

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit Multiplem Myelom mittels
standardisierter Fragebögen der EORTC**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Katrin Fischer
aus 97320 Mainstockheim

Würzburg, Oktober 2022

Referent: Professor Dr. med. Stefan Knop
Koreferent: Professor Dr. med. Matthias Eyrich
Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 <i>Multiples Myelom</i>	1
1.1.1 Historie und Terminologie	1
1.1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.1.3 Pathogenese	9
1.1.4 Klinik	11
1.1.5 Diagnostik	14
1.1.6 Klassifikation und Prognosefaktoren	17
1.1.7 Therapie	22
1.1.7.1 Grundlagen	22
1.1.7.2 Induktion ohne Hochdosistherapie	26
1.1.7.3 Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen	28
1.1.7.4 Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen	29
1.1.7.5 Tandemtransplantation	30
1.1.7.6 Erhaltungstherapie	30
1.1.7.7 Strahlentherapie	31
1.1.7.8 Supportive Therapien	31
1.2 <i>Lebensqualität</i>	33
1.2.1 Lebensqualität im Allgemeinen	33
1.2.2 Lebensqualität in der Onkologie	35
1.2.3 Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom	36
1.3 <i>Ziele der Arbeit</i>	39
2. Material und Methoden	41
2.1 <i>Patientenkollektiv</i>	41
2.1.1 Subgruppen	41
2.1.2 Einschlusskriterien	42
2.1.3 Ausschlusskriterien	42
2.2 <i>Studiendesign</i>	43
2.2.1 Stichprobenbildung, Ethikvotum und Patientenrekrutierung	43
2.2.2 Erhebungszeitpunkte	46

2.3	<i>Messinstrumente</i>	49
2.3.1	Soziodemographischer Bogen	49
2.3.2	Gesundheitsfragebogen für Patienten PHQ-4	50
2.3.3	EORTC QLQ-C30	51
2.3.4	EORTC QLQ-MY20	52
2.3.5	Krankheitsspezifische Items	54
2.4	<i>Datenbank</i>	55
2.5	<i>Statistische Auswertung</i>	62
3.	Ergebnisse	67
3.1	<i>Stichprobenbeschreibung</i>	67
3.1.1	Inkludierte Patienten (Ein- und Ausschluss)	67
3.1.2	Soziodemographische Eigenschaften	68
3.1.3	Symptomkategorien, Performance Status und klinische Parameter bei Erstbefragung	73
3.1.4	Klinische Charakteristika bei Primärmanifestation	76
3.1.5	Depressivität und Ängstlichkeit	78
3.1.6	Therapieelemente	81
3.2	<i>Fragestellungen</i>	85
3.2.1	Einflussfaktoren auf die Depressivität und Ängstlichkeit	85
3.2.2	Fragestellungen im longitudinalen Vergleich	88
3.2.2.1	Zeitpunkt der geringsten Lebensqualität im Verlauf beim Gesamtkollektiv (t3 korrigiert)	88
3.2.2.2	Zeitpunkt der geringsten Lebensqualität im Verlauf bei Patienten mit Tandemtransplantation	92
3.2.3	Vergleich der Lebensqualität zweier Gruppen	97
3.2.3.1	Lebensqualität bei Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation beim Gesamtkollektiv (t3 korrigiert)	97
3.2.3.2	Lebensqualität bei Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation bei Patienten mit Tandemtransplantation	103
3.2.3.3	Lebensqualität von Studienpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Studienteilnahme (t3 korrigiert)	110
3.2.3.3.1	Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität des Gesamtkollektivs zu den einzelnen Befragungszeitpunkten	110

3.2.3.3.2	Veränderung des Einflusses der Studienteilnahme auf die Lebensqualität des Gesamtkollektivs im Verlauf _____	113
3.2.3.3.3	Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität unterteilt in Gruppe A/B zu den einzelnen Befragungszeitpunkten _____	115
3.2.3.3.4	Veränderung des Einflusses der Studienteilnahme auf die Lebensqualität unterteilt in Gruppe A/B im Verlauf _____	115
3.2.4	Vergleich des Einflusses verschiedener Merkmale auf die Lebensqualität	116
3.2.4.1	Einfluss verschiedener Patientencharakteristika auf die Lebensqualität zu t1 _____	116
3.2.4.2	Einfluss verschiedener Patientencharakteristika und Symptome auf die Lebensqualität von t1 bis t3 (t3 korrigiert) _____	118
3.2.4.3	Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit auf die Lebensqualität zu t1	120
3.2.4.4	Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit auf die Lebensqualität unterteilt in Gruppe A/B (t3 korrigiert) _____	122
3.2.4.5	Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit auf die Lebensqualität unterteilt in mono Transplantation/Tandemtransplantation _____	128
3.3	<i>Vergleich der Lebensqualität unter den verschiedenen Therapiemodalitäten als langfristiges Ziel</i> _____	141
4.	Diskussion und Ausblick _____	143
4.1.	<i>Diskussion des Studiendesigns</i> _____	143
4.1.1.	Zunehmende Bedeutung der longitudinalen Lebensqualitätserhebung beim Multiplen Myelom _____	143
4.1.2.	Erhebung von Ängstlichkeit und Depressivität als wichtiger Bestandteil auch bei Lebensqualitätsfragestellungen _____	145
4.1.3.	Soziodemographische Daten und krankheitsspezifische Items als mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität beim Multiplen Myelom _____	147
4.1.4.	Evaluation der Subgruppenbildung und der Festlegung der Erhebungszeitpunkte mit Empfehlung der Beschränkung auf drei Befragungszeitpunkte bei Folgestudien _____	148
4.1.5.	Gute Informationspolitik und engmaschige Rücksprachen aller Beteiligten für erfolgreiche Patientenrekrutierung und lückenlose Datenerhebung erforderlich _____	151
4.1.6.	Erstellung einer Access-Datenbank zur Datenverwaltung essenziell _____	153
4.2.	<i>Interpretation und Diskussion der erhobenen Daten</i> _____	155

4.2.1. Rückschluss von Stichprobenbeschreibung auf repräsentatives Studienkollektiv _____	155
4.2.2. Fragestellungen _____	168
4.2.2.1 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Depressivität und Ängstlichkeit: Kein signifikanter Einfluss nachweisbar _____	169
4.2.2.2 Betrachtung der Lebensqualität im Verlauf: Keine vermehrte Einschränkung von Lebensqualitätsparametern bei Tandemtransplantierten im Vergleich zum Gesamtkollektiv _____	170
4.2.2.3 Vergleich der Lebensqualität zweier Gruppen _____	175
4.2.2.3.1 Lebensqualität bei Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation: Intensivierte interdisziplinäre und psychoonkologische Betreuung inkl. analgetischer Therapie insbesondere bei Rezidivpatienten erforderlich _____	175
4.2.2.3.2 Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität: Empfehlung der Therapie im Rahmen klinischer Studien auch aufgrund der hierdurch höheren Lebensqualität _____	180
4.2.2.4 Vergleich des Einflusses verschiedener Merkmale auf die Lebensqualität _____	185
4.2.2.4.1 Indikation einer psychoonkologischen Betreuung speziell bei Frauen und älteren Patienten _____	185
4.2.2.4.2 Geringere Lebensqualität im Therapieverlauf insbesondere bei Frauen, Älteren, Patienten mit niedrigem ECOG Status und ossären Symptomen _____	188
4.2.2.4.3 Ängstlichkeit und Depressivität als mögliche frühe Indikatoren für eine reduzierte Lebensqualität _____	191
4.3. <i>Fazit und Ausblick</i> _____	197
5. Zusammenfassung _____	201
6. Anhang _____	202
6.1 <i>Patienteninformation</i> _____	202
6.2. <i>Einverständniserklärung</i> _____	204
6.3. <i>Soziodemographischer Fragebogen</i> _____	206
6.4. <i>PHQ-4</i> _____	208

6.5. EORTC QLQ-C30	209
6.6. EORTC QLQ-MY20	211
6.7. Tabellen	213
6.8. Diagramme	216
6.9. ECOG Performance-Status/Karnofsky Index	220
7. Literaturverzeichnis	221
Appendix	
I. Abkürzungsverzeichnis	
II. Abbildungsverzeichnis	
III. Tabellenverzeichnis	
IV. Danksagung	
V. Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme	

1. Einleitung

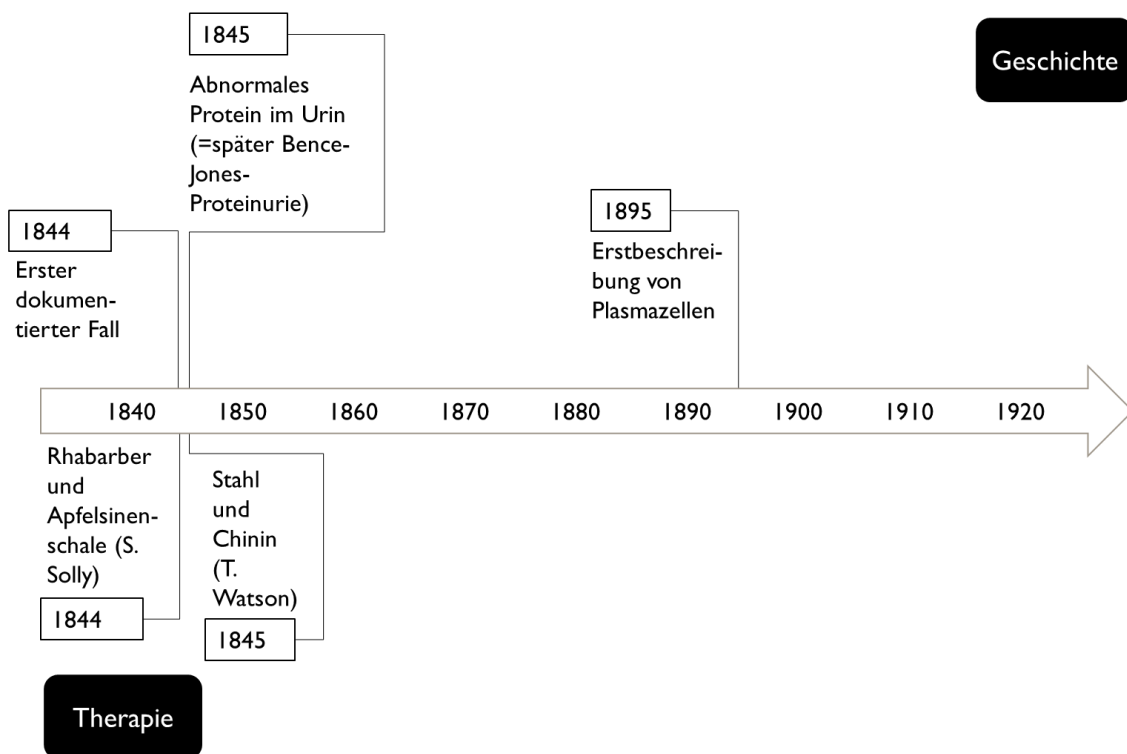
1.1 Multiples Myelom

1.1.1 Historie und Terminologie

Das Multiple Myelom ist eine maligne lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung, deren Therapie sich in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelt hat, sodass diese schwere Erkrankung nun zunehmend langfristige Verläufe zeigt.

Im Hinblick auf die Geschichte des Multiplen Myeloms ist bemerkenswert, dass aktuelle Untersuchungen von circa (ca.) dreitausend Jahre alten ägyptischen Mumien bei diesen Osteolysen nachweisen, die auf ein Plasmozytom schließen lassen [1]. Das Multiple Myelom gab es also schon vor der Neuzeit [1].

Mittels des anschließenden Zeitstrahls, sollen im Folgenden (Abb. 1) die Meilensteine der Geschichte des Multiplen Myeloms während der letzten Jahrhunderte dargestellt werden.



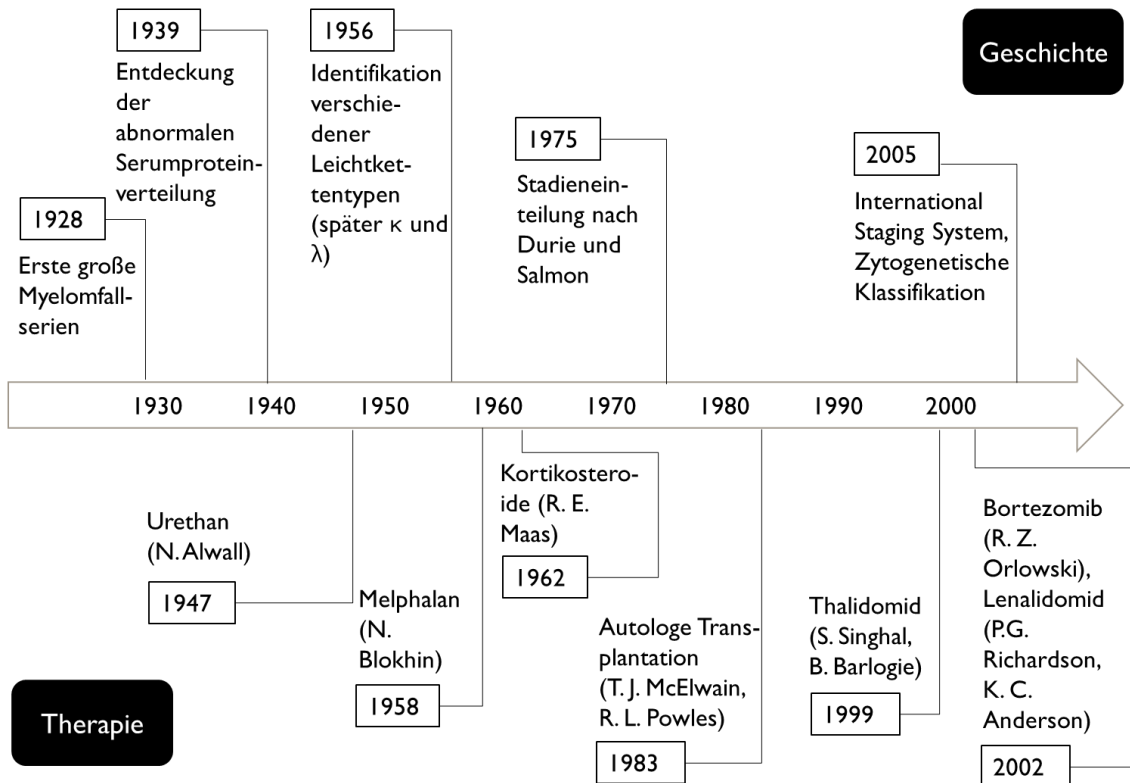


Abbildung 1: Historie
[modifiziert nach [2]]

Trotz dieser langen Geschichte des Multiplen Myeloms wurde erst im Jahr 1844 der erste Fall durch S. Solly beziehungsweise (bzw.) 1845 durch W. Macintyre dargestellt [3]. Er beschrieb den Krankheitsverlauf zweier Patienten mit den für das Multiple Myelom typischen Symptomen und Autopsiebefunden [3].

Meilensteine in der historischen Beschreibung des Multiplen Myeloms sind die erstmalige Identifikation von Myelomzellen unter dem Mikroskop 1846 durch John Dalrymple [4], die Publikation seiner Erkenntnisse zu den Veränderungen des Urins der Patienten durch H. Bence-Jones im Jahr 1848 und die erstmalige Bezeichnung des Krankheitsbildes als Multiples Myelom wegen der multiplen Plasmazellherde im Skelett der autopsierten Patienten durch J. von Rustizky 1873 [2].

Bezogen auf den deutschsprachigen Raum ist bemerkenswert, dass das Multiple Myelom erstmals 1889 von Otto Kahler beschrieben wurde [5]. Außerdem führte K. Apitz erstmalig den Begriff "Plasmocytoma" ein. 1903 entdeckte Weber et al., dass auf Röntgenbildern Osteolysen bereits vor dem Auftreten von pathologischen Frakturen nachweisbar sind. Nichtsdestotrotz gab es bis in die 30er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts wenige diagnostische Mittel. Fortschritte im Bereich der Diagnostik wurden

erst durch die zytomorphologische Knochenmarkuntersuchung, die Nutzung der Ultrazentrifugation zur Eiweißdiagnostik und Serumelektrophorese, und die Entwicklung der Immunfixation 1953 zur Identifikation monoklonaler Proteine (M-Proteine) erzielt. ([6], S. 11 f.)

Die erste erfolgreiche zytostatische Therapie fand 1958 mit Sacrolysin statt und 1962 wurde über Behandlungserfolge mit Melphalan berichtet. Damit wurde die Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom erstmals von wenigen Monaten auf zwei bis drei Jahre verlängert. Es wurden in den darauffolgenden Jahren auch verschiedene Polychemotherapien entwickelt, die jedoch keine Prognosebesserung gegenüber der First-Line-Therapie des kombinierten Melphalans mit Prednisolon aufweisen konnten. ([6], S. 11 f.)

Den nächsten entscheidenden Schritt in der Behandlung des Multiplen Myeloms stellte das Therapiekonzept der autologen Stammzelltransplantation mit Beginn in den 1980er Jahren dar, welche im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie in Studien bessere Ergebnisse erzielte. Die Entwicklungen der letzten Jahre zeigten einen Paradigmenwechsel der Therapie weg von der Fokussierung auf die alleinige Zerstörung der Myelomzelle und hin zur Beeinflussung des Knochenmarkenvvironments. Dabei wurden die Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid eingeführt und damit das therapeutische Vorgehen grundlegend verändert. Durch die Möglichkeit des Nachweises von Veränderungen auf DNA- und Transkriptionsebene wurde eine molekulare Klassifikation des Multiplen Myeloms ermöglicht, welche zukünftig die Grundlage für neue Target-Therapien bilden wird. ([7], S. 4 f.)

Zur Terminologie und Begriffsdefinition ist anzufügen, dass das Multiple Myelom eine maligne lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung ist, die nach der WHO-Klassifikation den niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen ist [8]. Kennzeichnend sind die Vermehrung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark, auch Myelomzellen genannt und die damit verbundene Produktion von Paraproteinen ([9], S. 1399). Die Paraproteine werden aufgrund ihrer Entstehung aus einem Zellklon auch als monoklonale Proteine bezeichnet und können entweder den Immunglobulinen zugeordnet werden oder ein unvollständiger Bestandteil eines Immunglobulins sein ([9], S. 1399). Zur Terminologie ist hinzuzufügen, dass es aufgrund der Ausbreitung dieses Plasmazell-Tumors im Knochenmark (Myelom), Myelom und wegen der meist gleichzeitig auftretenden zahlreichen Lokalisationen, als Multiples Myelom bezeichnet wird ([6], S. 10). Am häufigsten sind IgG-, IgA- und Leichtkettenmyelome, welche zusammen ca. 90% der Myelome ausmachen [5]. Beim Leichtkettenmyelom setzen sich

die Proteine nur aus den leichten Ketten der Immunglobuline zusammen. Diese Unterform wird auch Multiples Myelom vom Bence-Jones-Typ genannt ([6], S. 10).

Die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) wird als eine nicht maligne monoklonale Immunglobulin- oder Leichtkettenvermehrung ohne Organschädigung definiert und wird meist ohne klinische Symptome als Zufallsbefund entdeckt. ([6], S. 10).

Es handelt sich bei der MGUS um die häufigste monoklonale Gammopathie, wobei die Inzidenz (3,2% der über 50 Jährigen, 7,5% der über 85 Jährigen) aufgrund des zunehmenden Alters der Bevölkerung und der Entwicklung empfindlicherer Nachweismethoden voraussichtlich weiter steigen wird [10]. Man nimmt an, dass sich bei 1% der Patienten mit MGUS pro Jahr ein Multiples Myelom entwickelt [11]. Es handelt sich bei der MGUS also um einen wichtigen prädisponierenden Faktor für das Auftreten eines Multiplen Myeloms [11].

Das Smouldering („schwelende“) Myelom ist eine Verlaufsform des Multiplen Myeloms, die sich dadurch auszeichnet, dass sie über viele Jahre konstant und ohne Progression bleibt. In der folgenden Tabelle (Tab.) 1 werden die Diagnosekriterien denen des symptomatischen Multiplen Myeloms entgegengestellt. Beim Smouldering Myelom werden je nach Konstanz der Befunde im Verlauf in viertel- bis halbjährlichen Abständen Verlaufskontrollen durchgeführt, eine Chemotherapie ist aber bis zum Progress nicht nötig.([7], S. 29 ff.)

Diagnose Kriterien	Smouldering Myeloma (asymptomatisch)	Multiples Myelom (symptomatisch)
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	10%-60%	≥10%
		oder
Biopsie		mittels Biopsie gesichertes Plasmazytom
	und / oder	und / oder
Monoklonales Protein im Serum	≥30 g/l	nachweisbar
	oder	und / oder
Monoklonales Protein im Urin	≥500 mg/24h	nachweisbar
	und	und
Endorganschäden (CRAB- Kriterien)	nicht nachweisbar	nachweisbar
		oder
Anmerkung	mind. eines der folgenden Malignitätskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • ≥60% klonale Plasmazellen im Knochenmark • Leichtketten-Ratio im Serum ≥100 • >1 Fokalläsion im MRT 	

Eine Myelomerkrankung ist behandlungspflichtig, wenn mindestens eines der CRAB-Kriterien erfüllt ist:
C = Kalziumkonzentration im Serum >10,5 mg/dl, >2,6 mmol/l
R = Niereninsuffizienz (Kreatinin >3 mg/dl)
A = Anämie (Hämoglobinkonzentration <10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)
B = Knochenerkrankung (Osteolysen und/oder Osteoporose)

Tabelle 1: Smouldering Myeloma vs. Multiples Myelom
 [eigene Darstellung nach [12], [13] und [14]]

Synonym zum Multiplen Myelom wird oft die Bezeichnung Plasmazytom verwendet, obwohl das Plasmazytom genau genommen als solitärer Tumor aus Plasmazellen definiert ist, während das Multiple Myelom beim Vorkommen mehrerer Plasmazelltumore verwendet wird ([6], S. 10). Man unterscheidet weiter in ossäre bzw. medulläre Plasmazytome, also sich im Knochen befindende und extraossäre oder extramedulläre Plasmazytome, die vorwiegend in einem Lymphknoten lokalisiert sind, allerdings auch Weichteile und Organe betreffen können ([6], S. 10).

Zusätzlich kann eine mit dem Multiplen Myelom assoziierte AL-Amyloidose auftreten. Grundsätzlich versteht man unter einer Amyloidose eine Proteinspeichererkrankung durch Fehlfaltung von Proteinen mit Ablagerung dieser in multiplen Organen mit der Folge von Organdysfunktionen. Von einer „AL-Amyloidose“ spricht man bei Ablagerung abnormer Immunglobulinleichtketten oder deren Fragmente. Sie ist bei ca. 10% der Patienten mit Monoklonaler Gammopathie nachweisbar.([7], S. 208-211)

Bei einer monoklonalen Plasmazellproliferation mit Ausschwemmung von mehr als 2000 Myelomzellen pro Mikroliter Blut oder mit über 20% Plasmazellen im Differentialblutbild liegt eine Plasmazell-Leukämie vor. Diese ist eine sehr seltene Variante des Multiplen Myeloms und mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 13% prognostisch ungünstig. Man unterscheidet eine primäre oder De-novo-Plasmazell-Leukämie, die in 60% der Fälle vorliegt, von einer leukämischen Transformation eines bereits vorhandenen Multiplen Myeloms, also einer sekundären Form. ([7], S. 199) [15, 16]

1.1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Insgesamt erkrankten in Deutschland im Jahr 2016 3910 Männer und 3000 Frauen neu am Multiplen Myelom ([17], S.17). Folglich ist das Multiple Myelom mit einer Inzidenz von ca. 1% aller malignen Erkrankungen in Deutschland nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen im Allgemeinen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie ([17], S.17). Besonders häufig tritt das Multiple Myelom mit steigendem Alter und bei männlichem Geschlecht auf, wie in den unten aufgeführten Grafiken abgebildet. Dabei handelt es sich um anerkannte Risikofaktoren ([17], S. 130). Während bei bestimmten ethnischen Gruppen (Menschen mit afroamerikanischen Wurzeln, native Hawaiianer, weibliche Hispano-Amerikaner, amerikanische Indianer aus New Mexiko, Eskimos) das Multiple Myelom häufiger als bei Weißen vorkommt, sind chinesische und japanische Bevölkerungsgruppen seltener betroffen [18]. Außerdem sind Erstmanifestationen vor dem 35. Lebensjahr eine Rarität, während ab dem 50. Lebensjahr die Erkrankungshäufigkeit signifikant ansteigt ([17], S. 131). Dem entsprechend lag auch das mittlere Patientenalter bei Diagnosestellung im Jahr 2016 bei 72 Jahren bei Männern und 74 Jahren bei Frauen ([17], S. 130). Aufgrund des demographischen Wandels stieg die Anzahl an Neuerkrankungen bei beiden Geschlechtern während der letzten Jahre leicht an, während die Zahl der Sterbefälle am ehesten (a.e.) wegen der neuen Therapiemöglichkeiten relativ konstant blieb (vergleiche (vgl.) Abb. 2). Im Jahr 2016 wurde die nach Europastandard altersstandardisierte Erkrankungsrate bei Männern mit 6,1 und Frauen mit 3,8/100000 Personen beziffert ([17], S. 130). Die höchste altersspezifische Erkrankungsrate wird, wie in Abb. 3 veranschaulicht, in der 8. Lebensdekade erreicht ([17], S. 131). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug im Zeitraum von 2015 bis 2016 bei beiden Geschlechtern 49 Prozent und ist damit als eher ungünstig einzustufen ([17], S. 130).

