsenen

zu beteiligen.

Dafür möchten wir uns zunächst herzlich bedanken!

Wenn Sie den Fragebogen ausfüllen, könnten Ihnen folgende Hinweise nützlich sein:

- Suchen Sie sich einen ruhigen Platz zum Ausfüllen.
- Sollte Ihnen die Beantwortung einiger Fragen schwer fallen, entscheiden Sie sich bitte für die Antwort, die am ehesten auf Sie zutrifft. Es ist uns eine große Hilfe, wenn Sie versuchen könnten, den Fragebogen möglichst vollständig auszufüllen.
- Füllen Sie den Fragebogen spontan und zügig aus, sowie unabhängig von der Meinung einer anderen Person.
- Bei der Beantwortung interessiert uns Ihre eigene Einschätzung, dabei gibt es keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.
- Möglicherweise werden Sie bei einigen Fragen durch die Wortwahl oder den Inhalt irritiert sein. Einige Fragen wiederholen sich auch oder ähneln einander. Die meisten der vorliegenden Fragen wurden aus dem Englischen übersetzt.

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

GMALL-Studienzentrale

Anja Hellenbrecht / Kristina Ihrig

Klinikum der J.W.Goethe Universität, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Tel: 069 6301 – 83591, Fax: 069 6301 7463

E-mail: gmail@em.uni-frankfurt.de



Gefördert durch die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.



STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN



Fragen zur Person				
1.	Vorname:			
2.	Nachname:			
3.	Geschlecht:	<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> weiblich	
4.	Ihr Geburtstag (TT, MM, JJJJ):			
5.	Das heutige Datum (TT, MM, JJJJ):			
Familienstand:				
6.	<input type="checkbox"/> ledig / alleinstehend	<input type="checkbox"/> verheiratet/ Lebensgemeinschaft	<input type="checkbox"/> getrennt / geschieden	
	<input type="checkbox"/> verwitwet			
Höchster Schulabschluss:				
7.	<input type="checkbox"/> Hauptschulabschluss	<input type="checkbox"/> Mittlere Reife	<input type="checkbox"/> Abitur	
	<input type="checkbox"/> Hochschulabschluss	<input type="checkbox"/> Fachabitur	<input type="checkbox"/> Kein Schulabschluss	
Krankenversicherung:				
8.	<input type="checkbox"/> gesetzlich versichert	<input type="checkbox"/> privat versichert	<input type="checkbox"/> gesetzlich versichert mit privater Zusatzversicherung	
Berufstätigkeit <u>bei Diagnosestellung</u> (vor der Leukämie):				
9.	<input type="checkbox"/> in Ausbildung / Schüler / Student	<input type="checkbox"/> Teilzeitarbeit	<input type="checkbox"/> Vollzeitarbeit	
	<input type="checkbox"/> selbstständig	<input type="checkbox"/> Hausfrau/mann	<input type="checkbox"/> im Ruhestand	
	<input type="checkbox"/> arbeitslos			
10.	<input type="checkbox"/> erwerbsunfähig	<input type="checkbox"/> berufsunfähig		
Berufstätigkeit in der Zeit <u>nach Therapie</u> :				
11.	<input type="checkbox"/> in Ausbildung / Schüler / Student	<input type="checkbox"/> Teilzeitarbeit	<input type="checkbox"/> Vollzeitarbeit	
	<input type="checkbox"/> selbstständig	<input type="checkbox"/> Hausfrau/mann	<input type="checkbox"/> im Ruhestand	
	<input type="checkbox"/> arbeitslos	→ Wenn Ja: war dies eine <u>direkte Folge</u> der Leukämie?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
12.	<input type="checkbox"/> erwerbsunfähig	Wenn Ja: waren dies <u>direkte Folgen</u> der Leukämie?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> berufsunfähig		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
12 b	Schwerbehinderung:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	wenn Ja wie viel %	
Berufstätigkeit <u>heute</u> :				
13.	<input type="checkbox"/> in Ausbildung	<input type="checkbox"/> Teilzeitarbeit	<input type="checkbox"/> Vollzeitarbeit	
	<input type="checkbox"/> selbstständig	<input type="checkbox"/> Hausfrau/mann	<input type="checkbox"/> im Ruhestand	
	<input type="checkbox"/> arbeitslos	→ Wenn Ja: war dies eine <u>direkte Folge</u> der Leukämie?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
14.	<input type="checkbox"/> erwerbsunfähig	Wenn Ja: waren dies <u>direkte Folgen</u> der Leukämie?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> berufsunfähig		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
14 b	Schwerbehinderung:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	wenn Ja wie viel %	



STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN



Hat Ihnen <u>jemals</u> ein Arzt gesagt, dass Sie eine der folgenden Krankheiten haben?		
	Nein	Ja
15. Hypertonie, hoher Blutdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Herzinfarkt (im letzten Jahr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Durchblutungsstörungen am Herzen, Angina Pectoris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Herzschwäche, Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Diabetes, Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie <u>zum jetzigen Zeitpunkt</u> unter einer der folgenden Krankheiten?		
20. Allergien, Heuschnupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Gelenkrheumatismus, Arthrose, Arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Rückenschmerzen, Ischias, Bandscheibenschaden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Sehstörungen bei einem oder beiden Augen, selbst wenn Sie eine Brille tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Erkrankungen der Schilddrüse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Chronische Lungenkrankheiten (z.B. Bronchitis o. Asthma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Taubheit oder Schwerhörigkeit auf einem oder beiden Ohren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Behinderungen der Arme oder Beine (fehlende Gliedmaßen, Lähmungen, Schwäche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Chronische Erkrankungen des Magens oder des Darms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Erkrankungen der Leber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Chronische Erkrankungen der Niere, Blase oder der Harnwege	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Leiden Sie an einer anderen chronischen Krankheit, die Ihr Befinden beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. <i>Wenn Ja, an welcher?</i>		
33. Wie viel wiegen Sie? _ _ _ kg		
34. Wie groß sind Sie? _ _ _ cm		
Wie steht es derzeit mit Zigaretten und Alkohol:		
Zigaretten:		
35. <input type="checkbox"/> Nichtraucher	<input type="checkbox"/> Gelegenheitsraucher	<input type="checkbox"/> Raucher ca. _ _ _ _ Zigaretten pro Tag
Alkohol:		
36. <input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Höchstens 1x im Monat	<input type="checkbox"/> 2-4x im Monat
<input type="checkbox"/> 2-3x pro Woche	<input type="checkbox"/> 4x in der Woche oder öfter	



**STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN**



Aufgrund der Leukämie oder auch davon unabhängiger Erkrankungen könnten Ihre normalen Aktivitäten eingeschränkt sein (Bitte eines der 5 folgenden Kästchen ankreuzen)

37. normale Aktivität wie vor der Leukämieerkrankung ohne Einschränkungen möglich

eingeschränkt bei körperlich anstrengenden Aktivitäten, aber fähig zu leichter oder sitzender Tätigkeit (z.B. leichte Haus- oder Büroarbeit)

fähig zu gehen und zur vollständigen Selbstversorgung, aber keinerlei Arbeit möglich; mehr als 50% der Tageszeit außerhalb von Bett/Sessel

nur begrenzt zur Selbstversorgung fähig, mehr als 50% der Tageszeit ans Bett/Sessel gebunden

vollständig unfähig zur Selbstversorgung, ausschließlich bettlägerig

Wie gut schätzen Sie Ihre Chance ein, gesund zu bleiben?

38. sehr gut gut mittel schlecht weiß nicht

Gibt es positive Veränderungen in Ihrem Leben seit der Leukämie?

Bitte kreuzen Sie an, welche Aussage am ehesten auf Sie zutrifft.

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
39. Meine Lebenseinstellung hat sich zum Besseren geändert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Mein Lebensstil (Arbeit, Hobbies) hat sich zum Besseren geändert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Mein Verhältnis zu meinen Mitmenschen (Familie, Freunde, Kollegen) hat sich zum Besseren geändert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Mein Gesundheitszustand (Diät, Fitness, Sonstiges) hat sich zum Besseren geändert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Welcher der folgenden Punkte hat Sie aufgrund der Leukämie wie stark beeinträchtigt?

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
43. Körperliche Einschränkungen sind ein Problem für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. <i>Wenn Ja, welche Einschränkungen:</i>				
45. Psychisch ist die Leukämie ein Problem für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Mein Verhältnis zu meinen Freunden und zur Familie ist ein Problem für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Die Folgen meiner Krankheit sind ein Problem für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. <i>Wenn Ja, welche Folgen:</i>				
49. Sexuelle Beschränkungen sind ein Problem für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Soziale Auswirkungen (z.B. finanzielle Einbußen) sind ein Problem für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. Mangel an Informationen über die Leukämie sind ein Problem für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. Die Leukämie hat Auswirkungen auf meine täglichen Lebensgewohnheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gibt es weitere Beschwerden oder Anmerkungen, die Sie uns mitteilen möchten?

53.



Während der <u>letzten Woche</u> :		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
54.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59.	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60.	Waren Sie bei Ihren Hobbies oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61.	Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62.	Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63.	Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64.	Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65.	Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66.	Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67.	War Ihnen übel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68.	Haben Sie erbrochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69.	Hatten Sie Verstopfung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70.	Hatten Sie Durchfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71.	Waren Sie müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74.	Fühlten Sie sich angespannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76.	Waren Sie reizbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN



Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

82.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
	ausgezeichnet			sehr schlecht			

Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

83.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
	ausgezeichnet			sehr schlecht			

Patienten berichten mitunter über folgende Symptome.

Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß die Symptome im abgelaufenen Monat aufgetreten sind:

Hatten Sie im abgelaufenen Monat Probleme mit :

		Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
84.	Schüttelfrost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
85.	Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
86.	Infektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
87.	Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
88.	Gewichtszunahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
89.	Veränderung des Geschmackssinns	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
90.	Veränderung des Geruchssinns	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
91.	Leibschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
92.	Entzündungen im Mund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
93.	Mundtrockenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
94.	Trockenheit der Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
95.	Schluckbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
96.	Probleme mit den Zähnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
97.	Husten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
98.	Juckreiz auf der Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
99.	Hauttrockenheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
100.	Haarausfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
101.	Abnormalen Haarwuchs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
102.	Veränderung der äußeren Erscheinung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
103.	Steifheit der Gelenke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
104.	Schwierigkeiten beim Kämmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
105.	Schwierigkeiten beim Rasieren oder Schminken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
106.	Schwindelgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
107.	Kältegefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN



Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß die Symptome im abgelaufenen Monat aufgetreten sind:
Hatten Sie im abgelaufenen Monat Probleme mit :

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
108. Hitzewallungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
109. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
110. Sehstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
111. Beeinträchtigung des Gehörs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
112. Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
113. Schmerzen im After	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
114. Schmerzen beim Urinieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
115. Blut im Urin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Was geschah ferner im abgelaufenen Monat?

