Aus der Klinik für Innere Medizin
des Bundeswehrkrankenhauses Ulm
(Ärztlicher Direktor: Oberstarzt Prof. Dr. med. Rafael R. Schick)

Untersuchung zur Lebensqualität von Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom und dosisintensivierter nadiradaptierter CHOP-Chemotherapie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Kurosch Sascha Tabatabai
geb. in Singen am Hohentwiel

2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Schick

2. Berichterstatter: PD Dr. M. Bommer

Datum: 16.01.2014

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS ..... **I**
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... **II**

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG **1**
2. PATIENTEN UND METHODEN **8**
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENDURCHFÜHRUNG 8
2.2. DIAGNOSESTELLUNG, STADIENEINTEILUNG, CHOP-CHEMOTHERAPIE 9
2.3. ERFASSUNG DER LEBENSQUALITÄT 14
2.4. STATISTIK 17
3. ERGEBNISSE **22**
3.1. KLINISCHE DATEN 22
3.2. PARAMETER DER LEBENSQUALITÄT 28
3.2.1. Physische Funktion *28*
3.2.2. Kognitive Funktion *31*
3.2.3. Emotionale Funktion *32*
3.2.4. Soziale Funktion *34*
3.2.5. Rollenfunktion *34*
3.2.6. Müdigkeit/Fatigue *36*
3.2.7. Übelkeit und Erbrechen *36*
3.2.8. Schmerz *37*
3.2.9. Sexualität *37*
3.2.10. Therapie-assoziierte Belastung *38*
3.2.11. Tabellarische Zusammenfassung *39*
3.3. PARAMETER DER PATIENTENZUFRIEDENHEIT 40
4. DISKUSSION **41**
5. ZUSAMMENFASSUNG **53**
6. LITERATURVERZEICHNIS **55**
7. ANHANG **67**
8. DANKSAGUNG **74**
9. LEBENSLAUF **75**

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
CA	Cronbach`s Alpha
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon, Vincristin
DHSG	Deutsche Hodgkin-Lymphom Studiengruppe
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FNAC	Fein-Nadel-Aspirations-Cytologie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LDH	Laktatdehydrogenase
LQ	Lebensqualität
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
QL	Quality of life
RS	Raw Score
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
QLQ-S	Quality of Life Questionnaire for Survivors

1. Einleitung und Fragestellung

Das Thema der Lebensqualitätsuntersuchungen findet in den letzten Jahren immer größeres Interesse, da mit zunehmenden Fähigkeiten und Fortschritten der Medizin zahlreiche Techniken und Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden, welche vom Standpunkt der Wissenschaft als sinnvoll und heilvoll zu erachten sind, aber vom Patienten selbst nicht unbedingt als lebens-verbessernd empfunden werden [8].

Der Begriff der Lebensqualität als solcher ist schwer zu fassen und zu verifizieren. Die Lebensqualität ist als multidimensionales Gebilde zu verstehen, das alle Aspekte des Lebens beleuchtet und repräsentiert [25, 62]. Gerade weil diese Einschätzung eines Individuums, und als solche muss die Lebensqualität verstanden werden, so schwierig ist, wird dem Begriff der Lebensqualität in der Medizin vielfach noch mit gewisser Skepsis begegnet.

Der onkologischen Lebensqualitätsforschung ist es aber in den letzten Jahren in zunehmendem Maße gelungen, die Lebensqualität erfassbar und definierbar zu machen. Hierbei werden spezifische, nach onkologischen Gesichtspunkten konzipierte Lebensqualitätsfragebögen genutzt. Zudem wird die Verfügbarkeit von definierten Messinstrumenten sowie psychometrischen Gütekriterien zur Verifizierbarkeit der Lebensqualität herangezogen [14].

Die Problematik besteht jedoch darin, dass jeder Mensch seine Lebensqualität von bestimmten Bereichen in seinem Leben abhängig macht [35]. Eine Reihe von Instrumenten zur Evaluierung der Lebensqualität wurde bis heute entwickelt und wird bei Patienten mit unterschiedlichsten onkologischen Grunderkrankungen eingesetzt [3, 25, 33, 34, 36, 38, 57].

1980 gründete die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) die “Quality of Life Study Group”, welche seit 1986 die meisten klinischen Studien hinsichtlich der Lebensqualitätsforschung begleitet. Hier muss besonders auf die Bedeutung des QLQ-C30 Fragebogens der EORTC hingewiesen werden, der sehr diversifiziert auf die einzelnen körperlich-symptomatischen und auch seelischen und sozialen Aspekte der Lebensqualität eingeht [1, 2, 66].

Zur Erfassung tumorspezifischer Symptome entwickelte die EORTC zusätzliche Fragebögen (Module). Diese Module enthalten spezielle Fragen zu den verschiedenen Tumorerkrankungen (z.B. das Lungenkrebs-, Brustkrebs-, Darmkrebs-, Prostatakrebs- und Lymphommodul) [2, 29].

Ein weiterer Aspekt, den die Untersuchung der Lebensqualität ebenfalls erfasst, bezieht sich darauf, Therapieansätze, die für den Patienten keine Verbesserung erzielen, besser zu erkennen. Dies bedeutet, dass, falls keine Heilung erzielt werden kann, wenigstens eine Lebensverlängerung und Lebensqualitätssteigerung im Rahmen der Palliativsituation erreicht werden soll. Ein Beispiel ist die Anwendung von Gemcitabine beim Pankreas-karzinom, welches die Zulassung wegen der signifikanten Verbesserung der Lebensqualität erhielt [60].

So werden unnötige Therapieansätze ohne Verbesserung der Situation des Patienten herausgefiltert und können eingespart werden [32, 38, 50], denn neben dem Hauptziel der Lebensqualitätsuntersuchungen, für Patienten auch nach einer Chemotherapie eine gute und zufrieden stellende Lebensqualität zu erhalten, sind mittlerweile auch zunehmend wirtschaftliche Aspekte von Bedeutung.

Charakteristika und Therapie hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome

Die für die vorliegende Untersuchung bedeutsamen Non-Hodgkin-Lymphome sind seltene, bösartige Erkrankungen des lymphatischen Gewebes. Sie umfassen etwa 2 bis 3% aller malignen Erkrankungen und repräsentieren eine Vielzahl von unterschiedlichen Entitäten und sind als monoklonale Expansion von B- oder T-Lymphozyten aller Differenzierungsgrade zu verstehen.

Non-Hodgkin-Lymphome können in jedem Lebensalter vorkommen, nehmen jedoch mit steigendem Alter an Häufigkeit zu. Die jährliche Inzidenz dieser Lymphome nimmt stetig zu. In den USA beispielsweise verdoppelte sich die Inzidenz von 1950 bis 1989 von 6,9 auf 13,7 pro 100 000 Einwohner. Eine ähnliche Entwicklung wird auch in Europa beobachtet. Die Inzidenz liegt für Männer generell etwas höher als für Frauen [56].

Die Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome ist unklar. Zivilisationsfaktoren und berufliche Faktoren spielen wohl eine große Rolle bei der Entstehung der Lymphome [56]. Assoziationen bestehen mit erhöhter Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (einschließlich UV-Strahlen), Pestiziden, chemischen Substanzen und mit Autoimmunerkrankungen.

In der Pathogenese maligner Lymphome spielen spezifische Aberrationen eine wichtige Rolle und sind mit entsprechenden klinischen Verlaufsformen von Non-Hodgkin-Lymphomen assoziiert.

Die Differenzierung der einzelnen Lymphom-Entitäten erfolgt auf dem Boden von Morphologie, Immunhistologie und Molekulargenetik. Diese Differenzierung führte zu verschiedenen Klassifikationen für Non-Hodgkin-Lymphome mit dem Ziel, histopathologische Gruppen mit unterschiedlicher

klinischer und therapeutischer Relevanz zu definieren. Diese Überlegungen führten 1974 zur Entwicklung der sogenannten Kiel-Klassifikation, die sich vor allem in Deutschland durchsetzte [13, 45, 69].

Die Kiel-Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome [69] definiert nach morphologischen und immunhistologischen Merkmalen einzelne Lymphomentitäten, die in zwei Gruppen von sogenannter niedriger und hoher Malignität, entsprechend ihrem klinischen Verlauf, eingeteilt werden [45]. Durch die Zusammenführung der Kiel-Klassifikation mit angloamerikanischen Einteilungen wurde die so genannte REAL-Klassifikation entwickelt, die das Grundprinzip der Trennung von B- und T-Zell-Lymphomen beibehielt [13].

Als Weiterentwicklung folgte 1998 unter der Schirmherrschaft der World Health Organization (WHO) eine neue Klassifikation mit der klinischen Einteilung in indolente sowie aggressive Non-Hodgkin-Lymphome [7]. Diese Klassifikation ist heute international allgemein akzeptiert und wird allen aktuellen klinischen Untersuchungen zugrunde gelegt.

Für die vorliegende Arbeit wurde jedoch die zum Zeitraum der Datenerhebung in Deutschland übliche Kiel-Klassifikation herangezogen.

Die Klinik bzw. der Verlauf bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen ist durch plötzlich auftretende und häufig rasch progrediente Lymphome charakterisiert. Darüber hinaus können Allgemeinsymptome, insbesondere die sogenannte B-Symptomatik, wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß beinhaltet, vorkommen. Der Befall von extranodalem Gewebe, wie Gastrointestinaltrakt, Knochen, Lunge und Haut ist nicht selten. Die Infiltration des Knochenmarks und eine leukämische Ausschwemmung

können vorkommen, sind jedoch seltener als bei niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Als prognostische Faktoren konnten in Studien das Stadium der Erkrankung, das Alter der Patienten, der Serumwert der Laktatdehydrogenase (LDH) und der Allgemeinzustand der Patienten identifiziert werden [65].

Als maligne Erkrankung des lymphatischen Systems müssen hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome auch hinsichtlich der Therapie als systemische Erkrankung betrachtet werden [37].

Unbehandelt führen hochmaligne Lymphome häufig innerhalb weniger Monate zum Tod. Basis der Therapie ist eine adäquate systemische zytoreduktive Therapie, mit der eine hohe Rate von 60 bis 80% an Vollremissionen erzielt wird, die in 40 bis 50% der Fälle mit einer Heilung verbunden ist. Die Intention der Therapie erfolgt deshalb mit kurativem Ziel. Lediglich für Patienten in weit fortgeschrittenem Lebensalter ist ein palliatives Konzept zu erwägen. Das kurative Therapieziel erfordert eine schnelle und zuverlässige Diagnosestellung sowie eine zügige Durchführung der Staging-Untersuchungen.

Der zentrale Baustein in der Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome ist aufgrund der hohen Empfindlichkeit die systemische Chemotherapie, gegebenenfalls ergänzt durch eine additive lokale Strahlentherapie [37].

Grundlegende Bedeutung für eine rasche Remissionsinduktion sind Alkylanzien (Cyclophosphamid), Anthrazykline (Doxorubicin) und Vincaalkaloide (Vincristin), wie sie in dem CHOP-Schema erstmals mit einem Kortikosteroid kombiniert wurden und die oben genannten Remissions-

raten ermöglichen [51, 59]. Durch den Einsatz dieses CHOP-Protokolls [28, 51] gelingt es, bei rund 60% aller Patienten eine Vollremission zu induzieren. Bei einer Rezidivquote von etwa 30 % können nach einer Verlaufsbeobachtung von mehr als 12 Jahren rund 50 % der Patienten als geheilt betrachtet werden.

Im Vergleich mit anderen Protokollen in der Therapie hochmaligner NHL zeigte sich, dass durchschnittlich 6 bis 8 Zyklen des CHOP-Schemas bei einer durchschnittlichen Vollremissionsrate von rund 71 % und einer 1-Jahres-Überlebensrate von über 81 % anderen, aggressiven Protokollen nicht unterlegen sind und somit in einer Weiterentwicklung mit dem CD-20-Antikörper Rituximab weiterhin den heutigen Standard in der Therapie hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome darstellen [26].

Weitere Versuche einer Verbesserung der Therapieergebnisse wurden mit einer Steigerung der Dosisintensität durchgeführt. Retrospektive Studien zeigen, dass Patienten, die mit reduzierter Dosis behandelt wurden, eine schlechtere Prognose hatten [64, 65]. Die Dosisintensität kann durch Erhöhung der Einzeldosis, aber auch durch Verkürzung der Dosisintervalle gesteigert werden. Die dosisintensivierte CHOP-Chemotherapie zeigt bereits erfreuliche Ergebnisse zur Durchführbarkeit und Remissionsinduktion [26, 27, 48, 65, 70].

Eine solche dosisintensivierte Therapie hat aller Wahrscheinlichkeit nach zusätzliche Auswirkungen auf die Lebensqualität von Tumorpatienten während und nach einer solchen Therapie [8]. Eine der Möglichkeiten der Dosisintensivierung ist die Nadir-Adaptation, also die Adaptation an den Tiefpunkt der Leukozytenanzahl (= Nadir) in der Myelosuppression.

Insbesondere die möglichen, bzw. typischen Nebenwirkungen des CHOP-Chemotherapieprotokolls wie Müdigkeit, Alopezie, Polyneuropathie, Appetitlosigkeit, Knochenmarksdepression mit dem hierdurch erhöhten Risiko einer bakteriellen oder viralen Infektion sind hier von Bedeutung [43].

Auch die zeitlich rascher aufeinanderfolgende intravenöse Gabe der Zytostatika, eine gegebenenfalls notwendigen Antibiotikatherapie oder die erforderlichen Blutentnahmen sind für die Patienten belastend, da hierdurch oftmals sehr schlechte Venenverhältnisse resultieren, die eine einfache Venenpunktion dann kaum mehr möglich machen. Hieraus könnte sich ebenfalls eine Einschränkung der Lebensqualität ergeben.

Fragestellung

Vor diesem Hintergrund wurden in Anbetracht bisher fehlender Publikationen zur Lebensqualität unter nadiradaptierter Dosisintensivierung in der hier vorliegenden Arbeit mittels des Quality-of-life-Fragebogens QLQ-C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) die Auswirkungen einer dosisintensivierten, nadiradaptierten CHOP-Chemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen auf die Lebensqualität untersucht.