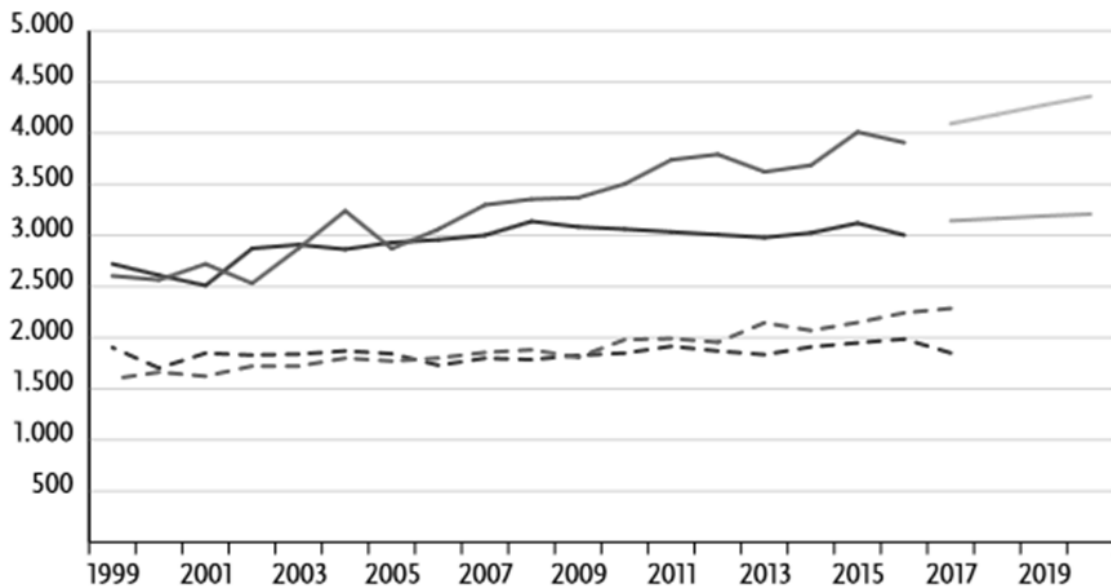


Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, Deutschland 1999-2016/2017, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Prognose (Inzidenz) bis 2020 ([17], S. 131)

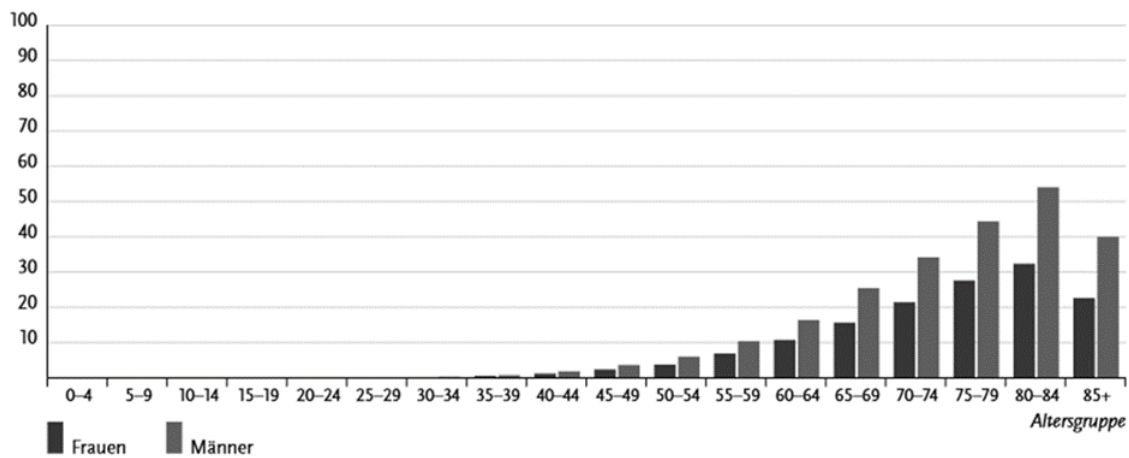


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate, Deutschland 2015-2016, nach Geschlecht, ICD-10 C90, je 100.000 ([17], S. 131)

Chronische Infektionen, wie zum Beispiel (z.B.) HIV und Hepatitis-C stehen lediglich unter dem Verdacht, zu einem erhöhten Risiko für die Erkrankung an einem Multiplen Myelom zu führen ([17], S. 130). Strahlenbelastung, eine Belastung mit Umweltgiften, wie beispielsweise (bspw.) Pestiziden, Lebensgewohnheiten und genetische Faktoren sind als Risikofaktoren nicht sicher belegt, auch wenn eine familiäre Häufung

nachgewiesen werden konnte und auch das häufige Auftreten bei Menschen schwarzafrikanischer Herkunft auf eine genetische Komponente hinweist ([17], S. 130). So wurde bei Verwandten ersten Grades ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufgezeigt, welches aber sowohl durch gemeinsame Umwelttoxene oder Infektionen, als auch genetisch verursacht sein könnte, so dass daraus kein sicherer Rückschluss auf eine Erbllichkeit gezogen werden kann. Die Theorie, dass eine chronische Immunstimulation oder Autoimmunerkrankungen, wie z.B. ein Lupus erythematosus oder eine perniziöse Anämie in der Vorgeschichte grundsätzlich das Risiko, an einem Multiplem Myelom zu erkranken, erhöhen könnten, wurde bisher nicht eindeutig erwiesen, obwohl speziell bei diesen beiden Krankheitsbildern eine erhöhte Inzidenz nachgewiesen wurde [19]. Außerdem ist zu nennen, dass aktuelle Studien ein signifikant erhöhtes Risiko von Übergewichtigen und Adipösen, ein Multiples Myelom zu entwickeln, ergaben [20]. Zusammenfassend kann jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nur für die Vorstufe MGUS der Einfluss von ethnischer Zugehörigkeit, Alter, erstgradiger Verwandtschaft und Geschlecht bestätigt werden, während die weiteren, im Folgenden tabellarisch aufgeführten (Tab. 2), diskutierten Risikofaktoren noch nicht als gesichert betrachtet werden können.

Faktoren	Vergleich
Anerkannte Risikofaktoren:	
Steigendes Alter	≥65 vs. <65
Männliches Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
Schwarzafrikanische Herkunft	Black Race vs. White Race
Positive Familienanamnese	MM oder LHC bei einem erstgradig Verwandten vs. kein MM oder LHC bei erstgradig Verwandten
MGUS	MGUS positiv vs. MGUS negativ
Mögliche Risikofaktoren:	
Übergewicht	BMI≥30 vs. <25
Geringer Fischkonsum	Geringer Fischkonsum vs. Hoher Fischkonsum
Geringer Konsum grünen Gemüses	Geringer Konsum grünen Gemüses vs. Hoher Konsum grünen Gemüses
AIDS	AIDS Diagnose vs. Keine AIDS Diagnose
Herpes Zoster	Infektion im Vorfeld vs. Keine Infektion im Vorfeld
Epidemiologische Daten unterschiedlich:	
Exposition zu Haarfärbemittel	Nach Ausmaß der Exposition und Farbe
Beruf des Landwirts	Landwirt vs. Kein Landwirt
Exposition zu Holz- oder Holzstaub	Exposition zu Holz- oder Holzstaub vs. Keine Exposition zu Holz- oder Holzstaub
Chronische Immunstimulation/Impfung	Z. n. chronischer Immunstimulation/Impfung vs. Keine chronische Immunstimulation/Impfung
Autoimmunerkrankung	Z. n. Autoimmunerkrankung vs. Keine Autoimmunerkrankung
Rheumatoide Arthritis	Z. n. Rheumatoider Arthritis vs. Keine Rheumatoide Arthritis
Keine Risikofaktoren:	
Rauchen	Raucher vs. Nicht-Raucher
Alkohol	Alkoholkonsum vs. Kein Alkoholkonsum
Pestizide	Pestizidexposition vs. Keine Pestizidexposition
Organische Lösungsmittel	Exposition zu organischen Lösungsmittel vs. Keine Exposition zu organischen Lösungsmittel
Bestrahlung	Exposition zu Strahlung vs. Keine Exposition zu Strahlung
Asbest	Asbestexposition vs. Keine Asbestexposition
Allergien	Z.n. Allergischer Erkrankung vs. Keine allergische Erkrankung

Tabelle 2: Risikofaktoren

[modifiziert nach [21]]

1.1.3 Pathogenese

Wie zuvor beschrieben, breiten sich beim Multiplen Myelom maligne entartete Plasmazellen im Knochenmark aus. Diese Plasmazellen werden wie beim gesunden Menschen auch, ursprünglich als B-Lymphozyten im Knochenmark gebildet und gelangen danach ins lymphatische System, um sich dort nach dem Antigenkontakt zu

terminal differenzierten, nicht teilbaren Plasmazellen zu formatieren und antigenspezifische Antikörper zur Immunabwehr herzustellen. Wandelt sich diese Plasmazelle nun zu einer malignen um, vermehrt sie sich nicht nur solange ihre Funktion für die Krankheitsabwehr vonnöten ist, sondern verliert ihre Fähigkeit zum programmierten Zelltod und breitet sich im Knochenmark aus. Es entsteht also ein Plasmazellklon ohne Immunfunktion. Anders als beim Gesunden Menschen beträgt der Plasmazellanteil im Knochenmark dann nicht unter 5%, sondern typischerweise über 10%. Im Unterschied zu anderen hämatologischen Neoplasien, aber ähnlich den soliden Tumoren, ist das Genom der betroffenen Plasmazelle in der Regel durch strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen und Mutationen in bekannten Tumorsuppressor- und Protoonkogenen gekennzeichnet.[22]

Hier ist v.a. das Chromosom 14 Genlocus q32 von Bedeutung, welches bei fast der Hälfte aller Myelompatienten eine Translokation aufweist. Je nach Ort der genetischen Veränderung ist die Erkrankung mit einer unterschiedlichen Prognose vergesellschaftet [23].

In der folgenden Abb. 4 nach Bianchi et al. werden die einzelnen Schritte der Entstehung eines Multiplen Myeloms dargestellt:

Einleitung

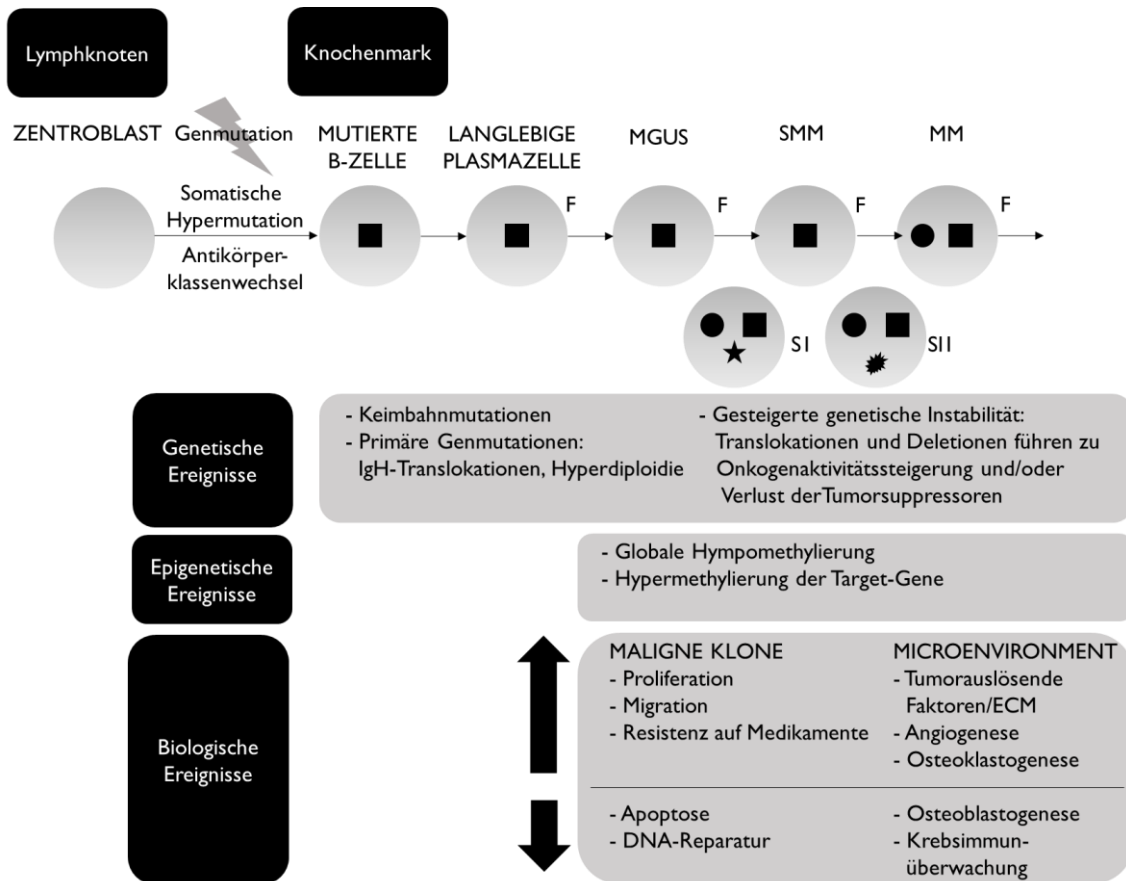


Abbildung 4: Pathogenese
[modifiziert nach [24]]

1.1.4 Klinik

Charakteristisch für das klinische Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms ist ein Symptomkomplex, der als Folge einer vermehrten Bildung und Ablagerung von Immunglobulinen, durch Verdrängung der normalen Blutbildung und durch Knochenabbau entsteht. Meist entsteht der Verdacht auf ein Multiples Myelom zufällig durch eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder ein pathologisches Serum-Protein-Elektrophoresebild (M-Peak), woraufhin weitere Diagnostik durchgeführt wird. Bei einem symptomatischen, fortgeschrittenen Multiplen Myelom, welches aufgrund besserer diagnostischer Möglichkeiten bei Erstdiagnose immer seltener vorkommt, treten häufig die Kahlerschen Trias bestehend aus abnormer Brüchigkeit der schmerzenden Knochen, Kachexie und (Bence-Jones-) Proteinurie auf. Grundsätzlich ist die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression individuell unterschiedlich und kann sich über wenige Wochen, Monate bis zu mehreren Jahren erstrecken. Früh nehmen

Patienten Allgemeinsymptome wie Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit, Inappetenz, Durstgefühl, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und leichtes Fieber war [6, 25]. Außerdem stellen Knochenschmerzen das häufigste spezifische Symptom bei Erstmanifestation des Multiplen Myeloms dar. Weitere charakteristische Zeichen sind Anämie aufgrund der Markveränderung durch Myelomzellen (Verdrängung und Hemmung der Ausreifung der Zellreihen, Hämolyse, Eisenmangel, Blutungen, Erhöhung des Plasmavolumens: Verdünnungsanämie) und rezidivierende bakterielle Infekte (durch Antikörpermangel, verminderte primäre Immunantwort wegen verzögerter und erniedrigter IgM-Produktion und rapidem Immunglobulin-Konzentrationsabfall, zellulärer Immundefizienz durch Veränderungen von B- und T-Zellen) [26]. Bei 80% aller Patienten sind bei Diagnosestellung Osteolysen oder Osteoporose nachweisbar. Röntgenologisch kann sich dies als „Schrotschuss-Schädel“ manifestieren bzw. am Becken oder der Wirbelsäule. Ursächlich sind komplexe Interaktionen zwischen den Zytokin - gesteuerten Myelom-, Stroma- und Knochenzellen, welche zur Knochendestruktion durch Osteoklasten führen (vgl. Microenvironment Abb. 4). Bei der fortgeschrittenen Myelomerkrankung fallen Hyperkalzämien durch massiven Knochenabbau auf. Außerdem treten mit steigender Häufigkeit in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer in 20-50% Nierenerkrankungen auf. Die Nephropathie ist multifaktoriell bedingt und ist häufig Folge einer Hyperkalzämie, Bence-Jones-Proteinurie, Hyperurikämie, Infektion, Amyloidose und Plasmazell-Infiltration. Des Weiteren können sowohl hämorrhagische, als auch thrombophile Koagulopathien Folge der Erkrankung sein [27, 28]. Durch Komplexbildung zwischen Gerinnungsfaktoren und dem Paraprotein, Hyperfibrinolyse, exzessiver Produktion eines heparinähnlichen Antikoagulans und Kryoglobulinämien durch Nekrose bei Kälteexposition, sowie durch ein Hyperviskositätssyndrom können hämorrhagische Gerinnungsstörungen entstehen [27]. Eine Thromboseneigung kann durch das als Autoantikörper gegen Phospholipide und Gerinnungsfaktoren wirkende Paraprotein, erhöhte Konzentrationen von Akute-Phase-Proteinen, Hemmung der Fibrinstrukturbildung durch gesteigerte Immunglobulinkonzentration, verminderte Protein C und S Konzentration, erworbene APC-Resistenz, und therapiebedingt durch Thalidomid und Lenalidomid verursacht werden [28]. ([7], S. 33-39)

Die folgende Tab.3 zeigt die oben genannten (o.g.) Symptome nach Häufigkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose geordnet.

Klinisches Zeichen bzw. Symptom	Anteil der Patienten
Knochenschmerzen inkl. Frakturen	65%
Anämie	48%
Frakturen, die einer orthopädischen oder chirurgischen Therapie bedurften	10%
Schwere bakterielle Infektionen	5%
Zentralnervöse Symptome	3%
Periphere Neuropathie	3%
Urämie	3%
Verstärkte Blutungsneigung	3%
Herpes Zoster	2%
Fieber als B-Symptom	1%
Ödeme	1%
Diagnose infolge einer Routineuntersuchung	25%

Tabelle 3: Häufigkeit der Symptome bei Erstdiagnose ([6], S. 34)

Anmerkung: Klinische Zeichen und Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von 1700 konsekutiv untersuchten Patienten mit Multiplem Myelom an der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg im Zeitraum 1992-2008.

Weitere mögliche Symptome sind das Hyperviskositätssyndrom, Plaque-förmige bzw. hämorrhagisch bedingte Hautveränderungen in Form von durch Paraproteine mit Kälteeigenschaften verursachte Kälteurtikaria, Raynaud-Phänomenen, Vaskulitiden und Nekrosen der Akren und Hautverdickungen, Hyperpigmentierungen und Hypertrichosen im Rahmen des POEMS-Syndroms und neurologische Störungen. Diese sind meist sensorisch-motorisch und durch Kompression thorakaler und lumbaler Segmente verursacht, können sich aber auch als Polyneuropathie oder Hirnnervenausfälle durch Myelomherde in der Schädelbasis, myelomatöse Meningitis und akute Enzephalopathien äußern. Therapiebedingt können Thrombozytopenien, z.B. als Paraprotein bedingte Plättchenfunktionsstörung, und Leukopenien auftreten. ([7], S. 33-39)

In der folgenden Abb. 5 werden die o.g. pathophysiologischen Zusammenhänge der Symptome dargestellt.

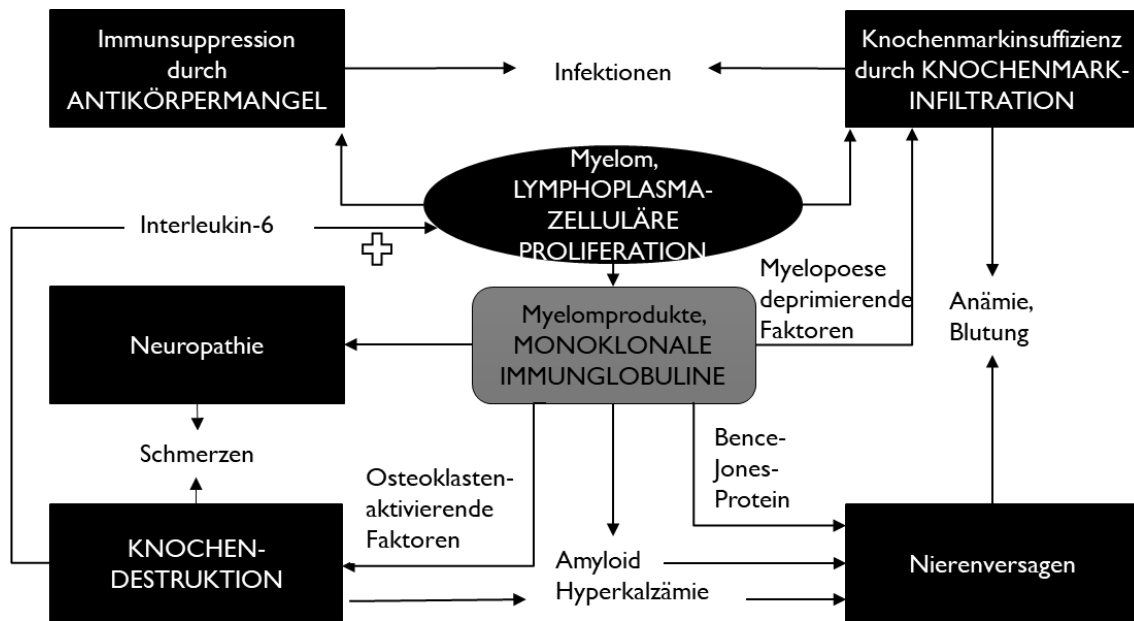


Abbildung 5: Pathophysiologie und Symptome
[eigene Darstellung nach [7], S. 33 [6], S. 34]

1.1.5 Diagnostik

Kennzeichnend für die Diagnose eines Multiplen Myeloms ist, dass kein Befund allein für die sichere Diagnosestellung ausreichend ist. Stattdessen müssen mindestens zwei der Ossermann-Kriterien, also Nachweis von über 10 % teilweise „atypischer“ Plasmazellen und/oder eines M-Proteins im Serum und/oder im Urin und Nachweis von Endorganschäden, erfüllt sein (vgl. Tab. 1). Nachdem diese Voraussetzung allerdings häufig erst im fortgeschrittenen Stadium erfüllt ist, ist es Aufgabe der modernen Diagnostik Wege zu finden, den Diagnosezeitpunkt nach vorne zu verschieben, um möglichst vor dem Entstehen von Organkomplikationen supportive und präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Dies ist wichtig für die Verlängerung der Lebenszeit und vor allem für die Gewährleistung einer möglichst hohen Lebensqualität der Patienten. Ein weiterer Aspekt der modernen Diagnostik ist die genaue Information über die Biologie und damit die Prognose der Erkrankung, um gezielt Therapieentscheidungen treffen zu können. Um die Diagnose eines Multiplen Myeloms zu stellen, werden im Rahmen der Basisdiagnostik neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlungen, qualitativ und quantitativ Immunglobuline im Serum und Urin bestimmt und das Beta-2-Mikroglobulin, Albumin, C-reaktive Protein und verschiedene Zytokine im Serum gemessen. Besonders wichtige diagnostische Maßnahmen sind dabei die Serumelektrophorese zum Nachweis

des monoklonalen Immunglobulins mit der anschließenden Immunfixation zur näheren Beschreibung. Außerdem sollte die Laktatdehydrogenase (LDH) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit bestimmt werden.([6], S. 31-36)

Neben der Bestimmung des M-Proteins im Serum ist auch die Bestimmung des M-Proteins im 24-Stunden-Sammelurin mittels Eiweiß- und Immunfixation sowie der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ inklusive Berechnung des Quotienten von Bedeutung. Bezüglich der Therapiebedürftigkeit im Rahmen der Beurteilung der Endorganschäden sind zusätzlich Nierenretentionsparameter und Kalium sowie Kalzium im Serum zu bestimmen.

Des Weiteren werden bildgebende Verfahren, wie früher das Röntgenbild nach dem „Pariser Schema“, bzw. zunehmend die Ganzkörper-Magnetresonanztomographie und die Computertomographie zur Diagnostik genutzt.([7], S. 40 f.) Während das Röntgenbild und die CT Osteolysen nachweisen, kann man mit Hilfe der MRT die Tumorausbreitung im Knochenmark schon im Frühstadium entdecken [29]. Außerdem kann bei Verdacht auf eine extramedulläre Myelommanifestation zur Diagnosesicherung eine PET-CT durchgeführt werden ([7], S. 41).

Die Basis der Diagnostik ist die Knochenmarkbiopsie und -aspiration. Dabei wird das aus der Biopsie gewonnene Material histologisch und das Aspirat zytologisch und zytogenetisch untersucht. Dies ist gleichzeitig wichtig für die prognostische Einschätzung und für das Treffen von Aussagen über die Blutbildung und den Knochenumbau.

Des Weiteren ist die Untersuchung der Hämatopoese mit Hilfe des Blutbilds einschließlich Differenzialblutbilds durchzuführen, wodurch das Vorliegen einer Anämie, Thrombozytopenie oder einer leukämischen Aussaat von Plasmazellen überprüft wird. Wie Abb. 6 veranschaulicht, wird das Multiple Myelom also im Rahmen der Gesamtheit klinischer, serologischer und radiologischer Befunde im Hinblick auf Diagnose, Stadium, Wuchsform und Malignität eingeordnet und infolgedessen eine Therapieentscheidung getroffen.([7], S. 40 f.)

Eine Übersicht zu den Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) zeigt Tab. 1.

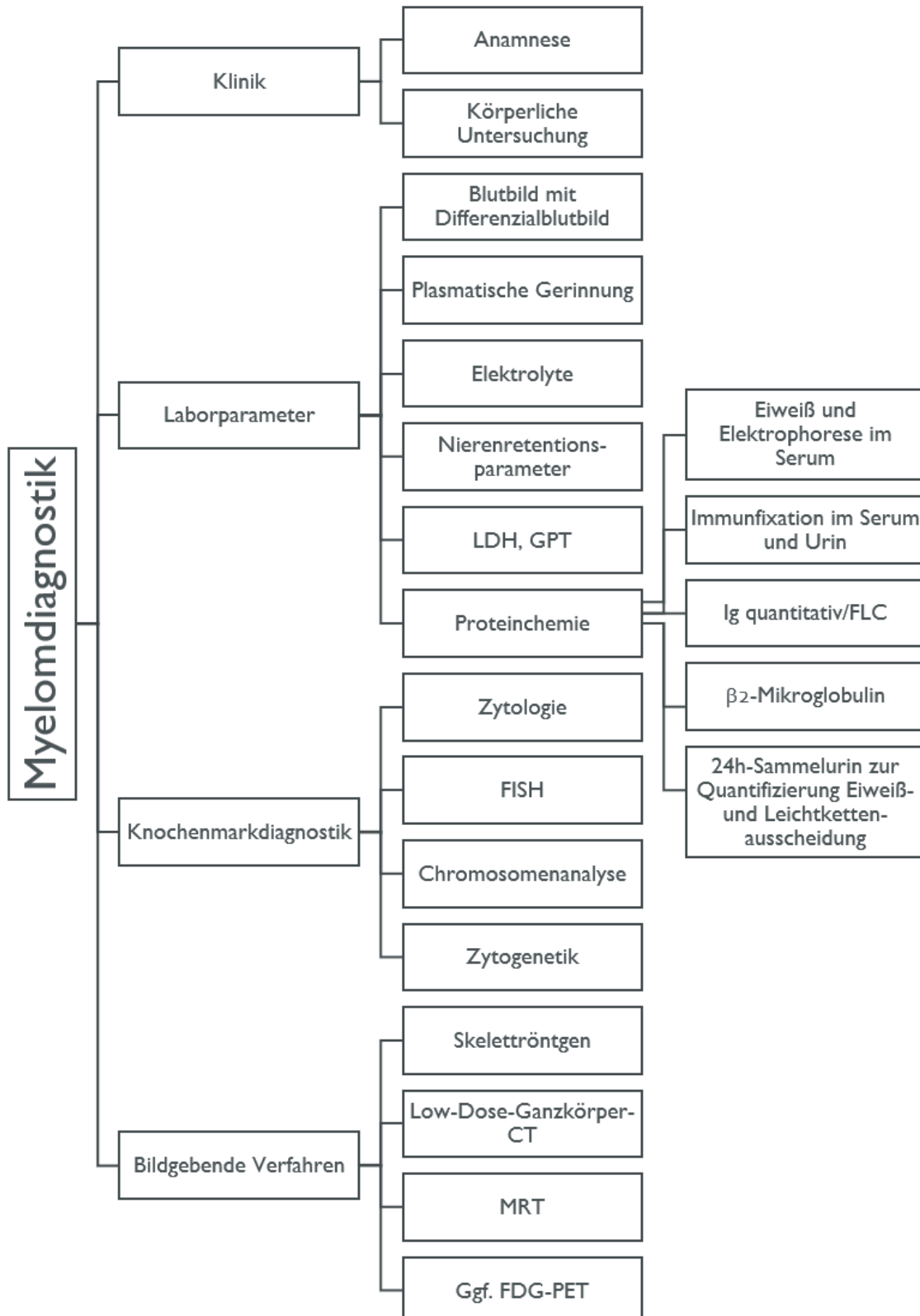


Abbildung 6: Diagnostik bei Erstmanifestation
[eigene Darstellung nach ([7], S. 40 f.)]

1.1.6 Klassifikation und Prognosefaktoren

Das Multiple Myelom wird mit Hilfe unterschiedlicher Scoringsysteme in Stadien eingeteilt (nach Durie und Salmon, International Staging System (ISS), IMWG und die Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation).

Die Einteilung nach Durie und Salmon ist 1975 entstanden und war durch die einfache Anwendbarkeit in der täglichen Praxis in zahlreichen Therapiestudien weltweit in Gebrauch. Sie wird allerdings zunehmend durch das ISS abgelöst. Wie Tab. 4 zeigt, ist das Grundprinzip der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon die Schätzung der Tumormasse mit Hilfe der Korrelation dieser zum Hämoglobinwert (Hb), zur Serum-Kalzium-Konzentration, zur Osteolysenzahl bzw. zum Maß der sekundären Osteoporoseausprägung, zur Konzentration des M-Proteins im Serum und zur Ausscheidung von Leichtketten im 24-Stunden-Sammelurin. Es wird zwischen den Stadien I, II und III unterschieden. Außerdem wird mit Hilfe des Kreatininwerts im Serum das Ausmaß der Niereninsuffizienz gemessen und dies bei verminderter Nierenfunktion als B-Stadium gekennzeichnet. Die Stadieneinteilung in A oder B wird unabhängig von den Stadien I bis III durchgeführt. U.a. aufgrund folgender Nachteile wird diese Einteilung aktuell jedoch kaum noch verwendet: So ist die Patientengruppe in Stadium III sehr heterogen und umfasst deshalb eine Prognosespanne von weniger als sechs Monaten bis zu mehr als fünf Jahren. Außerdem ist in dieser Einteilung das Smouldering Myelom nicht vom behandlungspflichtigen Multiplen Myelom abgrenzbar, die Charakterisierung der Knochenveränderungen durch die Projektionsradiographie nur sehr unscharf möglich und die Bewertung der Bildgebung befunderabhängig. ([6] S. 47 ff.)