116. Hatten Sie eine akute Krankheit wie Grippe oder Lungeninfekt?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
117. Wenn Ja, bitte Art der Krankheit anführen:		
118. Waren Sie im Krankenhaus?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
119. Wenn Ja, wie viele Tage?	_ _ _	
120. Aus welchen Gründen?		
121. Haben Sie Ihren Arzt aufgesucht?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
122. Wenn Ja, wie oft?	_	
123. Aus welchen Gründen?		
124. Haben Sie Medikamente eingenommen?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
125. Wenn Ja, welche?		
126. Wenn Ja, wofür/wogegen?		

Seit Feststellung der Leukämie:

	Nein	Ja
127. Wurden Sie gegen grauen Star behandelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128. Wurden Sie gegen hormonelle Störungen behandelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
129. Wurden Sie einer Gelenksbehandlung/-operation unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN



Wie würden Sie die folgenden Faktoren im Vergleich zu der Zeit vor Ihrer Krankheit beurteilen?

	weit schlechter	etwas schlechter	unverändert	etwas besser	weit besser
130. Ihre Energie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
131. Ihre Stimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
132. Ihre geistige Leistungsfähigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
133. Ihr Familienleben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
134. Ihre geschlechtlichen Beziehungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
135. Ihr Berufsleben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
136. Ihre sozialen Beziehungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
137. Ihre Freizeitaktivitäten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
138. Ihre Lebensqualität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beschreiben Sie bitte die wesentlichen Veränderungen, und wie Sie sie beurteilen (als gut oder schlecht):

139.	

Glaube und Religion

140. Sind Sie gläubig?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
141. Hat sich Ihr Verhältnis zum Glauben durch die Erkrankung verändert?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
142. Wenn Ja, inwiefern:	<input type="checkbox"/> deutliche Abwendung <input type="checkbox"/> geringe Abwendung <input type="checkbox"/> geringe Zuwendung <input type="checkbox"/> deutliche Zuwendung	

Selbsthilfe

143. Haben Sie Kontakt zu anderen Betroffenen/Patienten oder Selbsthilfeorganisationen aufgenommen	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
144. Wenn Ja, zu welcher Organisation:		
145. Wenn Ja, hat Ihnen der Kontakt geholfen?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
146. Kommentare:		



STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN



Fragen zu Partnerschaft, Familie, Kinderwunsch und Sexualität:		
Hat sich Ihre Ehe/Partnerschaft durch die Erkrankung verändert?		
147.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Es bestand keine Ehe/Partnerschaft
148.	<i>Wenn Ja, inwiefern:</i>	
	<input type="checkbox"/> Die Beziehung ist fester, stabiler geworden	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
	<input type="checkbox"/> Es kam zur Scheidung/Trennung	
Hatten Sie vor Beginn der Leukämie-Therapie bereits Kinder?		
149.	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<i>Wenn Ja, wie viele:</i> [][]
Hatte Ihre Erkrankung Unfruchtbarkeit zur Folge?		
150.	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ich weiß nicht
Wurden Sie vor Beginn der Therapie darauf hingewiesen, dass die Chemo-, bzw. Strahlentherapie Ihre Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann?		
151.	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ich erinnere mich nicht mehr
Wurden Ihnen vor Beginn der Therapie Möglichkeiten zur Erhaltung der Fruchtbarkeit angeboten?		
152.	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ich erinnere mich nicht mehr
153.	<i>Wenn Ja, welche Möglichkeiten ?</i>	
154.	<u>Kommentare:</u>	
Sind Sie nach Abschluss der Leukämie-Therapie Mutter bzw. Vater geworden?		
155.	<input type="checkbox"/> Nein, ich/wir wollten keine Kinder mehr	
	<input type="checkbox"/> Nein, obwohl ich/wir gerne (weitere) Kinder gehabt hätten	
	<input type="checkbox"/> Nein, obwohl ich/wir gerne (weitere) Kinder gehabt hätten und obwohl ich/wir medizinische Hilfe in Anspruch genommen habe(n)	
	<input type="checkbox"/> Nein, ich/wir möchten zur Zeit keine Kinder haben, aber evtl. später	
	<input type="checkbox"/> Ja, ohne medizinische Maßnahmen (künstliche Befruchtung oder Ähnliches)	
	<input type="checkbox"/> Ja, mit medizinischer Unterstützung/Maßnahmen	
	<i>Folgende Maßnahmen:</i>	
155 b	<i>Wenn Ja, wie viele Kinder sind nach Therapie zur Welt gekommen:</i> [][]	
156.	<u>Kommentare:</u>	



**STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN**



Mussten Sie nach Abschluss der Leukämie-Therapie Hormonpräparate einnehmen?						
157.	<input type="checkbox"/> Ja, vorübergehend	<input type="checkbox"/> Ja, dauerhaft	<input type="checkbox"/> Nein			
Bei Frauen: Wie steht es mit Ihrer Monatsblutung?						
158.	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Seltene Monatsblutung (mit Abständen von mehr als 32 Tagen) <input type="checkbox"/> Unregelmäßige Monatsblutung <input type="checkbox"/> Keine Monatsblutung (obwohl noch keine Wechseljahre) <input type="checkbox"/> Keine Monatsblutung (nach den Wechseljahren)					
Mitunter berichten Patienten nach einer Krankheit über Veränderungen der Sexualität. Würden Sie bitte die folgenden Fragen beantworten, um festzustellen, welche Veränderungen es seit Ihrer Leukämieerkrankung gegeben haben könnte.						
		erhöht	nicht verändert	verringert		
159.	Ist Ihr Interesse am Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
160.	Ist Ihre sexuelle Aktivität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
161.	Ist Ihre Freude oder Befriedigung beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
162.	Ist Ihre Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Zu Beginn Ihrer Erkrankung bzw. bei Diagnosestellung: Wie waren Sie mit der Aufklärung über Ihre Erkrankung insgesamt zufrieden?						
163.	Die Aufklärung war:	<input type="checkbox"/> sehr gut	<input type="checkbox"/> gut	<input type="checkbox"/> mittelmäßig	<input type="checkbox"/> schlecht	<input type="checkbox"/> sehr schlecht
Wie fanden Sie im Einzelnen die Information bezüglich folgender Punkte?						
		Ausführlich und verständlich	Mäßig aber ausreichend	Zu wenig oder unverständlich	Gar nicht	
164.	Aufklärung über Symptome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
165.	Aufklärung über Therapie / Untersuchungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
166.	Genaue Diagnose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
167.	Wie weit die Krankheit verbreitet ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
168.	Heilungschancen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
169.	Nebenwirkungen der Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
170.	Ursachen der Leukämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



Wie haben Sie das Verhältnis zu Ihrem <u>Arzt / Ihrer Ärztin</u> während Ihrer Erkrankung erlebt?			
		Ja	Nein
171.	War es möglich, Ängste und Probleme mit Ihrem <u>Arzt/Ärztin</u> zu besprechen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
172.	Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr <u>Arzt/Ärztin</u> Ihnen zuhört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
173.	Fühlten Sie sich von Ihrem <u>Arzt/Ärztin</u> verstanden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
174.	Hatte Ihr <u>Arzt/Ärztin</u> sie gefragt, wie Sie mit der Erkrankung zurechtkommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
175.	Hatten Sie den Eindruck, dass Ihr <u>Arzt/Ärztin</u> sich für Sie einsetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie haben Sie das Verhältnis zum <u>Pflegepersonal</u> während Ihrer Erkrankung erlebt?			
		Ja	Nein
176.	War es möglich, Ängste und Probleme mit dem <u>Pflegepersonal</u> zu besprechen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
177.	Hatten Sie das Gefühl, dass das <u>Pflegepersonal</u> Ihnen zuhört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
178.	Fühlten Sie sich vom <u>Pflegepersonal</u> verstanden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
179.	Hat das <u>Pflegepersonal</u> sie gefragt, wie Sie mit der Erkrankung zurechtkommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
180.	Hatten Sie den Eindruck, dass das <u>Pflegepersonal</u> sich für Sie einsetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sicherlich sind Sie von mehreren verschiedenen Ärzten, Schwestern und Pflegern behandelt worden. Bitte kreuzen Sie an, wie Ihre Erfahrung überwiegend war

Psychologische Unterstützung								
		Ja	Nein					
181.	Wurde Ihnen während der Behandlung eine psychologische Unterstützung angeboten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
182.	Wenn ja, haben Sie die psychologische Unterstützung in Anspruch genommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
183.	Wenn Ja, hat Ihnen diese Unterstützung geholfen?							
		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
	Ja, sehr							Überhaupt nicht

Vielen Dank für Ihre freundliche Kooperation!



STUDIE ZU LEBENSQUALITÄT UND SPÄTFOLGEN
BEI EHEMALIGEN ALL PATIENTEN



Bitte helfen Sie uns noch, diesen Fragebogen zu verbessern und teilen Sie uns hier mit, wie Sie mit dem Fragebogen zurechtgekommen sind:

Bewertung dieses Fragebogens durch den Patienten

184.	War Ihnen jemand beim Ausfüllen dieses Fragebogens behilflich?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein															
185.	Wenn Ja, wer war Ihnen behilflich:																	
186.	Gab es Fragen, die von uns verwirrend oder schwerverständlich gestellt waren?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein															
187.	Wenn Ja, bitte führen Sie hier die Nummer dieser Frage an																	
	<table border="0"> <tr> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> </tr> <tr> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> </tr> </table>	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	
□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □											
Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.											
188.	Gab es Fragen, die für Sie belastend waren?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein															
189.	Wenn Ja, bitte führen Sie hier die Nummer dieser Frage an																	
	<table border="0"> <tr> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> <td>□ □ □ □</td> </tr> <tr> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> <td>Nr.</td> </tr> </table>	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	
□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □	□ □ □ □											
Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.	Nr.											
190.	Halten Sie Untersuchungen wie diese zur Lebensqualität für sinnvoll ?																	
	<table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 6</td> <td><input type="checkbox"/> 7</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ja, sehr</td> <td colspan="4">Überhaupt nicht</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	Ja, sehr			Überhaupt nicht						
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7												
Ja, sehr			Überhaupt nicht															
191.	Fühlten Sie sich durch die direkte Kontaktaufnahme durch die Studienzentrale gestört?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein															

Sonstige Bemerkungen oder Kommentare (falls Platz nicht ausreichend, bitte Blatt-Rückseite verwenden):

Wichtig !