Außerdem sollte mit Hilfe dreier zusätzlicher Fragen die Patientenzufriedenheit der im Bundeswehrkrankenhaus Ulm behandelten Patienten in Bezug auf die Aufklärung, Betreuung und Nachsorge erfasst werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Studiendurchführung

Das in die Auswertung der vorliegenden Studie einbezogene Patienten-kollektiv umfasste alle noch lebenden Patienten, bei denen im Zeitraum 1989 bis 2000 die Erstdiagnose eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt wurde und die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm im genannten Zeitraum mit dem CHOP-Chemoprotokoll therapiert wurden. Von den insgesamt 49 Patienten erklärten 44 ihr Einverständnis zur Teilnahme an der vorliegenden Untersuchung. Nicht eingeschlossen werden konnten diejenigen Patienten aus dem definierten Behandlungszeitraum 1989 bis 2000, die zum Zeitpunkt der Befragung nicht mehr am Leben waren.

Es fand eine retrospektive, persönliche Befragung der Patienten zur Lebens-qualität anhand eines Fragebogens statt. Den Patienten, die nicht im Rahmen einer geplanten Kontrolluntersuchung befragt werden konnten, wurde der Fragebogen mit Patienteninformationsblatt und Einverständniserklärung zugeschickt. Patienteninformationsblatt, Einverständniserklärung und Fragebogen sind im Anhang abgedruckt. Die Einverständniserklärungen mussten von den Patienten unterschrieben werden und wurden anschließend mit den Fragebögen archiviert.

2.2. Diagnosestellung, Stadieneinteilung, CHOP-Chemotherapie

Diagnosestellung und Stadieneinteilung

Vor der Behandlung mit dem CHOP-Chemotherapieprotokoll wurde die Diagnose eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomes mittels Feinnadel-Aspirations-Cytologie (FNAC) am Tag der Punktion gestellt, was sowohl eine rasche Diagnosestellung als auch einen gegebenenfalls erforderlichen schnellen Therapiebeginn gewährleistete.

In allen Fällen erfolgte nach feinnadelaspirationscytologischer Befundung eine histologische Sicherung an einer minimal invasiv zugänglichen Lymphommanifestation in der Abteilung Pathologie des Bundeswehr-krankenhauses Ulm. Zusätzlich wurde eine Referenzhistologie an einem der in Deutschland dafür benannten Institute für Pathologie eingeholt. Die histologische Klassifikation erfolgte anhand der Kiel-Klassifikation (siehe Tabelle 1).

Die Stadiendiagnostik basierte auf der ausführlichen Anamnese, eingehenden körperlichen Untersuchung mit Lymphknotenstatus, abdominelle und gegebenenfalls auch nodale Sonographie, Knochenmarkspunktion sowie einer Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und einer Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken.

Zusätzlich gehörte die Labordiagnostik mit Bestimmung des Blutbildes, des Differentialblutbildes, der Entzündungsparameter, der LDH, der klinisch-chemischen Leberwerte, wie AP, Gamma-GT, GOT und GPT sowie die Bestimmung der Nierenretentionswerte und der Serumeiweißelektrophorese zum Staging.

Tabelle 1: Kiel-Klassifikation der B- und T-Zell Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) [13, 69]

B-NHL hoher Malignität:	***B-NHL niedriger Malignität:***
Zentroblastisch	Zentrozytisch Zentroblastisch-Zentrozytisch - follikulär - follikulär und diffus - diffus
Immunoblastisch	
Lymphoblastisch	Lymphozytisch - Chronisch lymphatische Leukämie - Prolymphozytische Leukämie - Haarzell-Leukämie
Großzellig anaplastisch	
Burkitt-Lymphom	
	Lymphoplasmozytoid - Immunozytom

T-NHL hoher Malignität:	***T-NHL niedriger Malignität:***
Pleomorph großzellig	
Immunoblastisch	
Lymphoblastisch	Lymphozytisch - Chronisch lymphatische Leukämie - Prolymphozytische Leukämie
	Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom
Großzellig anaplastisch	
	Lymphoepithelial
	Angioimmunoblastisch
	T-Zonen-Lymphom
	Pleomorph kleinzellig

Die Abgrenzung des Stadiums II gegen das Stadium III (Befall auf derselben versus auf beiden Seiten des Zwerchfelles) wurde, wenn möglich durch die Feinnadel-Aspirations-Cytologie suspekter Lymphknoten herbeigeführt.

Für die Stadieneinteilung (Staging) wurde die Ann-Arbor-Klassifikation verwendet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) anhand der Ann-Arbor-Klassifikation [46]

Stadium I:	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder lymphatischen Struktur (z.B. Milz, Thymus, Waldeyer Rachenring)
Stadium II:	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells. Die Zahl der beteiligten Lymphknotenregionen soll in einem Subskript angegeben werden (z.B. II2)
Stadium III:	Befall von Lymphknotenregionen oder Strukturen auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium III1:	Supradiaphragmaler Befall mit Beteiligung von zöliakalen, lienalen und/oder portalen Lymphknoten
Stadium III2:	Supradiaphragmaler Befall mit Beteiligung von paraaortalen, iliakalen und/oder inguinalen Lymphknoten
Stadium IIIS:	Stadium III mit Befall der Milz
Stadium IV:	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall (z.B. Leber, Knochenmark, Lunge, Haut)
A	Keine Symptome
B	Positive B-Symptomatik (Fieber> 38 C, Nachtschweiß, unerklärter Gewichtsverlust von mehr als 10% des Gesamtkörpergewichts in den letzten 6 Monaten
X	Große Tumormassen (sogenanntes Bulky disease)

CHOP-Chemotherapieprotokoll, Substanzen und Dosierung

Die einzelnen Substanzen der CHOP-Chemotherapie sind **C**yclophosphamid, **H**ydroxy-Doxorubicin, **O**ncovin (Vincristin) sowie **P**rednison als Kortikosteroid. Begleitend wurde eine Zystitisprophylaxe mit Uromitexan zur Vermeidung der Cyclophosphamid-Nebenwirkungen wie beispielsweise Cystitis und Nephrotoxizität durchgeführt [51]. Auch die sonstige supportive Therapie wurde entsprechend den üblichen Standards durchgeführt.

Anzahl und Dauer der Zyklen

Die Wiederholung der CHOP-Chemotherapie-Zyklen erfolgte dosisintensiviert. Während bei dem sogenannten „accelerated regime“ die Dosisintensivierung durch eine fixe Intervallverkürzung erreicht wird [17], orientiert sich die nadiradaptierte Dosisintensivierung am sogenannten Nadir (Tiefpunkt) der Leukozytenanzahl in der Myelosuppression. Hierbei wurde der nächste Zyklus der CHOP-Therapie dann verabreicht, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter Myelosuppression wieder auf 1000/Mikroliter angestiegen war, frühestens jedoch am 15. Tag nach der letzten Applikation.

Hierdurch konnte die geplante Zyklusdauer von 21 Tagen individuell verkürzt werden und somit eine Dosisintensivierung, also eine Steigerung der Dosis pro Zeiteinheit, erreicht werden. Entsprechend dem Ansprechen der Patienten wurden sechs bis acht Zyklen CHOP appliziert. Bei klinisch manifester Infektion wurde die Fortführung der Chemotherapie verzögert.

Es wurden zur klinischen Kontrolle regelmäßig Differenzialblutbild, Nierenwerte, Elektrolyte, Leberwerte, Gerinnung, Urinstatus sowie das

Gesamteiweiß kontrolliert. Eine Verzögerung des Zyklus wegen nicht ausreichender hämatopoetischer Regeneration war nie notwendig. Eine Strahlentherapie wurde je nach klinischer Situation und Remission additiv eingesetzt.

Therapiekontrolle und Nachuntersuchungen

Nach jeweils zwei Zyklen wurden Kontrolluntersuchungen zur Bewertung des Therapieerfolges durchgeführt. Diese umfassten folgende Untersuchungen:

- komplette körperliche Untersuchung mit Lymphknotenstatus
- Routinelaboruntersuchung
- Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen
- Computertomographie der befallenen Regionen
- Sonographie des Abdomen und der Lymphknotenregionen.

Bei therapeutisch gutem Ansprechen wurde die Behandlung unverändert fortgeführt. Bei unzureichendem Ansprechen oder gar Progredienz wurde das Therapiekonzept angepasst.

In den ersten zwei Jahren nach Abschluss der Therapie wurden alle drei Monate, im dritten und vierten Jahr alle sechs Monate Nachuntersuchungen durchgeführt. Anschließend wurden alle bis dahin unauffälligen Patienten jährlich kontrolliert.

Die Nachuntersuchungen umfassten:

- Komplette körperliche Untersuchung mit Lymphknotenstatus
- Routinelaboruntersuchung
- Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen
- Sonographie des Abdomens und der Lymphknotenregionen
- Computertomographie der Manifestationsorte bei jeder zweiten Nachsorgeuntersuchung

Bei klinischen Auffälligkeiten wurden zusätzlich Computertomographien des Thorax oder Abdomens angefertigt. Bei entsprechendem Verdacht auf ein Rezidiv wurden eine Skelettszintigraphie oder bedarfsweise Leber- bzw. Knochenmarksbiopsien durchgeführt.

2.3. Erfassung der Lebensqualität

Den in Nachsorge befindlichen Patienten wurde nach Möglichkeit im Rahmen einer ihrer Kontrolluntersuchungen nach Abschluss der Therapie ein Fragebogen zur Einschätzung ihrer Lebensqualität vorgelegt. Den nicht mehr in Nachsorge befindlichen Patienten wurden die Fragebögen samt Patienten-informationsblatt per Post übersandt mit der Bitte um Beantwortung und Rücksendung der Fragebögen.

Der in unserer Untersuchung eingesetzte Fragebogen setzt sich aus den Quality-of-life-Fragebögen QLQ-C30 der EORTC und QLQ-S der Deutschen Hodgkin-Lymphom Studiengruppe (DHSG) zusammen, den mit am weitesten entwickelten und auch international am häufigsten eingesetzten Fragebögen für die Erfassung von Lebensqualität bei onkologischen Therapiestudien [3]. Beide Fragebögen sind etablierte Frageinstrumente für Tumorpatienten,

bestehend aus Einzel- und Mehrfachfragen zur multifunktionalen Messung der Lebensqualität.

Folgende Lebensbereiche bzw. „Items“ wurden hierbei untersucht:

1. Globaler Gesundheitsstatus

2. Funktioneller Bereich
   - Physische Rolle
   - Alltagsrolle
   - Emotionaler Status
   - Kognitiver Status
   - Soziale Rolle

3. Symptome
   - Müdigkeit
   - Übelkeit/Erbrechen
   - Schmerzen
   - Atembeschwerden
   - Krankheitsgefühl
   - Appetitlosigkeit
   - Verstopfung
   - Durchfall
   - Befürchtung finanzieller Einbußen

Die unterschiedlichen Funktionsskalen („*Functional Scales*“) beziehen sich auf die körperliche, die kognitive, die emotionale und die soziale Funktion sowie auf die Rollenfunktion im täglichen Leben der Tumorpatienten. Darüber hinaus umfasst die Befragung der Patienten mittels der beiden

genannten Fragebögen drei weitere Skalen, die die Symptome der Ermüdung („*Fatigue*“), der Schmerzen, der Übelkeit bzw. des Erbrechens untersuchen sowie eine zusätzliche Skala, die die allgemeine Lebensqualität bewertet. Die übrigen Einzelfragen betreffen weitere wichtige Symptome und mögliche Einschnitte in die Lebensqualität der Patienten.

Die Fragen sind so gestellt, dass verschiedene Einschätzungsgrade zur Fragebeantwortung zur Verfügung stehen. Hierbei gibt es zumeist vier Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“. Diese vier Antwortmöglichkeiten sollen dem Patienten helfen, die Fragen durch Abstufungen bestmöglich zu beantworten.

Bezüglich des Aspektes der Lebensplanung gab es insgesamt sechs Fragen, die mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten waren. Zudem gab es Fragen bezüglich Einschränkungen im Alltag, in den Lebensgewohnheiten, dem sozialen Umfelds, der Lebensplanung oder der sexuellen Aktivität der Patienten. Der Hauptteil des Fragebogens besteht aus Fragen zur subjektiven Einschätzung der von den Patienten empfundenen Lebensqualität.

Neben hauptsächlich therapiespezifischen Fragen, z.B. den Therapie-nebenwirkungen wie Müdigkeit, sexuellen Störungen oder Schmerzen, wurden auch Fragen gestellt, die eine mögliche Einschränkung der Lebensqualität während und nach der CHOP-Chemotherapie identifizieren sollen, so zum Beispiel unter anderem typische mögliche Nebenwirkungen oder Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen, Konzentrationsmängel oder Inappetenz.

Aus den anhand der Fragebögen erhobenen Antworten wurden Zahlenwerte ermittelt, die mit Referenzwerten einer gesunden Normalpopulation verglichen wurden, wie sie durch die EORTC veröffentlicht wurden [34].

Zusätzlich zu den beiden oben genannten Fragebögen wurde von uns ein weiterer Fragenblock mit drei Fragen entwickelt, die sich auf die Zufriedenheit mit der ärztlichen Beratung und Betreuung vor, während und nach der Therapie im Bundeswehrkrankenhaus Ulm bezogen. Dies sollte Aufschluss über die Qualität der Aufklärung und Gesamtbetreuung geben, um gegebenenfalls Optimierungspotenzial zu identifizieren.

Der komplette Fragebogen ist zusammen mit dem Informationsschreiben an die Patienten im Anhang abgedruckt.

2.4. Statistik

Der QLQ-C30 Version 3.0 basiert auf der Auswertung sogenannter „*Items*“ bzw. „*Scales*“, die als repräsentativer Maßstab für bestimmte Bereiche der Lebensqualität definiert wurden [40]. Die Antworten der Patienten zu den einzelnen „Items“ wurden auf standardisierten Formularen erfasst (siehe Anhang) und in eine Datenbank mit der Struktur einer Microsoft Excel-Tabelle eingegeben. Die hierfür verwendete Eingabemaske stellte sicher, dass alle Daten korrekt und eindeutig zugeordnet werden. Für die statistische Auswertung wurde die Software Winstat® für Microsoft Excel verwendet.

Bei allen Fragen wurden die Antworten mit einem Wert von 1 bis 4 (also 1, 2, 3 oder 4) angegeben bzw. für die Berechnung kodiert. Dabei repräsentiert ein hoher erreichter Wert ein hohes Maß an Zustimmung zur erfragten Qualität

des untersuchten Item bzw. umgekehrt ein niedriger Wert eine geringe Zustimmung zur erfragten Qualität.

Dies bedeutet also zum Beispiel, dass eine hohe Punktzahl in der Gruppe der funktionellen Bewertung ein hohes Maß an funktioneller Leistungsfähigkeit, ein hoher Punktwert im Bereich des allgemeinen Gesundheitszustandes einen hohen Gesundheitsstatus repräsentiert, jedoch ein höherer Punktwert in der Gruppe der Symptome, also z.B. Müdigkeit oder Schmerz bedeutet eine stärkere Ausprägung des Symptoms.