Stadium / Kriterien	I	II	III
IgG	<50g/l bzw.	50-70g/l	>70g/l bzw.
IgA	<30g/l und	30-50g/l	>50g/l oder
Hb	>10g/dl und	8,5-10g/dl	<8,5g/dl oder
Kalzium	normal und		erhöht oder
Leichtketten im Urin	<4g/24h und	4-12g/24h	>12g/24h oder
Anmerkung	normale Knochenstruktur oder singuläre Osteolyse	Weder Stadium I noch III	fortgeschrittene Osteolysen

A: Serumkreatinin <2mg/dl, B: Serumkreatinin >2mg/dl

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon
[eigene Darstellung nach [30]]

Zur Einschätzung der Therapieindikation wird daher zusätzlich die Klassifikation der IMWG durchgeführt. Die Stadieneinteilung der IMWG wurde 2005 publiziert und differenziert anhand des Nachweises von Endorganschäden zwischen einem Smouldering und symptomatischen Multiplen Myelom. Hierfür werden die CRAB-Kriterien bestehend aus Serum-Kalzium (Calcium), Niereninsuffizienz (Renal impairment), Anämie (Anemia) und Knochenbeteiligung (Bone disease) bestimmt (vgl. Diagnosekriterien der IMWG in Tab. 1) [13].

Außerdem werden die Konzentration des M-Proteins im Serum, die Leichtkettenausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin und der prozentuelle Grad der Knochenmarkinfiltration durch Plasmazellen bestimmt, um die Unterscheidung zwischen MGUS und Multiplem Myelom vorzunehmen. Nach den Kriterien der IMWG wird die systemische Therapieindikation gestellt, wenn mindestens eines der CRAB-Symptome als Zeichen der Endorganschädigung vorliegt oder mit dem Multiplen Myelom verbundene Symptome wie Polyneuropathie, Hyperviskosität, AL-Amyloidose oder B-Symptome auftreten. ([6] S. 47 ff.)

In diesem Rahmen wurde 2005 von der IMWG ebenfalls das ISS publiziert. Diese Stadieneinteilung wird sehr häufig verwendet, weil sie leicht umsetzbar ist und einen hohen prognostischen Vorhersagewert sowohl für die klassische Therapie als auch mit neuen Substanzen bei Patienten mit symptomatischem Multiplen Myelom hat. Auch hier wird, wie Tab. 5 veranschaulicht, zwischen den Stadien I, II und III unterschieden, allerdings initial nur mit Hilfe der beiden serologischen Parameter Beta-2-Mikroglobulin und Albumin. ([6], S. 49) Patienten mit einem Multiplen Myelom im Stadium I nach dieser Klassifikation haben ein medianes Überleben von 62 Monaten, im Stadium II von 44 Monaten und im Stadium III von 29 Monaten [31].

Stadium	I	II	III
β2-Mikroglobulin im Serum	<3,5mg/l	<3,5mg/l oder 3,5 mg/l bis <5,5mg/l	≥5,5mg/l
Albumin im Serum	und ≥3,5g/dl	und <3,5g/dl	
Medianes Überleben in Monaten	62	44	29

Tabelle 5: International Staging System 2005

[eigene Darstellung nach [31]]

Im Jahr 2016 wurden den Einstufungskriterien des ISS noch die LDH und zytogenetischen Aberrationen hinzugefügt [14], sodass die aktuelle Stadieneinteilung folgendermaßen aussieht (Tab. 6):

Stadium / Kriterien	I	II	III
β₂-Mikroglobulin im Serum	<3,5mg/l	<3,5mg/l oder 3,5 mg/l bis <5,5mg/l	≥5,5mg/l
Albumin im Serum	und ≥3,5g/dl	und <3,5g/dl	und
LDH	normal		erhöht
Zytogenetik	Standardrisiko		oder Hochrisiko t(4;14), t(14;16), del(17p)
5-Jahres-Überlebens-Rate (%)	82	62	40

Tabelle 6: International Staging System 2016

[eigene Darstellung nach [14]]

Durch die Entwicklung neuer bildgebender Möglichkeiten zur Diagnostik des Multiplen Myeloms, wurde die Einführung einer weiteren Stadieneinteilung nötig. Es handelt sich dabei um die Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation (vgl. Tab. 7), welche auf der Existenz fokaler Läsionen oder diffuser Veränderungen in der MRT und der Ganzkörper-PET aufbaut und die Einteilung in die folgenden drei Stadien ermöglicht [32, 33], ([6], S. 49):

Stadium / Kriterien	IA	IB	IIA/B	IIIA/B
MRT und/oder FDG-PET	maximal einzelner Myelomherd	<5 fokale Läsionen oder geringe diffuse Infiltration	5-20 fokale Läsionen oder moderate diffuse Infiltration	>20 fokale Läsionen oder schwerer diffuser Befall
A: Serumkreatinin <2 mg/dl; keine extramedulläre Erkrankung				
B: Serumkreatinin >2 mg/dl; extramedullärer Befall				

Tabelle 7: Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation

[eigene Darstellung nach [34]]

Neben der Stadieneinteilung gibt es weitere Faktoren von prognostischer Relevanz. Die Untersuchung dieser Prognosefaktoren hat zum Ziel, das Ansprechen auf die Therapie und dementsprechend auch Überleben eines Patienten mit Multiplem Myelom möglichst genau vorherzusagen und die Therapie entsprechend auswählen zu können ([7], S. 67).

Wichtig zur Einschätzung der Prognose sind Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status, Karnofsky Index, Alter und Komorbidität im Hinblick auf die Konstitution des Patienten, Zytogenetik, Zellproliferation, Plasmazellmorphologie, freie Leichtketten im Serum (FLC) und kappa/lambda FLC-Ratio, Serum-LDH, Beta-2-Mikroglobulin, extramedulläre Erkrankung oder leukämische Ausschwemmung von Plasmazellen und das Ausmaß der Endorganschädigung [35, 36], ([7], S. 67).

Wie o.g. entsteht das Multiple Myelom u.a. durch eine Translokation, v.a. des Chromosoms 14 Genlocus q32. Translokationspartner sind häufig Teile des Chromosoms 11, 6, 4, 16 und 20 [37, 38]. Je nach Ort der genetischen Veränderung ist die Erkrankung mit einer unterschiedlichen Prognose vergesellschaftet. Bekannte mit einer schlechten Prognose einhergehende Mutationen sind bspw. die Translokationen t(4;14), t(14;16), t(14;20), die Deletion (del) 17p sowie die Aberrationen Monosomie 13 und del 13q [37, 38].

Es ist allerdings zu erwarten, dass die Entwicklung weiterer Therapiemöglichkeiten, welche vor allem auf bestimmte molekulare Defekte in den Myelomzellen zielen, eine Veränderung, bzw. Erweiterung der bisher geltenden Prognosefaktoren mit sich bringen werden ([7], S. 76 f.).

Eine Übersicht über die aktuellen Prognosefaktoren gibt die folgende Tab. 8:

Prognosefaktor	Standardrisiko	Hochrisiko	Therapie
Konstitution des Patienten	ECOG Performance Status 0 – 2	ECOG Performance Status 3 – 4	Intensivere Therapie für Hochrisikopatienten
	Normale Nierenfunktion	Niereninsuffizienz (Serumkreatinin ≥ 2 mg/dl)	
		Hohes Alter	
Tumorlast	Durie – Salmon Stadium I, II	Durie – Salmon Stadium III	Limitiert: einige Stadium I – Patienten erhalten keine Therapie (Smouldering Myelom) und einige nur Bestrahlung (bei solitären Knochenläsionen)
Tumorbiologie	Hyperdiploidie	t(4;14)	Z.T unbefriedigende Therapieoptionen bei Hochrisikopatienten, gutes Ansprechen von Bortezomib bei t(4;14)
	t(11;14)	t(14;16)	
	t(6;14)	t(14;20)	
		del 17p	
		erhöhte LDH	
		erhöhte Plasmazellproliferationsrate	
		Hochrisikosignatur in GEP	

Tabelle 8: Prognosefaktoren

[modifiziert nach [36]]

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Grundlagen

Beim Multiplen Myelom entsteht die Therapieindikation nicht automatisch durch die Diagnosestellung. Es muss bspw. eine intermediäre bis hohe Tumormasse (Stadium II und III) oder eine symptomatische Erkrankung vorliegen, da bei Patienten mit asymptomatischem Multiplen Myelom im Stadium I keine Langzeitprognoseverbesserung durch einen sofortigen Therapiebeginn nachgewiesen werden konnte [39]. Im Hinblick auf die Therapie ist des Weiteren die Unterscheidung des symptomatischen Multiplen Myeloms vom Plasmozytom von Bedeutung, da Letzteres zum Teil durch Operation und/oder Bestrahlung mit kurativer Intention behandelt werden kann und hier deshalb ein anderes Therapieregime gewählt wird ([6], S. 63).

Zu Beginn der Therapieüberlegungen muss die Definition des Therapieziels stehen. Während die intensive Hochdosistherapie auf die komplette Remission oder mindestens

eine 90%-ige Reduktion des Tumors abzielt, soll der Patient durch die ausschließlich medikamentöse Therapie eine möglichst frühzeitige Symptom- und Komplikationsreduktion unter der Vermeidung von Nebenwirkungen und mit dem Ziel einer Art der Chronifizierung der Erkrankung erleben. Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung sind daher das biologische Patientenalter, die Nierenfunktion, weitere Komorbiditäten dieser Patienten sowie das biologische Verhalten und Merkmale des Tumorklons und die Verfügbarkeit bzw. Kostenerstattung der Medikamente [40]. Bezüglich der Ausschlusskriterien zur Hochdosistherapie herrschen national und international differenzierte Meinungen. In Deutschland gilt die Hochdosistherapie bis zum 70. Lebensjahr nach Ausschluss von Kontraindikationen als Goldstandard [41] und wird im Normalfall mit einer Dosierung von 200mg/m² Melphalan durchgeführt [40, 42]. ([6], S. 63 f.).

Wichtig zur Beurteilung des Ansprechens verschiedener Therapien ist die Kenntnis über die Responsekriterien der IMWG (Tab. 9):

Grad des Ansprechens	Kriterien
Komplettremission (CR)	<ul style="list-style-type: none"> - negative Immunfixation im Urin und Serum - keine nachweisbaren Weichteilmanifestationen - weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark
Stringente Komplettremission (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> - Erfüllung aller CR Kriterien - normalisierter FLC Quotient - immunhistochemisch kein Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark
Sehr gute partielle Remission (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> - Reduktion des Serum-M-Proteins um ≥90% und Urin-M-Proteins <100mg/24 h oder - negative Serum-/Urin-Elektrophorese bei positiver Immunfixation
Partielle Remission (PR)	<ul style="list-style-type: none"> - Reduktion des Serum-M-Gradienten um >50% und Reduktion des Urin-M-Proteins >90% oder <200mg/24 h - ist kein M-Gradient bestimmbar, so kann eine PR durch eine >50% Reduktion der Differenz zwischen der beteiligten und der unbeteiligten Leichtkette (im FLC-Test) bestimmt werden

Grad des Ansprechens	Kriterien
	<ul style="list-style-type: none"> - ist weder M-Gradient noch FLC-Test bestimmbar, so kann die PR durch eine >50% Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark bestimmt werden, sofern der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark vor Therapie >30% war - Größenreduktion von Weichteilmanifestationen >50%
Progrediente Erkrankung (PD)	<ul style="list-style-type: none"> - Anstieg des Serum-M-Gradienten um >25% (Anstieg abs. >0,5g/100ml) in Relation zum niedrigsten Wert nach Therapie und/oder - des Urin-M-Gradienten (Anstieg abs. >200mg/24h) und/oder - der Differenz zwischen der beteiligten und der unbeteiligten Leichtkette und/oder - der Plasmazellen im Knochenmark und einem absoluten Anstieg um >10% sowie bei - Auftreten neuer Knochenläsionen/Weichteiltumoren oder deren signifikante Vergrößerung - Auftreten einer MM-bedingten Hyperkalzämie
Stabile Erkrankung (SD)	weder sCR, CR, VGPR, PR oder PD
Refraktäres Myelom	<ul style="list-style-type: none"> - Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder - Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 60 Tagen nach Therapie
Minor response (MR) bei rezidivierten, refraktären Myelomkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Reduktion des Serum-M-Gradienten >25%, aber <49% und - Reduktion des Urin-M-Gradienten um 50-89% (>200mg/24h) - Größenreduktion von Weichteilmanifestationen um 24-49% - keine Zunahme von Anzahl und Größe der Osteolysen
Übergang in ein aktives Myelom bei bestehendem Smouldering Myeloma	<ul style="list-style-type: none"> - Kriterien der PD nach IMWG oder - positive CRAB-Kriterien oder - Entwicklung extramedullärer Weichteilmanifestationen

Tabelle 9: Responsekriterien

[eigene Darstellung nach [43] und [44]]

Einen Überblick über mögliche Therapieschemata geben die folgenden Abb. 7 und 8:

Einleitung

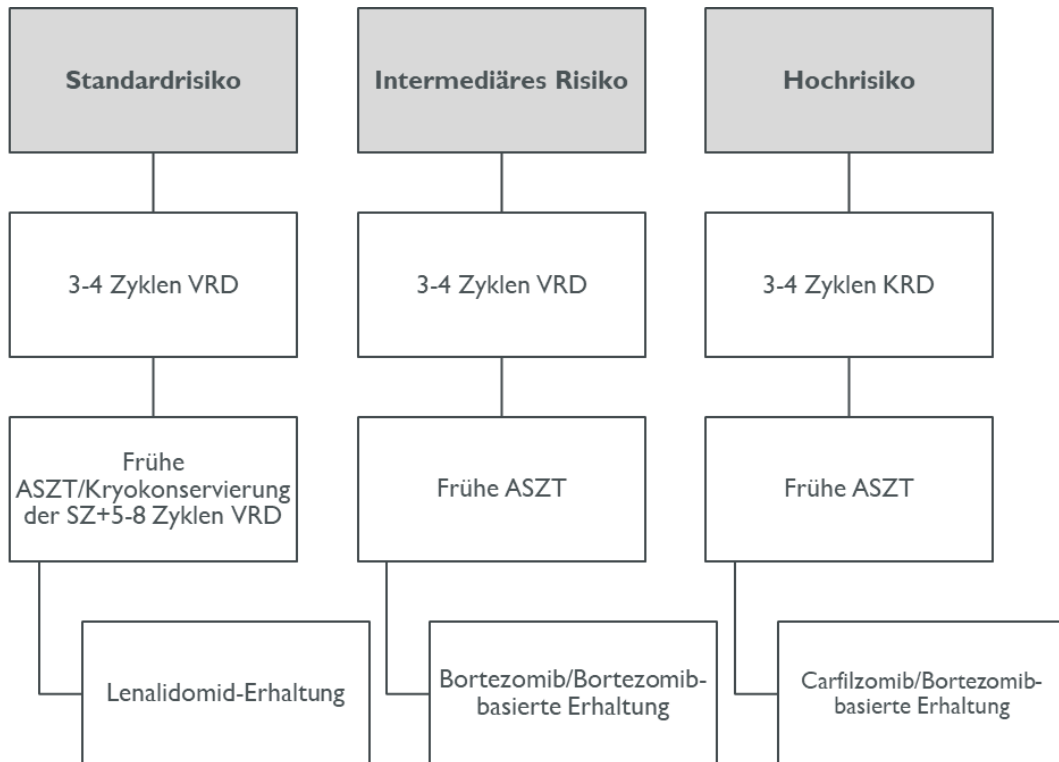
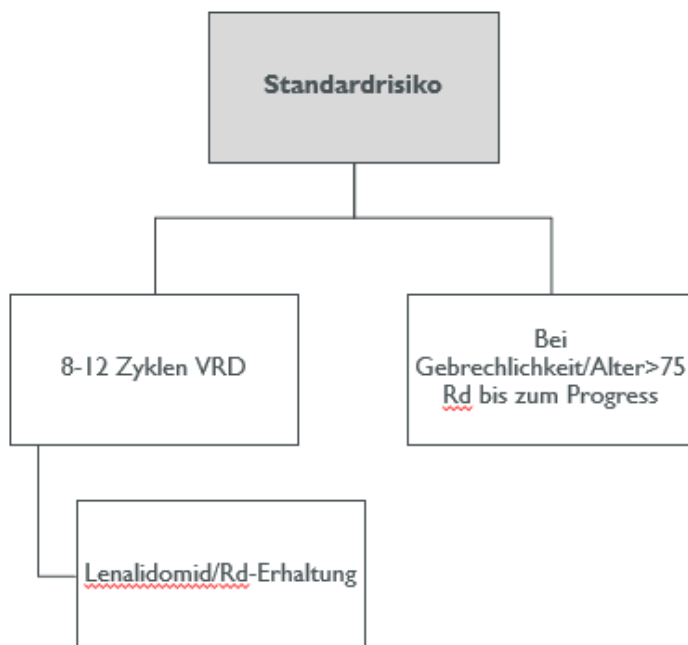


Abbildung 7: Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose und Hochdosistherapieeignung [modifiziert nach [45]]



Einleitung

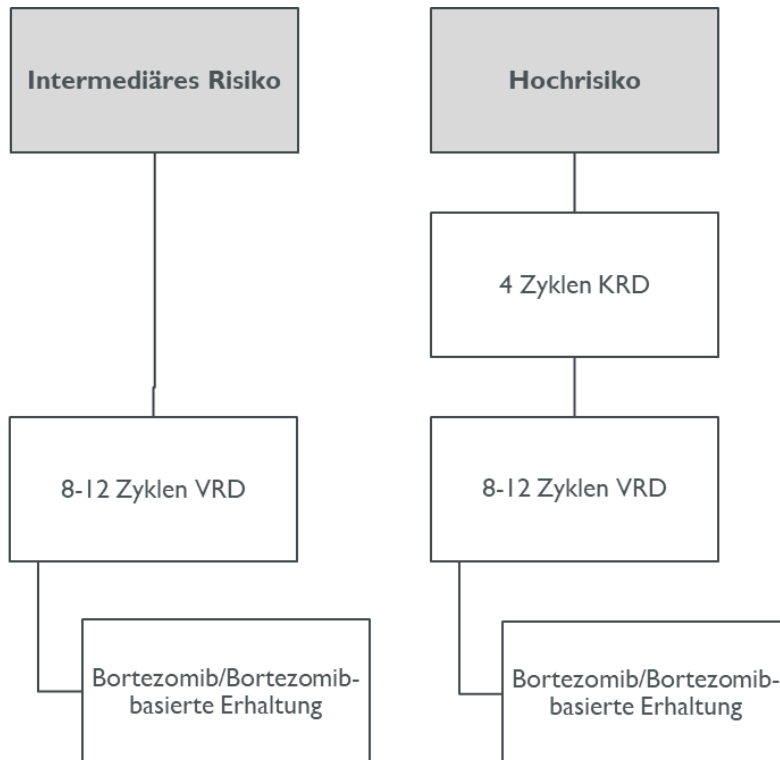


Abbildung 8: Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose ohne Eignung für Hochdosistherapie

Anmerkung: ASZT=autologe Stammzelltransplantation, SZ=Stammzellen, VRD=Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason, KRD=Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason, Rd=Lenalidomid-Dexamethason

Wie in diesen Abbildungen zu sehen ist, setzt sich die Therapie des Multiplen Myeloms aus der Kombination verschiedener Substanzklassen zusammen. Zum einen werden, allerdings immer seltener, klassische Zytostatika, zum anderen neue, immunmodulierende Substanzen (IMiDs für den englischen Begriff: Immunomodulatory Drugs) wie Lenalidomid und Thalidomid und Proteosominhibitoren wie Bortezomib und Carfilzomib jeweils häufig in Kombination mit Glukokortikoiden angewendet [45].

1.1.7.2 Induktion ohne Hochdosistherapie

Mögliche Bestandteile der konventionellen Therapie des Multiplen Myeloms sind die Alkylanzien Melphalan, Cyclophosphamid und Bendamustin oder das Anthrazyklin Idarubicin. Als Nebenwirkung ist vor allem die ausgeprägte Knochenmarkstoxizität von Melphalan zu nennen. Ist gegebenenfalls (ggf.) nach Ansprechen der Chemotherapie das Erreichen eines transplantationsfähigen Zustands potenziell möglich, sollte besser

nicht eine Melphalan-haltige Therapie gewählt werden, da diese die spätere Stammzellsammlung gefährden kann.([6], S. 73 f., S. 100 f.)

Die Klasse der IMiDs wirkt durch Hemmung der Ausschüttung von entzündungs- oder tumorfördernden Stoffen [46], Proteosominhibitoren durch die Beschleunigung der Apoptose. Thalidomid zeichnet sich dabei durch eine sehr geringe Knochenmarkstoxizität und die Unabhängigkeit der Elimination von der Nierenfunktion aus. Vorteile vom Thalidomidanalogon Lenalidomid sind die orale Applikationsweise und die geringe Neuropathierate, sowie die im Vergleich zu Thalidomid, stärkere immunmodulatorische Wirkung. Allerdings ist bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung nötig und es hat eine knochenmarksuppressive Wirkung. Beide Medikamente können Müdigkeit, Neuropathie und Obstipation als typische, aber meist gut kontrollierbare Nebenwirkungen haben.([6], S. 73 f., S. 100 f.)

Durch seine hohen Ansprechraten, schnell eintretende Wirkung im Hinblick auf die Tumorreduktion, seine gute Wirksamkeit bei einigen zytogenetisch nachgewiesenen Hochrisikopatienten und seine Erhöhung der Sensitivität von Myelomzellen gegenüber einigen Substanzen, wie bspw. Immunmodulatoren und Glukokortikoiden, gilt der Proteasominhibitor Bortezomib ebenfalls als wichtiger Kombinationspartner [47]. Typische Nebenwirkungen sind Polyneuropathie, Fatigue, Thrombozytopenie, Herpeszoster und Diarrhoe.([6], S. 73 f., S. 100 f.)

Wie bereits erwähnt haben auch Glukokortikoide einen hohen Stellenwert in der Myelomtherapie [45]. Wegen der hohen Rate an Infektionen und Therapieabbrüchen wird die hochdosierte Dexamethasontherapie allerdings bei Patienten über 65 Jahren nur noch in onkologischen Notfallsituationen zur schnellen Reduktion der Tumormasse empfohlen [48].

Durch die Kombination der o.g. Substanzklassen, wie bspw. Thalidomid bzw. Bortezomib mit Melphalan und Prednison, steigt nachweislich die Lebenserwartung [49], sodass die in den obigen Abbildungen dargestellten Therapieempfehlungen entstanden sind. So ist bei einem Standardrisiko bei Erstdiagnose ohne Eignung für die Hochdosistherapie eine Kombinationstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD) oder bei Gebrechlichkeit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) zu empfehlen [45]. Bei intermediärem Risiko wird ebenfalls zur Therapie mit VRD und im Falle eines hohen Risikos zur Therapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRD) und anschließend mit VRD geraten [45].

1.1.7.3 Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen

Die Hochdosistherapie und anschließende Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen ist wie o.g. aktuell als Goldstandard der Therapie bei jüngeren Myelompatienten zu werten [41, 50]. Diese Therapieform setzt sich zusammen aus der Induktionstherapie mit dem Ziel der Reduktion des Tumors, der darauffolgenden Stammzellmobilisierung und –apherese, der hochdosierten Melphalanapplikation mit anschließender Rückgabe der autologen Stammzellen und zuletzt der Erhaltungstherapie ([6], S. 78).

Durch die Integration neuer Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in dieses Therapiekonzept, vor allem im Hinblick auf die Induktion, konnten die Remissionsraten in den letzten Jahren deutlich erhöht werden [51]. Bezüglich der anschließenden Stammzellapherese, sollten für die Induktionstherapie Substanzen mit geringer schädigender Wirkung auf die hämatopoetischen Stammzellen gewählt werden. Mögliche Induktionstherapien sind bspw. VRD, KRd und VTD (Kombination aus Bortezomib/Thalidomid und Dexamethason) [45]. Ausgewählt wird die Induktionstherapie individuell unter Berücksichtigung von Risikokonstellationen und bereits vorhandener Komorbiditäten. Bei zytogenetischen Hochrisikopatienten wie t(4;14) oder del17p wäre ein Bortezomib- haltiges Schema indiziert [52, 53], während bei eingeschränkter Knochenmarkfunktion Thalidomid in Frage käme und bei vorbestehender Polyneuropathie eine Lenalidomid dominierte Therapie empfohlen werden sollte ([6], S. 64 f.).

Der Zeitpunkt der Stammzellmobilisation liegt meist nach dem dritten Zyklus [45] der Induktionstherapie, maximal nach dem sechsten. Wichtig ist der kurze Abstand zwischen Induktionstherapieende (maximal 2-8 Wochen), Stammzellsammlung und –transplantation [54]. Durch die Gabe von Chemotherapie kombiniert mit Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF), G-CSF in Kombination mit Plerixafor, einem Chemokinrezeptor CXCR4 Antagonisten, der durch die Rezeptorblockade die Bindung hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark verhindert [55], oder G-CSF alleine, werden sie ins periphere Blut mobilisiert. Während bei der Mobilisation mittels G-CSF ohne Kombinationspartner keine durch die Chemotherapie induzierte Zytopenie auftritt, wird durch die Kombination von G-CSF und Chemotherapie, insbesondere in Form von Cyclophosphamid, eine höhere Mobilisierungsrate mit einer niedrigeren Anzahl an Tumorzellen unter den apheresierten CD34+ hämatopoeitschen Stammzellen erreicht [56]. G-CSF kombiniert mit Plerixafor wird vor allem bei „poor-metabolizers“, also bei

Patienten, bei denen durch die Gabe von G-CSF alleine oder G-CSF mit Chemotherapie keine Stammzellsammlung möglich war, eingesetzt [57]. Eine Stammzellmobilisation wurde erfolgreich durchgeführt, wenn zwei bis drei Autotransplantate mit jeweils mindestens $2,0 \times 10^6$ CD 34+ Zellen pro kg Körpergewicht gewonnen werden können [58, 59]. ([6], S. 81 ff.)

Nach der Stammzellmobilisierung und –apherese erfolgt die Hochdosistherapie, welche aus standardmäßig 200mg/m^2 Körperoberfläche Melphalan besteht und im Vergleich zur konventionellen Therapie höhere Remissionsraten und längeres ereignisfreies Überleben in Verbindung mit längerer chemotherapiefreier Zeit zur Folge hat [60]. Bei einer geringeren Dosierung, wie sie vor allem bei älteren Patienten Anwendung findet, werden die Toxizität, aber auch die Wirksamkeit verringert [61, 62].

1.1.7.4 Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen

Die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen kann im Gegensatz zu den meisten anderen therapeutischen Konzepten beim Multiplen Myelom als potenziell kurativ betrachtet werden [63, 64]. Während die Rate molekularer Remissionen nach der autologen Stammzelltransplantation ca. 7% umfasst, ist sie nach der allogenen mit 50% deutlich höher [65]. Ursache dafür ist unter anderem der Graft-versus-Myeloma-Effekt, welcher durch die T- und NK-Zellen des Spenders bzw. durch die damit verbundene zytokin-vermittelte Lyse der Myelomzellen des Empfängers entsteht. Tritt nach der allogenen Stammzelltransplantation ein Rezidiv auf, ist bei ca. 70% die Gabe von Spenderlymphozyten (DLI) im Anschluss an 3 Zyklen Bortezomib und Dexamethason erfolgreich [66]. Allerdings sind die schwerwiegenden Komplikationen der allogenen Transplantation und DLI, bspw. in Form einer Graft versus Host Disease, verbunden mit einer hohen Mortalität, zu bedenken.