Bitte nennen Sie uns den Arzt, der über Ihren allgemeinen Gesundheitszustand am besten Auskunft geben kann:

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme, wir wünschen Ihnen für die Zukunft alles Gute!
Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit telefonisch oder per E-Mail zur Verfügung.

GMALL Studienzentrale

Dr. N. Gökbüget

A. Hellenbrecht

K. Ihrig

11 Literaturverzeichnis

1. Gokbuget N, Arnold R, Böhme A et al. Treatment of Adult ALL According to Protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). Berlin, Heidelberg, New York, Springer 2007: Estey E, Faderl SH, Kantarjian H (eds); 2007:167-176.
2. Hoelzer N, Gokbuget N. Akute lymphatische Leukämie. Heidelberg, Springer, 2007: Seeber S, Schütte J (eds); 2007:251-292.
3. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 2005;23:6306-6315.
4. Hoelzer D, Gokbuget N. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2000;36:49-58.
5. Gokbuget N, Hoelzer D. Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukaemia. *J.Neurooncol.* 1998;38:167-180.
6. Hoelzer D, Arnold R, Bartram CR et al. [Acute lymphatic leukemia in the adult. Diagnosis, risk groups and therapy]. *Internist (Berl)* 2002;43:1212-22, 1224.
7. Avivi I, Goldstone AH. Autologous stem cell transplantation in Hodgkin's disease. *Ann.Oncol.* 2002;13 Suppl 1:122-127.
8. Langer T, Stohr W, Bielack S et al. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:373-379.
9. Kreuser ED, Hetzel WD, Heit W et al. Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:588-595.
10. Sanders JE, Hawley J, Levy W et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045-3052.
11. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2002;118:58-66.
12. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol.Metab* 2003;88:5307-5314.
13. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:24-28.
14. Pereyra PB, Mendez Ribas JM, Milone G et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2001;81:391-397.
15. Vaidya S, Saika S, Sirohi B, Pai S, Advani S. Avascular necrosis of bone--a complication of aggressive therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Oncol* 1998;37:175-177.

16. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:84-92.
17. Tucker J, Prior PF, Green CR et al. Minimal neuropsychological sequelae following prophylactic treatment of the central nervous system in adult leukaemia and lymphoma. *Br J Cancer* 1989;60:775-780.
18. Raffa RB, Duong PV, Finney J et al. Is 'chemo-fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? *J Clin Pharm. Ther.* 2006;31:129-138.
19. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004;91:822-828.
20. Loning L, Zimmermann M, Reiter A et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95:2770-2775.
21. Pagano L, Annino L, Ferrari A et al. Secondary haematological neoplasm after treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: analysis of 1170 adult ALL patients enrolled in the GIMEMA trials. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Br J Haematol* 1998;100:669-676.
22. Tichelli A, Socie G. Considerations for adult cancer survivors. *Hematology. (Am Soc Hematol. Educ Program.)* 2005;16:516-522.
23. Tavernier E. Secondary or Concomitant Neoplasms among Adults Diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Treated According to the LALA-87 and LALA-94 Trials. *Blood* 2005;106:Abstract #1826.
24. Klein G, Michaelis J, Spix C et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:808-817.
25. Tavernier E, Le QH, de BS et al. Secondary or concomitant neoplasms among adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and treated according to the LALA-87 and LALA-94 trials. *Cancer* 2007;110:2747-2755.
26. Socie G, Salooja N, Cohen A et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373-3385.
27. Alison D. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *British Journal of Haematology* 2002;118:3-22.
28. Leiper AD. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002;118:3-2.
29. Bhatia S. Cancer survivorship--pediatric issues. *Hematology. (Am Soc Hematol. Educ Program.)* 2005;16:507-515.
30. Gökbüget, N., Ihrig, K., Hellenbrecht, A., and Hoelzer, D. Good General Medical Condition in Long Term Survivors of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): First Results of a Systematic Analysis of GMALL Studies. *Onkologie* 30 (Suppl.3), 44. 2007.
31. Aristoteles. *Die Nikomachische Ethik*. München; 2004.