Innerhalb der Gruppen wird ein Mittelwert der angegebenen Punktzahlen gebildet, der somit die durchschnittlich angegebene Punktzahl repräsentiert.
Die EORTC verwendet hierfür den Begriff „*Raw Score*“ [36].

Diese Durchschnittswerte müssen standardisiert werden, um eine Bewertungsskala von 0 bis 100 zu erreichen. Dazu wird die folgende Lineartransformation verwendet:

$$\text{Raw Score} = (\text{Item 1} + \text{Item 2} + \ldots + \text{Item n})/n$$

Lineartransformation:

Funktionelle Bewertung = $[1 - (\text{Raw Score} - 1)/\text{Range}] * 100$

Allgemeine Symptome = $[(\text{Raw Score} - 1)/\text{Range}] * 100$

Gesundheitsstatus und Lebensqualität = $[(\text{Raw Score} - 1)/\text{Range}] * 100$

Der Begriff „*Range*“ bezeichnet hierbei die Differenz zwischen dem maximalen und dem minimalen Wert eines Items, welcher pro Frage erreicht werden kann.

Im Falle einer nicht beantworteten Frage gibt die Auswertung des EORTC-Fragebogens eine Lösung vor. Wenn mindestens die Hälfte der Fragen innerhalb einer Untergruppe beantwortet wird, nimmt man an, dass die fehlenden Bewertungen Werte annehmen, die dem Durchschnitt der tatsächlich vorhandenen Werte gleichen [55]. Somit wird bei fehlenden Werten, solange die Anzahl der fehlenden Antworten nicht mehr als die Hälfte der Antworten aus einer Untergruppe ausmacht, der „*Raw Score*“ aus den vorhandenen Werten bestimmt und die lineare Transformation genauso wie sonst, nur mit dem veränderten „*Raw Score*“ berechnet.

Der Ausprägungsgrad einer Funktionseinschränkung beziehungsweise einer Symptomausprägung wurde bei daraufhin abzielender (positiver) Fragestellung anhand des Raw Scores wie folgt klassifiziert:

Raw Score < 0,25	keine
0,25 < Raw Score < 0,50	gering
0,50 < Raw Score < 0,75	mäßig
Raw Score $\geq$ 0,75	stark

Bei negativer Fragetsellung wurde die Funktionseinschränkung beziehungsweise die Symptomausprägung anhand des Raw Scores wie folgt klassifiziert:

Raw Score $\leq$ 0,25	stark
0,25 < Raw Score < 0,50	mäßig
0,50 < Raw Score < 0,75	gering
Raw Score > 0,75	keine

Cronbachs α ist eine Maßzahl aus der Statistik für die Reliabilität eines psychometrischen Instrumentes. Mit dieser Maßzahl ist es möglich auszudrücken, wie zuverlässig eine Testvariable durch eine Gruppe mehrerer Items ermittelt wird.

Die Bezeichnung wurde von Cronbach im Jahre 1951 erstbeschrieben [15].

Die Formel zur Berechnung eines standardisierten Cronbachs α lautet:

$$\alpha = \frac{N \cdot \bar{r}}{(1 + (N-1) \cdot \bar{r})}$$

Wobei N der Anzahl der Komponenten (Items oder Subskalen) entspricht und $\bar{r}$ der durchschnittlichen Korrelation zwischen den Items.

$$\frac{N}{N-1}\left(\frac{\sigma_X^2 - \sum_{i=1}^{N} \sigma_{Y_i}^2}{\sigma_X^2}\right),$$

Cronbachs α definiert also die durchschnittliche Korrelation zwischen den verschiedenen Test-Items und wird als auch Maß der inneren Konsistenz einer Skala bezeichnet. Cronbachs α kann theoretische Werte zwischen minus unendlich und 1 annehmen, wobei allerdings nur positive Werte sinnvoll interpretierbar sind. Ein psychometrisches Instrument sollte nur dann verwendet werden, wenn ein Wert für Cronbachs α von 0,7 oder mehr erreicht wird. Bei diesen Werten darf dann von einer guten innere Konsistenz der Skala bzw. der ermittelten Werte ausgegangen werden.

Cronbachs α sollte dann verwendet werden, wenn die Items substanziell unterschiedliche Bereiche innerhalb eines einzelnen Konstrukts messen.

Es ist dabei zu beachten, dass α künstlich erhöht werden kann, wenn die Items des Konstrukts so formuliert werden, dass sie sich nur oberflächlich unterscheiden. Dies sollte natürlich unbedingt vermieden werden [9, 15].

Die Zuverlässigkeit (= Reliabilität) der anhand der Raw Scores ermittelten Einschränkungs- bzw. Ausprägungsgrade von Funktionen oder Symptomen wurde anhand von Cronbachs α wie folgt klassifiziert:

Cronbachs $\alpha < 0{,}7$:	gering
Cronbachs $\alpha \geq 0{,}7$:	hoch

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Daten

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erstdiagnose eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms lag bei 56,1 Jahren. Der jüngste Patient war 20, der älteste Patient 80 Jahre alt.

Die Altersverteilung in Abbildung 1 zeigt in 20-Jahres-Intervallen einen deutlichen Peak in der Patientengruppe von 55 bis 74 Jahren.

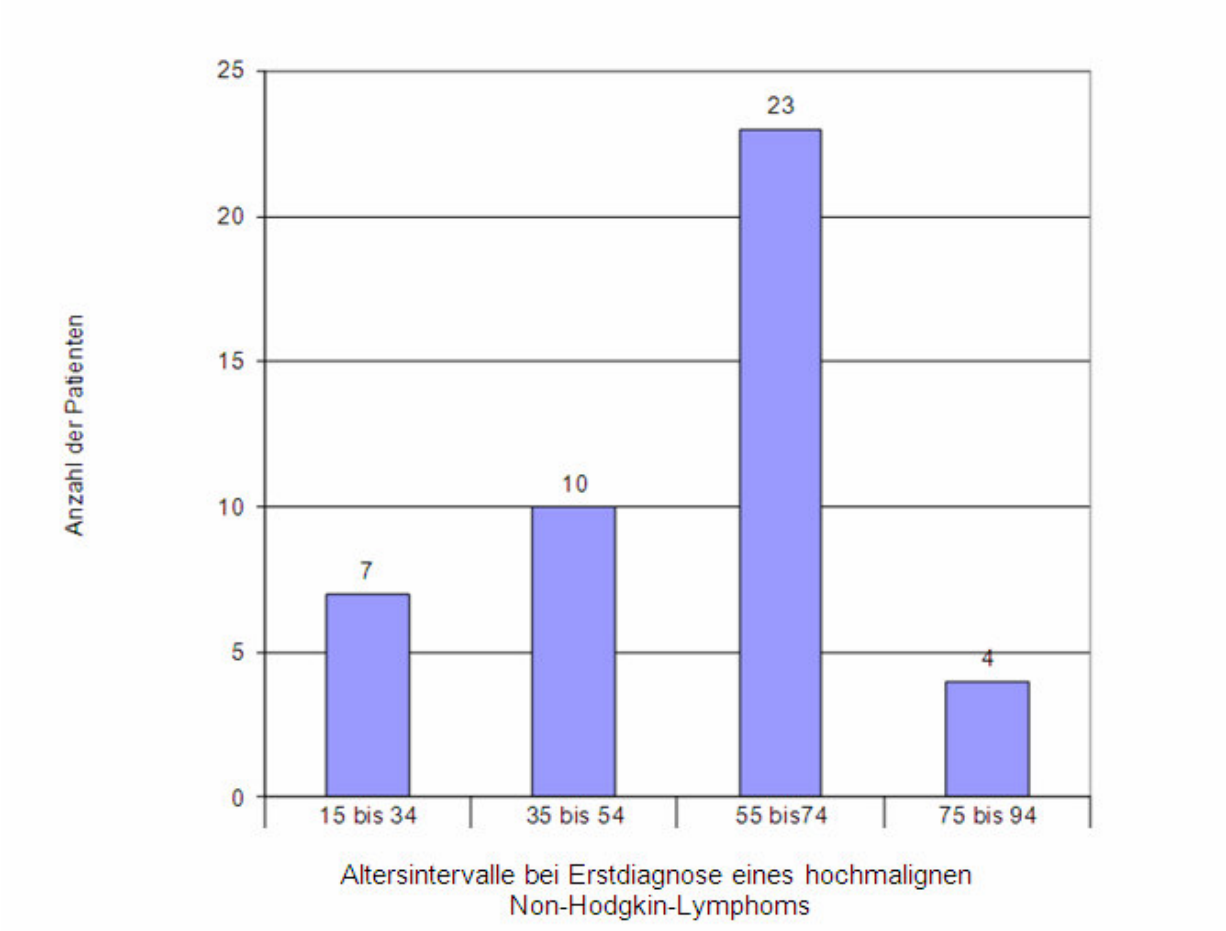


Abbildung 1: Altersverteilung dargestellt in 20-Jahres-Alters-Intervallen der insgesamt 44 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), die mit Alkylanzien (Cyclophosphamid), Anthrazykline (Doxorubicin) und Vincaalkaloide (Vincristin) behandelt wurden.

Die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation bei Erstdiagnose eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms kann Abbildung 2 entnommen werden.

Stadium I lag in 31,8 %, Stadium II in 56,8 %, Stadium III in 9,1 % und Stadium IV in 2,3 % der Fälle vor.

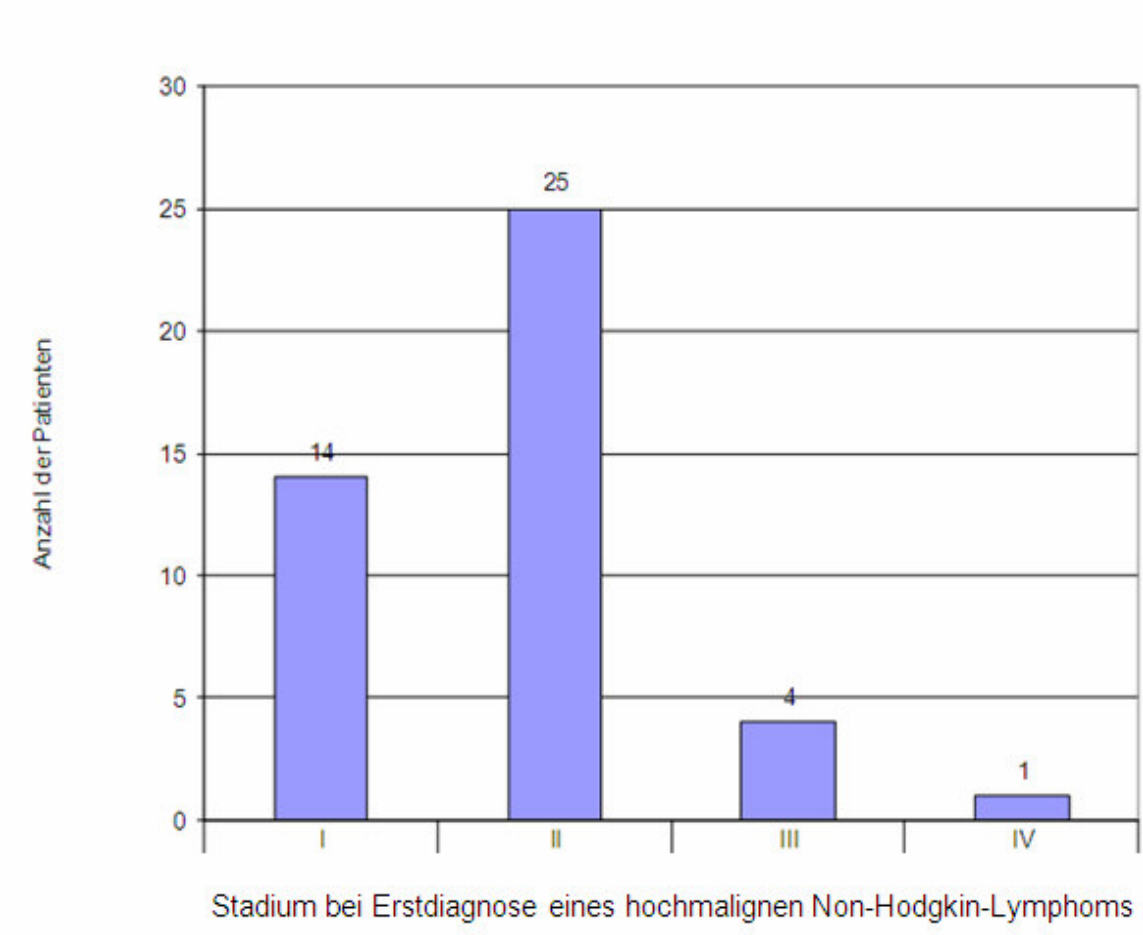


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Stadien (I bis IV) bei den 44 befragten Patienten mit einem hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).

Histologie und B-Symptomatik

Die histologische Klassifikation der Patienten (siehe Abbildung 3), die mit dem CHOP-Chemotherapieprotokoll behandelt wurden, zeigte:

- 27,3 % anaplastische B- und T-Zell-Lymphome
- 2,3 % diffus-großzellige Lymphome
- 4,5 % immunoblastische Lymphome
- 59,1 % zentroblastische Lymphome

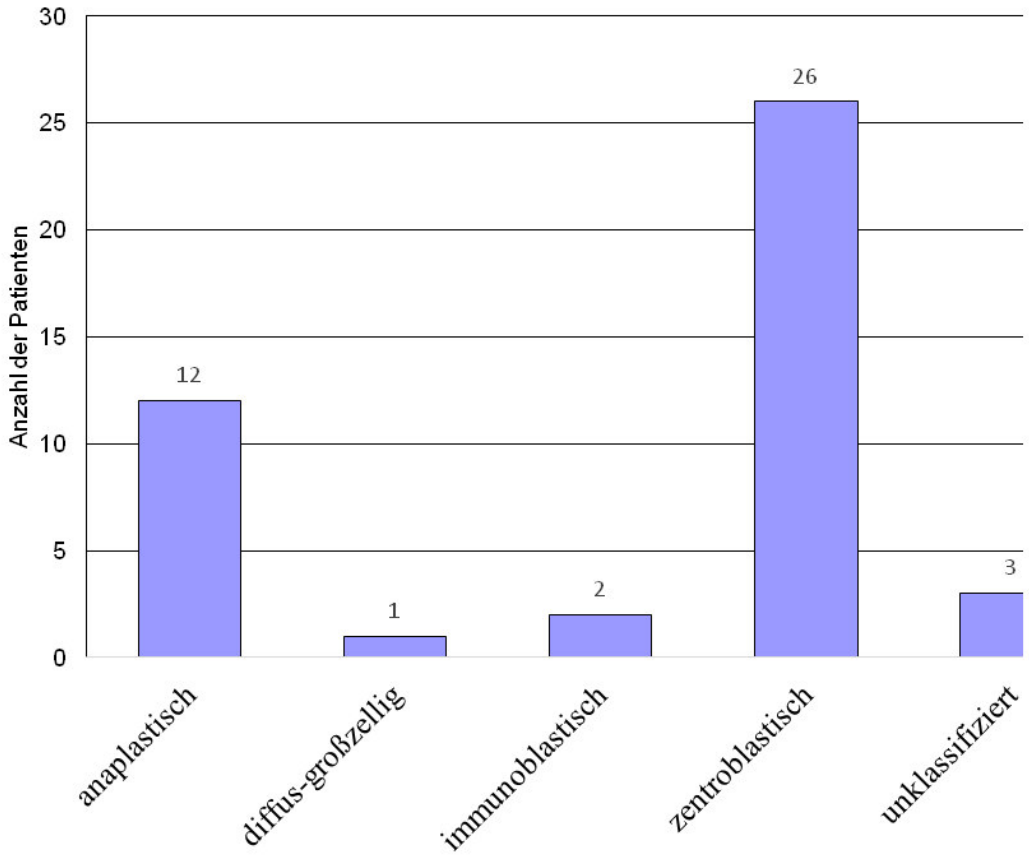


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Subtypen der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) bei Erstmanifestation in der untersuchten Patientengruppe.