Man kann zwischen einer myeloablativen Konditionierung (MAC) mit einer hohen transplantationsassoziierten Mortalität, einer dosisreduzierten, nicht myeloablativen Konditionierung (RIC) mit geringerer therapieassoziiierter Frühmortalität, aber höherer Rezidivrate [67], sowie einer autologen Transplantation gefolgt von RIC, welche zytoreduktive Effekte und Graft-versus-Myeloma-Reaktion zusammenführt, unterscheiden. In Erwägung gezogen wird eine auto-allo Transplantation bei erstdiagnostizierten jüngeren Patienten mit Nachweis eines Hochrisikokriteriums und vorhandenem HLA-identischem Spender [64, 68]. Weitere Gründe für das Anraten des auto-allo-Konzepts sind ein Rezidiv nach unter einem Jahr, ein refraktärer Verlauf trotz

erfolgter autologer Stammzelltransplantation und ein höheres Rezidiv jeweils bei jüngeren Patienten [69].

1.1.7.5 Tandemtransplantation

Außerdem ist auch eine Tandemtransplantation, also zwei im Zeitraum von drei bis sechs Monaten aufeinanderfolgende autologe Stammzelltransplantationen, möglich [70]. Diese zweite Transplantation führt nach aktueller Datenlage zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einfachen autologen Transplantationen bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom [71] und zu einer höheren Rate kompletter Remissionen [70]. Patienten mit stattgehabter VGPR haben bereits eine vergleichsweise gute Prognose und profitieren evtl. ebenso wie die mit CR nicht von einer zweiten Transplantation [72]. Zusammenfassend ist eine Tandemtransplantation bei unter 70-jährigen Patienten ohne Erreichen einer fast kompletten bzw. kompletten Remission im Zuge der ersten Hochdosistherapie zu überlegen, wobei die Studienlage insbesondere angesichts der neuen Substanzen uneinheitlich ist (vgl. GMMG-HD2, DSMM-1, MAG95, Bologna96, IFM94, SASCT) [73] ([6], S. 84-87). Weitere Situationen, die für diese Art der Therapie sprechen, sind der Nachweis von Hochrisikomerkmale des Myeloms, ein gutes Vertragen der ersten Hochdosistherapie und frühe Anzeichen einer Progression nach erfolgter autologer Transplantation ([7], S. 92).

1.1.7.6 Erhaltungstherapie

Trotz neuer Therapiemöglichkeiten ist das Myelom weiterhin nur selten dauerhaft heilbar. Gerade deshalb ist es besonders wichtig, die nach erfolgreicher Therapie erreichte Remission möglichst lange aufrecht zu erhalten mit dem Ziel, das Überleben bei gleichzeitig größtmöglicher Lebensqualität zu verlängern. Dies ist aber nicht nur für Patienten relevant, die eine Remission erreicht haben, sondern betrifft auch jene, die zur Tumorlastreduktion oder zur Festigung einer stabilen Krankheitslage weiter therapiert werden. Außerdem ist eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie nicht nur im Anschluss an eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation als eine niedrig dosierte Langzeittherapie zu erwägen, sondern auch nach ausschließlich medikamentöser Therapie als Fortsetzung dieser mit reduzierter Dosis von Bedeutung. Ziele der Erhaltungstherapie beim Multiplen Myelom sind somit die Verbesserung der

Remissionsrate, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und ein akzeptables Toxizitätsprofil. ([7], S. 116-120)

Nach aktueller Studienlage scheint es, insbesondere bezüglich (bzgl.) der IMiDs und Proteasominhibitoren, ein Überwiegen der Nutzen im Vergleich (Vgl.) zu den Risiken v.a. im Hinblick auf den Überlebensvorteil zu den Nebenwirkungen zu geben [52, 53, 74, 75]. Eine Bortezomib-Erhaltungstherapie scheint insbesondere bei Patienten mit genetischer Hochrisikokonstellation einen Überlebensvorteil zur Folge zu haben [52, 53]. So wird aktuell auch bei Erstlinienpatienten mit Standardrisiko eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, mit intermediärem Risiko mit Bortezomib und mit Hochrisiko mit Carfilzomib bzw. Bortezomib-basiert, nach autologer Stammzelltransplantation empfohlen (vgl. Abb. 7) [45]. Falls eine Hochdosistherapie nicht möglich ist, sollte ebenfalls bei Standardrisiko eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bzw. Lenalidomid und Dexamethason sowie bei intermediärem und hohem Risiko mit Bortezomib bzw. Bortezomib-basiert angeraten werden (vgl. Abb. 8) [45].

1.1.7.7 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann zur Behandlung von Knochenschmerzen und zur Frakturprävention tragender Knochenabschnitte eingesetzt werden. Außerdem können betroffene Knochenabschnitte nach osteosynthetischer Versorgung zur Konsolidierung sowie paraossäre Raumforderungen, unter anderem zur Therapie schmerzhafter oder Lähmungen verursachender Prozesse im Bereich der Nerven des Spinalkanals bestrahlt werden. Des Weiteren wird die Bestrahlung als zusätzliche Maßnahme nach Laminektomie in Erwägung gezogen. Auch eine Ganzkörperbestrahlung in palliativer oder kurativer Absicht im Rahmen von Studien ist möglich, allerdings ist dies bei Patienten vor Stammzellapherese zu vermeiden, da dies negativen Einfluss auf die Stammzellsammlung haben kann. [76], ([7], S. 148)

1.1.7.8 Supportive Therapien

Wie oben beschrieben, leiden Patienten mit Multiplem Myelom unter vielen Folgen der Grunderkrankung. Deshalb ist es wichtig auch auf die supportiven Therapiemöglichkeiten näher einzugehen, welche zum Beispiel die Gabe von Erythropoetin inklusive adäquater Eisensubstitution zur Behandlung von Anämien und die Verordnung von Bisphosphonaten zur Verhinderung ossärer Komplikationen

umfassen. Weitere Ansatzpunkte der supportiven Maßnahmen sind die Therapie im Falle einer Hyperkalzämie (durch hohe Flüssigkeitszufuhr inklusive der Verordnung von Diuretika und Bisphosphonaten) und Infektionsneigung (durch intravenöse Gabe von Immunglobulin, antibiotische Therapie akuter Infektionen).([39], S. 1809)

Besonders relevant für die Patienten zur Verbesserung der individuellen Lebensqualität ist die Schmerztherapie. Dabei ist zu beachten, dass die orale Verabreichungsweise anzustreben ist, eine Applikation in festen Zeitabständen erzielt werden sollte, die Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema aufgebaut sein sollte und man bereits vor Auftreten der Nebenwirkungen durch die Schmerztherapie, diese vorbeugend behandeln sollte. Als weiteres Element der supportiven Therapien ist die Erkennung der Notwendigkeit und Bereitstellung von psychoonkologischem Beistand zu nennen. Zum Diagnosezeitpunkt muss sich der Patient mit der Diagnose einer derzeit noch als nahezu unheilbar geltenden Tumorerkrankung auseinandersetzen. Deshalb ist es wichtig, diese existentielle Krise zu erkennen und dem Patienten beizustehen.([6], S. 115-124)

1.2 Lebensqualität

1.2.1 Lebensqualität im Allgemeinen

Nachdem das Ziel dieser Arbeit die Erforschung der Lebensqualität beim Multiplen Myelom ist, ist nicht nur ein Verständnis der Erkrankung und der Therapiemöglichkeiten, sondern auch der Lebensqualität im Allgemeinen notwendig.

Lebensqualität umfasst das „Gesamte der körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Aspekte von menschlichem Erleben und Verhalten, wie sie von der Person selbst geäußert werden“ [77]. Nachdem der Begriff Lebensqualität in unterschiedlichsten Disziplinen wie Ökonomie, Soziologie, Philosophie, Psychologie und Medizin verwendet wird, ist durch diese Vielfalt die Erstellung einer allgemeingültigen Definition schwierig [78]. Außerdem muss die Lebensqualität von den Begriffen Glück, Lebenszufriedenheit, Gesundheit und Wohlbefinden unterschieden werden [78]. So definiert die Arbeitsgruppe „Quality of Life“ der Weltgesundheitsorganisation die Lebensqualität als subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben, in Bezug auf Kultur und die Wertsysteme, in denen sie lebt, auf ihre Ziele, Erwartungen und Standards [78]. ([79], S. 9 ff.)

Im Weiteren werden der Begriff Lebensqualität, Konzepte und geschichtliche Aspekte genauer erläutert. Initial existierte das psychologische Konzept der Wohlbefindensforschung. Im Verlauf hat sich unabhängig davon im Kontext der Sozialwissenschaften und Medizin die Lebensqualitätsforschung entwickelt. Erst in den letzten Jahren entstanden zunehmend auch Integrationsansätze dieser inhaltlich ähnlichen Forschungsthemen. Die sozialwissenschaftliche Wohlfahrts- und Sozialindikatorenforschung [80], ([81], S. 170-210), [82-85] gilt als Ursprung der Lebensqualitätsforschung und umfasst vor allem objektive Lebensbedingungen, wie das Einkommen und materielle Sicherheit et cetera (etc.). In den jüngsten Studien wurde der Fokus immer mehr auf das subjektive Wohlbefinden und die Lebenszufriedenheit gelegt [86]. Ein weiterer Trend der Lebensqualitätsforschung ist die stärkere Auffassung der Lebensqualität als individuumsbezogenes Konzept [87, 88] mit dem Schwerpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, auch Health-Related Quality of Life oder HRQOL genannt. Diese HRQOL ist aktuell nicht nur ein zentrales psychologisches Forschungsthema, sondern zunehmend auch ein Evaluationskriterium in der Medizin ([89], S. 13-24), [90-94], insbesondere bei chronischen Erkrankungen und dauerhaften Behinderungen. Somit gewinnt die Evaluation der Lebensqualität vor allem in Bereichen wie der Kardiologie [95-97], ([103], S. 159-176), [98], Chirurgie ([89], S. 127-134), [99],

Psychiatrie ([89], S. 199-211), [100, 101] und besonders in der Onkologie ([89], S. 144-158), [102] an Bedeutung. Damit steht heute nicht mehr nur alleine die Veränderung der klinischen Symptomatik oder die Lebensverlängerung, sondern immer mehr das subjektive Erleben des Gesundheitszustands, die Alltagsbewältigung und die Gestaltung sozialer Beziehungen ([103], S. 123-136), [104, 105] im Fokus. Auch tritt die Berechnung von Kosten für die Lebensverlängerung durch die medizinische Behandlung zunehmend in den Hintergrund. Vielmehr werden Kosten-Nutzwert-Analysen [106, 107], ([89], S. 319-335) im Zusammenhang mit der gemessenen Lebensqualität, wie die Berechnung der „costs per quality adjusted life year“ (QALY) [108-111], durchgeführt. Für das Verständnis der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ ist eine Definition nötig. Diese dient auch der o.g. Abgrenzung von ähnlichen Konzepten wie „Wohlbefinden“ oder „Glück“ [112]: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Konzept, das sich auf ein ganzheitliches Verständnis von Gesundheit bezieht und als multidimensionales Konstrukt eine physische, psychische und soziale Komponente aufweist. So bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität wie die folgende Abb. 9 veranschaulicht körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus Betroffenenensicht ab [91, 113, 114].([79], S. 9 ff.)

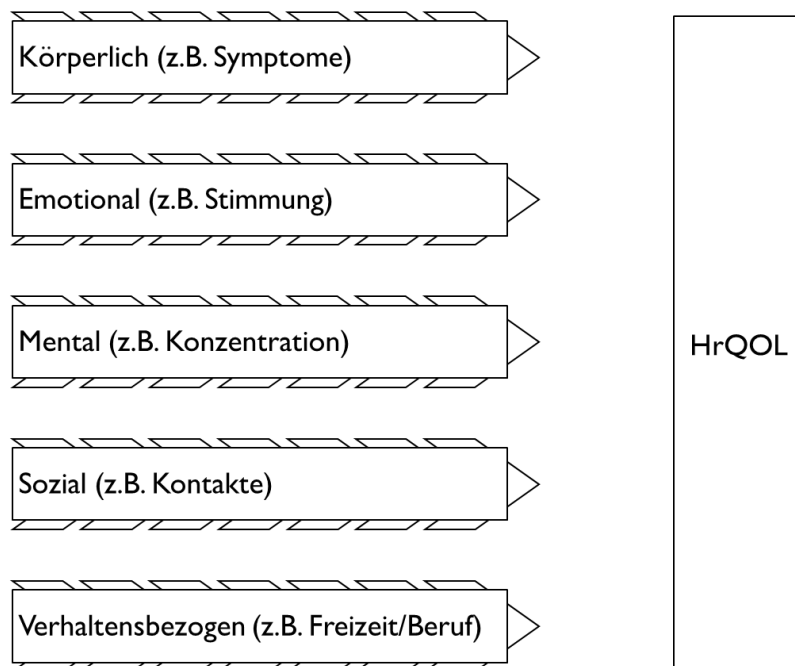


Abbildung 9: Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
[eigene Darstellung nach [91, 113, 114]]

Wie bereits erwähnt, wird Lebensqualität subjektiv erlebt, entspricht der Selbsteinschätzung des Patienten und kann sich stets verändern ([115], S. 33). So ist insbesondere bei schwer Erkrankten zu beachten, dass im Verlauf Adaptionsprozesse möglich sind, die eine veränderte Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustands zur Folge haben können, sogenanntes (sog.) „response shift“ und die deshalb in der Auswertung von Outcome-Studien beachtet werden müssen [116].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität als latentes Konstrukt kann nur indirekt über verschiedene Indikatoren, wie zum Beispiel körperliche Symptome und Funktionen, ermittelt werden. Es existieren sowohl krankheitsübergreifende als auch krankheitsspezifische Erfassungsmöglichkeiten [117, 118]. Außerdem gibt es sowohl Selbst-, als auch Fremdbeurteilungsinstrumente, wobei erstere aufgrund der Subjektivität der Lebensqualität klar bevorzugt werden sollten. Wichtige international sehr oft verwendete Messinstrumente sind bspw. das Nottingham Health Profile (NHP) [119], das SF-36 Health Survey [120], der EuroQOL-Fragebogen [121], der WHOQOL-Fragebogen [122] und der in dieser Studie verwendete European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Fragebogen [123]. Man kann zwischen drei verschiedenen Vorgehensweisen bei der Entwicklung interkultureller Messverfahren wählen: der sequentiellen Methode, bei welcher das bereits bestehende Instrument in eine andere Sprache übersetzt wird (SF-36), dem simultanen Verfahren, bei dem das Instrument durch die Kooperation interkultureller Arbeitsgruppen entsteht (WHOQOL-Fragebogen) und dem parallelen Ansatz, bei welchem aus unterschiedlichen Kulturen stammende Verfahren zu einem Instrument zusammengefügt werden (EORTC-Fragebogen) ([89] S. 13-24). Der nächste Entwicklungsschritt wäre die Überprüfung des Messinstruments auf Objektivität, Reliabilität, Validität und (Veränderungs-) Sensitivität [124]. Zuletzt ist zur Entwicklung eines Messverfahrens zur Lebensqualität noch die Normierung des Instruments mit Hilfe von bevölkerungsrepräsentativen Stichproben der verschiedenen Nationen nötig. Diese genannten Entwicklungsschritte wurden bei der Erstellung des EORTC-Fragebogens durchlaufen und die entsprechenden Kriterien erfüllt. ([79], S. 9 ff.)

1.2.2 Lebensqualität in der Onkologie

In den letzten Jahrzehnten wurde für Aussagen zur Überlebenszeit oder Zeit bis zur Progression neben der Messung von krankheitsspezifischen Parametern auch immer mehr Augenmerk auf die Erfassung der Lebensqualität gelegt. Diese qualitative

Bewertung durch den Patienten selbst, welche auch als gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Patient-reported Outcome (PRO) bezeichnet wird, wurde den objektiv messbaren Laborwerten, auch als Disease-related Outcomes bezeichnet, additiv zur Seite gestellt. PRO finden ihren Einsatz besonders bei Therapievergleichen und als Hilfestellungen bei Therapieentscheidungen. Außerdem zeigten neuere Studien auch eine prognostische Relevanz von PROs, welche den Einsatz zur Risikostratifizierung in Therapiestudien rechtfertigen würden [125].

Infolgedessen wurden zur weiteren Erforschung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie mehrere Gesellschaften ins Leben gerufen. Eine davon ist die International Society for Quality of Life Research (ISOQOL), eine internationale Gesellschaft, welche 1993 zur Förderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsforschung und anderer patientenzentrierter Studien zur Optimierung der medizinischen Qualität, gegründet wurde [126]. Sie fördert den weltweiten Informationsaustausch aller in der Lebensqualitätsforschung Tätigen durch internationale Konferenzen, wissenschaftliche Veröffentlichungen und Organisation von Lehrveranstaltungen [126].

Eine weitere gemeinnützige Organisation auf dem Gebiet der forschenden Onkologie ist die 1962 gegründete European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [127]. In der EORTC werden durch 17 internationale und interdisziplinäre Arbeitsgruppen gemeinsam Therapiestudien durchgeführt [127]. Ziel ist hierdurch eine Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitig guter Lebensqualität des Patienten zu erreichen. Die EORTC hat 1993 einen integrierten modularen Ansatz für das Lebensqualitäts-Assessment geschaffen, welcher aktuell das am häufigsten genutzte Instrument zur Wiedergabe der Lebensqualität in klinisch onkologischen Studien weltweit ist und auch hier verwendet wurde [127].

1.2.3 Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom

Nachdem auch die Art der Erkrankung und die damit verbundenen Symptome und Ängste für die Ergebnisse der Lebensqualitätsforschung eine wichtige Rolle spielen, wird im Folgenden explizit auf die Aspekte der Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom eingegangen. Oft geht die Diagnose des Multiplen Myeloms mit einer intensiven Therapie einher, welche eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation bzw. Tandemtransplantation enthalten kann. Im Folgenden veranschaulicht Abb. 10 die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Lebensqualität in dieser Situation:

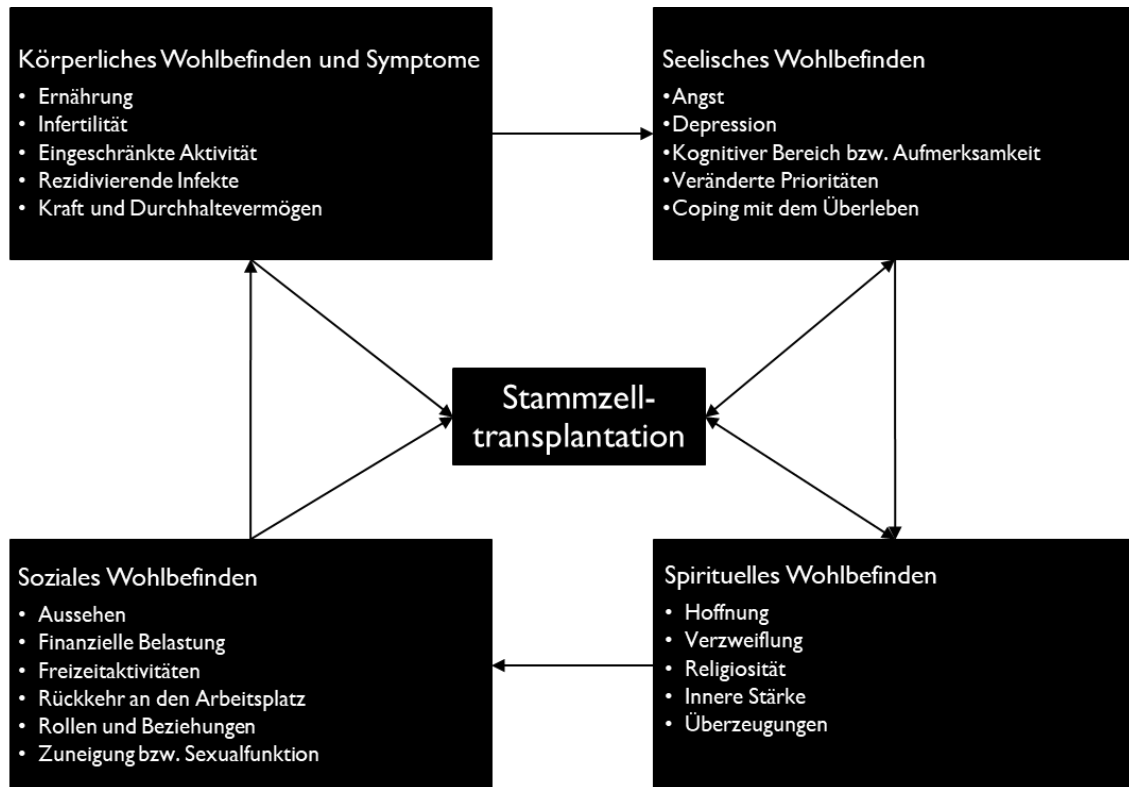


Abbildung 10: Lebensqualität nach Stammzelltransplantation
(modifiziert nach [115], S. 87)

Außerdem leiden Patienten mit Multiplem Myelom bereits häufig bei Diagnosestellung unter Schmerzen, Fatigue, eingeschränkter physischer Funktion sowie Rollenfunktion und globaler Lebensqualität [128, 129]. So konnten Gulbrandsen et al. z.B. Unterschiede in der Lebensqualität neu diagnostizierter Myelompatienten (n=424) im Vergleich zu einer norwegischen Referenzbevölkerung (n=3000) herausarbeiten [129]. Die Ergebnisse werden in der folgenden Abb. 11 zu Funktions- und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 mit deutlich reduzierter Funktion und bis auf Diarrhoe stärkeren Symptomen der Befragten mit Multiplem Myelom dargestellt.

Einleitung

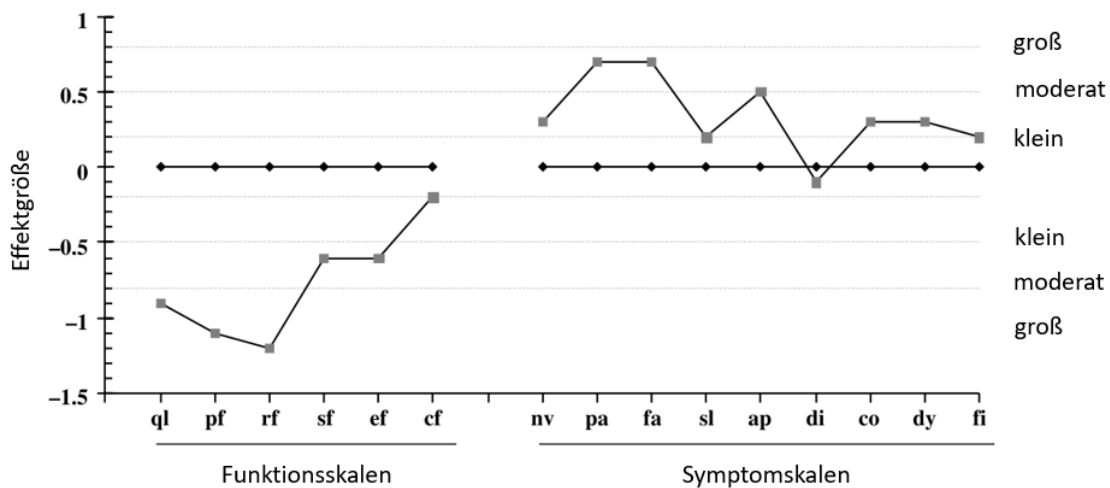


Abbildung 11: Unterschiede der Lebensqualität neu diagnostizierter Myelompatienten im Vergleich zur Referenzpopulation

[129]

Anmerkung: Unterschiede in den QOL-Scores neu diagnostizierter Myelompatienten (alle Altersgruppen) im Vergleich zur alters- und geschlechtsadaptierten Referenzpopulation. Abgebildet sind Effektstärken (Mittlerer Unterschied der Gruppen, dividiert durch die Standardabweichung). ql=globale/allgemeine Gesundheit und Lebensqualität, pf= physische Funktion, rf= Rollenfunktion, sf=soziale Funktion, ef=emotionale Funktion, cf=kognitive Funktion, nv=Übelkeit/Erbrechen, pa=Schmerz, fa=Fatigue, sl= Schlafstörungen, ap=Appetitlosigkeit, di=Diarrhoe, co=Obstipation, dy=Dyspnoe, fi=finanzielle Schwierigkeiten

Diese Funktionseinschränkung bestätigt sich auch bei der Betrachtung ambulanter Patienten mit Multiplem Myelom im Vergleich zu an Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien Erkrankten: Patienten mit Multiplem Myelom haben laut Santos et al. eine signifikant niedrigere physische Funktion im EORTC QLQ-C30 [130]. Zusätzlich gelten diese psychosozialen Faktoren, wie Rollen-, emotionale, soziale und kognitive Funktionen als unabhängige Prognoseparameter für das Überleben [131]. Auch das Nebenwirkungsspektrum der Therapieelemente und -substanzen lässt auf eine Lebensqualitätsbeeinträchtigung schließen. Somit erscheint die Lebensqualitätserhebung inklusive der damit einhergehenden Messung möglicher Funktionseinschränkungen auch im Hinblick auf das Überleben, insbesondere bei Myelompatienten, von besonderer Bedeutung zu sein. Trotzdem ist die Studienlage zur Lebensqualität beim Multiplen Myelom dünn und die Lebensqualitätsmessung während den verschiedenen Therapien häufig noch nicht standardmäßig integriert.

1.3 Ziele der Arbeit

Nachdem für das Multiple Myelom immer bessere Therapiemöglichkeiten und -erfolge beschrieben werden und zusätzlich aufgrund des demographischen Wandels von einer künftigen Häufigkeitszunahme dieser Erkrankung auszugehen ist, gewinnt die Forschung in diesem Gebiet immer mehr an Bedeutung. Abgesehen davon wandelt sich diese Erkrankung wegen der Therapieoptimierungen zunehmend von einer als beinahe unheilbar geltenden hin zu einer „chronischen Erkrankung“. Nach dieser Überlegung werden Aspekte der Lebensqualität auch künftig beim Multiplen Myelom immer weiter in den Vordergrund treten und sollten auch bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden, sodass die Indikation für diese Studie zur Ermittlung der Lebensqualität unter den verschiedenen Therapien gestellt wurde. Ziel dieser prospektiven klinischen Verlaufsstudie war die Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Multiplem Myelom in Abhängigkeit vom entsprechenden Therapieschema zu verschiedenen Messzeitpunkten mittels standardisierter Fragebögen der EORTC QOL group. Insbesondere sollten die erhobenen Daten in Zusammenschau mit gängigen Performance Scores, in Bezug auf Ängstlichkeit und Depression und dem Therapieansprechen beurteilt werden. Im Speziellen sollte mit Hilfe dieser Studie die Lebensqualität während und nach der Therapie im longitudinalen Vergleich analysiert werden: Kommt es im Verlauf der Behandlung zu nennenswerten Unterschieden der Lebensqualität? Zu welchem Zeitpunkt ist die Lebensqualität der Patienten je Gruppe am schlechtesten? Außerdem sollte eine Analyse der Lebensqualität im Hinblick auf entsprechende Gruppierungen durchgeführt werden: Wie erleben Patienten mit Erstdiagnose ihre persönliche Lebensqualität zu den unterschiedlichen Befragungszeitpunkten im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv? Gibt es einen Lebensqualitätsunterschied bei Studienpatienten im Vergleich zu Patienten, die nicht teilnehmen? Auch bzgl. krankheitsspezifischen Items und Symptomen sollte die Lebensqualität untersucht werden: Korreliert die Lebensqualität mit dem ECOG Status? Hat das Initialstadium nach ISS Einfluss auf die spätere Lebensqualität? Außerdem sollte der Einfluss von Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht auf die Lebensqualität beleuchtet werden. Ein weiterer Pfeiler dieser Studie war die Untersuchung der Ängstlichkeit und Depressivität bei Patienten mit Multiplem Myelom mittels PHQ-4-Fragebogen zur Baseline-Befragung mit dem Ziel der Ermittlung des Einflusses von Ängstlichkeit und Depressivität auf die Lebensqualität.