32. The Economics of Welfare. Pigou, Arthur Cecil. London 1932; 1920.
33. Rescher N. Johnson, L. B. (1972): Social Issues in philosophical perspective; Presidential election campaign 1964. University of Pittsburgh Press, Pittsburgh; 1972.
34. WHO. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc.Sci.Med 1995;41:1403-1409.
35. Hufeland CW. Die Verhältnisse des Arztes. Neues Journal der practischen Heilkunde 1806;16:5-36.
36. Ravens-Sieberer, U. and Cieza, A. Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. ecomed-Verlag . 2000.
37. Lindner, E. and Kuechler, Th. Lebensqualität - Ihre Definition in Deutschland und in Ägypten 1993.
38. Kuechler Th, Behrend M. Der onkologische Patient - Lebensqualität und supportive Therapie. Im Focus Onkologie 2001;4:49-52.
39. Hofstätter PR. Bedingungen der Zufriedenheit. Osnabrück: Verlag interfrom; 1986.
40. Bullinger M. [Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of re-search for new evaluation criteria in medicine]. Psychother Psychosom Med Psychol 1997;47:76-91.
41. Bullinger M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. Restor Neurol Neurosci 2002;20:93-01.
42. Schumacher, J., Klaiber, A., and Brähler, E. Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden - Eine Einführung. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. 2003. Hogrefe-Verlag, Göttingen.
43. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). Eur J Cancer 1998;34:1381-1389.
44. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. Eur.J.Cancer 2001;37:1331-1334.
45. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. Eur.J.Cancer 2001;37:1345-1351.
46. Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y. Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population. Acta Oncol 2000;39:477-484.
47. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-376.
48. Cella DF. Quality of life outcomes: measurement and validation. Oncology (Huntingt) 1996;10:233-246.

49. Wedler, H. Was ist Lebensqualität? 2005.
Ref Type: Slide
50. Bottomley A, Vachalec S, Bjordal K et al. The development and utilisation of the European Organisation for research and treatment of cancer quality of life group item bank. *Eur J Cancer* 2002;38:1611-1614.
51. Dugas M, Weinzierl S, Pecar A, Endres S, Hasford J. Design and implementation of a common drug information database for a university hospital. *Pharm.World Sci.* 2003;25:156-161.
52. Gotay CC, Muraoka MY. Quality of life in long-term survivors of adult-onset cancers. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:656-667.
53. Hjermsstad M, Holte H, Evensen S, Fayers P, Kaasa S. Do patients who are treated with stem cell transplantation have a health-related quality of life comparable to the general population after 1 year? *Bone Marrow Transplant* 1999;24:911-918.
54. Hjermsstad MJ, Evensen SA, Kvaloy SO, Fayers PM, Kaasa S. Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J Clin Oncol* 1999;17:706-718.
55. Wettergren L, Langius A, Bjorkholm M, Bjorvell H. Physical and psychosocial functioning in patients undergoing autologous bone marrow transplantation--a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:497-502.
56. Montgomery C, Pocock M, Titley K, Lloyd K. Individual quality of life in patients with leukaemia and lymphoma. *Psychooncology* 2002;11:239-243.
57. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001;10:36-47.
58. Haberman M, Bush N, Young K, Sullivan KM. Quality of life of adult long-term survivors of bone marrow transplantation: a qualitative analysis of narrative data. *Oncol Nurs Forum* 1993;20:1545-1553.
59. Hjermsstad MJ, Knobel H, Brinch L et al. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:257-266.
60. McQuellon RP, Russell GB, Rambo TD et al. Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:477-486.
61. Worel N, Biener D, Kalhs P et al. Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:619-626.
62. Zittoun R, Suciu S, Watson M et al. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:307-315.

63. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). *J Clin Oncol* 1998;16:1188-1196.
64. Klee M, Groenvold M, Machin D. Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30. *Qual.Life Res.* 1997;6:27-34.
65. Flechtner H. [Quality of life in oncological studies]. *Onkologie* 2001;24 Suppl 5:22-27.
66. Rueffer, U., Flechtner, H., Hammerstein, O., Reddemann, C., Sieber, M., and Diehl, V. Longitudinal assessment of the quality of life (QoL) in patients with Hodgkin's Disease, treated in the HD 8 Trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Oncology* 20(1), AbstractNr. 629. 1997.
67. Schumacher A, Kessler T, Buchner T, Wewers D, van de LJ. Quality of life in adult patients with acute myeloid leukemia receiving intensive and prolonged chemotherapy -- a longitudinal study. *Leukemia* 1998;12:586-592.
68. Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat.Rev* 2004;30:103-117.
69. Wellisch DK, Centeno J, Guzman J, Belin T, Schiller GJ. Bone marrow transplantation vs. high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia. A long-term follow-up study of quality-of-life measures of survivors. *Psychosomatics* 1996;37:144-154.
70. Lesko LM, Ostroff JS, Mumma GH, Mashberg DE, Holland JC. Long-term psychological adjustment of acute leukemia survivors: impact of bone marrow transplantation versus conventional chemotherapy. *Psychosom Med* 1992;54:30-47.
71. Waters E.B., Wake M.A., Hesketh K.D., Ashley D.M., and Smibert E. Health-related quality of life of children with acute lymphoblastic leukemia: comparisons and correlations between parent and clinician reports. *Int J Cancer* 103, 514-518. 2003.
72. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuys MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 2002;10:579-600.
73. Bush NE, Haberman M, Donaldson G, Sullivan KM. Quality of life of 125 adults surviving 6-18 years after bone marrow transplantation. *Soc.Sci.Med.* 1995;40:479-490.
74. Hsu C, Wang JD, Hwang JS et al. Survival-weighted health profile for long-term survivors of acute myelogenous leukemia. *Qual Life Res* 2003;12:503-517.
75. Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B et al. Time after bone marrow transplantation as an important variable for quality of life: results of a cross-sectional investigation using two different instruments for quality-of-life assessment. *Ann Hematol* 1998;77:27-32.
76. Chang G, Orav EJ, McNamara TK, Tong MY, Antin JH. Psychosocial function after hematopoietic stem cell transplantation. *Psychosomatics* 2005;46:34-40.
77. Zittoun R, Achard S, Ruszniewski M. Assessment of quality of life during intensive chemotherapy or bone marrow transplantation. *Psychooncology.* 1999;8:64-73.