Des Weiteren traten in 9,1 % der Fälle (3 Patienten) unklassifizierte Mischformen von Non-Hodgkin-Lymphomen auf.

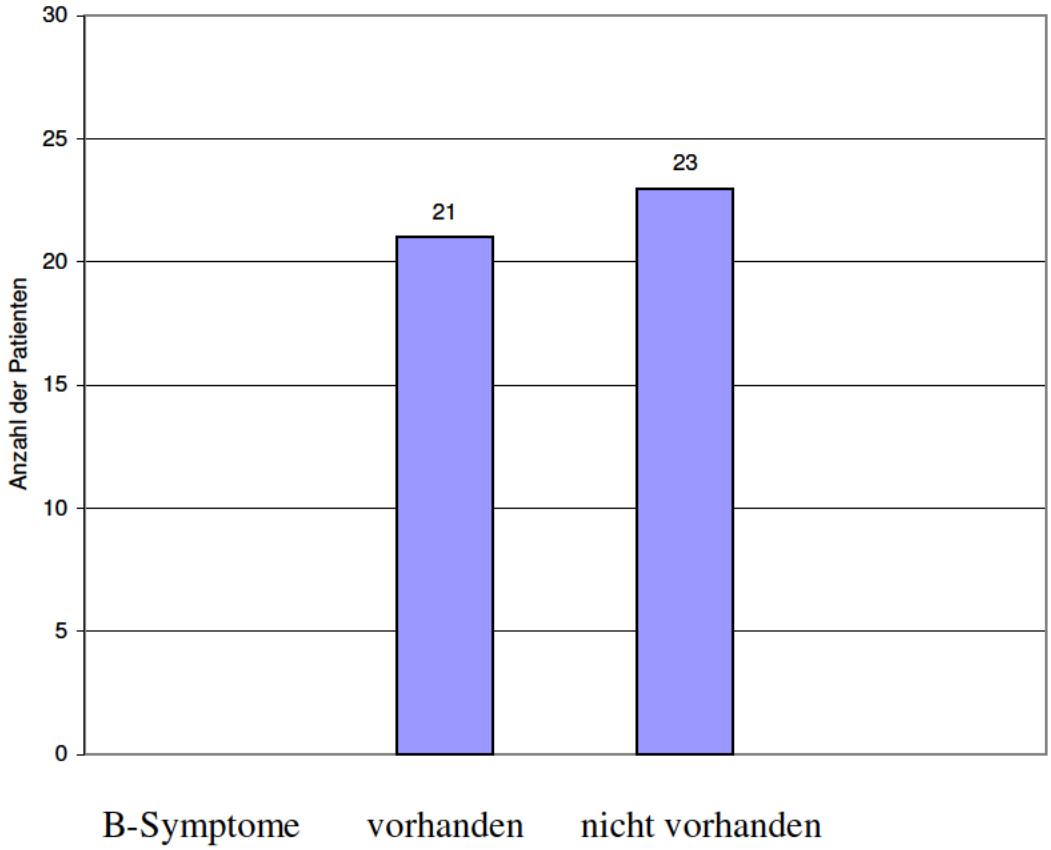


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Auftretens von B-Symptomen (Nachtschweiß, unklare Fieberschübe > 38,5 C oder ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten) bei den am Bundeswehrkrankenhaus Ulm untersuchten 44 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) im Zeitraum von 1989 bis 2000.

47,7 % der befragten Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom gaben eine positive B-Symptomatik an. 52,3 % der Patienten beklagten bei Erstdiagnose des Lymphoms weder Nachtschweiß, unklare Fieberschübe noch das Auftreten von erheblichem, ungewolltem Gewichtsverlust (so genannte B-Symptome).

Patienten mit adjuvanter Bestrahlung und zusätzlicher Chemotherapie

34,1 % der Patienten erhielten eine alleinige CHOP-Chemotherapie mit insgesamt 4 bis maximal 7 Zyklen. In 52,3 % der Fälle erhielten die Patienten eine adjuvante Radiatio zusätzlich zur CHOP-Chemotherapie.

6,8 % der Patienten unterzogen sich im Laufe ihrer Therapie zwar keiner adjuvanten Radiatio, erhielten jedoch eine zusätzliche Chemotherapie, u.a. auch eines anderen Chemotherapieprotokolls; dies war in zwei Fällen eine zusätzliche CHOP-Therapie (1 und 5 Zyklen), einmal ein Chemotherapieprotokoll mit Ifosfamid, Epirubicin und Vepesid (IEV, 3 Zyklen), einmal ein Chemotherapieprotokoll mit Cyclophosphamid, Oncovin und Prednison (COP, 4 Zyklen) sowie einmal eine Chemotherapie mit Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid und Prednison (IMEP, 4 Zyklen).

4,5 % der Patienten unterzogen sich im Untersuchungszeitraum sowohl dem CHOP-Chemotherapieprotokoll, einer adjuvanten Radiatio als auch einer zusätzlichen Chemotherapie unterschiedlichen Protokolls (siehe Abbildung 5).

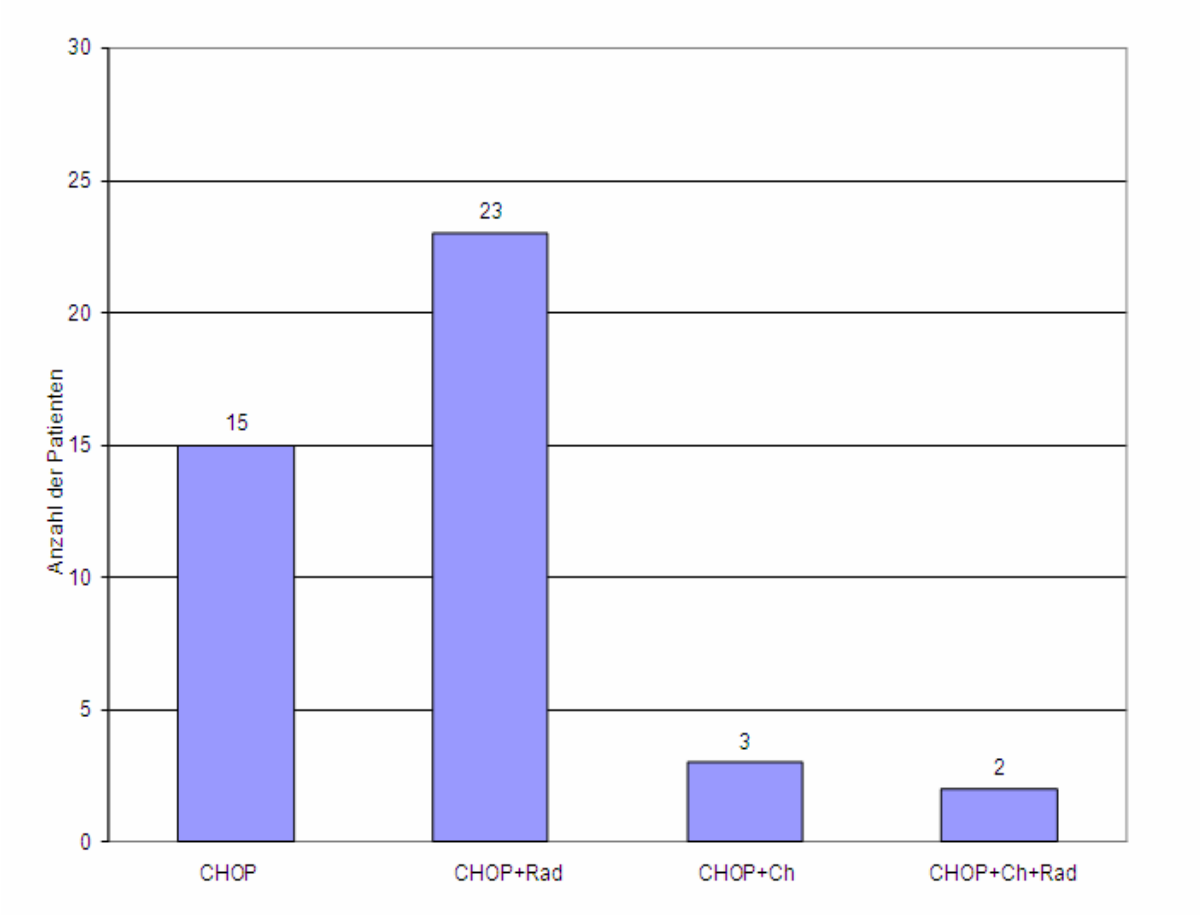


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Therapievarianten: Chemotherapie mit Alkylanzien (Cyclophosphamid), Anthrazykline (Doxorubicin) und Vincaalkaloide (Vincristin); (Rad=Radiatio, Ch=zusätzliche Chemotherapie.

3.2. Parameter der Lebensqualität

Neben der Wirksamkeit des Chemotherapieprotokolls spielt die Lebensqualität während und nach der Therapie eine sehr wichtige und nicht zu unterschätzende Rolle [2, 18]. In der vorliegenden Studie wurde die Lebensqualität der mit dem Chemotherapieschema CHOP behandelten Patienten anhand des bereits beschriebenen Fragebogens evaluiert, der sich streng am QLQ-C30 der EORTC [3] sowie dem QLQ-S der DHLS orientierte. Abgefragt wurden Symptome, Einzelkennzeichen der Lebensqualität sowie eine etwaige Beeinträchtigung in verschiedenen Lebensbereichen.

Nach Auswertung der Antworten der insgesamt 44 Patienten auf die Fragen bzw. Fragenkomplexe des vorliegenden Fragebogens (siehe Anhang), ergaben sich folgende Ergebnisse:

3.2.1. Physische Funktion

Die ersten 5 Fragen des Fragebogens beleuchten die allgemeinen physischen Funktionen der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Befragung.

Hierzu gehören folgende Fragen:

Nr. 1: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?

Nr. 2: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?

Nr. 3: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?

Nr. 4: Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?

Nr. 5: Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?

Hier zeigte sich ein Ergebnis des Raw Scores von 0,81. Dies entspricht einer nur geringen Einschränkung der physischen Funktion im Rahmen der Alltagstätigkeiten.
Cronbachs α ergab einen Wert von 0,82, was eine hohe Zuverlässigkeit des Ergebnisses bedeutet.

Daneben wurden noch zwei weitere physische Fragenkomplexe, die hier als "Physische Funktion" (a) und "Physische Funktion" (b) bezeichnet wurden, untersucht.

Zum Komplex (a) gehören die folgenden fünf Aussagen:

Nr. 39: Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun.

Nr. 42: Ich fühle mich müde.

Nr. 50: Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung.

Nr. 52: Ich ermüde sehr schnell.

Nr. 53: Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen.

Das Ergebnis für die physische Funktion (a), die mehr die körperliche Verfassung und den Allgemeinzustand untersucht, ergab einen Wert für den Raw Score von 0,31. In diesem Bereich der Lebensqualität bedeutet der niedrige Raw Score eine nur geringe Einschränkung der abgefragten Funktion.
Cronbachs α zeigt mit dem Ergebnis von 0,89 einen hohen Wert und somit eine hohe Reliabilität.

Bei der „Physischen Funktion“ (b) handelte es sich um Fragen bezüglich Leistungsfähigkeit, Aktivität, körperlichen Zutrauens sowie körperlicher Verfassung.

Hierzu gehören folgende Aussagen:

Nr. 38: Ich fühle mich leistungsfähig.

Nr. 40: Ich fühle mich sehr aktiv.

Nr. 45: Körperlich traue ich mir viel zu.

Nr. 56: Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung.

Das Ergebnis dieses Komplexes beträgt für den Raw Score 0,70.
Hier reflektiert der relativ hohe Raw Score eine geringere Einschränkung hinsichtlich dieser Funktion. Damit ergibt sich im Komplex (b) ein vergleichbares Ergebnis wie im Komplex (a) mit jeweils einer nur diskreten Einschränkung der physischen Funktion.
Cronbachs α beträgt 0,94 und bedeutet eine hohe Reliabilität.

3.2.2. Kognitive Funktion

Der Themenkomplex der „Kognitiven Funktion“ beleuchtet innerhalb des von uns benutzten Fragebogens zwei Fragen bezüglich der Konzentrationsfähigkeit bzw. deren Einschränkung während und nach der CHOP-Chemotherapie.

Hierzu gehören folgende zwei Fragen:

Nr. 20: Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitung lesen oder fernsehen?

Nr. 25: Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?

Der Raw Score für die kognitive Funktion ergab den Wert 0,78. Ein hoher Wert für den Raw Score bedeutet bei diesem Fragenkomplex eine starke Einschränkung der Lebensqualität.
Cronbachs α beträgt 0,63 bei geringer Reliabilität.

Bei dem Unterpunkt „Kognitive Funktion“ (a) steht die Anstrengung, die hinter der Konzentrationsleistung der Patienten steht, im Vordergrund.

Hierzu gehören folgende Fragen:

Nr. 49: Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren.

Nr. 55: Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab.