Übergeordnetes Ziel, welches erst mittels Aufbaustudien zur Erhöhung der Fallzahl angestrebt wird, ist die Erfassung der Lebensqualität an Hand dieser prospektiv ermittelten Daten unter den verschiedenen Therapieregimen und einzelnen Therapeutika zu verschiedenen Therapiezeitpunkten, auch im Kontext klinischer und soziodemographischer Daten, um durch die Ergebnisse und Erfahrungen in Zukunft Entscheidungshilfen für Patienten bereitzustellen, ein wirksames und verträgliches Therapiekonzept zu erstellen und damit einen weiteren Schritt voran zur individualisierten, patientenorientierten Therapie zu gehen.

Aufgabe dieser Arbeit war die Etablierung der Lebensqualitätserhebung am Universitätsklinikum Würzburg mittels Wahl der entsprechenden Fragebögen, Definition hierfür zu erhebender soziodemographischer und klinischer Parameter, Identifikation von Subgruppen und Definition von sinnvollen Befragungszeitpunkten sowie Erstellung einer elektronischen Datenbank zur strukturierten Erfassung dieser von April 2013 bis Januar 2015 erhobenen Daten.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Subgruppen

Bezüglich der Herangehensweise wurden zuallererst Subgruppen (vgl. Abb. 12) nach Durchsicht der Literatur definiert. Hier wurde zwischen Erstlinientherapie (A) und Rezidivtherapie (B) unterschieden. Die Erstlinientherapie wurde noch genauer in Induktion ohne Hochdosistherapie (A1) und ein transplantationsbasiertes Konzept (A2) differenziert, welches erneut in Hochdosistherapie mit autologer Transplantation (A2a), Tandemtransplantation (A2b) und allogener Transplantation (A2c) unterteilt wurde. Auch die Gruppe der Patienten mit Rezidivtherapie (B) wurde nach ausschließlich medikamentöser Therapie (B1) und einem transplantationsbasierten Konzept (B2) aufgeteilt. Hier wurde ebenfalls bzgl. des transplantationsbasierten Konzepts (B2) zwischen autologer Transplantation (B2a), Tandemtransplantation (B2b) und allogener Transplantation (B2c) unterschieden.

A Erstlinientherapie	A1 Induktion ohne HD-Therapie	
	A2 Transplantationsbasiertes Konzept	A2a HD-Therapie mit autologer Tx
		A2b Tandem Tx
		A2c Allogene Tx
B Rezidivsituation	B1 Rezidivtherapie ohne HD-Therapie	
	B2 Transplantationsbasiertes Konzept	B2a HD-Therapie mit autologer Tx
		B2b Tandem Tx
		B2c Allogene Tx

Abbildung 12: Definition von Subgruppen

[eigene Darstellung]

Dabei wurde immer die Gruppe ausgewählt, in der sich der Patient zum Zeitpunkt des Einschlusses befand. Anhand dieser Subgruppen wurden Zeitpunkt und Häufigkeit der Befragungen festgelegt. Jeder Gruppenwechsel wurde dokumentiert.

2.1.2 Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten mit Multiplem Myelom, die im Befragungszeitraum vor Beginn einer Erstlinien- oder Rezidivtherapie am Universitätsklinikum Würzburg standen und teilnehmen mochten, eingeschlossen, egal ob ein kurativ oder palliativ intendiertes Therapiekonzept vorgeschlagen wurde. Der Einschluss erfolgte darüber hinaus unabhängig vom Krankheitsstadium, Alter oder Performance Status. Die Patienten wurden jedoch für die spätere Evaluation o.g. vordefinierten Subgruppen zugeordnet. Voraussetzung war die schriftliche Einwilligung der Patienten.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten mit aktuell vorhandenen Zweitmalignomen, außer Basaliome wurden ausgeschlossen. Im Todesfall sowie bei fehlender Rückmeldung trotz telefonischer, persönlicher und postalischer Kontaktaufnahme erfolgte ebenfalls der Ausschluss.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Stichprobenbildung, Ethikvotum und Patientenrekrutierung

Die Fragebögen der EORTC sind standardisiert. Für die Auswertung steht ein umfassendes Manual zur Verfügung. Nach Rücksprache mit den Kollegen des Lehrstuhls für Klinische Epidemiologie und Biometrie (Kooperationspartner Dr. Malzahn/Fr. Dr. Haas, Würzburg) wurden Zielpatientenzahlen berechnet, um valide Ergebnisse zu erhalten. Die Fallzahlen wurden so gewählt, dass die Hypothesen im Rahmen dieser Arbeit möglichst belegt werden können. Prinzipiell ist eine höhere Fallzahl natürlich mit einem potenziell aussagekräftigeren Ergebnis verbunden. Die Grundlage der Fallzahlkalkulation erfolgte mit Hilfe des G*Power Programms, einem Computerprogramm zur Durchführung von statistischen Analysen, vor allem Power-Tests (Kooperationspartner Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller, Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg). Mit diesem Programm können Stichprobenumfangsplanungen erfolgen, die Teststärke (bei nicht signifikanten Ergebnissen) und die Effektstärke (bei signifikanten Ergebnissen) bestimmt werden. Die Stichprobenumfangsplanung erörtert dabei die optimale Stichprobengröße, die Power (Teststärke) berechnet die Wahrscheinlichkeit, einen Effekt bestimmter Größe zu finden, falls er existiert und die Effektstärke beschreibt die Größe des Effekts des signifikanten Ergebnisses. Je höher der zu erwartende Effekt, desto niedriger die nötige Fallzahl. In Bezug auf unsere Studie zeigte sich bzgl. der Art der Beobachtung/Befragung folgendes: Vergleicht man zwei Merkmale, bräuchte man mehr Studienteilnehmer als beim Gruppenvergleich. Die niedrigste Fallzahl ist beim longitudinalen Vergleich notwendig. Konkret bedeutete dies für unsere Studie folgende Fallzahlkalkulation (Tab. 10 bis 12):

Grundlage der Fallzahlkalkulation in dieser Studie:

$$d = (M1 - M2) / SD$$

(Wobei M1 der Mittelwert der einen Gruppe, M2 der Mittelwert der anderen Gruppe und SD die Standardabweichung ist, d steht für „difference“ und stellt die Effektgröße dar, n entspricht der Fallzahl.)

d	zu erwartender Effekt
0,2	klein
0,5	mittel
0,8	groß

Tabelle 10: Effektgröße
[eigene Darstellung]

d	zu erwartender Effekt	n pro Gruppe bei Vergleich zweier Gruppen	n bei longitudinalem Vergleich
0,2	klein	400	198
0,5	mittel	64	34
0,8	groß	28	15

Tabelle 11: Fallzahlen in Abhängigkeit von der Effektgröße beim Vergleich zweier Gruppen bzw. longitudinalen Vergleich
[eigene Darstellung]

g	zu erwartender Effekt	n pro Gruppe bei Vergleich zweier Merkmale
0,1	klein	782
0,3	mittel	84
0,5	groß	29

Tabelle 12: Fallzahlen in Abhängigkeit von der Effektgröße beim Vergleich zweier Merkmale
[eigene Darstellung]

Bezüglich der Fragestellungen im longitudinalen Vergleich (z.B. Verändert sich die Lebensqualität im Verlauf der Behandlung? Zu welchem Zeitpunkt ist die Lebensqualität am niedrigsten?) erwarteten wir einen mittelgroßen bis großen Unterschied, sodass hier 15-34 Patienten je Gruppe befragt werden sollten.

Vergleicht man zwei Subgruppen miteinander (z.B. Lebensqualität bei Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation, Lebensqualität bei allogener versus (vs.) autologer Transplantation, Lebensqualität bei Studien- vs. nicht Studienpatienten), müssten bei zu erwartendem mittelgroßen bis großen Unterschied pro Gruppe 28-64 Patienten befragt werden.

Möchte man zwei Merkmale vergleichen (z.B. Korreliert die Lebensqualität mit den Komorbiditäten? Hat das Initialstadium nach ISS Einfluss auf die spätere Lebensqualität im Intergruppenvergleich? Beeinflusst die kumulative Toxizität die Lebensqualität signifikant? Beeinflusst die beste erreichte Remission die Lebensqualität? Beeinflusst die Wahl Proteasominhibitor vs. kein Proteasominhibitor in der Erstlinientherapie die Lebensqualität?), müssten bei zu erwartendem großem Unterschied ungefähr 29 Patienten pro Gruppe eingeschlossen werden.

Aufgrund der Rahmenbedingungen und der Stellung als Pionierarbeit waren diese Fallzahlen nicht vollständig zu erfüllen. Perspektivisch sollen mit Hilfe von Folgestudien und Inkludierung der in Zukunft erhobenen Daten höhere Fallzahlen erreicht und damit das Ziel des Vergleichs der Lebensqualität unter den verschiedenen Therapieregimes ermöglicht werden.

Das Studiendesign implizierte eine Follow-up-Erhebung mit drei bzw. vier Befragungszeitpunkten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt (Votum-Nummer 301/12). Insgesamt erstreckte sich der Erhebungszeitraum auf 2 Jahre. Alle Patienten wurden am Universitätsklinikum Würzburg behandelt und rekrutiert.

Im Zeitraum von März 2013 bis Januar 2015 wurden insgesamt 70 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden nach Diagnosestellung bzw. Rezidivdiagnostik persönlich im stationären oder ambulanten Rahmen aufgesucht und gebeten, an dieser klinischen Untersuchung teilzunehmen. Jeder Patient wurde über das Studiendesign, den Studienverlauf mit den entsprechenden Befragungszeitpunkten und Fragebögen und das Ziel der Studie informiert und über den Datenschutz, die Pseudonymisierung der Untersuchungsergebnisse und die Schweigepflicht aller an der Studie Beteiligten aufgeklärt. Außerdem wurde die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit des Widerrufs des Einverständnisses betont. Ebenfalls wurden die Patienten darüber informiert, dass für sie unmittelbar voraussichtlich kein Nutzen entstehen würde. Im Zuge des Gesprächs wurde jedem Patienten zusätzlich ein schriftlicher Aufklärungsbogen mit dem bereits mündlich genannten Inhalt ausgehändigt. Falls im Rahmen der Aufklärung Fragen aufkamen, wurden diese beantwortet. Im Falle der

Teilnahme an der Studie wurde gemäß den Richtlinien der Ethikkommission nach ausreichender Bedenkzeit die Einwilligung schriftlich dokumentiert.

2.2.2 Erhebungszeitpunkte

Insgesamt wurden je nach Therapieschema des untersuchten Patienten drei oder vier Messzeitpunkte definiert (vgl. Abb. 13 und 14). Der erste Befragungszeitpunkt t1 war bei allen Subgruppen gleich und wurde für den Zeitraum von vier Wochen vor Beginn bis zum Start der Therapie festgesetzt. Zusätzlich war hier die Einwilligung zur Teilnahme erforderlich. Im Hinblick auf den Erhebungszeitpunkt t2 muss man zwischen dem Patientenkollektiv ohne Eignung für eine Hochdosistherapie und den Befragten mit transplantationsbasiertem Konzept unterscheiden. Für die Subgruppe ohne Eignung für eine Hochdosistherapie wurde t2 für den Zeitraum von vier Wochen nach Therapieende definiert, während beim transplantationsbasierten Konzept t2 ab der vierten Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie, aber vor der geplanten Hochdosistherapie liegen sollte. Bei der Festlegung des Messzeitpunktes t3 wurde zusätzlich beim transplantationsbasierten Konzept noch zwischen einmaliger Stammzelltransplantation und Tandemstammzelltransplantation unterschieden. Bei Patienten ohne Eignung für eine Hochdosistherapie bzw. mit einmaliger Stammzelltransplantation lag t3 drei Monate nach Abschluss der medikamentösen Therapie bzw. nach der Stammzelltransplantation. Beim Kollektiv mit Tandemstammzelltransplantation sollte t3 im Zeitraum von vier Wochen vor der geplanten zweiten Transplantation durchgeführt werden. Ein vierter Erhebungszeitpunkt t4 wurde nur für die Subgruppe mit Tandemstammzelltransplantation bestimmt und wurde drei Monate nach der zweiten Transplantation festgesetzt.

Die Ergebnisse zum Messzeitpunkt t1 sollten die Lebensqualität vor Therapiebeginn beschreiben und damit die Basis der Befragung darstellen. Die Erhebungen zu t2, t3 oder t4 wurden bei den verschiedenen Patientengruppen so festgelegt, dass sie entweder die Lebensqualität während der Therapie, kurz nach der Therapie oder nach einem längeren zeitlichen Intervall zum Therapieende wiedergeben und somit die Lebensqualität im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn im Verlauf aufzeigen sollten.

A Erstlinientherapie

A1 Induktion ohne HD-Therapie		<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Therapiestart
		<u>2. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen nach abgeschlossener Therapie
		<u>3. Befragung:</u> 3 Monate nach abgeschlossener Therapie
A2 Transplantations-basiertes Konzept	A2a HD-Therapie mit autologer Tx	<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Induktionstherapie
		<u>2. Befragung:</u> ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie aber vor geplanter HD-Therapie/autologer Tx
		<u>3. Befragung:</u> 3 Monate nach HD-Therapie/autologer Tx
	A2b Tandem Tx	<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Induktionstherapie
		<u>2. Befragung:</u> ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie aber vor geplanter HD-Therapie/autologer Tx
		<u>3. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor der geplanten 2. Tx
		<u>4. Befragung:</u> 3 Monate nach Tx
	A2c Allogene Tx	<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Induktionstherapie
		<u>2. Befragung:</u> ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie aber vor geplanter allogener Tx
		<u>3. Befragung:</u> 3 Monate nach allogener Tx

Abbildung 13: Erhebungszeitpunkte bei Erstlinientherapie
[eigene Darstellung]

B Rezidivsituation

B1 Rezidivtherapie ohne HD-Therapie		<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Therapiestart
		<u>2. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen nach abgeschlossener Therapie
		<u>3. Befragung:</u> 3 Monate nach abgeschlossener Therapie
B2 Transplantations-basiertes Konzept	B2a HD-Therapie mit autologer Tx	<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Induktionstherapie
		<u>2. Befragung:</u> ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie aber vor geplanter HD-Therapie/autologer Tx
		<u>3. Befragung:</u> 3 Monate nach HD-Therapie/autologer Tx
	B2b Tandem Tx	<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Induktionstherapie
		<u>2. Befragung:</u> ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie aber vor geplanter HD-Therapie/autologer Tx
		<u>3. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor der geplanten 2. Tx
		<u>4. Befragung:</u> 3 Monate nach Tx
	B2c Allogene Tx	<u>1. Befragung:</u> im Zeitraum von 4 Wochen vor Induktionstherapie
		<u>2. Befragung:</u> ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie aber vor geplanter allogener Tx
		<u>3. Befragung:</u> 3 Monate nach allogener Tx

Abbildung 14: Erhebungszeitpunkte bei Rezidivtherapie
[eigene Darstellung]

2.3 Messinstrumente

Nach Literaturrecherche wurde der EORTC QLQ-C30 mit dem myelomspezifischen Zusatz EORTC QLQ-MY20 ausgewählt. Ergänzt wurde dies durch den Kurztest zu Ängstlichkeit und Depressivität PHQ-4 sowie einem soziodemographischen Bogen. Alle Patienten mussten die Fragebögen inhaltlich verstehen. Bei sprachlichen Barrieren standen standardisierte Fragebögen in der Muttersprache zur Verfügung. Bei inhaltlichen Unklarheiten bestand die Möglichkeit für Rückfragen beim Studienpersonal. Items, die nicht sicher beantwortet werden konnten, wurden ausgelassen.

Zum Rekrutierungszeitpunkt wurden also Patienteninformation (s. Anhang Abb. 68), Einverständniserklärung (s. Anhang Abb. 69), der standardisierte Bogen zur Erhebung soziodemographischer Daten (s. Anhang Abb. 70), der PHQ-4 (s. Anhang Abb. 71), EORTC QLQ-C30 (s. Anhang Abb. 72) und EORTC QLQ-MY20 (s. Anhang Abb. 73) ausgefüllt, in den Folgebefragungen nur noch EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20. Jedes dieser aufgezählten Dokumente wurde nach der Bearbeitung eingescannt und in einer Datenbank archiviert, welche auf CD gebrannt der Arbeit beigelegt wurde.

2.3.1 Soziodemographischer Bogen

Wie bereits genannt, ist es naheliegend, dass auch soziodemographische Daten wie Beziehungsstatus, familiäre und finanzielle Situation Einfluss auf die Lebensqualität haben. Es werden im EORTC QLQ-C30 sowohl finanzielle Schwierigkeiten, als auch die physische, soziale, kognitive, emotionale und Rollenfunktionen abgefragt, sodass es durchaus Sinn macht, dies im Zusammenhang mit der zeitgleich angegebenen soziodemographischen Situation zu beurteilen.

Um den Einfluss dieser soziodemographischen Daten auf die Lebensqualität noch genauer evaluieren zu können, wurde im Rahmen dieser Studie daher initial zusätzlich ein standardisierter Fragebogen (s. Anhang Abb. 70) zur Erhebung von Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Alter, Beziehungsstatus, Anzahl der Personen im Haushalt, Schulabschluss, Berufsausbildung, Arbeitsverhältnis, Nettoeinkommen, Krankheitstage und Berufsunfähigkeit ausgefüllt.

Des Weiteren ist es grundsätzlich für die Auswertung der Studienergebnisse wichtig, die Patienten mit Hilfe der Angaben im soziodemographischen Fragebogen genauer charakterisieren zu können und im Vergleich zu anderen Studien die Repräsentativität des Studienkollektivs abzugleichen.

2.3.2 Gesundheitsfragebogen für Patienten PHQ-4

Der vier Items umfassende PHQ-4 ist ein Teil des PHQ-D, also des Gesundheitsfragebogens für Patienten und setzt sich aus dem PHQ-2, einer zwei Items beinhaltenden Depressionsskala und der GAD-2, einer zwei Items umfassenden Skala zur Ängstlichkeit zusammen. Der PHQ-D ist wiederum die deutsche Version des „Patient Health Questionnaire“ (PHQ), einer Weiterentwicklung des PRIME-MD. Es handelt sich dabei um einen klinischen Test, der als Selbstbeurteilungsinstrument speziell für den medizinischen Bereich entwickelt wurde, zunehmend auch als Fremdratinginstrument verwendet wird, für Patienten ab 16 Jahren konstruiert wurde und dessen vollständige Durchführung ca. 10 Minuten und als Ultra-Kurzform weniger als 4 Minuten in Anspruch nimmt. Während der PHQ-D zur Diagnostik von depressiven Störungen, Angststörungen, somatoformen Störungen, Essstörungen und Alkoholabusus bzw. –abhängigkeit sowie deren Schweregrad und die dadurch bedingte Funktionseinschränkung eingesetzt werden kann, weist der PHQ-4 nur auf Depression und Ängstlichkeit, also die beiden häufigsten Störungen in den westlichen Gesellschaften, hin. Sie können zum Zwecke einer einmaligen Statusbestimmung sowie zur wiederholten Befragung im Rahmen einer Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. Es handelt sich bei den PHQ-D und -4 nicht um normorientierte, sondern kriterienorientierte Verfahren, da sie nach den Diagnosekriterien des DSM-IV und ICD-10 ausgewertet werden. ([132], S.100), ([133], S. 321 ff.)

Der PHQ-2 erfasst die Diagnosekriterien des DSM-IV zur depressiven Stimmung und Interessenverlust und weist eine gute konvergente und Kriteriumsvalidität sowie Änderungssensitivität auf [134, 135]. Außerdem wurde in anderen Studien eine gute Kriteriumsvalidität des PHQ-2 als Screeninginstrument für Majordepressionen bei Älteren, schwangeren und postpartalen Frauen, KHK-Patienten und HIV-Patienten nachgewiesen [136-139]. Auch der GAD-2 ist als Kurzform des GAD-7 durch eine gute Kriteriumsvalidität ausgezeichnet [134, 140]. Zusammenfassend stellt der ultra kurze PHQ-4 ein Messinstrument dar, welches verlässlich und valide Depressivität und Ängstlichkeit in der Allgemeinbevölkerung messen kann und ein effizientes Mittel bei geringem Zeitaufwand ist [134]. Aufgrund dieser Stärken wurde hier dieser Fragebogen zum Screening von Depressivität und Ängstlichkeit ausgewählt, um die Hypothese zu untersuchen, inwiefern auch diese Empfindungen Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom haben.

Abb. 71 im Anhang zeigt den hier verwendeten PHQ-4 Fragebogen. Den Antworten der 4 Fragen ist ein Zahlenwert von 0 bis 3 zugeordnet, welcher im Rahmen der Auswertung addiert wird und damit einen Summenwert von 0 bis 12 annehmen kann.

2.3.3 EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein von der EORTC Study Group on Quality of Life 1993 erstellter, 30 Items enthaltender Kernfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Tumorpatienten (s. Anhang Abb. 72) [123]. Es handelt sich dabei um ein mehrdimensionales Selbstbeurteilungsverfahren, das kulturübergreifend anwendbar ist und bei Krebspatienten aller Krankheitsstadien in internationalen klinischen Phase II und III Studien eingesetzt werden kann [123]. Er gilt für Patienten zwischen 29 und 80 Jahren bzw. bei manchen Zusatzmodulen zwischen 40 und 80 Jahren. Im Durchschnitt beträgt die Bearbeitungszeit ca. 11 Minuten [123]. Die Auswertungszeit soll rechnergestützt mit Hilfe von SPSS, STATA oder SAS ungefähr drei Minuten betragen, während sie manuell mindestens 20 Minuten in Anspruch nimmt. Insgesamt handelt es sich um ein modulares Konzept zur Lebensqualitätsmessung [123]: Der EORTC QLQ-C30 ist das Kerninstrument der Befragung. Er eruiert die Lebensqualitätsparameter, die bei vielen Tumorpatienten mit unterschiedlichen Krebsarten beeinträchtigt sind. Dieser Basisfragebogen kann durch 27 verschiedene, für die unterschiedlichen Tumorarten spezifische Subskalen ergänzt werden [141]. Die Zusatzmodule fragen für jede Tumorform gesondert die Lebensqualität einschränkende Symptome und Lebensqualitätsaspekte ab, wie zum Beispiel körperlicher Zustand, emotionales Wohlbefinden und durch die Behandlung verursachte Nebenwirkungen unter den entsprechenden Krankheitsbedingungen. Der EORTC QLQ-C30 setzt sich aus fünf Funktionsskalen, einer Skala allgemeine Lebensqualität, drei Symptomskalen und sechs Einzelitems zusammen (vgl. Tab. 13) [142]. Die fünf Funktionsskalen umfassen fünf die körperliche Funktion beschreibende Items (wie bspw. „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“), zwei Items zur Rollenfunktion (z.B. „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“), zwei die kognitive Funktion überprüfende Items (wie „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“), vier Items zur Reflexion der emotionalen Funktion (unter anderem durch die Frage „Waren Sie reizbar?“) und zwei Items zur Beurteilung der sozialen Funktion (z.B. durch die Frage „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“). Die drei Symptomskalen lassen sich in drei Items zur

Fatigue, zwei Items zu Übelkeit und Erbrechen und zwei Items zum Schmerz unterteilen. Die sechs Einzelitems, welche ebenfalls häufig berichtete Symptome abfragen, sind Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten (vgl. Tab. 13 und Fragebogen im Anhang Abb. 72). Es ist dabei wichtig, dass die aufgezählten Skalen und Items linear auf einen Wertebereich von null bis 100 transformiert werden, wobei höhere Werte im Funktionsbereich ein höheres Funktionsniveau und höhere Werte bei der Symptombeurteilung eine stärkere Symptommanifestation beschreiben.([79] S.77ff.), [142]

Funktionsskalen	
Physical functioning – Physische Funktion – PF2	Items 1 - 5
Role functioning – Rollenfunktion – RF2	Items 6, 7
Emotional functioning – Emotionale Funktion - EF	Items 21 - 24
Cognitive functioning – Kognitive Funktion - CF	Items 20, 25
Social functioning – Soziale Funktion– SF	Items 26, 27

Globaler Gesundheitsstatus	
Global health status (QoL)/ Allgemeine Lebensqualität – QL2	Items 29, 30

Symptomskalen / Items	
Fatigue – FA	Items 10, 12, 18
Nausea/Vomiting – Übelkeit und Erbrechen – NV	Items 14, 15
Pain – Schmerzen – PA	Items 9, 19
Dyspnoe – Atemnot – DY	Item 8
Insomnia – Schlaflosigkeit – SL	Item 11
Appetite loss – Appetitlosigkeit– AP	Item 13
Constipation – Obstipation – CO	Item 16
Diarrhoe – DI	Item 17
Financial difficulties – Finanzielle Probleme - FI	Item 28

Tabelle 13: Aufbau EORTC QLQ-C30

[eigene Darstellung nach [142]]

2.3.4 EORTC QLQ-MY20

Das hier verwendete Zusatzmodul EORTC QLQ-MY20 wurde entwickelt, um bei der Lebensqualitätserfassung speziell auf individuelle Probleme und Aspekte der Lebensqualität von Myelompatienten einzugehen [143]. Das Modul wurde entsprechend

der EORTC Quality of Life Group Development Guidelines erstellt und bis zum aktuellen Zeitpunkt in 66 Sprachen entsprechend der EORTC QOL Group Translation Guidelines übersetzt [144]. Initial beinhaltete es 24 Fragen (QLQ-MY24), wobei vier Fragen zu sozialer Unterstützung aufgrund einer fehlenden signifikanten Unterscheidung der Subgruppen bzgl. klinischer Parameter exkludiert wurden, um somit die Validität zu verbessern, woraufhin der QLQ-MY20 entstand. Zur Bewertung des entsprechenden Themas wählt der Befragte zwischen „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“. Der EORTC QLQ-MY20 besteht aus drei Skalen: zwei Symptomskalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie), einer Funktionsskala (Zukunftsperspektive) und dem Einzelitem Körperbild (vgl. Tab. 14 und Fragebogen im Anhang Abb. 73). Fragen der Symptomskalen sind bspw. „Hatten Sie Knochenschmerzen?“ und „Hatten Sie Haarausfall?“. Ein Beispiel für die Funktionsskala ist „Haben Sie sich Sorgen über Ihre künftige Gesundheit gemacht?“. Das Item Körperbild spiegelt sich in der Frage „Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?“ wider. Auch hier werden analog zum EORTC QLQ-C30 die aufgezählten Skalen und Items linear auf einen Wertebereich von null bis 100 transformiert, wobei bspw. höhere Werte im Symptombereich eine stärkere Symptommanifestation und höhere Werte bei der Beurteilung der Zukunftsperspektive oder Körperbild ein gutes Befinden beschreiben. Die durchschnittliche Zeit, die zur Beantwortung der Fragen von EORTC QLQ-C30 und MY24 gemeinsam benötigt wurde, ist 12 Minuten.[145]

Der EORTC QLQ-MY20 stellt das aktuell einzige verfügbare krankheitsspezifische Messinstrument zur Lebensqualität beim Multiplen Myelom dar [146]. Alle anderen Fragebögen sind allgemein bei Krebspatienten einsetzbar (EORTC-QLQ-C30, FACT-An), therapiespezifisch (EORTC-QLQ-HDC19, FACT-BMT) oder generisch (SF-36, SF-12, SEIQoL-DW, EQ-5D, 15D, life ingredient profile (LIP), Quality of Life Index (QLI)) [146].