78. Bullinger M, Ravens-Sieberer USJ. Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive. In: Hogrefe Verlag, ed. Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin - eine Einführung. Göttingen 2000:11-24.
79. Mytko JJ, Knight SJ. Body, mind and spirit: towards the integration of religiosity and spirituality in cancer quality of life research
34. *Psychooncology*. 1999;8:439-450.
80. Nairn RC, Merluzzi TV. The role of religious coping in adjustment to cancer. *Psychooncology*. 2003;12:428-441.
81. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al. Predictors of quality of life of breast cancer patients. *Acta Oncol* 2003;42:710-718.
82. Yun YH, Kim SH, Lee KM, Park SM, Kim YM. Age, sex, and comorbidities were considered in comparing reference data for health-related quality of life in the general and cancer populations. *J.Clin.Epidemiol*. 2007;60:1164-1175.
83. Harkness, J., Mohler, P., Schneid, M., and Berhard, C. Incentives in Two German Mail Surveys; Nonresponse in Survey Research. ZUMA (Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen) Nachrichten Spezial 4, 201-218. 1-9-1998. Koch & Rolf Porst.
84. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004;10:223-231.
85. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al. Comparison of breast and rectal cancer patients' quality of life: results of a four year prospective field study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003;12:215-223.
86. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al. Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg*. 2003;238:203-213.
87. Messerer D, Engel J, Hasford J et al. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93:826-833.
88. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am.J.Clin.Oncol*. 1982;5:649-655.
89. Arraras JI, Wright S, Greimel E et al. Development of a questionnaire to evaluate the information needs of cancer patients: the EORTC questionnaire. *Patient Educ Couns* 2004;54:235-241.
90. Ringdahl, G. I. and Ringdahl, K. Testing the EORTC Quality of Life Questionnaire on cancer patients with heterogeneous diagnoses. *Quality of Life Research* 2(2), 129-140. 1993.
Ref Type: Generic
91. Watson M, Zittoun R, Hall E, Solbu G, Wheatley K. A modular questionnaire for the assessment of longterm quality of life in leukaemia patients: the MRC/EORTC QLQ-LEU. *Qual Life Res* 1996;5:15-19.
92. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur.J.Cancer* 2001;37:1331-1334.

93. Holzner B, Kemmler G, Kopp M et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr
HOLZNER2004C. *Eur J Haematol* 2004;72:381-389.
94. Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH et al. Quality of life in advanced cancer patients: the impact of sociodemographic and medical characteristics. *Br.J.Cancer* 2001;85:1478-1485.
95. Strnad J, Bahro M. [Depression in old age]. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1999;129:1162-1170.
96. Thome B, Hallberg IR. Quality of life in older people with cancer -- a gender perspective. *Eur.J.Cancer Care (Engl.)* 2004;13:454-463.
97. DiMaio M, Perrone F. Quality of Life in elderly patients with cancer. *Health Qual.Life Outcomes.* 2003;1:44.
98. Kopp M, Holzner B, Meraner V et al. Quality of life in adult hematopoietic cell transplant patients at least 5 yr after treatment: a comparison with healthy controls. *Eur.J.Haematol.* 2005;74:304-308.
99. Sutherland HJ, Fyles GM, Adams G et al. Quality of life following bone marrow transplantation: a comparison of patient reports with population norms. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:1129-1136.
100. Greimel ER, Padilla GV, Grant MM. Gender differences in outcomes among patients with cancer. *Psychooncology.* 1998;7:197-206.
101. Mader RM. Gender specific tumour pharmacology--from kinetics to genetics. *Wien.Med Wochenschr.* 2006;156:545-548.
102. Marosi C. Gender aspects of treatment and drug related toxicity in medical oncology. *Wien.Med Wochenschr.* 2006;156:534-540.
103. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J.Clin.Oncol.* 2003;21:1359-1365.
104. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J.Clin.Oncol.* 2004;22:3558-3562.
105. Knobel H, Loge JH, Brenne E et al. The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliat Med* 2003;17:664-672.
106. Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003;26:140-144.
107. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management 139. *Oncologist.* 1999;4:1-10.
108. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin.Hematol.* 1997;34:4-12.