Das Ergebnis des Raw Scores beträgt hier 0,18. Ein niedriger Wert für den Raw Score bedeutet in diesem Fall, dass die Patienten in ihrer Konzentrationsfähigkeit nur geringfügig eingeschränkt waren.
Cronbachs α beträgt 0,63 bei geringer Reliabilität.

3.2.3. Emotionale Funktion

Der Symptomenkomplex der „Emotionalen Funktion“ beinhaltet Fragen bezüglich Anspannung, Reizbarkeit, Sorgen sowie Niedergeschlagenheit der Patienten in ihrem Alltag und in ihrem täglichen Handeln.

Hierzu gehören folgende Fragen:

Nr. 21: Fühlten Sie sich angespannt?

Nr. 22: Haben Sie sich Sorgen gemacht?

Nr. 23: Waren Sie reizbar?

Nr. 24: Fühlten Sie sich niedergeschlagen?

Der Raw Score beträgt bei den Antworten in diesem Fragenkomplex 0,53. Dies bedeutet ein ausgeglichenes Ergebnis und somit eine mäßige Einschränkung für die Lebensqualität der Patienten.
Cronbachs α beträgt hier 0,84 bei hoher Reliabilität.

Des Weiteren gibt es in diesem Fragenthema der „Emotionalen Funktion“ zwei weitere Subgruppen an Fragenkomplexen – die „Emotionale Funktion“ (a) sowie die „Emotionale Funktion“ (b).

Die „Emotionale Funktion“ (a) bezieht sich im Wesentlichen auf die negative Einschätzung zu Lust und Motivation für Aktivitäten im Alltag der Patienten während der Therapie.

Folgende Aussagen gehören zur „Emotionalen Funktion“ (a):

Nr. 46: Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen.

Nr. 47: Ich denke, dass ich an einem Tag sehr wenig tue.

Nr. 54: Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgendetwas zu tun.

Das Ergebnis für die „Emotionale Funktion“ (a) beträgt 0,2 für den Raw Score. Je niedriger der Wert in dieser Kategorie, desto geringer die Beeinträchtigung, damit besteht hier keine Einschränkung.
Cronbachs α beträgt hier 0,82, was eine hohe Zuverlässigkeit des Wertes bedeutet.

Die „Emotionale Funktion“ (b) bezieht sich im Wesentlichen auf die positive Einschätzung zu Lust und Motivation für Aktivitäten im Alltag der Patienten während der Therapie.

Folgende Aussagen gehören zur „Emotionalen Funktion“ (b):

Nr. 41: Ich habe Lust alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen.

Nr. 51: Ich habe eine Menge Pläne.

Das Ergebnis für die „Emotionale Funktion“ (b) betrug für den Raw Score 0,72 und spiegelte somit eine geringe Auswirkung auf emotionale Aspekte im Rahmen der Lebensqualität wieder.

Allerdings beträgt in diesem Fall Cronbachs α 0,37. Dies bedeutet eine geringe Reliabilität, so dass dieses Ergebnis nur mit Einschränkung verwertbar ist.

3.2.4. Soziale Funktion

Hier sollte der Einfluss der CHOP-Chemotherapie auf das Familienleben sowie sonstige soziale Kontakte und Unternehmungen gemessen werden.

Hierzu gehören folgende Fragen:

Nr. 26: Hatte Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?

Nr. 27: Hatte Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?

Bei der sozialen Funktion beträgt das Ergebnis des Raw Score 0,58.
Da hier ein hoher Wert des Raw Score gleichbedeutend mit einer Einschränkung der Lebensqualität in diesem Themenbereich ist, zeigt sich hier eine mäßige Reduzierung der Lebensqualität bei gleichzeitig hoher innerer Reliabilität bei Cronbachs α von 0,86.

3.2.5. Rollenfunktion

Der Fragenkomplex der Rollenfunktion beleuchtet die potenzielle Einschränkung täglicher Gewohnheiten und Alltagsabläufe.

Hierzu gehören folgende Fragen:

Nr. 6: Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?

Nr. 7: Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeit-beschäftigungen eingeschränkt?

Das Ergebnis beträgt für den Raw Score 0,48 bei hoher innerer Reliabilität der einzelnen Fragen bei einem Cronbachs α von 0,93.
Dies reflektiert eine geringe Einschränkung im privaten Umfeld durch die Erkrankung.

Des Weiteren gibt es in diesem Themenbereich noch die Rollenfunktion (a), die sich auf eventuelle Pläne der Patienten bezieht:

Hierzu gehören folgende zwei Fragen:

Nr. 43: Ich denke, dass ich an einem Tag viel erledige.

Nr. 51: Ich habe eine Menge Pläne.

Der Raw Score hat den Wert von 0,52; hier bedeuteten höhere Werte auch eine höhere Lebensqualität, in diesem Fall somit eine geringe Einschränkung.
Es zeigt sich ein Wert für Cronbachs α von 0,80 und somit ein hoher Wert für die Reliabilität.

3.2.6. Müdigkeit/Fatigue

Ein zentraler Punkt in der Untersuchung der verschiedenen Einflüsse der Erkrankung und deren Therapie mit dem CHOP-Chemotherapieprotokoll auf die Lebensqualität waren die Fragen in Bezug auf Müdigkeit („Fatigue“).

Der Fragenkomplex der „Fatigue“ beinhaltet folgende Fragen und Aussagen:

Nr. 10: Mussten sie sich ausruhen?

Nr. 12: Fühlten Sie sich schwach?

Nr. 18: Waren Sie müde?

Nr. 48: Ich fühle mich ausgeruht!

Der Raw Score von 0,57 zeigt aufgrund des relativ hohen Wertes, dass die Müdigkeit ein ausgeprägtes Symptom im Verlauf der CHOP-Chemotherapie war, entsprechend einer mäßigen Einschränkung.
Cronbachs α beträgt 0,88 und zeigt eine hohe Reliabilität des Testergebnisses.

3.2.7. Übelkeit und Erbrechen

Die Fragen in diesem Komplex lauteten wie folgt:

Nr. 14: War Ihnen übel?

Nr. 15: Haben Sie erbrochen?

Das Ergebnis bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen beträgt für den Raw Score 0,28.

Cronbachs α beträgt hier 0,87 und zeigt eine hohe Reliabilität an.

Somit zeigte das CHOP-Chemotherapieprotokoll mit den mäßig emetogenen Substanzen Cyclophosphamid und Adriamycin bei den insgesamt 44 befragten Patienten nur eine geringe Ausprägung der Symptome „Übelkeit und Erbrechen“ und damit einen geringen Einfluss auf die Lebensqualität.

3.2.8. Schmerz

Der Fragenkomplex „Schmerz“ beinhaltet folgende Fragen:

Nr. 9: Hatten Sie Schmerzen?

Nr. 19: Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?

Auch das Ergebnis bei Untersuchung des Symptoms „Schmerz“ ergibt nur einen Raw Score von 0,24. Dies bedeutet keine Beeinträchtigung der Lebensqualität, da der Raw Score-Wert niedrig ist.
Cronbachs α beträgt in diesem Fall 0,92.

3.2.9. Sexualität

Zu diesem Themenkomplex gehören folgende drei Fragen:

Nr. 32: War Ihr Interesse an Sexualität geringer geworden?

Nr. 33: Hatte sich Ihre sexuelle Aktivität verringert?

Nr. 34: War Ihr Vergnügen an der Sexualität oder Ihre sexuelle Befriedigung geringer geworden?

Der Raw Score beträgt bei dem Fragenkomplex „Sexualität“ 0,57. Dies bedeutet, dass die Lebensqualität in diesem intimen Lebensbereich der befragten Patienten als mäßig eingeschränkt empfunden wurde.

10 der insgesamt 44 Patienten gaben zu diesem Themenkomplex keine Antwort; hierbei handelte es sich ausschließlich um ältere Patienten jenseits der 70 Jahre. Die restlichen 34 befragten Patienten zeigten bei der Beantwortung sowohl beim Thema Sexualität als auch bei der Frage bezüglich etwaiger sozialer Einschnitte, dass hier eine deutliche Minderung der Lebensqualität vorliegt.

Sowohl sexuelles Interesse als auch sexuelle Aktivität litten somit deutlich während und auch nach der CHOP-Chemotherapie. Der hohe Wert für Cronbachs α von 0,96 zeigt zudem eine hohe innere Zuverlässigkeit innerhalb des von den Patienten beantworteten Fragenkomplexes.

3.2.10. Therapie-assoziierte Belastung

In dieser Kategorie wurde nach einer eventuell vorhandenen Belastung durch die Verkürzung der Zeitintervalle zwischen den Therapiezahlen, also durch die Nadir-adaptierte Dosisintensivierung sowie nach einer Belastung durch die häufigen Blutabnahmen gefragt.

Im Fragebogen sind dies folgende Fragen:

Nr. 36: Wie belastend empfanden Sie die Verkürzung der Zeitintervalle zwischen den Therapiezahlen?

Nr. 37: Wie belastend empfanden Sie die häufigen Blutentnahmen während der Therapie?

Das Ergebnis des Raw Scores beträgt hier nur 0,22. Da ein geringer Wert eine geringe Beeinträchtigung darstellt, ergibt sich somit ein nur diskretes negatives Empfinden und Wahrnehmung einer Belastung durch die spezifischen Besonderheiten der nadiradaptierten Dosisintensivierung. Cronbachs α beträgt 0,66.

3.2.11. Tabellarische Zusammenfassung

Tabelle 3: Einschränkungen in den einzelnen Lebensqualitätsaspekten unter dosisintensivierter nadiradaptierter CHOP-Chemotherapie

Funktion/Symptom	**Einschränkung/Auswirkung**	**Reliabilität**
Physische Funktion	Keine bis gering	Hoch
Kognitive Funktion	Mäßig bis stark	Gering
Emotionale Funktion	Gering	Hoch
Soziale Funktion	Gering	Hoch
Rollenfunktion	Gering	Hoch
Müdigkeit / Fatigue	Mäßig	Hoch
Übelkeit und Erbrechen	Gering	Hoch
Schmerz	Keine	Hoch
Sexualität	Mäßig	Hoch
Therapieassoziierte Belastung	Keine	Gering

3.3. Parameter der Patientenzufriedenheit

Im Rahmen dieses Themenkomplexes ging es um die spezifische Gesamtwahrnehmung der ärztlichen Aufklärung, Betreuung, Behandlung und Nachsorge vor, während und nach der CHOP-Chemotherapie bei hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen im Bundeswehrkrankenhaus Ulm.

Hierzu wurden folgende drei Fragen gestellt:

Nr. 70: Fühlten Sie sich zu Beginn der Behandlung und während der Behandlung ausreichend aufgeklärt?

Nr. 71: Wie zufrieden waren Sie mit der ärztlichen Betreuung während Ihrer Behandlung?

Nr. 72: Rückblickend, würden Sie sich noch einmal für eine Behandlung in unserem Krankenhaus entscheiden?

Hier ergab sich bei insgesamt 44 auswertbaren Fällen mit einem errechneten Raw Score von 0,97 eine sehr hohe Zufriedenheit mit der Betreuung und einer rückblickenden Bewertung der Entscheidung für eine Therapie im Bundeswehrkrankenhaus Ulm. Abschläge in der Bewertung ergaben sich lediglich bei der Frage der Aufklärung.
Cronbachs α zeigt hier mit einem Wert von 0,73 eine hohe Reliabilität an.

4. Diskussion

Mit der Einführung des CHOP-Chemotherapieprotokolls Ende der Siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurden bei der Therapie hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome erhebliche Fortschritte erzielt, die die Erkrankten zu potenziell kurativ therapierbaren Patienten gemacht haben [43, 48]. Dennoch kann die Tumorerkrankung selbst, aber in besonderem Maße auch die onkologische Therapie sowohl qualitativ als auch quantitativ physische, psychische, emotionale und kognitive Funktionen des Patienten und damit in hohem Maße das alltägliche Leben beeinflussen und zu Einschränkungen seiner bisher erlebten und wahrgenommenen Lebensqualität führen [16, 47, 63, 71]. Auch intimste Lebensbereiche, wie beispielsweise die Sexualität, bleiben davon nicht verschont [31, 62]. Von nachgeordneter Bedeutung ist dabei, ob eine kurative oder palliative Therapie durchgeführt wird; in beiden Fällen kann und muss eine Lebensqualitätsverbesserung angestrebt werden [23].

Aufgrund der Tatsache, dass internationale Studien zur Lebensqualität beim Non-Hodgkin-Lymphom nach wie vor äußerst selten sind [23, 58], befasste sich die vorliegende Arbeit mit dem Ziel, Aussagen über die Lebensqualität bei Patienten des Bundeswehrkrankenhauses Ulm, bei denen die Erstdiagnose eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms zwischen 1989 bis 2000 gestellt worden war, unter dem Therapieregime eines dosisintensivierten, nadiradaptierten CHOP-Chemotherapieprotokolls zu treffen.

Bis in jüngster Zeit stand besonders bei Tumorpatienten die Verbesserung der Gesamtüberlebensraten als Therapieziel gegenüber der Frage der Lebensqualität während und nach der Therapie deutlich im Vordergrund [53]. Da diese Patienten aber durch die Therapie regelmäßig erhebliche Belastungen

und Beeinträchtigungen der Lebensqualität zum Teil über längere Zeiträume verkraften müssen [67], hat die Beleuchtung der Lebensqualität im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [6, 53].

Wurden bisher eine ganze Reihe von Studien zur Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren (z. B. Mammakarzinom [8, 11], Prostatakarzinom [20], Hirn- [19], Lungen- [12, 54] oder Kolorektaltumoren [10, 21] durchgeführt, fällt die Anzahl derartiger Studien bei lymphoproliferativen Neoplasien wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), dem Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphom äußerst gering aus [39, 58]. Durch bahnbrechende Veränderungen der therapeutischen Möglichkeiten haben sich besonders bei den hämatologischen Tumorentitäten die Überlebensraten deutlich gebessert [22, 23]. Obwohl die jährliche Inzidenz des Non-Hodgkin-Lymphoms ansteigt – 2008 waren es 65.000 Neuerkrankungen in den USA und 73.000 in der Europäischen Union [24] – sinkt die Mortalitätsrate kontinuierlich. In diesem Jahr (2013) werden in den USA 69.740 Neuerkrankungen und 19.020 Todesfälle mit Non-Hodgkin-Lymphom erwartet [56]. Nach Einschätzung der American Cancer Society wird die 1- und 5-Jahresüberlebensrate dieser Tumorentität für das Jahr 2013 mit 81 % bzw. 68 % angegeben [4]. Dies hat auch dazu geführt, dass dem Aspekt der Lebensqualität immer mehr Bedeutung beigemessen wurde und Untersuchungen zur Lebensqualität in den wissenschaftlichen Fokus gerückt wurden.

Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, insbesondere im Verlauf der notwendigen Therapie, sind in der Literatur nur wenig beschrieben, so dass mit der vorliegenden Studie versucht werden sollte, diese Lücke zu schließen. Im Rahmen einer vorangegangenen Studie aus dem Bundeswehrkrankenhaus Ulm wurde die Effektivität eines

dosisintensivierten, nadiradaptierten Therapieregimes beim hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom mit besserem Gesamtüberleben und niedrigeren Rezidivraten bei nur geringer Toxizität nachgewiesen [48]. In der vorliegenden Studie lag daher ein weiterer Fokus in der Evaluation therapieinduzierter Effekte auf den wichtigen Aspekt der Lebensqualität.

Für eine wissenschaftliche Bearbeitung dieser Problematik ist es wichtig, die als Messinstrumente verwendeten Lebensqualitäts-Fragebögen als theoretisches bzw. wissenschaftliches Konstrukt zu verstehen, mit deren Hilfe die tatsächliche Lebenssituation und die Lebensumstände der betroffenen Patienten hinreichend gut erfasst werden soll [14, 23].

Dass eine valide, realitätsnahe Erfassung der Lebensqualität schwierig und von den verwendeten Methoden und den Untersuchern abhängig ist, wird deutlich, wenn man die Vielzahl der verschiedenen Lebensqualitäts-Fragebögen betrachtet und reflektiert, dass diese nicht regelhaft in ihren Ergebnissen korrelieren. [30, 36].

Die Ergebnisse der vorliegenden Lebensqualitätsstudie basieren auf dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC, der sich in der Vergangenheit als Standardfragebogen etabliert hat und an verschiedensten Krankheitsentitäten und Patientenkollektiven valide Daten und Ergebnisse erbracht hat [5, 38, 40, 42]. Um die Nebeneffekte der Therapie speziell des Non-Hodgkin-Lymphoms auf die Lebensqualität dieser Patientengruppe im Detail besser zu erkennen, forderten Oerlemans und Kollegen die Entwicklung eines Lymphom-spezifischen Fragebogens [58]. Seit kurzer Zeit ist von der EORTC Quality of Life Group die Entwicklung neuer Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei den lymphoproliferativen Erkrankungen, der chronischen lymphatischen Leukämie, dem Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-

Lymphomen in Verknüpfung mit dem etablierten EORTC-QLQ-C30 in Planung. Hierbei geht es besonders um die Frage, ob mit einem Modul die Bereiche aller drei Tumorentitäten erfasst werden können oder ob für jede ein separates Modul erforderlich ist. Da aufgrund der geringen Datenlage standardisierte Verfahren zur Erfassung der Lebensqualität bei diesen lymphoproliferativen Neoplasien derzeit nicht vorliegen, sollen mit der Entwicklung spezifischer Messinstrumente valide Standards geschaffen werden [23].

In der vorliegenden Untersuchung wurden nicht nur therapieassoziierte Symptome wie Schmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, sondern auch verschiedenste Lebensbereiche im Alltag der Patienten untersucht, um den Einfluss der Erkrankung und der Chemotherapie möglichst umfassend zu analysieren. Hierzu gehört natürlich auch der soziale, kognitive und sexuelle Lebensbereich der Patienten [67].

Darüber hinaus sollte die Wahrnehmung der Patienten in Bezug auf die Qualität der Betreuung, Behandlung und Nachsorge im Bundeswehrkranken-haus Ulm analysiert werden, um so eine kontinuierliche Verbesserung der Betreuungs- und Nachsorgequalität im Rahmen der dosisintensivierten, nadiradaptierten CHOP-Polychemotherapie zu ermöglichen.

Durch die Untersuchungen zur Lebensqualität sollte ergründet werden, ob der vermutete negative Einfluss der Krankheit und der Nebenwirkungen der Chemotherapie, unter anderem abhängig vom Stadium der Erkrankung, nicht nur auf die Gemütslage und die vegetativen Funktionen, sondern auch auf sehr spezielle und persönliche Lebensbereiche, wie unter anderem die Sexualität, besteht [67, 72]. Der Fokus unserer Untersuchungen zur

Lebensqualität lag deswegen sowohl in der stationären als auch in der häuslichen Phase während und nach der CHOP-Chemotherapie.

Als eine der wenigen und eine besonders bedeutsame Studie zur Lebensqualität in einer normalen Referenzpopulation zeigte die Untersuchung von Hjermstad [34] deutliche Unterschiede in der subjektiv empfundenen Lebensqualität von Frauen und Männern, wobei die Männer ihre Lebensqualität als signifikant besser angaben [34].

Eine geschlechtergetrennte Auswertung wurde in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen, allerdings fiel auch hier auf, dass die gefühlte und erlebte Gesamtlebensqualität als Summe der in unserem Fragebogen benannten Themenkomplexe bei der weiblichen Studienpopulation geringer war als bei den untersuchten männlichen Patienten.

In der vorliegenden Studie gab es für folgende Merkmale der Lebensqualität keine Einschränkung: Schmerz und therapieassoziierte Belastung. Hinsichtlich des Schmerzes, ein von den Patienten mit einer Tumorerkrakung besonders gefürchtetes Symptom, ist dies nicht besonders überraschend, da die Applikation einer Chemotherapie überwiegend schmerzlos ist, die Notwendigkeit zentralvenöser Zugänge oder anderer schmerzhafter Punktionen selten notwendig wird und auch eine chemotherapiebedingte Mukositis im Rahmen von CHOP nicht sehr häufig auftritt.

Unter dem nadiradaptierten CHOP-Protokoll wurde trotz der verkürzten Therapieintervalle und der damit erhöhten Dosisintensität die therapieassoziierte Belastung offensichtlich als nicht wesentlich eingeschränkt empfunden, obwohl dies mit häufigeren Blutabnahmen und Arztkontakten verbunden war. Zudem geht eine höhere Dosisintensität potenziell mit einer

partiell größeren Toxizität, vorrangig in Form von hämotoxischen, weniger ausgeprägt von kardiotoxischen und neurotoxischen Nebenwirkungen einher, was aber in einer zuvor durchgeführten Studie gegenüber dem herkömmlichen 21-tägigen CHOP-Chemotherapie-Protokoll nicht nachweisbar war [48]. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass die errechnete Reliabilität dieses Ergebnisses in der vorliegenden Studie gering war.

Auffallend in der vorliegenden Studie war auch, dass der Einfluss der Therapie auf die physischen Funktionen und die emotionalen Funktionen kaum vorhanden oder nur gering ausgeprägt war. Hinsichtlich der physischen Funktion ist möglicherweise eine Erklärung, dass die sogenannte Supportivtherapie in den letzten Jahren wesentlich verbessert werden konnte. So zeigten z. B. die Ergebnisse einer Studie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab nach abgeschlossener Standardtherapie beim B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom keine signifikanten Einbußen der Lebensqualität während dieser achtmaligen Erhaltungstherapie. Allerdings war mit steigender Zykluszahl der Rituximab-Gaben ein Trend zu einem schlechteren funktionellen und symptomatischen Gesundheitszustand bei unverändertem allgemeinen Gesundheitszustand zu beobachten gewesen [72]. Die in der vorliegenden Studie beobachtete geringe Einschränkung steht gegenteiligen Erfahrungen mit anderen Therapieregimen zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen gegenüber, bei denen die meisten Einschränkungen neben einem Appetit- und Vitalitätsverlust in Problemen der physischen Funktion bestanden [6, 44, 61, 67, 68].

In unserer Studie wurde unter dem nadiradaptierten CHOP-Protokoll trotz der verkürzten Therapieintervalle und der damit verbundenen erhöhten Dosisintensität die physische Funktion als nicht wesentlich eingeschränkt

empfunden, obwohl dieses Regime, wie schon erwähnt, mit häufigeren Blutabnahmen verbunden war.

In anderen Studien ergab sich durch eine dosisintensivierte und intervall-verkürzte CHOP-Chemotherapie mit Gaben des Wachstumsfaktors G-CSF ein signifikanter Abfall der physischen Funktionen unter der Therapie [44].

Die geringen Einschränkungen der emotionalen Funktion sind etwas überraschend, berücksichtigt man die Tatsache des stattfindenden „life events“, der für die Patienten ihr bisherigen Leben zumindest vorübergehend völlig verändert. Es bleibt spekulativ, inwieweit die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm besonders intensive Aufklärung über das kurative Therapieziel und die Notwendigkeit konsequenter Therapie, auch unter Inkaufnahme potentieller Toxizität hierfür eine Erklärung bieten könnte.

Beschrieben wird eine nur geringe Einschränkung der emotionalen Funktion auch von anderen Autoren und mit einer zum Teil höheren psychologischen Compliance der Patienten gegenüber der Chemotherapie begründet, die aber auch von der Persönlichkeitsstruktur des einzelnen Patienten abhängig ist [62].

Die im klinischen Alltag beobachtete psychische bzw. emotionale Belastung ist somit sehr wahrscheinlich vor allem durch die Diagnose einer malignen Erkrankung bedingt. Diese Belastung kann eine möglicherweise subdepressive bzw. ängstliche Stimmung so verstärken, dass sie klinisch manifest wird und den Ablauf der Therapie erschwert [10, 63].

Diesbezüglich muss diskutiert werden, ob begleitend zu der professionellen medizinischen Betreuung und Behandlung der Patienten eine parallele

psychologische oder psychoonkologische Mitbetreuung angeboten werden sollte [49, 68].

Eine geringe, aber eindeutige Einschränkung besteht in dieser Studie hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen sowie für die soziale und die Rollenfunktion [44, 61].

Übelkeit und Erbrechen sind Symptome, die aufgrund der Einführung moderner und effektiver antiemetischer Strategien auch bei der CHOP-Polychemotherapie nur noch in Einzelfällen ein ernstes Problem darstellen, so dass dieses Ergebnis nicht sehr überraschend ist. Auch zum Zeitpunkt der Studie waren bereits die modernen Antiemetika allgemein gebräuchlich. Die Einführung der modernen Antiemetika war sicherlich eine der wichtigsten Schritte zur Verbesserung der Lebensqualität unter Therapie, denn in der Zeit davor waren Übelkeit und Erbrechen die wichtigsten Symptome, die die Lebensqualität unter Chemotherapie bestimmt haben.

Die Einschränkungen bezüglich der Rollenfunktion und der sozialen Funktion sind nachvollziehbar sehr von der sozialen Stellung, dem familiären Umfeld und der Tatsache abhängig, ob der Betroffene noch beruflich tätig ist. Die meisten Patienten informieren häufig ungern ihren Arbeitgeber über die lebensbedrohliche Erkrankung, die notwendige länger dauernde Therapie und die damit einhergehende Arbeitsunfähigkeit. Auch die ärztliche Anweisung, aus infektiologischen Gründen größere Menschenansammlungen zu meiden, zur Einschränkung der sozialen Aktivitäten bei. In der Familie führt die Belastung durch die Therapie unweigerlich mehr oder weniger dazu, dass der Betroffene auf der einen Seite seine Rolle als Partner oder Vater bzw. Mutter nicht mehr uneingeschränkt wahrnehmen kann und andererseits er eventuell sogar Unterstützung von Seiten der anderen Familienmitglieder braucht. Dass

in diesen beiden Funktionen trotzdem aber eine nur geringe Einschränkung besteht, ist möglicherweise durch die inzwischen doch deutlich bessere Akzeptanz maligner Erkrankung und dem Umgang mit solchen Situationen bedingt und darf als positives Ergebnis dieser Studie betrachtet werden.

Bei zwei Komplexen ergaben sich in unserer Studie eine mäßige Einschränkung der Lebensqualität: der Symptomkomplex der Fatigue und der Sexualität.

Nicht überraschend war das Ergebnis hinsichtlich der deutlich beklagten Müdigkeit, eine Problematik, die den Therapeuten aus vielen Anamnesen bekannt ist und unter dem Begriff „Fatigue“ zunehmend Beachtung findet [41, 61, 67, 68]. Dabei führt eine chemotherapeutische Behandlung häufig zu diesem Symptom und beeinträchtigt nachhaltig viele Bereiche der täglichen Lebensführung der Patienten [6]. Dieses Symptom belastet somit nicht nur den Patienten selbst, sondern auch die unmittelbare soziale Umgebung, schränkt sie doch die Aktivität sowohl physisch wie geistig erheblich ein. Sehr wahrscheinlich führt die Fatigue zu der in unserer Studie beobachteten starken Einschränkung der kognitiven Funktion. Besonders problematisch sind die bisher mangelhaften Behandlungsmöglichkeiten der Fatigue. Dies bedeutet auch, dass Patienten bereits bei der ersten Therapieaufklärung ganz besonders auf die Problematik der „Fatigue“ hinzuweisen sind.

Die Einschränkungen hinsichtlich der sexuellen Funktion sind in unserer Studie ebenfalls sehr ausgeprägt und werden erwartungsgemäß vor allem von den jüngeren Patienten als Problem und Defizit in ihrer Lebensqualität empfunden, so wie es auch in anderen Untersuchungen gesehen wurde. [34]. Hier gilt es für den Arzt und Therapeuten, das Problem zu erkennen, zu

thematisieren und nicht zu tabuisieren [52]. Gegebenenfalls muss ein Beratungsgespräch zusammen mit dem Partner geführt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vorliegende Untersuchung erstmals bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom und nadiradaptiertem dosisintensiviertem CHOP-Polychemotherapie-Schema Parameter der Lebensqualität erfasste. Hierbei zeigte sich, dass das nadiradaptierte Chemotherapieprotokoll hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität keine Nachteile gegenüber dem Standardprotokoll hat. Dieses ist bedeutsam, weil in einer früheren Arbeit bereits nachgewiesen werden konnte, dass das nadiradaptierte Therapieregime in Bezug auf die Therapieergebnisse anderen dosisintensivierten Verfahren ebenbürtig ist bei gleichzeitig tendenziell eher besserer Verträglichkeit.

Die von uns beobachteten Einschränkungen liegen vor allem im psychosozialen Bereich wie es auch in anderen Untersuchungen beobachtet wurde [61]. Diese Ergebnisse legen die Nützlichkeit einer psychologischen Begleittherapie nahe [47, 67, 68]. Die Frage, welche Patienten von welchen psychologischen Interventionen am meisten profitieren würden, war zwar nicht Gegenstand der Untersuchung, doch gibt es Hinweise darauf, dass besonders psychoedukative und problemlösende Interventionen sinnvoll sind und zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen können [63]. Ein Teil dieser Problematik lässt sich durch eine entsprechende psychoonkologische Qualifizierung des behandelnden Onkologen frühzeitig erkennen und durch ein entsprechendes Gespräch möglicherweise vermeiden. Körperliche Aktivitäten können die Lebensqualität verbessern und sind derzeit die effektivste und fast die einzige Möglichkeit eine Fatigue zu verbessern. Ein entsprechender Leitfaden zu physischer Aktivität kann die Lebensqualität signifikant verbessern.