Symptomskalen	
Disease Symptoms – Myelomassoziierte Symptome – MYDS	Items 31 – 36
Side effects of treatment – Therapienebenwirkungen – MYSE	Item 37 – 46
Funktionsskala	
Future Perspective – Zukunftsperspektive – MYFP	Items 48 – 50

Körperbild	
Body Image – Körperbild – MYBI	Item 47

Tabelle 14: Aufbau EORTC QLQ-MY20

[eigene Darstellung nach [145]]

2.3.5 Krankheitsspezifische Items

Es ist anzunehmen, dass die Lebensqualität beim Multiplen Myelom von Krankheitsstadium und Performance Status abhängig ist [145]. Naheliegend ist auch, dass verschiedene Symptome Aspekte des Alltags und damit die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen, die Untersuchung dieser beiden Hypothesen waren wie o.g. Ziele der Arbeit. Deshalb ist es von Bedeutung, den Patienten als „Ganzes“ inklusive genauer Informationen zu Krankheit und sozialem Umfeld zu verstehen. Aufgrund dieser vermuteten engen Korrelation von klinischen Symptomen und Lebensqualität und dem Ziel, diese weiter zu eruieren und zu validieren, wurden in dieser Studie zusätzlich zum Zeitpunkt der Primärmanifestation klinische Daten, wie Diagnose, Staging (ISS, Stadium nach Salmon und Durie), CRAB-Kriterien, Zytogenetik, Ig-Typ & -Wert, FLC, β 2-Mikroglobulin, Bence-Jones-Proteinurie, M-Gradient, LDH, Kreatinin, Kalzium, Albumin und Hb, Komorbiditäten und zum Zeitpunkt der ersten Befragung Symptome und klinische Auffälligkeiten wie ossäre Manifestationen, Schmerzen, Frakturen, Querschnitt, Kompression, Niereninsuffizienz, B-Symptome, Infektanfälligkeit, Polyneuropathie, Knochenmarkinfiltration, Blutbildveränderungen, hämorrhagische Diathese und Amyloidose notiert. Zusätzlich wurde zum jeweiligen Befragungszeitpunkt Therapiekonzept, Körpergewicht, ECOG/Karnowsky Performance Status (vgl. Anhang Tab. 21), Komplikationen (wie Frakturen, Nierenversagen, Urosepsis, Pneumonie, Hyperkalzämie, Querschnitt, Sepsis, Herzinsuffizienz), die Gabe von Bisphosphonaten und die Notwendigkeit einer Radiatio erörtert. Diese Items wurden nach Durchsicht der Literatur (Symptome nach Kyle et al. [5], klinische Items bei Primärmanifestation nach den Empfehlungen der Diagnostik der IMWG [147] und weitere o.g. klinische Daten nach Cocks et al. [145]) ausgewählt.

2.4 Datenbank

Zur Dokumentation der im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurde eine Datenbank angelegt.

Prinzipiell handelt es sich bei der Datenbank um eine Datensammlung, die der effektiven wirtschaftlichen Registrierung, Bearbeitung, Prüfung, Streuung und Demonstration von Informationen dient [148]. Dies ist insbesondere im digitalen Zeitalter, in dem wir heute leben, mit der Informations- und Datenflut im wissenschaftlichen Sektor von Relevanz [149]. Hierdurch wird das Erhalten und Verwalten von Daten, im Sinne von Auffinden, Anzeigen, Filtern, Sortieren, Erfassen, Verarbeiten, Verknüpfen, Zusammenfassen, Einfügen und Analysieren erleichtert [149]. Vorteile sind somit die Nutzung von Standards, der effiziente Datenzugriff, eine hohe Flexibilität und Verfügbarkeit [148], [149].

Man kann Datenbanken entweder nach Art der gespeicherten Information, bspw. bibliographische, Multimedia-, Volltext-, sowie Faktendatenbanken oder nach Inhalt, wie natur-/medien- bzw. geisteswissenschaftliche etc. Datenbanken oder nach Datenmodell differenzieren [148], [150]. Je nach Datenmodell gibt es hierarchische Datenbanken (festgelegte Rangfolge der Datensätze im Sinne eines Datenbaums), Netzwerk-Datenbanken (definierte Anordnung im Sinne eines Datennetzes), objektorientierte Datenbanken (zur Erfassung von Objekten) und relationale Datenbanken (Verknüpfung tabellarisch angelegter Daten durch das Festlegen von Beziehungen und Schlüsseln) [148], [150]. Letzteres ist das am häufigsten genutzte und auch hier verwendete Datenmodell [148].

Vor dem Erschaffen einer Datenbank muss man sich über einige Grundlagen und Begriffe im Klaren sein. Es gibt nach Definition des SPARC/ANSI (Standards Planning And Requirements Committee/American National Standards Institute) drei Benutzersichten einer Datenbank [148]: Die „interne Sicht“, welche die physische Sicherung und Anordnung von Daten auf Datenträgern, z.B. verschiedener Computer an unterschiedlichen Orten, meint [148], [151]. Außerdem gibt es die „logische Sicht“, welche alle Daten mit den entsprechenden Beziehungen beschreibt [148], [151]. Zuletzt ist noch die „externe Sicht“ zu nennen, welche nur die anwenderspezifischen Einblicke in die Datenbank, im Sinne einer Benutzersicht, gewährt [148], [151].

Zum besseren Verständnis des hier gewählten relationalen Modells sind die Grundbegriffe Relationen, Tupel, Attribute, Wertebereiche, Primär- und Fremdschlüssel zu erklären.

- Relation: grundlegende Datenstruktur in Form einer Wertetabelle mit Spalten und Zeilen, inhaltlich Menge von Objekten eines Objekttyps
- Tupel: Teil der Relation, inhaltlich Objekt eines Objekttyps, Darstellung durch eine Tabellenzeile
- Attribut: Eigenschaft eines Objekttyps, Darstellung durch eine Tabellenspalte
- Wertebereich: Menge aller erlaubten Werte eines Attributs
- Schlüssel: jede minimale identifizierbare Attributmenge
- Primärschlüssel: Schlüssel zur Identifizierung in einer Relation/eines Datensatzes, ermöglicht das schnelle Auffinden desgleichen.
- Fremdschlüssel: Attributmenge zur Identifizierung weiterer Relationen, Verweis auf Primärschlüssel anderer Tabellen.[148]

Wie oben bereits genannt, wurde wegen seiner Einfachheit und strikten mathematischen Fundierung mit mehreren Dimensionen sowie der Option des systematischen Abfragens vorher definierter Subgruppen das relationale Modell in Form des Datenbankprogramms Microsoft Access 2010 gewählt.

Es wurde eine in Tabellenform organisierte Datenbank angelegt, in welche alle während der Erhebung gewonnenen Daten eingetragen wurden. Die entstandene Datenbank umfasst 20 Tabellen (vgl. Abb. 15), welche sich aus Zeilen, entsprechend dem Datensatz, und Spalten mit übergeordnetem Feldnamen zusammensetzt.

Nachdem die Modellierung der Datenbank einen zentralen Bestandteil dieser wissenschaftlichen Arbeit darstellt, werden die einzelnen Schritte im Folgenden genauer erläutert. Initial wurden alle zu erfassenden und analysierenden Informationen gesammelt und auf mehrere Felder und Tabellen aufgeteilt und Beziehungen zwischen den entsprechenden Tabellen erstellt [149]. Außerdem wurden die Datentypen und Feldeigenschaften für die entsprechenden Tabellen in der Entwurfsansicht definiert [149].

Die Datenbank umfasst je eine Tabelle zur Bestimmung klinischer Aspekte zum jeweiligen Befragungszeitpunkt, so wurde bspw. bei Erstbefragung das Alter, Körpergewicht, ECOG, Karnowsky Index, die Gabe von Bisphosphonaten, Durchführung einer Bestrahlung sowie Vorhandensein von Komplikationen vermerkt. Zusätzlich gab es die Möglichkeit einen Gruppenwechsel oder eine retrospektive Befragung zu notieren. Weitere Tabellen gab es für die Ergebnisse der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 sowie PHQ-4. In einer zusätzlichen Tabelle wurden die Therapieregime zu den jeweiligen Befragungszeitpunkten vermerkt. Außerdem gab es noch eine Tabelle

zur Myelomresponse sowie zu den Patientendaten, um zur Kontaktaufnahme Adresse und Telefonnummer greifbar zu haben. In einer weiteren Tabelle wurden die unter 2.3.5. genannten Informationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst (bspw. Stadien nach Salmon und Durie, ISS, Zytogenetik, M-Gradient, usw.). In der Tabelle Soziodemographische Daten wurden die mittels des im Anhang (s. Abb. 70) befindlichen Fragebogens gewonnenen Informationen zu Familienstand, Schulabschluss etc. festgehalten. Auch die Symptomkategorien wurden in einer Tabelle in ossär, Schmerzen, Fraktur, Querschnitt, Kompression, Niereninsuffizienz, B-Symptome, Infektanfälligkeit, Polyneuropathie, Knochenmarkinfiltration, Blutbildveränderung, Hämorrhagische Diathese, Hyperviskosität, Amyloidose und Hyperkalzämie unterteilt und zum Erstbefragungszeitpunkt recherchiert. Zusätzlich wurden noch je eine Tabelle zum Hinterlegen von Literatur sowie Vorlagen/Fragebögen/Patienteninformation etc. angelegt. Die folgende Abb. 15 zeigt das Startmenü der entstandenen Access-Datenbank mit den Titeln der soeben aufgezählten Tabellen.



Abbildung 15: Übersicht Access-Datenbank

[eigene Darstellung]

Voraussetzung für die im Anschluss durchgeführte Erstellung von Beziehungen zwischen den Tabellen der Datenbank, ist die eindeutige Identifikation eines jeden Datensatzes. Dies wird durch den Primärschlüssel ermöglicht, ein Feld, das hier als „PatientenID“ bezeichnet wurde. In der Datenblattansicht wird bei den neu erstellten Tabellen automatisch ein Primärschlüssel erstellt, sodass ein neues Feld mit dem

Namen „PatientenID“ und dem Datentyp „AutoWert“ entsteht [149], [152]. Somit erfolgt unweigerlich eine fortlaufende Nummerierung der Daten, wie die folgende Abb. 16 zeigt.

PHQ4BogenID	PatientenID	Frage1	Frage2	Frage3
PHQ4-0001	0000000001	3	0	0
PHQ4-0002	0000000002	3	2	2
PHQ4-0003	0000000003	1	1	2
PHQ4-0004	0000000004	0	0	1
PHQ4-0005	0000000005	1	1	1
PHQ4-0006	0000000006	0	0	1
PHQ4-0007	0000000007	1	0	1
PHQ4-0008	0000000008	0	1	0
PHQ4-0009	0000000009	0	0	1
PHQ4-0010	0000000010	1	1	0
PHQ4-0011	0000000011	1	0	1
PHQ4-0012	0000000012	1	0	1
PHQ4-0013	0000000013	2	1	2
PHQ4-0014	0000000014	0	0	0
PHQ4-0015	0000000015	1	2	2
PHQ4-0016	0000000016	0	0	0
PHQ4-0017	0000000017	0	3	0
PHQ4-0018	0000000018	0	0	0
PHQ4-0019	0000000019	3	1	0
PHQ4-0020	0000000020	0	1	1
PHQ4-0021	0000000021	1	0	0
PHQ4-0022	0000000022	0	1	0
PHQ4-0023	0000000023	1	0	0
PHQ4-0024	0000000024	2	3	0
PHQ4-0025	0000000025	0	1	1

Abbildung 16: Beispiel-Tabelle der Access-Datenbank mit Primärschlüssel

[eigene Darstellung]

Das Erstellen von Beziehungen zwischen den Daten ist die Basis einer guten Datenbank [149]. Durch sie können zergliederte Daten wieder passend verknüpft werden, wodurch effizientes Arbeiten ermöglicht wird [149].

Es werden verschiedene Beziehungstypen unterschieden, wobei die „eins-zu-vielen Beziehungen“ (1:n, n:1), den am häufigsten auftretenden Beziehungstyp darstellt. So sind in der hier erstellten Datenbank jedem Datensatz der Mastertabelle „Patientendaten“, mehrere Datensätze in den Detailtabellen „Primärmanifestation“, „Soziodemographische Daten“ etc. zugeordnet. Durch ein gemeinsames Datenfeld, wie hier bspw. in der Tabelle „PHQ4“ die „PHQ4BogenID“, wird die entsprechende Beziehung hergestellt [152].

Die personenbezogenen, klinischen, krankheitsspezifischen und laborchemischen Daten wurden aus der digitalen Patientenakte (SAP) des Universitätsklinikums Würzburg entnommen.

Dabei wurden mittels Arztbriefen und Ambulanznotizen, Informationen initial und im Krankheitsverlauf zur Krankengeschichte, Vor-/Begleiterkrankungen, Medikation, Symptomen, Untersuchungsergebnissen sowie Therapien und Komplikationen erörtert. Auch das Tumorboard-Dokument war zur Recherche insbesondere aufgrund der prägnanten Zusammenfassung des bisherigen Krankheitsverlaufs, Studienteilnahme, Stadieneinteilung, der durchgeführten Diagnostik und Therapie sowie der getroffenen Therapieentscheidungen oder Änderungen des Procederes essenziell.

Mittels des in das SAP integrierte Radiologieinformationssystem „PACS“ wurden Ergebnisse radiologischer Untersuchungen (Röntgen, CT, MRT) recherchiert, welche Informationen zu Lokalisation und Häufigkeit von Osteolysen, pathologischen Frakturen sowie dem Verlauf der Erkrankung unter der entsprechenden Therapie lieferten.

Durch das ebenfalls über das SAP zu startende Laborinformationssystem „LAURIS Order Communication System“, wurden die entsprechenden serologischen/Blutbild- und Urinparameter (z.B. Kalzium, Kreatinin, Hb (zur Bestimmung der CRAB-Kriterien) oder M-Protein im Urin) herausgesucht.

Außerdem wurden die Ergebnisse der durchgeführten Knochenmarkpunktionen (Zytologie, Zytogenetik, Histologie) mittels Durchsicht der pathologischen Befunde im SAP erhoben.

Im Anschluss wurden die gesammelten Daten mit fortlaufender ID in die entsprechenden Tabellen der Datenbank anonymisiert eingefügt. Außerdem ist ein Zugang zur Access-Datenbank und zum SAP-System nur mittels Passworteingabe möglich.

Als Wiedervorlagesystem für die Fragebögen während der Datenerhebung wurde eine Excel-Tabelle erstellt, in welcher jeweils zur verschlüsselten Patienten-ID das Therapiekonzept, Zieldatum der Befragung, Datum der Fragebogenzusendung, Datum des Ausfüllens und Rücksendedatum notiert wurden. Im Falle einer retrospektiven Befragung wurde dies ebenfalls markiert.

Die im Anschluss eingesammelten Fragebögen und Aufklärungen wurden in der Klinikdatenbank archiviert, eingescannt und als Anhang in die o.g. Accesstabelle eingefügt.

Zur statistischen Auswertung wurden die Daten zuletzt in eine Excel-Tabelle konvertiert und in die SPSS Statistik-Software, Version 25 übertragen. Durch die o.g. Möglichkeit gezielter filterbasierter Abfragen bei Microsoft Access 2010, konnten sowohl Daten

ausgewählt und -wertet werden, die in unterschiedlichen Tabellen hinterlegt wurden, als auch festgelegte Kriterien der gesamten bzw. ausgesuchter Datenfelder einbezogen werden.

Die erhobenen Untersuchungsergebnisse und alle damit zusammenhängenden Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz und erfolgen ausschließlich unter Beachtung der geltenden Datenschutzbestimmungen. Sie werden absolut vertraulich behandelt. Die Untersuchungsergebnisse wurden ausschließlich pseudonymisiert. In der Access-Datenbank wurde für jeden Befragten die bereits oben beschriebene Patienten-ID erstellt, welche anstatt von Namen zur Kennung der Fragebögen genutzt wurde.

2.5 Statistische Auswertung

An der Planung, Auswahl der Fragebögen und Fallzahlkalkulation der Studie mit Hilfe des G*Power Programms war initial Hr. Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller, Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, involviert.

Zusätzlich wurden nach Rücksprache mit den Kollegen des Lehrstuhls für Klinische Epidemiologie und Biometrie (Kooperationspartner Hr. Dr. Malzahn/Fr. Dr. Haas, Würzburg) Zielpatientenzahlen berechnet, um valide Ergebnisse zu erhalten. Auch die erste Zwischenauswertung (n=65) zur ersten der drei bzw. vier Befragungen zur Lebensqualität sowie zum Zusammenhang dieser mit Ängstlichkeit und Depressivität, soziodemographischen Items und klinischen Charakteristika, wurde durch Hr. Dr. Malzahn/Fr. Dr. Haas unterstützt. Hierzu wurden die Differenzen zwischen zwei Gruppen mittels t-Test für kontinuierliche Variablen geprüft, für kategoriale Variablen wurde zur Überprüfung von Unterschieden zwischen den Gruppen der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die Skalenwerte der Fragebögen zur Lebensqualität (QLQ-C30) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (QLQ-MY20) wurden gemäß dem Berechnungsalgorithmus der Version 3.0 ermittelt.

An der Endauswertung war Fr. Keller (Statistik+Beratung Daniela Keller, Kürnach) maßgeblich beteiligt. Für alle Auswertungen wurde als Signifikanzniveau $p < 0,05$ definiert.

Zuerst erfolgte eine deskriptive Darstellung des Studienkollektives mit Ermittlung von Häufigkeiten. Auch falls Daten nicht erhoben werden konnten, wurde der entsprechend fehlende Anteil dokumentiert und miteinberechnet. Anschließend erfolgte die Ermittlung des Zusammenhangs von verschiedenen Patientencharakteristika (Altersgruppe, Geschlecht, Beziehungsstatus, Bildungsniveau, Krankheitsstadium (ISS und Salmon-Durie), PHQ (<9 bzw. ≥ 9 und <6 bzw. ≥ 6) und Hb) mit der Zugehörigkeit zu den Gruppen A und B bzw. A1, A2, B1 und B2. Bei den metrischen Variablen (wie z.B. Hb) wurden Lage- und Streumaße (Mean- und Medianwerte, Standardabweichungen, Quartilen, Minimums und Maximums) ermittelt. Daraufhin erfolgte für Gruppe A/B die Normalverteilungsprüfung. Wenn Normalverteilung vorlag, wurde nach Prüfung der Varianzgleichheit mittels Levene-Test, der t-Test für die Ermittlung des Lageunterschieds verwendet. Bezüglich Gruppe A1/A2/B1/B2 wurde mittels Kruskal-Wallis Test eine Testung auf Lageunterschiede durchgeführt. Falls der Kruskal-Wallis

Test signifikant war, erfolgten anschließend Post-Hoc-Tests mit Bonferroni-Korrektur als Paarvergleich und die Überprüfung der Normalverteilung mittels Q-Q-Diagrammen (vgl. Alter je nach Subgruppe A1, A2, B1 und B2 im Ergebnisteil). Bei den kategorialen Variablen (wie Altersgruppe, Geschlecht, fester Partner, Akademiker, ISS, Symptome) wurde zur Signifikanztestung bezogen auf Gruppe A/B im Falle der 2x2-Kreuztabelle (bei dichotomen Variablen wie dem Geschlecht) der Fishers-Exakten-Test, bei größeren Kreuztabellen (3 oder mehr Variablen) der Chi-Quadrat-Test verwendet. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Analyse der kategorialen Variablen bzgl. A1/A2/B1/B2 erfolgte mittels Kreuztabelle, Cramer V und bei genügend großer Zellbesetzung Chi-Quadrat-Test zur Klärung der Frage, ob ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den 4 Gruppen (z.B. bzgl. Alter, Geschlecht etc.) bestand.

Daraufhin wurden vermutete Einflussfaktoren (Alter bzw. Altersgruppe, Geschlecht, Beziehungsstatus, Bildung, Erkrankungsstadium (ISS), Symptome, Zeit seit Diagnosestellung) auf die mittels PHQ-4 ermittelte Depressivität und Ängstlichkeit insgesamt und unterteilt nach Gruppe A/B sowie Subgruppe A1/B1/A2/B2 jeweils bzgl. der Grenze PHQ-Summenwert 6 und 9 untersucht. Bei kleinen Gruppen, insbesondere nach Unterteilung in die vier Subgruppen wurde deskriptiv vorgegangen. Bei den metrischen Variablen, wie z.B. Alter und Zeit seit Diagnosestellung, wurden wieder Lage- und Streumaße (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung, Quartile) berechnet, dann die Normalverteilung mittels Q-Q-Diagramm untersucht und Boxplots erstellt. Wenn Normalverteilung vorlag, wurde nach Prüfung der Varianzgleichheit mittels Levene-Test, der t-Test für unabhängige Stichproben für die Ermittlung des Unterschieds verwendet. Wenn nicht in beiden Gruppen Normalverteilung vorlag oder die Gruppen sehr klein waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Bei den kategorialen Variablen wurde auch hier mit Kreuztabellen und Balkendiagrammen gearbeitet. Es wurde zur Signifikanztestung im Falle der 2x2-Kreuztabelle (bei dichotomen Variablen wie dem Geschlecht) der Fishers-Exakten-Test, bei größeren Kreuztabellen der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Anschließend erfolgte eine Auswertung der mittels EORTC QLQ-C30 und -MY20 ermittelten Lebensqualität zur genaueren Beurteilung der Veränderung der Lebensqualität im Verlauf der Therapie und der Unterschiede zwischen den Gruppen A und B. Auf die Unterteilung in die Subgruppen A1/B1/A2/B2 wurde wegen der geringen Gruppengröße nur deskriptiv eingegangen. Es erfolgte zuerst eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse mittels Mean- und Medianwerte, Standardabweichungen,

Quartilen, Minimums und Maximums. Daraufhin wurde eine Verteilungsanalyse mittels Q-Q-Diagrammen zur Prüfung der Normalverteilung aller Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 und -MY20 durchgeführt. Zusätzlich wurden als Voranalyse mittels Mann-Whitney-U-Test Kontrollvariablen mit signifikantem Zusammenhang mit den jeweiligen Lebensqualitätsvariablen (z.B. Körperbild etc.) herausgearbeitet (vgl. 3.2.4.2). Nachdem klassische Signifikanztests (wie z.B. eine ANOVA) nur die vollständigen Daten verwerten, also nur diejenigen, welche an allen Messzeitpunkten Daten haben, wurde initial eine deskriptive Analyse der Lebensqualitätsvariablen, beschränkt auf die pro Parameter vollständigen Fälle durchgeführt. Hier fiel auf, dass so bspw. für die Lebensqualitätsvariable MYFP (Zukunftsperspektive) Gruppe A nur 13 Fälle und Gruppe B lediglich 9 Fälle umfasst hätte. Bei den anderen Variablen waren es ähnlich geringe Fallzahlen. Es war also anzunehmen, dass so wegen unvollständiger Fälle (nachdem doch wiederholt bei der Beantwortung der Fragebögen eine Frage ausgelassen wurde) eine Menge Daten verloren gegangen wären. Deshalb wurde entschieden, eine in der Medizin noch selten verwendete Alternative zu den klassischen Signifikanztests zu verwenden: die Multilevel-Modelle, oder auch gemischte lineare Modelle genannt. Es handelt sich hier um etwas neuere Methoden, die mit unvollständigen Fällen arbeiten können und ähnlich der klassischen ANOVA Kontrollvariablen mit aufnehmen können, sowie untersuchen können, ob es Gruppenunterschiede und Zeiteffekte gibt und ob sich die Gruppen unterschiedlich über die Zeit verändern (Interaktionseffekt).

Nachdem ja der Befragungszeitpunkt t3 bei allen Patientin sowohl in der Erstlinientherapie, als auch Rezidivsituation mit ausschließlich medikamentöser Therapie oder einmaliger autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation 3 Monate nach Therapieende lag, bei den Patienten der Tandemtransplantationsgruppe allerdings im Zeitraum von 4 Wochen vor der geplanten 2. autologen Transplantation, also während der Therapie, wurde eine weitere Auswertung zum Angleichen der Befragungszeitpunkte durchgeführt (bzgl. der statistischen Abläufe identisch zur o.g.). Hier wurde bei allen Patienten mit Tandemtransplantation die Befragung 3 nicht und stattdessen Befragung 4 (3 Monate nach Therapieende) verwendet. Das heißt, damit lag Befragung 1 bei allen Patienten vor Therapiebeginn, die zweite Befragung ca. 4 Wochen nach abgeschlossener (Induktions-) Therapie und die dritte Befragung 3 Monate nach Therapieende.

Außerdem erfolgte eine Analyse der Lebensqualität von Patienten mit Tandemtransplantation (ebenfalls im Verlauf, sowie Vergleich Gruppe A und B), wie oben beschrieben. Allerdings wurde, da die Stichprobe deutlich kleiner war (max. 12

bzw. 13 in jeder Gruppe an jedem Messzeitpunkt), auf Analysen mit Kontrollvariablen verzichtet, weil das die Modelle zu komplex für den kleinen Datensatz gemacht hätte. Als nächster Schritt wurde die Auswirkung der Studienteilnahme auf die Lebensqualität ermittelt. Dies erfolgte sowohl zu jedem einzelnen Befragungszeitpunkt, als auch im zeitlichen Verlauf betrachtet und bezogen auf das Gesamtkollektiv, sowie unterteilt in Gruppe A und B. Auch hier wurde zuerst deskriptiv vorgegangen mit anschließender Normalverteilungstestung. Für die einzelnen Befragungszeitpunkte wurde der t-Test im Falle von Normalverteilung mit vorangehendem Levene-Test bzgl. der Varianzgleichheit und der Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Daten verwendet. Zur Ermittlung der Veränderung der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf je nach Studienteilnahme wurde im Falle von Normalverteilung der Daten eine gemischte ANOVA (Nach Durchführung des Mauchly's Test für Sphärizität, da Sphärizität eine Voraussetzung für die ANOVA ist. Falls keine Sphärizität vorhanden war, wurde die Greenhouse-Geisser Anpassung verwendet.) gerechnet, welche die Fragen, ob eine signifikante Veränderung über die Zeit, ob eine signifikant unterschiedliche Veränderung über die Zeit je nach Studienteilnahme und ob ein genereller Gruppenunterschied bzgl. Studienteilnahme ja/nein bestand, beantworten sollte. Lag keine Normalverteilung vor, wurde ein Gruppenvergleich mittels Bildung der Differenzwerte von t3 zu t1 als Maß der Veränderung über die Zeit und anschließend Mann-Whitney-U-Test der Differenzwerte durchgeführt. In der getrennten Betrachtung von Gruppe A bzw. B wurde wegen der geringen Gruppengröße in der Analyse der Lebensqualitätsveränderung im zeitlichen Verlauf direkt mit diesen Differenzwerten aus t3/t1 und dem Mann-Whitney-U-Test gearbeitet, eine Normalverteilungsprüfung erfolgte nicht. Außerdem wurden hier ebenfalls aus dem Grund der geringen Gruppengröße in der Analyse der einzelnen Befragungszeitpunkte getrennt nach Gruppe A/B direkt nicht parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test) verwendet.

Daraufhin wurde eine Analyse des Einflusses von Ängstlichkeit und Depressivität (sowohl für die Grenze 9, als auch 6), Geschlecht und Altersgruppe auf die ermittelte Lebensqualität zu t1 angeschlossen. Bezüglich des Einflusses der Ängstlichkeit und Depressivität sowie des Geschlechts wurde nach deskriptiver Darstellung der Lebensqualität je nach PHQ $<9/\geq 9$ und $<6/\geq 6$ bzw. männlich/weiblich die Normalverteilungsprüfung durchgeführt mit anschließendem Levene- und t-Test, falls die Daten normalverteilt waren und Mann-Whitney-U-Test falls keine Normalverteilung vorlag. Bei der Ermittlung des Einflusses vom Alter unterteilt in drei Altersgruppen (≤ 59 , 60-69 und ≥ 70 Jahre) wurde nach der beschreibenden Aufstellung der Daten die

Normalverteilung überprüft. Bei normalverteilten Daten wurde erst der Levene-Test zur Testung der Varianzhomogenität und dann eine ANOVA gerechnet. Falls sich im Levene-Test ein signifikanter Wert ($<0,05$) und damit keine Varianzhomogenität zeigte, wurde der Welch-Test für eine robuste ANOVA verwendet. Anschließend wurde bei den im ANOVA und Robust-Test ANOVA signifikant getesteten Variablen paarweise Vergleiche zur Analyse der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen angeschlossen (nachdem hier drei Gruppen und nicht zwei verglichen wurden). Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, auch hier mit anschließenden paarweisen Vergleichen, falls das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht wurde.