109. Schumacher A, Wewers D, Heinecke A et al. Fatigue as an important aspect of quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2002;26:355-362.
110. Glatzer W, Zapf W. Lebensqualität in der Bundesrepublik Deutschland. Objektive Lebensbedingungen und subjektives Wohlbefinden. Frankfurt a.M./New York : Campus Verlag; 1984.
111. Muthny FA, Koch U, Stump S. Quality of life in oncology patients. *Psychother.Psychosom.* 1990;54:145-160.
112. Herschbach P. [The "Well-being paradox" in quality-of-life research]. *Psychother.Psychosom.Med Psychol.* 2002;52:141-150.
113. Lazarus RS. From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Annu.Rev.Psychol.* 1993;44:1-21.
114. Gustavsson-Lilius M, Julkunen J, Keskivaara P, Hietanen P. Sense of coherence and distress in cancer patients and their partners. *Psychooncology.* 2007;16:1100-1110.
115. Cella DF, Orav EJ, Kornblith AB et al. Socioeconomic status and cancer survival. *J.Clin.Oncol.* 1991;9:1500-1509.
116. Bucher T. Altern und Sexualität. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2006;49:567-574.
117. Schimmer AD, Ali V, Stewart AK, Imrie K, Keating A. Male sexual function after autologous blood or marrow transplantation. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2001;7:279-283.
118. Mumma GH, Mashberg D, Lesko LM. Long-term psychosexual adjustment of acute leukemia survivors: impact of marrow transplantation versus conventional chemotherapy. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:43-55.
119. Greenberg DB, Kornblith AB, Herndon JE et al. Quality of life for adult leukemia survivors treated on clinical trials of Cancer and Leukemia Group B during the period 1971-1988: predictors for later psychologic distress. *Cancer* 1997;80:1936-1944.
120. Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 1993;23:148-152.
121. Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M et al. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. *Br.J.Haematol.* 2001;113:443-445.
122. Abrahamsen AF, Loge JH, Hannisdal E, Holte H, Kvaloy S. Socio-medical situation for long-term survivors of Hodgkin's disease: a survey of 459 patients treated at one institution. *Eur J Cancer* 1998;34:1865-1870.
123. Tauchmanova L, Selleri C, De Rosa G et al. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies. *Hum Reprod* 2003;18:1410-1416.
124. Roberts JE, Oktay K. Fertility Preservation: A Comprehensive Approach to the Young Woman With Cancer. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;2005:57-59.

125. Shin D, Lo KC, Lipshultz LI. Treatment Options for the Infertile Male With Cancer. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;2005:48-50.
126. Zapzalka DM, Redmon JB, Pryor JL. A survey of oncologists regarding sperm cryopreservation and assisted reproductive techniques for male cancer patients. *Cancer* 1999;86:1812-1817.
127. Glaser A, Wilkey O, Greenberg M. Sperm and ova conservation: existing standards of practice in North America. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:114-118.
128. Lopez Andreu JA, Fernandez PJ, Tortajada J et al. Persistent altered spermatogenesis in long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:21-30.
129. Relander T, Cavallin-Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willen M. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:52-63.
130. Wenzel L, Dogan-Ates A, Habbal R et al. Defining and Measuring Reproductive Concerns of Female Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005;2005:94-98.
131. Green DM, Whitton JA, Stovall M et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:716-721.
132. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am.J Hum Genet* 1998;62:45-52.
133. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:29-33.
134. Hallak J, Sharma RK, Thomas AJ, Agarwal A. Why cancer patients request disposal of cryopreserved semen specimens posttherapy: a retrospective study. *Fertil Steril* 1998;69:889-893.
135. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual.Life Res.* 1996;5:555-567.
136. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002;11:207-221.
137. Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. The patient-physician relationship. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. *JAMA* 2001;285:1351-1357.
138. Rogausch, A., Sigle, J. M., Thüring, S., Kochen, M. M., and Himmel, W. Erhebung der Lebensqualität in der Hausarztpraxis: Patientenbefragung per Tablet-PC. *Deutsches Ärzteblatt* 104(42), A 2857-A 2860. 2007.
139. Lee SJ, Joffe S, Kim HT et al. Physicians' attitudes about quality-of-life issues in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104:2194-2200.

Lebenslauf

Zur Person

Anja Hellenbrecht, 18.09.1968	verheiratet, 2 Kinder: geboren in Frankfurt am Main, als Tochter von Prof. Dr. med. Dieter Hellenbrecht (Pharmakologe) und Marga Hellenbrecht, geb. Schneider (Dipl. Psychologin)
----------------------------------	--

Studium und Beruf:

März 2009 bis heute	Projektleiterin im Universitären Centrum für Tumorerkrankungen (UCT) Frankfurt
September 2002 bis Februar 2009	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Medizinischen Klinik II, Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt
Juni 2001 bis August 2002	Projektleiterin Medizin und Online-Redaktion bei der Deutschen Herzstiftung e.V., Frankfurt/M.
Mai 2000 bis Mai 2001	Weiterbildung zur Online-Redakteurin bei Klett-WBS Frankfurt/M.
März 1999	Geburt meines Sohnes Laszlo Finn
Januar 1996 bis Februar 1999	Ärztin in der Abteilung für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Prof. Falke, Charité Campus Virchow, Berlin
November 1995	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung - Abschluss des Medizinstudiums mit dem 3.Staatsexamen
September 1993	Geburt meiner Tochter Lea Marie
August 1993	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 1990	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 1989	Ärztliche Vorprüfung
1987	Beginn des Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin

Schulbildung:

1978 - 1987	Bettinaschule Gymnasium Frankfurt/M., Abitur
1974 - 1978	Engelbert-Humperdinck Grundschule, Frankfurt/M.

Frankfurt am Main, 15. Juni 2009



Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

***"Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden nach
akuter lymphatischer Leukämie des Erwachsenen"***

im Universitätsklinikum Johann Wolfgang Goethe, Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie unter Betreuung und Anleitung von Herr Prof. Dr. med. Dieter Hoelzer mit Unterstützung durch Dr. med. Nicola Gökbüget ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, 15. Juni 2009