In neuerer Zeit mehren sich die Hinweise, dass auf dem Gebiet der Lebensqualitätsforschung eine Reihe von zum Teil multimodalen Begleitstrategien und -therapien zu einer deutlichen Lebensqualitätsverbesserung führen können [47, 49]. Die Notwendigkeit multimodaler Begleitstrategien, insbesondere auch in psychoonkologischer Hinsicht, kann auch aus den Ergebnissen unserer Studie abgeleitet werden. Künftige Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit diese bei Patienten unter Polychemotherapie von Non-Hodgkin-Lymphomen wirksam sind.

Die Verbesserung der Therapieergebnisse, insbesondere bei Lymphompatienten, bedeutet eine sich stetig verlängernde Überlebensphase von zunehmend mehr Patienten mit dieser Erkrankung, so dass der Erforschung des Einflusses der Therapie auf die Lebensqualität während und vor allem nach der Therapie ein besonderes und zunehmendes Interesse geschenkt werden sollte. Hatten zwar Smith und Kollegen keine wesentliche Veränderung/Verbesserung der Lebensqualität mit zunehmender Gesamtüberlebenszeit (2 bis 5 Jahre versus 9 Jahre nach Diagnosestellung eines Non-Hodgkin-Lymphoms) beobachtet [67], so können doch die Spätfolgen eines bestimmten Therapieschemas auch über Jahre inapparent bleiben und erst viele Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten. Aus diesem Grund sollte im Rahmen von Langzeitstudien, die allerdings bisher kaum existieren [68], ein Augenmerk auf mögliche negative Langzeiteffekte der gewählten Therapie gerichtet werden [6]. In einer Verlaufsstudie nach einer mittleren Beobachtungszeit von 15,3 Jahren nach Diagnosestellung gaben 32 % der Patienten eine Persistenz oder Verbesserung ihrer Lebensqualität gegenüber der ersten Nachbeobachtung 5 Jahre zuvor an, während 42 % des Patientenkollektivs von einer anhaltend geringen oder verschlechterten Lebensqualität in Bezug auf ihren physischen oder mentalen Gesundheitszustandes berichteten. Dies zeigt, dass auch durch therapie- oder

tumorassoziierte Spätfolgen in Bezug auf die Lebensqualität eine langfristige Nachsorge und Betreuung dieser Tumorpatienten angezeigt ist [68].

Die im Rahmen der Qualitätssicherung erhobenen Daten zur Betreuungszufriedenheit unserer befragten Patienten ergab ein insgesamt sehr positives Feedback. Das individuelle Aufklärungsbedürfnis ist allerdings sehr unterschiedlich ausgeprägt und muss deshalb auch individuell adaptiert werden. Wenngleich durchweg der Eindruck bestand, dass eine einfühlsame, individuelle und kontinuierliche Aufklärung auch im Verlauf der Therapie Einbußen der Lebensqualität zumindest teilweise vermeiden hilft, ist es von Interesse, das individuelle Bedürfnis der Patienten für eine gegebenenfalls ausführlichere oder intensivere Aufklärung künftig noch genauer zu untersuchen und zu präzisieren.

5. Zusammenfassung

Die Lebensqualität während und nach der Therapie hat mit der Verbesserung der Therapieergebnisse bei malignen Erkrankungen in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Damit wird die Lebensqualitätsforschung wichtiger Bestandteil klinischer Studien.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Lebensqualität von Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen zu erfassen, die eine in hohem Maße kurative Therapie dieser relativ seltenen Erkrankung erhalten hatten. Wesentliche Besonderheit dieses Therapieregimes war die nadiradaptierte Dosisintensivierung einer Chemotherapie mit Alkylanzien (Cyclophosphamid), Anthrazykline (Doxorubicin) und Vincaalkaloide (Vincristin) (CHOP-Protokoll). Hierunter versteht man die Intervallverkürzung, die sich am Maximum der Myelosuppression und dem Tiefpunkt (= Nadir) der Granulozyten orientiert.

Als Instrument zur Lebensqualitätserfassung wurden zum einen der Standardfragebogen der European Organisation for Research an Treatment of Cancer (EORTC) und zum anderen der Quality of Life Questionnaire for Survivors (QLQ-S), der ebenfalls im Rahmen von Lymphomstudien bereits eingesetzt wurde. Ergänzend wurden am Ende drei Fragen spezifisch zur Betreuung, Behandlung und Nachsorge in unserer Institution gestellt.

Befragt wurden insgesamt 44 Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom, die eine Chemotherapie im Zeitraum von 1989 bis 2000 erhalten hatten. Diesen Patienten wurden die Fragebögen entweder während eines Nachsorge-Aufenthaltes im Bundeswehrkrankenhaus Ulm persönlich übergeben oder postalisch übersandt.

Abgefragt wurden funktionelle, physische, emotionale, kognitive, soziale und symptombasierte Lebensbereiche. Innerhalb jedes Fragenkomplexes mit bejahenden als auch verneinenden Fragen oder Aussagen wurde der sogenannte Raw Score als Maß für die Stärke der Einschränkung in der Lebensqualität der Patienten und Cronbachs α als Maß für die Reliabilität errechnet.

Überraschend war die geringe bis mäßige Einschränkung hinsichtlich physischer Funktionen, die die Patienten vor Beginn einer Therapie häufig beschäftigt. Auch die höhere Intensität der Therapie und die damit verbundenen häufigeren Kontrollen waren ohne eindeutigen Einfluss auf die empfundene Lebensqualität. Eine messbare und teils ausgeprägte Beeinträchtigung besteht dagegen offensichtlich im sogenannten psychosozialen Bereich. Auffällig waren bei den Studienergebnissen vor allem Einschränkungen hinsichtlich der Wahrnehmung der eigenen sozialen Rollenfunktion und hinsichtlich einer Fatigue. Dagegen wurde die emetogene Nebenwirkung als auch das Symptom „Schmerz“ während und nach der verabreichten Chemotherapie als nicht signifikant für eine Lebensqualitäts-einschränkung angesehen. Auch bei der körperlichen Leistungsfähigkeit bestanden nur wenige Einschränkungen der Lebensqualität. Bezüglich der ebenfalls untersuchten Sexualität zeigte sich bei den befragten jüngeren Patienten aber eine deutliche Einschränkung.

Der Fragenkomplex zur Zufriedenheit mit der Betreuung, Behandlung und Nachsorge im Bundeswehrkrankenhaus Ulm ergab erfreuliche Ergebnisse. In Hinblick auf die Aufklärung der Patienten vor und während der Therapie konnte ein erhöhter individueller Aufklärungsbedarf identifiziert werden, der in zukünftigen Untersuchungen weiter präzisiert werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, van Dam FSAM, Polak, CE, Zittoun: Prospects and problems in European psychosocial oncology, a survey of the EORTC Study Group on Quality of life. J Psychosoc Oncol, 4: 43-53 (1986)

2. Aaronson NK, Beckmann J: The quality of life of cancer patients. Monograph Series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), 17 (1987)

3. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes J, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F: For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life Instrument for use in International Clinical Trials in Oncology, J Natl Cancer Inst, 365-376 (1993)

4. American Cancer Society: Cancer facts and figures 2013. American Cancer Society, Atlanta, USA, 1- 61 (2013)

5. Apolone G, Filiberti A, Cifani S: Evaluation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire: a comparison with SF-36 Health Survey in a cohort of italian long-survival cancer patients. Ann Oncol, 549-557 (1998)

6. Arden-Close E, Pacey A, Eiser C: Health-related quality of life in survivors of lymphoma: a systemic review and methological critique. Leukemia & Lymphoma, 51: 628-640 (2010)

7. Armitage JO, Weisenburger DD: New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol, 16: 2780-2795 (1998)

8. Bernhard J, Zahrieh D, Zhang JJ, Martinelli G, Basser R, Hurny C, Forbes JF, Acbi S, Yeo W, Thurlimann B, Green MD, Colleoni M, Gelber RD, Castglione-Gertsch M, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS: Quality of life and quality-adjusted survival (Q-TWIST) in patients receiving dose-intensive or standard dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer. Br J Cancer, 98: 25-33 (2008)

9. Bland JM, Altman DG: Statistics notes: Cronbachs alpha. Br Med J, 314: 572 (1997)

10. Bossema ER, Seuntiens MW, Marijnen CA, Baas-Thyijssen MC, van de Velde CJ, Stiggelbout AM. The relation between illness cognitions and quality of life in people with and without a stoma following rectal cancer treatment. Psychooncology, 20: 428-434 (2011)

11. Bottomley A, Therasse P: Quality of life in patients undergoing systemic therapy for advanced breast cancer. Lancet Oncol, 3: 620-628 (2002)

12. Bottomley A, Efficace F, Thomas R, Vanvoorden V, Ahmedzai S: Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: methodologic issues in randomized controlled trials, J Clin Oncol, 21: 2982-2992 (2003)

13. Brittinger G, Bartels H, Common H: Clinical and prognostic relevance of the Kiel Classification of non-Hodgkin-Lymphomas; results of a

prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group. Hematol Oncol 2: 269-306 (1992)

14. Bullinger M: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst, 85: 365-376 (1993)

15. Cronbach LJ: Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika, 16: 297-334 (1951)

16. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. Cancer 107: 2504-2511 (2006)

17. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Sieber M, Rueffer JU, Sextro M, Engert A, Wolf J, Hermann R, Holmer L, Stappert-Jahn U, Winnerlein-Trump E, Wulf G, Krause S, Glunz A, von Kalle K, Bischoff H, Haedicke C, Duehmke E, Georgii A, Loeffler M: BEACOPP, new dose-escalated and accelerated regimen, interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol, 16: 3810-3821 (1998)

18. Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Groot C, Sonneveld P: Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. Eur J Haematol, 75, 2: 116-123 (2005)

19. Efficace F, Bottomley A: Health-related quality of life assessment methodology and reported outcomes in randomized trials of primary brain cancer patients. Eur J Cancer, 38: 1824-1831 (2002)

20. Efficace F, Bottomley A, van Adel G: Health-related quality of life in prostate carcinoma patients: a systemic review of randomized controlled trials. Cancer 97: 377-388 (2003)

21. Efficace F, Bottomley A, Vanvoorden V, Blazeby JM: Methodological issues in assessing health-related quality of life of colorectal cancer patients in randomized controlled trials. Eur J Cancer, 40: 187-197 (2004)

22. Efficace F, Kemmler G, Vignetti M, Mandelli F, Molica S, Holzner B: Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomized controlled trials – A systemic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making. Eur J Cancer, 44: 14.97-1506 (2008)

23. European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Group: Development of measures to assess quality of life in lymphoproliferative disorders: Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Hodgkin's Lymphoma (HL). Newsletter, 11: 10-11 (2012)

24. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Perkin DM: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer, 127, 12: 2893-2917 (2010)

25. Ferrans CE: Development of a quality of life index for patients with cancer; Oncol Nurs Forum, 17: 15-21 (1990)

26. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimen for advanced non-Hodgkin's lymphomas, New England Journal of Medicine, 328: 1002-1006 (1993)

27. Gordon LI, Harrington D, Andersen J: Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med, 327: 1342-1349 (1992)

28. Gordon LI, Andersen J, Habermann TM: Phase I trial of dose ecsalation with growth factor support in patients with previously untreated diffuse aggressive lymphomas. J Clin Oncol, 14: 1275-1281 (1996)

29. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, Chie W, Nordin A, Bjelic Radisic V, Wydra D: The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. Cancer 107: 1812-1822 (2006)

30. Grumann M, Schlag PM: Assessment of Quality of Life in Cancer patients: Complexity, Criticism, Challenges. Onkologie, 24: 10-15 (2001)

31. Hammerlid E, Persson LO: Quality of life effects on psychosocial intervention in patients. Otolaryngol Head Neck Surg 120: 507-516 (1999)

32. Hauser A, Kramp B, Richter J, Däßler U.: Die Lebensqualität von Patienten mit bösartigen Tumoren im Kopf-Halsbereich unter besonderer Berücksichtigung der Laryngektomierten, Laryngorhinootologie, 80 (8): 458-463 (2001)

33. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S: Test/Retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol, 13: 1249- 1254 (1995)

34. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S: Health-related quality of life in general norwegian population Assesed by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+3). J Clin Oncol, 16: 1188-1196 (1998)

35. Hofstätter PR: Bedingungen der Zufriedenheit. Edition Interfromm, Zürich, S. 12-48 (1986)

36. Holzner B, Bode RK, Hahn EA: Equating EORTC QLQ-C30 and FACT-G scores and ist use in oncological research; European Journal of cancer, 42: 3169-3177 (2006)

37. Huhn D: Nicht-Hodgkin-Lymphome: einige aktuelle Aspekte der klinischen Diagnostik und Therapie, Klinische Wochenschrift: 61: 435-443 (1983)

38.Jordhoy MS, Fayers P, Loge JH: Quality of life in palliative cancer care : results from a cluster randomized trial. J Clin Oncol, 19: 3884-3894 (2001)

39.Kaasa S, Knobel H, Loge JH, Hjermstad MJ: Hodgkin's desease: Quality of life in future trials. Ann Oncol, 9: 137-145 (1998)

40.King MT: The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Qual Life Res, 5: 555-567 (1996)

41.Kornblith AB, Lan L, Archer L, Partridge A, Kimmick G, Hudis C, Winer E, Casey R, Bennett S, Cohen HJ, Muss HB: Quality of life of older patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a companion study to cancer and leukemia group B 49907. J Clin Oncol, 29: 1022-1028 (2011)

42.Kyriaki M, Eleni T, Efi P: The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: validity and reliability in a hellenic sample. Int J Cancer, 94: 135-139 (2001)

43.Laatiri MA, Elloumi M, Ali ZB, Ben Othmen T, Msadek F, Toumi N, Bouaouina N, Daoud J, Maalej M, Ghannem H, Meddeb B. Tunisian experience in the treatment of aggressive Non-Hodgkins Lymphoma in adults: about 337 patients. Bull Cancer, 97: 409-416 (2010)

44.Lee S, Knox A, Zeug ISL, Coomarasamy C, Blacklock H, Issa S: Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating-factor (GSF) reduces the incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin Lymphoma