Zuletzt erfolgte noch die Analyse der Auswirkung von Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ Grenze 6) auf die Lebensqualität des Gesamtkollektivs (nach t3 Korrektur) und der Patienten mit Tandemtransplantationen bezogen auf alle drei bzw. vier Befragungszeitpunkte. Aufgrund der teils sehr geringen Fallzahlen in den Gruppen, wurde nach der deskriptiven Darstellung direkt mit nicht-parametrischen Methoden (Mann-Whitney-U-Tests) gearbeitet und die Normalverteilung nicht weiter untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Inkludierte Patienten (Ein- und Ausschluss)

Es wurden im Zeitraum von April 2013 bis Januar 2015 insgesamt 70 Patienten mit Erstdiagnose bzw. Rezidiv eines Multiplen Myeloms, welche in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Würzburg behandelt wurden, befragt.

Wie Abb. 17 veranschaulicht, wurden im Befragungszeitraum 18 Patienten (25,7%) exkludiert, acht davon sind verstorben (11,4%), fünf waren im Verlauf nicht mehr zu erreichen (7,1%) und beantworteten keine weiteren Fragebögen, vier Patienten wurden aufgrund des Endes des Befragungszeitraums noch vor Therapieende exkludiert (5,7%) und ein Patient trat wegen fehlender Motivation aus der Studie aus (1,4%).

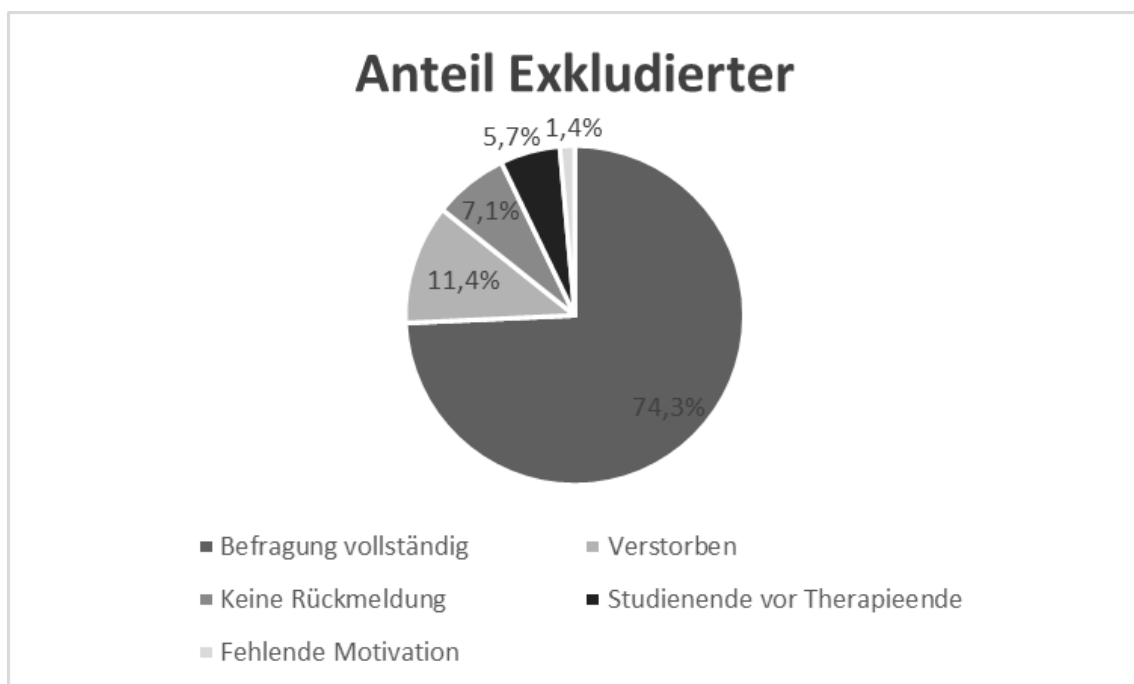


Abbildung 17: Anteil exkludierter Patienten

[eigene Darstellung]

Von den eingeschlossenen 70 Patienten erhielten bei Therapiebeginn 36 eine Erstlinien- (Gruppe A, 51,4%) und 34 eine Rezidivtherapie (Gruppe B, 48,6%). Insgesamt 6 der Erstlinienpatienten erhielten eine ausschließlich medikamentöse Therapie. Alle mit Kombinationstherapien, welche neu zugelassene Substanzen, sog. „novel agents“

(Subgruppe A1, 8,6%) enthielten. 9 eine einfache autologe (Subgruppe A2a, 12,9%) und 21 eine Tandemtransplantation (Subgruppe A2b, 30,0%). Währenddessen waren 18 der Rezidivpatienten ohne Eignung für eine Hochdosistherapie, sodass ebenfalls bei allen eine rein medikamentöse Kombinationstherapie basierend auf „neue Substanzen“ appliziert wurde (Subgruppe B1, 25,7%). Bei 8 wurde eine einfache autologe (Subgruppe B2a 11,4%), bei 4 eine Tandem- (Subgruppe B2b, 5,7%) und bei 4 eine einfache allogene Transplantation (Subgruppe B2c, 5,7%) durchgeführt.

3.1.2 Soziodemographische Eigenschaften

Insgesamt 31 der 70 befragten Patienten waren weiblich (entsprechend 44,3%), 39 männlich (entsprechend 55,7%). Davon waren in Gruppe A 17 Patienten männlich (47,2%) und 19 weiblich (52,8%). In Gruppe B 22 männlich (64,7%) und 12 weiblich (35,3%). Also im Fishers-Exakten-Test ohne signifikanten Gruppenunterschied diesbezüglich mit $p=0,157$.

Betrachtet man den Familienstand, waren 6 Patienten zum Erstbefragungszeitpunkt geschieden bzw. getrennt (8,6%), ebenfalls 6 Patienten ledig (8,6%), 7 Patienten verwitwet (10%) und 51 Patienten verheiratet (72,9%) (vgl. Abb. 18). Wobei einer der ledigen, der verwitweten und zwei der geschieden/getrennt lebenden Patienten trotzdem angaben, einen festen Partner zu haben. Somit lebten insgesamt 55 der 70 befragten Patienten in einer Ehe oder Partnerschaft (78,6%).

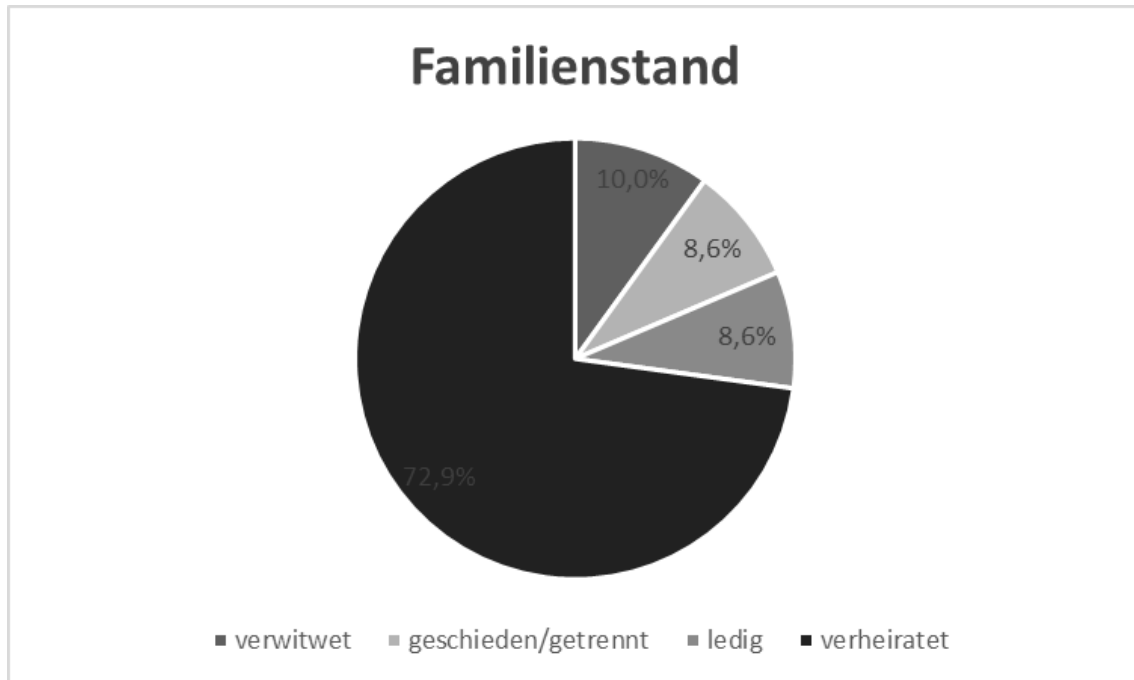


Abbildung 18: Familienstand des Studienkollektivs

[eigene Darstellung]

Unterteilt in Gruppe A und B zeigte sich mit einem p-Wert von $>0,999$ kein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test bzgl. des Beziehungsstatus.

Insgesamt 12 Patienten lebten allein im Haushalt (17,1%), 35 zu zweit (50,0%), 15 zu dritt (21,4%), 5 zu viert (7,1%), 2 zu fünft (2,9%) und bei einem Studienteilnehmer wurden insgesamt 6 Haushaltsmitglieder angegeben (1,4%), sodass bei der Mehrheit von familiärem Rückhalt auszugehen ist.

Von Relevanz ist auch der Schulabschluss: Insgesamt 22 Befragte hatten Abitur bzw. Allgemeine Hochschulreife (31,4%), drei Fachhochschulreife (4,3%), einer hatte den Abschluss einer Polytechnischen Oberschule (1,4%), 15 hatten eine Mittlere Reife/einen Realschulabschluss (21,4%), 27 einen Hauptschulabschluss (38,6%) und je ein Patient war ohne Schulabschluss bzw. mit anderem Abschluss (1,4%). Bezogen auf Gruppe A und B, hatten bei Erstlinientherapie 8 Patienten ein Gymnasium/eine Fachober- oder Polytechnische Oberschule (22,2%), 7 eine Real- (19,4%) und 19 eine Hauptschule (52,8%) besucht, 2 Patienten (5,6%) konnten in der Erstlinien- und einer (2,9%) in der Rezidivgruppe nicht zugeordnet werden. Bei Rezidivtherapie gaben 17 Patienten an, eine Oberschule (50,0%), 8 eine Real- (23,5%) und 8 eine Hauptschule (23,5%) besucht zu haben. Damit zeigte sich hier im Chi-Quadrat-Test mit **p=0,020** ein signifikanter

Unterschied bzgl. der beiden Gruppen mit deutlich **höherem Schulabschluss in der Rezidivgruppe**.

Diese kategorialen Variablen wurden zur weiteren statistischen Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt: höherer Schulabschluss (Abitur/Fachhochschulreife/Polytechn. Oberschule) mit 26 Patienten (37,1%) und kein höherer Schulabschluss (Mittlere Reife/Realschulabschluss/Hauptschulabschluss/kein bzw. anderer Schulabschluss) mit 44 Patienten (62,9%). Somit entstanden aus Variablen mit vielen schwach besetzten Kategorien weniger, aber dafür besser besetzte Kategorien.

Wie die folgende Abb. 19 zeigt, hatten anschließend insgesamt 17 Patienten eine Universität besucht (24,3%), 2 Patienten eine Fachhochschule (2,9%) und 13 Patienten eine Fachschule (18,6%). 23 Patienten hatten eine Lehre abgeschlossen (32,9%), sechs Befragte hatten eine andere Berufsausbildung als die o.g. (8,6%) und neun der Patienten hatten keine Berufsausbildung (12,9%).

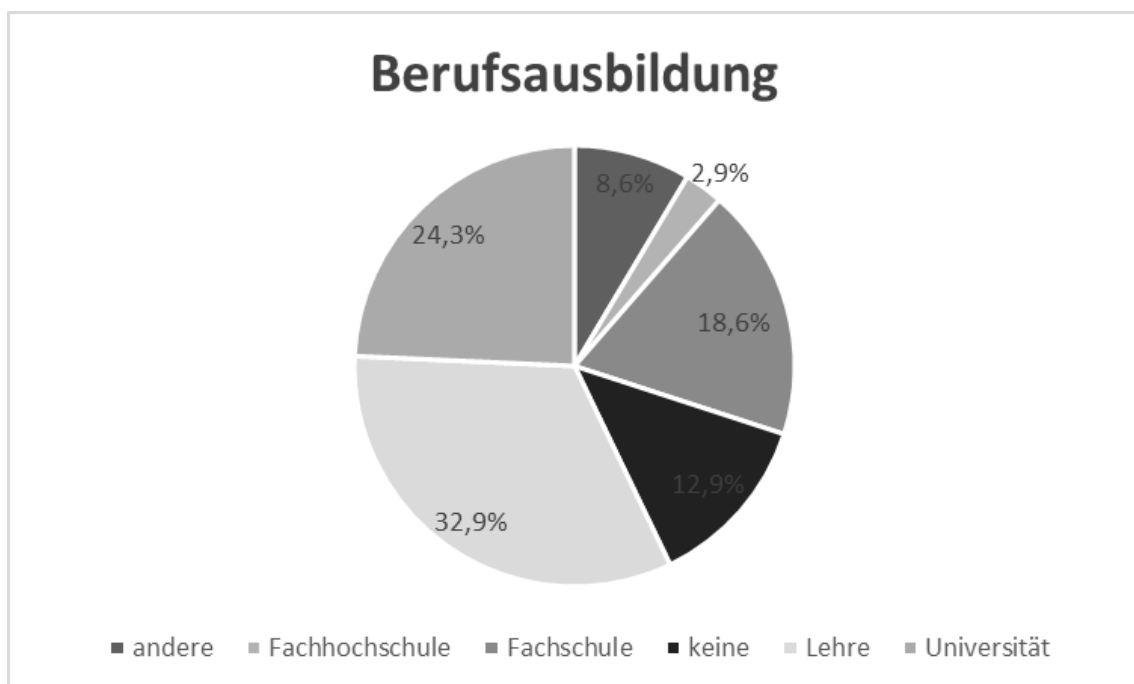


Abbildung 19: Berufsausbildung des Studienkollektivs

[eigene Darstellung]

Auch hier erfolgte die Gruppierung in Akademiker (Universitäts- oder Fachhochschulabschluss) und Nicht-Akademiker (Fachschule/Lehre/andere bzw. keine Ausbildung). Dabei waren alle 6 Patienten in A1, 26 in A2, 11 in B1 und 8 in B2 keine Akademiker, während 4 in A2, 7 in B1 und 8 in B2 zu den Akademikern gezählt wurden.

Damit zeigte sich im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Zusammenhang zwischen **Therapieregime (A1, A2, B1, B2) und dem Bildungsstand** ($p=0,015$ bzgl. höherer Schulabschluss/kein höherer Schulabschluss und $p=0,014$ bzgl. Akademiker ja/nein, allerdings beim Kriterium Akademiker ohne ausreichende Zellbesetzung).

Durchschnittlich waren die Patienten bei Erstbefragung unabhängig von der Befragungsgruppe 62,59 Jahre alt (median 62), wobei die/der jüngste Befragte/r 37 Jahre und die/der älteste 87 Jahre alt war. Die Altersverteilung der Studienteilnehmer sah wie folgt (Abb. 20) aus:

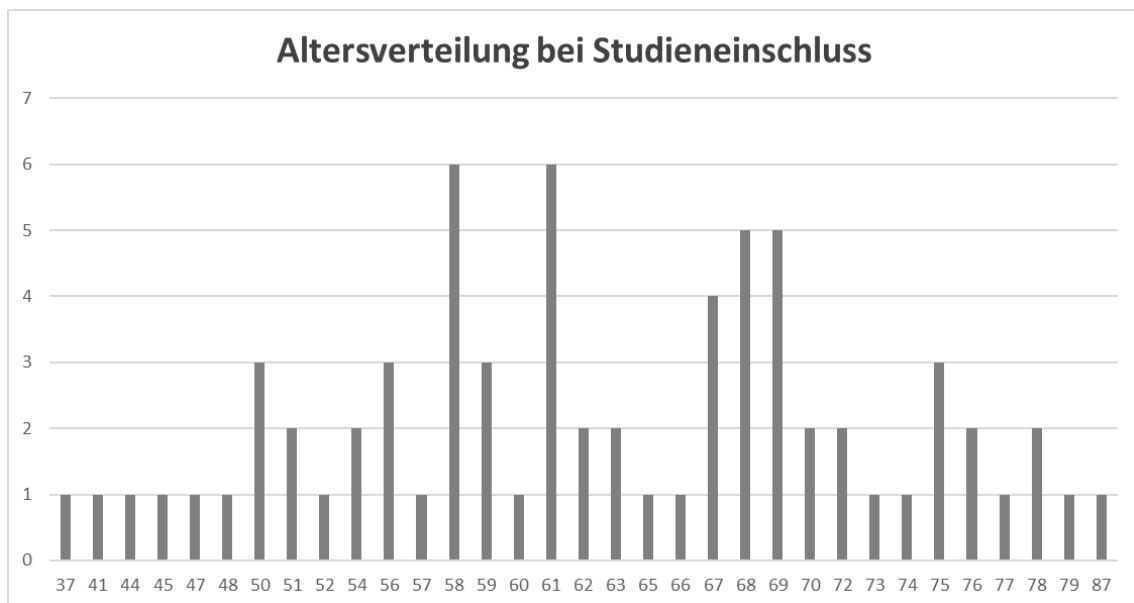


Abbildung 20: Altersverteilung bei Studieneinschluss

[eigene Darstellung]

In der Erstliniengruppe waren die Befragten im Schnitt 62,14 Jahre und in der Rezidivgruppe 63,06 Jahre alt.

Das durchschnittliche **Alter** der Gruppe A1 lag bei 74,67 Jahren, der Gruppe A2 bei 58,13 Jahren, der Gruppe B1 bei 67,44 Jahren und der Gruppe B2 bei 60,94 Jahren. Passend zu den o.g. Therapieempfehlungen wurden also auch im Studienkollektiv ältere Patienten eher mit einer ausschließlich medikamentösen Therapie und jüngere Patienten nach einem transplantationsbasierten Konzept behandelt. Im Kruskal-Wallis Test zeigte sich mit $p<0,001$ ein signifikanter Lageunterschied.

Es wurde im anschließend durchgeführten Post-Hoc-Test nachgewiesen, dass sich **A2 und B1** ($p=0,019$), **A2 und A1** ($p=0,001$), sowie **B2 und A1** ($p=0,010$) signifikant im Alter unterschieden. Erwartungsgemäß gab es keinen signifikanten Unterschied

zwischen A2 und B2, sowie B1 und A1. Am ehesten aufgrund der kleinen Stichprobengröße war zusätzlich lediglich das Alter der Patienten aus Gruppe B2 und B1 nicht signifikant verschieden. Anhand der deskriptiven Werte sieht man auch, dass in A1 im Schnitt die ältesten Patienten waren und in A2 die jüngsten.

Zur weiteren statistischen Analyse wurde auch das Alter in drei Gruppen eingeteilt:

- ≤59 Jahre
- 60-69 Jahre
- ≥70 Jahre

Es waren insgesamt 27 Patienten (38,6%) ≤59 Jahre alt, davon keiner in Gruppe A1, 16 in A2, 4 in B1 und 7 in B2, auch hier zeigte sich wie o.g., dass jüngere Patienten häufiger in der Erstliniengruppe ein transplantationsbasiertes Therapiekonzept erhielten. Zwischen 60 und 69 Jahre alt waren ebenfalls insgesamt 27 Patienten (38,6%), 1 Patient davon in A1, 12 in A2, 6 in B1 und 8 in B2. Es waren 16 Patienten zum Erstbefragungszeitpunkt älter als 70 Jahre (22,9%), davon waren wie o.g. die meisten ungeeignet für eine Hochdosistherapie (8 Patienten in B1, 5 Patienten in A1, 2 Patienten in A2 und 1 Patient in B2). Auch bezogen auf die Altersgruppe zeigte sich mit $p < 0,001$ der Verdacht auf einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Therapiesubgruppen, allerdings ohne ausreichende Zellbesetzung im Chi-Quadrat-Test. Die folgende Abb. 21 veranschaulicht die Altersverteilung unterteilt in die vier Subgruppen.

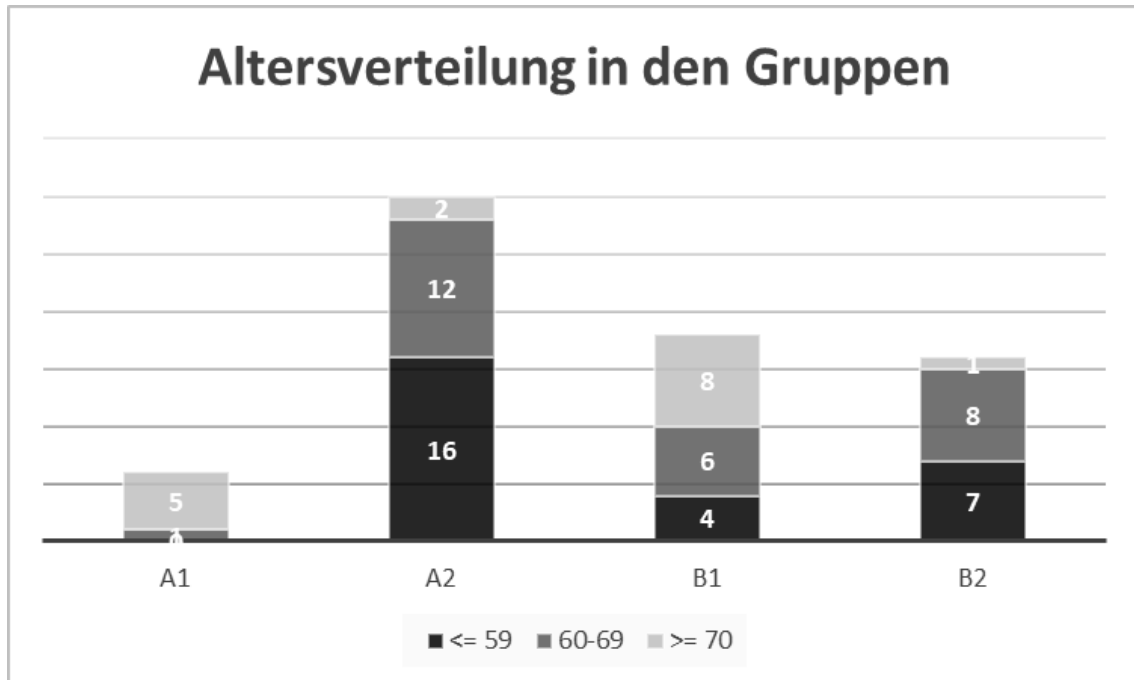


Abbildung 21: Altersverteilung in den Untergruppen A1/A2/B1/B2 bei Studieneinschluss [eigene Darstellung]

Betrachtet man diese Altersverteilung bezogen auf Gruppe A und B konnte im Chi-Quadrat-Test mit $p=0,561$ kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

3.1.3 Symptomkategorien, Performance Status und klinische Parameter bei Erstbefragung

Außerdem wurden zum Erstbefragungszeitpunkt verschiedene Symptome und klinische Auffälligkeiten dokumentiert, welche mutmaßlich die Lebensqualität beeinflussen. Hierzu zählen ossäre Symptome, welche bei 31 der 70 Patienten (44,3%) zum Erstbefragungszeitpunkt vorlagen. 44 Patienten klagten zu diesem Zeitpunkt über Schmerzen (62,9%), 21 Patienten hatten eine Fraktur erlitten (30,0%), einer der 70 Patienten sogar einen Querschnitt als Folge der Grunderkrankung (1,4%). Fünf der Patienten hatten eine Kompressionssymptomatik (7,1%). B-Symptome wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts in den vergangenen sechs Monaten und Fieber lagen bei 16 der befragten Patienten zum Zeitpunkt t1 vor (22,9%). Sechs Studienteilnehmer berichteten über Infektanfälligkeit (8,6%), bei 13 war eine Polyneuropathie diagnostiziert (18,6%). Mittels Knochenmarkpunktion wurde bei 57 Patienten eine Knochenmarkinfiltration nachgewiesen (81,4%). Bei insgesamt 59 der 70

Patienten waren zum Erstbefragungszeitpunkt Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie, Bizytopenie etc. auffällig (84,3%). Bei keinem der Patienten waren in den SAP-Dokumentationen Hinweise auf Hyperviskosität (0%), bei 2 eine hämorrhagische Diathese nachvollziehbar (2,9%). Ein Patient der 70 Befragten hatte nachweislich eine Amyloidose (1,4%), bei 6 wurde ein erhöhter Kalziumwert im Blut gemessen (8,6%).

Zur Evaluation des Einflusses von Symptomen auf die Lebensqualität wurde in drei Gruppen unterteilt: Patienten mit wenigen Symptomen (≤ 2 Symptome), Patienten mit einigen Symptome (3-4 Symptome) und Patienten mit vielen Symptomen (≥ 5 Symptome). In der Gruppe mit wenigen Symptomen waren insgesamt 19 Studienteilnehmer (27,1%), 27 Patienten hatten einige Symptome (38,6), 24 hatten viele Symptome (34,3%).

Außerdem wurde aufgrund der Voranalysen vermutet, dass das Symptom Fraktur, in den Gruppen A/B unterschiedlich häufig vorkommen könnte. Insgesamt 12 Patienten (33,3%) der Gruppe A und 9 der Gruppe B (26,5%) hatten eine Fraktur, damit ergab sich im Fishers-Exakten-Test mit $p=0,607$ kein signifikanter Unterschied.

Es ist naheliegend und Ziel der Untersuchung nachzuweisen, dass der Index zur Messung der Performance „ECOG“ (vgl. Tab. 21 im Anhang), welcher zur Einschätzung von Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei onkologischen Patienten dient, ebenfalls einen Einflussfaktor auf die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30/-MY20 darstellt. Wie Abb. 22 zeigt, hatten bei Studieneinschluss 37 Patienten einen ECOG Status von 0 (52,9%) und damit die Fähigkeit zu normaler Aktivität mit keinen bzw. nur geringfügigen Symptomen. Insgesamt 25 Patienten wurden dem ECOG Status 1 zugeordnet (35,7%): für sie ist aufgrund der deutlichen Symptome die normale Aktivität nur mit Anstrengung bzw. nicht mehr möglich, sie können sich allerdings noch selbst versorgen. Dem ECOG Status 2, welcher die Inanspruchnahme von Hilfe und medizinischer Versorgung implementiert, entsprachen 7 Patienten (10,0%). Ein Patient hatte einen ECOG Status von 3 (1,4%), was eine (schwere) Behinderung mit Notwendigkeit einer qualifizierten Hilfe bis Hospitalisation bedeutet.