(NHL) receiving CHOP chemotherapy treatment without adversely affecting their quality of life: cost – benefit and quality of life analysis. Support Care Cancer, 21: 841-846 (2013)

45. Lennert K, Feller A: Histopathology of Non-Hodgkin-lymphomas, Second Edition, Springer Verlag, New York, Second Edition, 13-52 (1992)

46. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease, Cotswolds Meeting. J Clin Oncol 7: 1630-1636 (1989)

47. Madeiros MM, Menezes AP, Silveira VA, Ferreira FN, Lima GR, Ciconelli RM: Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with cyclophosphamide pulse therapy. Eur J Intern Med, 19: 122-128 (2008)

48. Maetzke, JJ: Nadir-adaptiertes CHOP-Chemotherapie-Protokoll: Effektivität und Toxizität bei der Therapie hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome. Diss. Ulm (2010)

49. Martinez-Devesa P, Barnes ML, Alcock CJ, Kerr RS, Milford CA: Evaluation of quality of life and psychiatric morbidity in patients with malignant tumors of the skull base. J Laryngol Otol 120: 1049-1054 (2006)

50. Maune S, Schmidt C, Küchler T: Messung der Ergebnisqualität als Ansatz zum Qualitätsmanagement in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Laryngorhinootologie, 79: 101-108 (2000)

51. Mc Kelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE: Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer 38: 1484 (1976)

52. Mehanna HM, Morton RP: Patients views on the utility of quality of life questionnaires in head and neck cancer: a randomized trial. Clin Otolaryngol, 31: 310-316 (2006)

53. Molica S: Quality of life in chronic lymphocytic leukaemia: a neglected issue. Leukemia & Lymphoma, 46: 1709-1714 (2005)

54. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J: Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995. Chest, 113: 467-481 (1998)

55. Morris J, Coyle D: Qualitiy of life questionnaires in cancer clinical trials: Imputing missing values. Psychoncology, 3: 215-222 (1994)

56. National Cancer Institute: General information about adult non-Hodgkin's lymphoma. (2013) http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment, Stand 12.02.2013

57. Norum J, Wist EA: Quality of life in survivors of Hodgkin's desease, Qual Life Res, 5: 367-374 (1992)

58. Oerleman S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, von de Poll-Franse LV: The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's

lymphoma survivors: a systemic review. Ann Hematol, 90: 993-1004 (2011)

59. Park YH, Lee SH, Kim WS, Bang SM, Ryoo BY, Yang SH, Lee SS, Kim MS, Kim K, Park KW, Im do H, Kang JH, Lee J, Ko YH, Ahn YC, Lim do H, Park K: CHOP followed by involved field radiotherapy for localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase II study and quality of life evaluation. Leukemia & Lymphoma, 47: 1253-1259 (2006)

60. Prost P, Ychou M, Azria D: Service d'oncologie digestive; Bull Cancer, 89: 91 – 95 (2002)

61. Reeve BB, Potosky AL, Smith AW, Han PK, Hays RD, Davis WW, Arora NK, Haffer SC, Clauser SB: Impact of cancer of health-related quality of life of older Americans. J Natl Cancer Inst, 101: 860-868 (2009)

62. Rusteon T, Moum T, Wiklunsd I, Hanestad BR: Quality of life in newly dignosed cancer patients. J Adv Nurs 29: 490-498 (1999)

63. Santos FR, Kozasa EH, Chauffaille Mde L, Colleoni GW, Leite JR. Psychosocial adaptation and quality of life among Brazilian patients with different hematological malignancies. J Psychosom Res, 60: 505-511 (2006)

64. Shipp MA, Neuberg D, Janicek M: High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor prognosis aggressive Non-Hodgkin-lymphoma: A dose finding pilot study. J Clin Oncol, 13: 2916-2923 (1995)

65. Shipp MA, Harris N, Mauch P: The Non-Hodgkins lymphomas, Cancer Principles and Practices of Oncology, Lippincott, Philadelphia: 2165-2220 (1997)

66. Silpakit C, Sirilerttrakul S, Jirajarus M, Sirisinha T, Sirachainan E, Ratanatharathorn V: The European Organization for research and treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30): validation study of the Thai version. Qual Life Res, 15: 167-172 (2006)

67. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Zebrack BJ: Health status and quality of life among Non-Hodgkin Lymphoma survivors. Cancer, 115: 3312-3323 (2009)

68. Smith SK, Mayer DK, Zimmerman S, Williams CS, Benecha H, Ganz PA, Edwards LJ, Abernethy AP: Quality of life among long-term survivors of non-Hodgkin Lymphoma: a follow-up study. J Clin Oncol, 31: 272-279 (2013)

69. Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszewska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, van Unnik J, Wright D: Updated Kiel classification of lymphomas. Lancet, 1: 292-293 (1988)

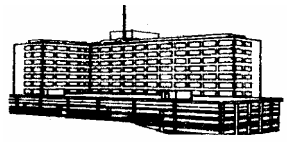
70. Takaue Y, Tanosaki R: Progress in Cell Therapy in Japan, Jpn J Clin Oncol, 29: 117-118 (1999)

71. Tanosaki R, Okamoto S, Akatsura N: Dose escalation of biweekly cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone using

recombinant human granulocyte colony stimulating factor in Non-Hodgkins lymphoma. Cancer, 74: 1939-1944 (1994)

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

7. Anhang



BUNDESWEHRKRANKENHAUS ULM
Akademisches Krankenhaus der Universität Ulm

Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. Innere Medizin, D-89070 Ulm

Abteilung Innere Medizin
Leitender Arzt:
Oberstarzt PD Dr. R.Schick
Oberer Eselsberg 40
D-89081 Ulm

Hämatologisches Labor
Dr. med. A. Schoengen, OFA
☎ 0731/1710-1191

Studie zur Lebensqualität bei der Therapie hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient

Wir wenden uns an Sie mit der Bitte um Ihre Mitarbeit: **Helfen Sie uns, damit wir helfen können.** Die Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig. Sie können auch zu jeder Zeit von Ihrer Einwilligung wieder zurücktreten.
Eine Lymphomerkrankung und deren Therapie führt bei vielen Patienten zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen, zu veränderten Lebensgewohnheiten, Ängsten und Sorgen.
Wir führen diese Studie durch, um mehr über Veränderungen der Lebensqualität als Folge der bei Ihnen angewandten Chemotherapie zu erfahren. Dieses Wissen soll zukünftigen Patienten zugute kommen.
Sie erhalten eine Reihe von Fragen, die sich mit Ihrem körperlichen und seelischen Befinden befassen. Wir bitten Sie, diese Fragen **vollständig zu beantworten.**

Nur so können wir Ihre Antworten richtig verwerten. Natürlich können mit diesen kurzen Fragen nicht alle Besonderheiten berücksichtigt werden. Vielleicht passen auch einige Fragen nicht gut auf Sie; kreuzen Sie dann bitte diejenigen Antwort an, die noch am ehesten auf Sie zutrifft.

Sie brauchen nicht lange zu überlegen, es gibt hier keine richtigen oder falschen Antworten. Geben Sie am besten die Antwort, die Ihnen unmittelbar in den Sinn kommt.

Manche Fragen sind persönlicher Natur. Selbstverständlich werden Ihre Antworten **vertraulich** behandelt und nur in **anonymisierter** Form ausgewertet. Zusätzlich stehen wir unter **ärztlicher Schweigepflicht**.

Sollten Sie stationär aufgenommen werden, würden wir gerne ein persönliches Gespräch mit Ihnen führen. Wir würden in diesem Falle in nächster Zeit auf Sie zukommen.

Wir hoffen auf Ihre Mithilfe und stehen für weitere Gespräche gerne zur Verfügung.

Unterschrift

Fragebogen zur Lebensqualität

nach Therapie der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome

Studie am Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abteilung Innere Medizin,

Onkologie und Hämatologie

K. Tabatabai, A.Schoengen

Initialen: _____

Geburtstag: _____

heutiges Datum: _____

zur Zeit erwerbstätig: JA: ☐ Nein: ☐

Beruf/Tätigkeit: _____

Geschlecht: männlich: ☐ weiblich: ☐

Fragen zu Ihrer heutigen Lebensqualität:	Über-haupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?				
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?				
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?				
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?				
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?				
Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihr Befinden während der Chemotherapie:	**Über-haupt nicht**	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?				
7. Waren Sie bei Ihren Hobbies oder anderen Freizeit-beschäftigungen eingeschränkt?				
8. Waren Sie kurzatmig?				
9. Hatten Sie Schmerzen?				
10. Mußten Sie sich ausruhen?				
11. Hatten Sie Schlafstörungen?				
12. Fühlten Sie sich schwach?				
13. Hatten Sie Appetitmangel?				
14. War Ihnen übel?				
15. Haben Sie erbrochen?				
16. Hatten Sie Verstopfung?				
17. Hatten Sie Durchfall?				
18. Waren Sie müde?				

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihr Befinden <u>während</u> der Chemotherapie:	**Über-haupt nicht**	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?				
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder Fernsehen?				
21. Fühlten Sie sich angespannt?				
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?				
23. Waren Sie reizbar?				
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?				
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?				
26. Hatte Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?				
27. Hatte Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?				
28. Hatte Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?				
29. Hatten Sie einen trockenen Mund?				
30. Verspürten Sie Taubheitsgefühle oder „Kribbeln“ in Händen oder Füßen?				
31. Hatten Sie ansteckende Krankheiten (Infektionen, z.B. Grippe, Lungenentzündung, Hautinfektionen...)?				
32. War Ihr Interesse an Sexualität geringer geworden?				
33. Hatte Sich Ihre sexuelle Aktivität verringert?				
34. War Ihr Vergnügen an der Sexualität oder Ihre sexuelle Befriedigung geringer geworden?				
35. Befürchten Sie, daß Sie keine Kinder mehr haben könnten?				
36. Wie belastend empfanden Sie die Verkürzung der Zeitintervalle zwischen den Therapiezahlen?				
37. Wie belastend empfanden Sie die häufigen Blutentnahmen während der Therapie?				

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Aussage an, die am besten angibt, wie Sie sich <u>zur Zeit</u> fühlen:	**Über-haupt nicht**	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
38. Ich fühle mich leistungsfähig.				
39. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun.				
40. Ich fühle mich sehr aktiv.				
41. Ich habe Lust alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen.				
42. Ich fühle mich müde.				
43. Ich denke, daß ich an einem Tag viel erledige.				
44. Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren.				
45. Körperlich traue ich mir viel zu.				
46. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen.				
47. Ich denke, daß ich an einem Tag sehr wenig tue.				
48. Ich fühle mich ausgeruht.				
49. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren.				
50. Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung.				
51. Ich habe eine Menge Pläne.				
52. Ich ermüde sehr schnell.				
53. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen.				
54. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun.				
55. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab.				
56. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung.				

Fragen zu Therapiefolgen:	**Über-haupt nicht**	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
57. Wie sehr hat Ihre Erkrankung und Behandlung Ihr Selbstwertgefühl beeinträchtigt?				
58. Wie sehr hat Ihre Erkrankung und Behandlung Sie gefühlsmäßig belastet?				
59. Hat sich das Verhältnis zu Ihrem/Ihrer Partner/in bzw. Ehemann/Ehefrau verändert?				
60. Wie sehr hat Ihre Erkrankung und Behandlung Ihr Sexualleben beeinträchtigt?				
61. Wie schwierig war Ihre Erkrankung und Behandlung insgesamt für Sie?				
62. Aus eigener Erfahrung, würden Sie einem nahen Angehörigen oder Freund/in mit der gleichen Erkrankung eine solche Behandlung empfehlen?				
63. Rückblickend, würden Sie selbst Ihre Behandlung noch einmal so durchführen lassen?				
Fragen zur Familienplanung:	**JA**		**NEIN**	
64. Sind Sie verheiratet oder leben Sie in einem eheähnlichen Verhältnis?				
65. Haben Sie leibliche Kinder vor Ihrer Therapie bekommen?				
66. Wollten Sie Kinder vor Ihrer Therapie?				
67. Haben Sie leibliche Kinder nach Ihrer Therapie bekommen?				
68. Wollten Sie Kinder nach Ihrer Therapie?				
69. Bei **unerfülltem** Kinderwunsch: Liegt die Ursache bei Ihrem/er Partner/in?				
Fragen zur Betreuung und Nachsorge:	**Über-haupt nicht**	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
70. Fühlten Sie sich zu Beginn der Behandlung und während der Behandlung ausreichend aufgeklärt?				
71. Wie zufrieden waren Sie mit der ärztlichen Betreuung während Ihrer Behandlung?				
72. Rückblickend, würden Sie sich noch einmal für eine Behandlung in unserem Krankenhaus entscheiden?				

8. Danksagung

Mein Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. Schick und Herrn Dr. med. Schoengen für die Überlassung des Themas, der Hilfe und der Unterstützung bei der Umsetzung dieser Studie.

Danke auch an Herrn Dr. med. Thomas Mayer für die Unterstützung während dieser Zeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem ehemaligen Pflegeteam und selbstverständlich bei den vielen Patienten der Station Innere West des Bundeswehrkrankenhauses Ulm, die die Durchführung dieser Arbeit mit Ihrem Vertrauen und Einsatz erst möglich gemacht haben.

Kurosch Sascha Tabatabai

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburt:	30.05.1976 in Singen a. Hohentwiel
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Eltern:	Giti u. A.F. Tabatabai, Fachärzte für Innere Medizin
Familienstand:	verheiratet, drei Kinder
Schulbildung	1995 Abitur am Gymnasium Radolfzell
Studium	10/1996 - 03/2003 Studium der Humanmedizin, Universität Ulm
Beruflicher Werdegang	Seit 7/2003 in der Weiterbildung zum Viszeralchirurgen am Klinikum Heidenheim, Abteilung Viszeral-,Gefäß- und Thoraxchirurgie.
	Von 4/2007 bis einschließlich 9/2007 intensivmedizinische Ausbildung an der Universität Ulm, Abteilung Anästhesie sowie Viszeralchirurgie im Rahmen der chirurgischen Weiterbildung.
	Seit 10/2007 wieder in der Abteilung Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Klinikums Heidenheim.
	Seit 07/2009 Facharzt für Chirurgie.
	Von 01.04.2012 bis 30.09.2012 in der Weiterbildung Proktologie, Koloproktologische Praxis Praxisklinik 2000 in Freiburg (Dr. Strittmatter und Dr. Furtwängler).

Seit 01.10.2012 wieder in der Abteilung Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Klinikums Heidenheim.

05/2013 Erlangen der Zusatzbezeichnung Proktologie.