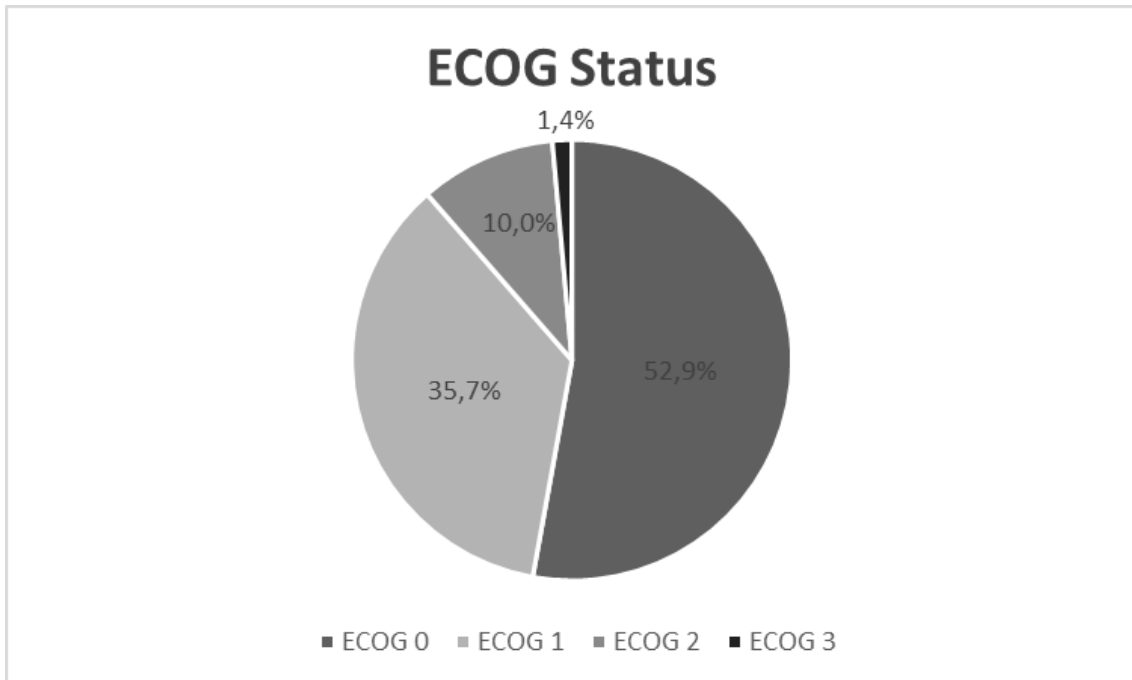


Abbildung 22: ECOG Status bei Studieneinschluss

[eigene Darstellung]

Für die Auswertung wurde eine Einteilung in ECOG ≤ 1 und ≥ 2 vorgenommen. Insgesamt 62 Patienten hatten einen ECOG Status ≤ 1 (88,6%) und 8 Patienten ≥ 2 (11,4%). Zur Erschaffung ähnlich großer Gruppengrößen wurde auch bzgl. der Unterteilung in ECOG 0 und ≥ 1 untersucht. Hier hatten 37 Patienten (52,9%) einen ECOG Status 0 und 33 Patienten (47,1%) ≥ 1 .

Außerdem wurde die Zeit seit Diagnosestellung als möglicher Einflussfaktor auf die Lebensqualität vermutet. Diese lag zwischen 0 und 176 Monaten. Durchschnittlich vergingen zwischen Diagnose und Therapiebeginn in der Erstliniengruppe A 8,2 Monate, in der Rezidivgruppe bis zur Therapie im Rahmen dieser Befragung 55,9 Monate.

Des Weiteren wurde ermittelt, dass zum ersten Befragungszeitpunkt 37 von 70 Patienten unter Komplikationen litten (52,9%), zur zweiten Befragung waren das noch 21 von 64 (32,8%), bei der dritten 14 von 59 (23,7%), zum vierten Befragungszeitpunkt 10 von 27 (37,0%).

Das Körpergewicht zum Erstbefragungszeitpunkt lag bei durchschnittlich 78,46kg (median 78,00kg), wobei die leichteste befragte Person 40kg, die schwerste 122kg wog. Bei fünf der 70 Befragten, konnte das Körpergewicht aufgrund der teilweise unvollständigen Datenerfassung in den elektronischen Patientenakten (SAP) nicht erhoben werden. Bei Gruppe A lag das durchschnittliche Gewicht bei 79,27kg, bei

Gruppe B bei 77,63kg, damit zeigte sich mit $p=0,715$ im t-Test kein signifikanter Unterschied. Das Gewicht in den 4 Gruppen A1 (mean 72,75kg), A2 (mean 80,17kg), B1 (mean 75,59kg) und B2 (mean 79,93kg) unterschied sich auch mittels Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant.

3.1.4 Klinische Charakteristika bei Primärmanifestation

Auch das Stadium der Erkrankung wurde als Lebensqualität beeinflussend in Erwägung gezogen. Wie Abb. 23 veranschaulicht, befanden sich zum Erstdiagnosezeitpunkt 29 Patienten im Stadium I nach ISS (41,4%), 16 Patienten im Stadium II (22,9%) und 12 Patienten im Stadium III (17,1%). Bei insgesamt 13 Patienten (18,6%) konnte aufgrund vor langer Zeit bzw. auswärts gestellter Diagnose und damit fehlender Daten in den elektronischen Patientenakten (SAP), kein Stadium bei Primärmanifestation bestimmt werden.

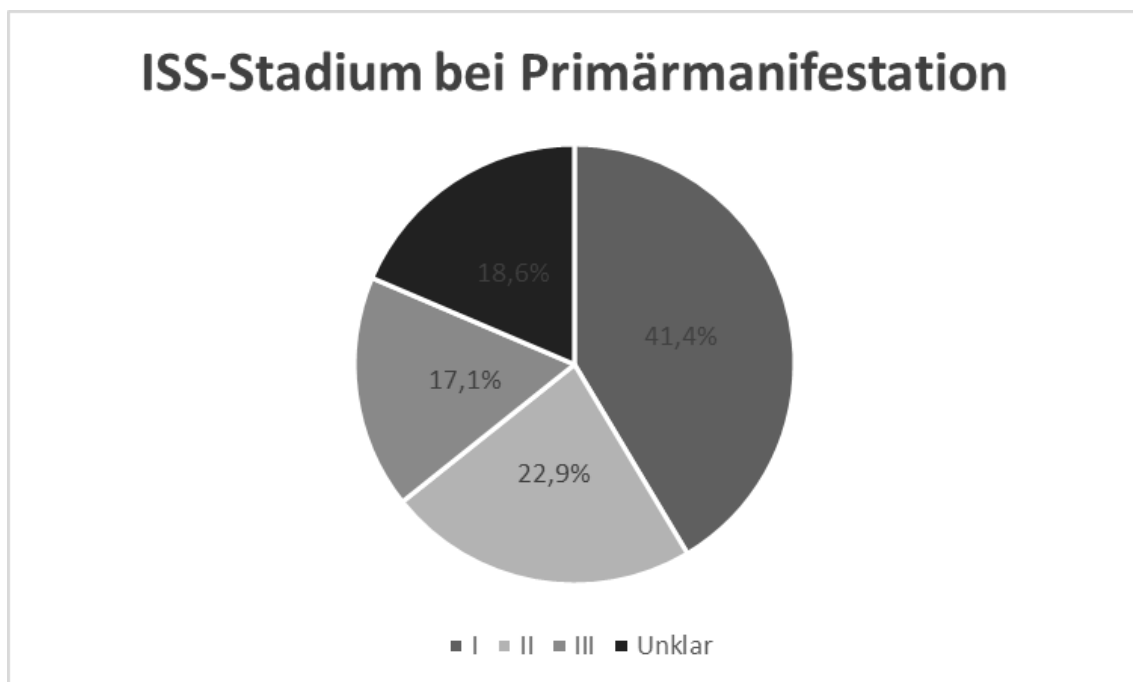


Abbildung 23: ISS-Stadium bei Primärmanifestation

[eigene Darstellung]

In Gruppe A wurden insgesamt 16 Studienteilnehmer dem Stadium I (44,4%), 9 dem Stadium II (25,0%) und 6 dem Stadium III (16,7%) zugeordnet, 5 waren nicht eingruppierbar. In Gruppe B wurden 13 dem Stadium I (38,2%), 7 dem Stadium II

(20,6%) und 6 dem Stadium III (17,6%) zugeschrieben, zu 8 lagen keine Informationen vor.

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl wurde zur weiteren Auswertung in ISS I mit den o.g. 29 Patienten (41,4%) und ISS II/III mit 28 Patienten (49,1%) unterteilt. Weder bezogen auf Gruppe A und B (Fishers-Exakten-Test, $p > 0,999$) noch nach Unterteilung in die vier Subgruppen A1, A2, B1 und B2 (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,586$) konnte ein signifikanter Unterschied bzgl. ISS I/II und III nachgewiesen werden.

Es wurden außerdem die Komorbiditäten bei Primärmanifestation als möglicher Lebensqualität beeinflussender Faktor genauer analysiert. Hier wurde initial in kardial ($n=10$), endokrin ($n=5$), renal ($n=2$), pulmonal ($n=0$) und Neoplasie ($n=2$) bzw. keine ($n=13$) oder diverse ($n=35$) unterschieden. Für die Auswertung in Bezug auf die Lebensqualität wurde in die in der folgenden Abb. 24 dargestellten drei Gruppen „keine Komorbidität“ (13 Patienten, 18,6%), „eine Komorbidität“ (22 Patienten, 31,4%) und „mehr als eine“ (35 Patienten, 50%) unterteilt.

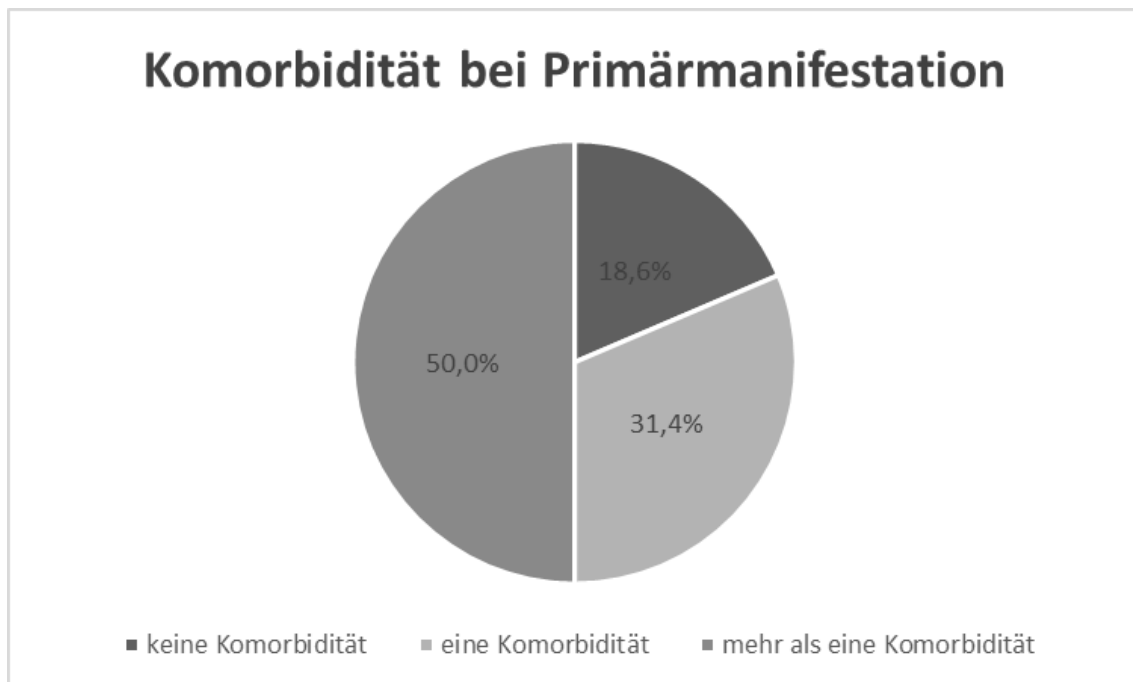


Abbildung 24: Anzahl der Komorbiditäten bei Primärmanifestation

[eigene Darstellung]

Als ebenfalls Lebensqualität-beeinflussender Faktor wurde der Hb-Wert bei Primärmanifestation vermutet, dieser lag durchschnittlich bei 11,13g/dl (median 10,90g/dl) bei einem Minimalwert von 6,9g/dl und Maximalwert von 15,9g/dl. Die Hb-

Wertermittlung zum Erstdiagnosezeitpunkt gelang bei 58 der 70 Befragten. Auch der Hb-Wert war als nicht signifikant unterschiedlich bei Primärmanifestation mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen A1 (mean 10,32g/dl), A2 (mean 11,12g/dl), B1 (mean 10,85g/dl) und B2 (12,34g/dl), sowie mittels t-Test zwischen Gruppe A (mean 10,98g/dl) und B (mean 11,37g/dl) getestet worden.

3.1.5 Depressivität und Ängstlichkeit

Wie oben genannt, wurde bei Erstbefragung auch der PHQ-4 Fragebogen zur Erfassung von Depressivität und Ängstlichkeit ausgefüllt. Der Durchschnittswert aller 70 Befragungen lag bei 3,27 mit einem Minimalwert von 0,00 und einem Maximalwert von 12,00.

Nach B. Löwe et al. liegt der Cut-off bei Summenwerten ≥ 6 . Hier endet der Normbereich und es liegt möglicherweise eine Angststörung bzw. Depressivität vor. Summenwerte von 6 bis 9 werden als "yellow flag" und Summenwerte von 9 bis 12 als "red flag" bezeichnet.[134]

Der PHQ-Summenwert lag in der Gruppe A1 bei durchschnittlich 4,83, in A2 bei 3,37, in B1 bei 2,56 und in B2 bei 3,31. Es war im Kruskal-Wallis-Test zum Erstbefragungszeitpunkt kein signifikanter Unterschied der Ängstlichkeit/Depressivität zwischen den Subgruppen zu sehen. Insgesamt 5 Patienten (7,1% des Gesamtkollektivs) hatten einen Summenwert von ≥ 9 und litten damit mit hoher Wahrscheinlichkeit an Depressivität/Ängstlichkeit. Ein Patient davon war in Gruppe A1, 3 in Gruppe A2, keiner in B1 und einer in B2.

Bezogen auf Gruppe A und B hatten 32 Befragte des Erstlinienkollektivs einen PHQ<9 (88,9%) und vier ≥ 9 (11,1%) sowie 33 der Rezidivpatienten einen PHQ-Summenscore <9 (97,1%), einer ≥ 9 (2,9%). Auch hier war mittels Chi-Quadrat-Test mit $p=0,358$ kein signifikanter Unterschied zwischen Erstlinien- und Rezidivpatienten, bezogen auf die Ängstlichkeit und Depressivität, mit einem Cut-off von 9 im PHQ erkennbar.

Die „yellow flag“ mit ≥ 6 Punkten trat bei 14 Patienten ein (20,0% des Gesamtkollektivs), davon 2 in A1, 6 in A2, 3 in B1 und 3 in B2. Bezogen auf Gruppe A und B hatten 28 (77,8%) der Erstlinienpatienten einen PHQ<6 und acht ≥ 6 (22,2%), sowie 28 der Rezidivpatienten (82,4%) einen PHQ<6 und sechs (17,6%) ≥ 6 (vgl. Abb. 25). Es scheint also, als wären die Patienten zum Beginn einer Erstlinientherapie mehr von Ängstlichkeit/Depressivität bedroht als zum Rezidivzeitpunkt, allerdings auch ohne signifikanten Unterschied ($p=0,768$).

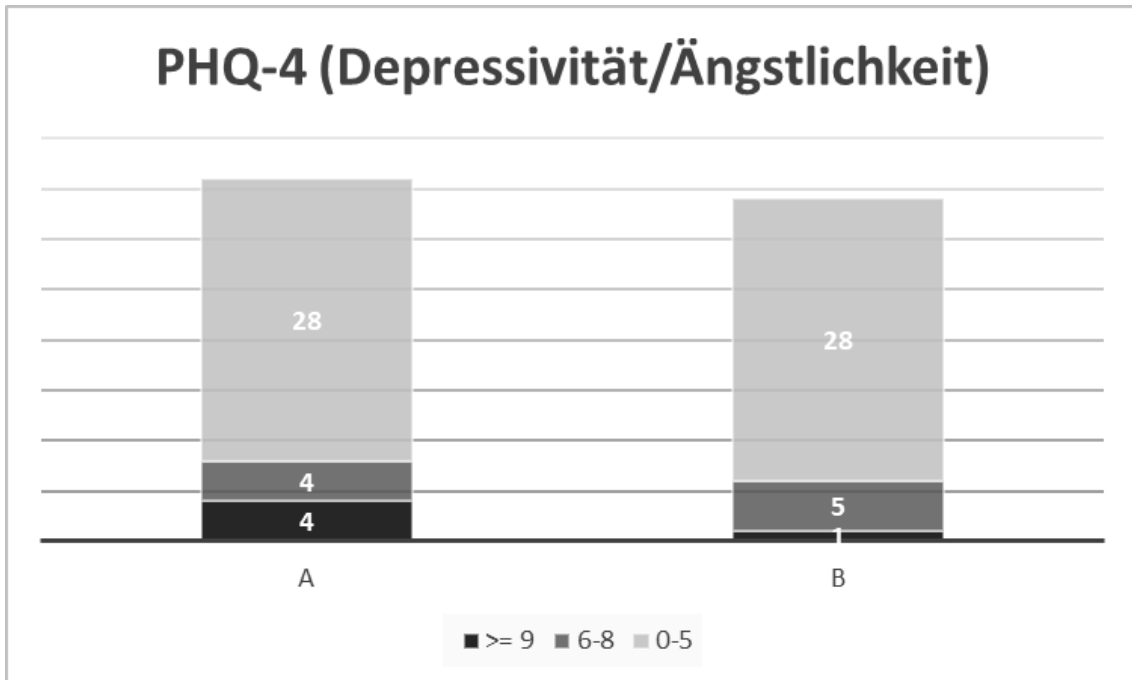


Abbildung 25: Ängstlichkeit/Depressivität (PHQ-4-Summenwert) bei Studieneinschluss bei Gruppe A/B

[eigene Darstellung]

Eine Zusammenfassung der bisher aufgezählten auf Unterschiede zwischen Gruppe A und B getesteten Patientencharakteristika gibt folgende Tab. 15:

Patientencharakteristika				
	Erstlinie (A) (n=36)	Rezidiv (B) (n=34)	Gesamt (n=70)	p-Wert
Demographie				
Geschlecht				0,157 ²
weiblich	19 (52,8%)	12 (35,3%)	31 (44,3%)	
männlich	17 (47,2%)	22 (64,7%)	39 (55,7%)	
Altersgruppen				0,561 ¹
≤59 Jahre	16 (44,4%)	11 (32,4%)	27 (38,6%)	
60-69 Jahre	13 (36,1%)	14 (41,2%)	27 (38,6%)	
≥70 Jahre	7 (19,4%)	9 (26,5%)	16 (22,9%)	
Familienstand				>0,999 ²
allein lebend	8 (22,2%)	7 (20,6%)	15 (21,4%)	

Ergebnisse

Patientencharakteristika				
	Erstlinie (A) (n=36)	Rezidiv (B) (n=34)	Gesamt (n=70)	p-Wert
fester Partner	28 (77,8%)	27 (79,4%)	55 (78,6%)	
Schulbildung				0,020¹
Gymnasium	8 (22,2%)	17 (50,0%)	25 (35,7%)	
Realschule	7 (19,4%)	8 (23,5%)	15 (21,4%)	
Hauptschule	19 (52,8%)	8 (23,5%)	27 (38,6%)	
unbekannt	2 (5,6%)	1 (2,9%)	3 (4,3%)	
Klinische Charakteristika				
Stadieneinteilung				>0,999²
ISS Stadium I	16 (44,4%)	13 (38,2%)	29 (41,4%)	
ISS Stadium II+III	15 (41,7%)	13 (38,2%)	28 (40,0%)	
unbekannt	5 (13,9%)	8 (23,5%)	13 (18,6%)	
Durie-Salmon Stadium I	7 (19,4%)	4 (11,8%)	11 (15,7%)	0,583 ¹
Durie-Salmon Stadium II	7 (19,4%)	6 (17,6%)	13 (18,6%)	
Durie-Salmon Stadium III	21 (58,3%)	24 (70,6%)	45 (64,3%)	
unbekannt	1 (2,8%)	1 (2,9%)	1 (1,4%)	
Hb g/dl	10,98	11,37	11,13	0,489 ³
Frakturen	12 (33,3%)	9 (26,5%)	21 (30,0%)	0,607 ²
Fragebögen				
PHQ-4				0,768²
normaler Bereich (<6)	28 (77,8%)	28 (82,4%)	56 (80,0%)	
Ängstlichkeit/Depressivität (≥6)	8 (22,2%)	6 (17,6%)	14 (20,0%)	

¹ Chi-Quadrat-Test

² Fishers-Exakten-Test

³ t-Test

Tabelle 15: Übersicht der Patientencharakteristika bei Studieneinschluss
[eigene Darstellung]

3.1.6 Therapieelemente

Insgesamt 17 der 70 Patienten (24,3%) wurden zum Erstbefragungszeitpunkt mit Bisphosphonaten behandelt, im Verlauf bei der zweiten Befragung 26 von 64 (40,6%), bei der dritten 21 von 59 (35,6%) und bei der vierten 9 von 27 (33,3%). Eine Bestrahlung wurde zum Zeitpunkt der ersten Befragung bei 7 der 70 (10%), bei der zweiten bei 4 von 64 (6,3%), bei der dritten bei 2 von 59 (3,4%) und zuletzt vor/während der vierten Befragung bei keinem Patienten durchgeführt. Insgesamt 24 Patienten (34,3%) wurden im Rahmen einer klinischen Studie behandelt. Davon nahmen 13 Patienten an der DSMMXIV, 5 an der DSMMXIII, 6 an der Endeavor - Studie teil. Davon wurden zwei Patienten im Verlauf aus der DSMMXIV-Studie exkludiert.

In den Tab. 18 und 19 im Anhang werden die Therapieelemente der befragten Patienten genauer aufgezeigt.

Betrachtet man die durchgeführte Therapie aller Patienten zwischen erster und zweiter Befragung genauer, wurden in diesem Zeitraum minimal 1 und maximal 16 Zyklen durchgeführt.

Aufgrund der aktuell meist „novel agents“- , im speziellen v.a. Bortezomib- und Lenalidomid-haltigen Therapieempfehlungen und in der Vergangenheit am häufigsten durchgeführten Alkylanzien-haltigen Therapie, wurde zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur, in diese drei Übergruppen unterschieden. Wie man Abb. 26 entnehmen kann, wurde bei 47 Patienten ein Bortezomib-haltiges (67,1%), bei 39 ein Lenalidomid-haltiges (55,7%) und bei 37 ein Alkylanzien-haltiges (52,9%) Regime gewählt. Bei 39 Patienten (55,7%) wurden diese Therapien durch andere Substanzklassen ergänzt.

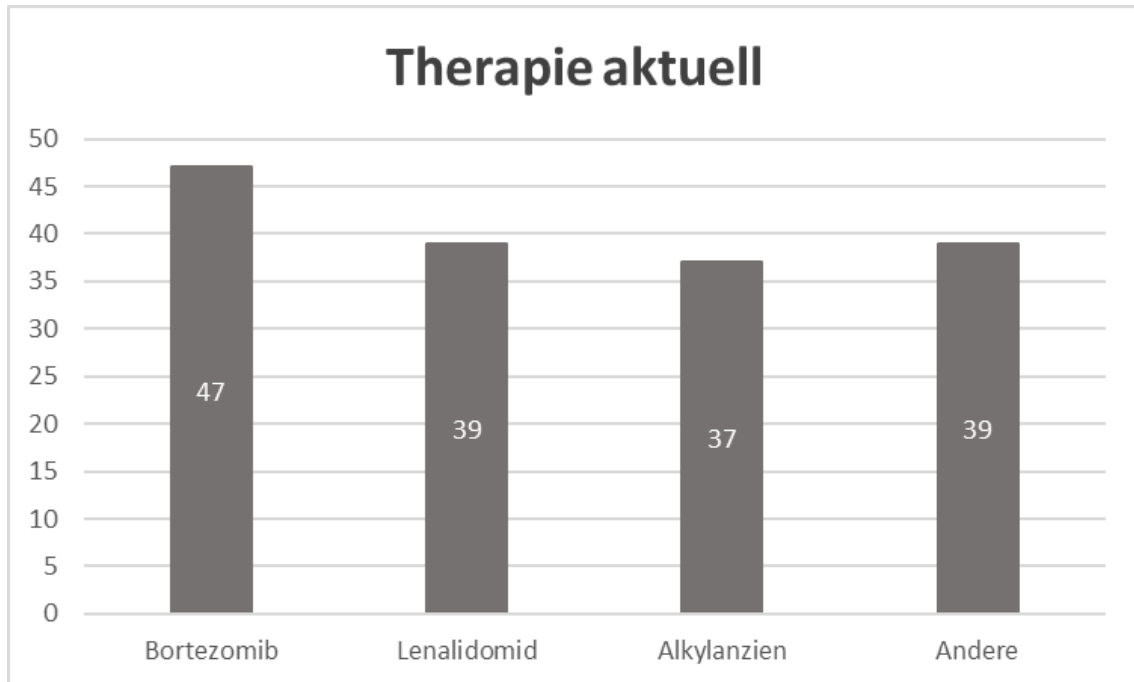


Abbildung 26: Therapie zwischen t1 und t2

[eigene Darstellung]

Auch die Vortherapien der Patienten aus Gruppe B wurden genauer analysiert. Die Rezidivpatienten hatten zwischen einer und neun verschiedenen Vortherapien. Durchschnittlich hatten die Patienten der Gruppe B 3,2 Vortherapien.

Wie in Abb. 27 dargestellt, hatten 25 der 34 Rezidivpatienten (73,5%) im Vorfeld mindestens eine autologe Stammzelltransplantation durchlebt, 18 davon wurden vorher einmal transplantiert (52,9%), 6 zweimal (17,6%) und einer hatte schon drei autologe Stammzelltransplantationen im Rahmen der Vortherapien erhalten (2,9%).

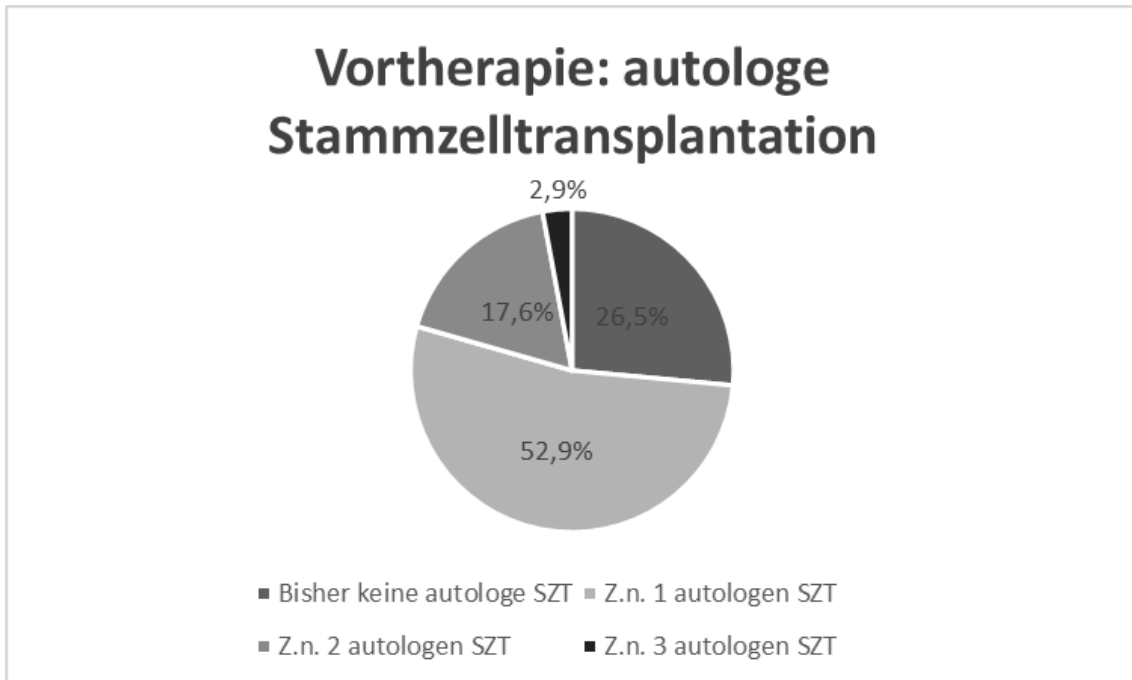


Abbildung 27: Vorangegangene autologe Stammzelltransplantationen der Patienten aus Gruppe B

[eigene Darstellung]

Bei 28 Patienten war im Vorfeld eine Therapie mit Bortezomib (82,4%), bei 23 Patienten mit Lenalidomid (67,6%) und bei 29 Patienten mit Alkylanzien (85,3%) durchgeführt worden. Bei 29 Patienten (85,3%) ist ergänzend mit mindestens einem Therapeutikum einer anderen Substanzklasse behandelt worden (vgl. Abb. 28).

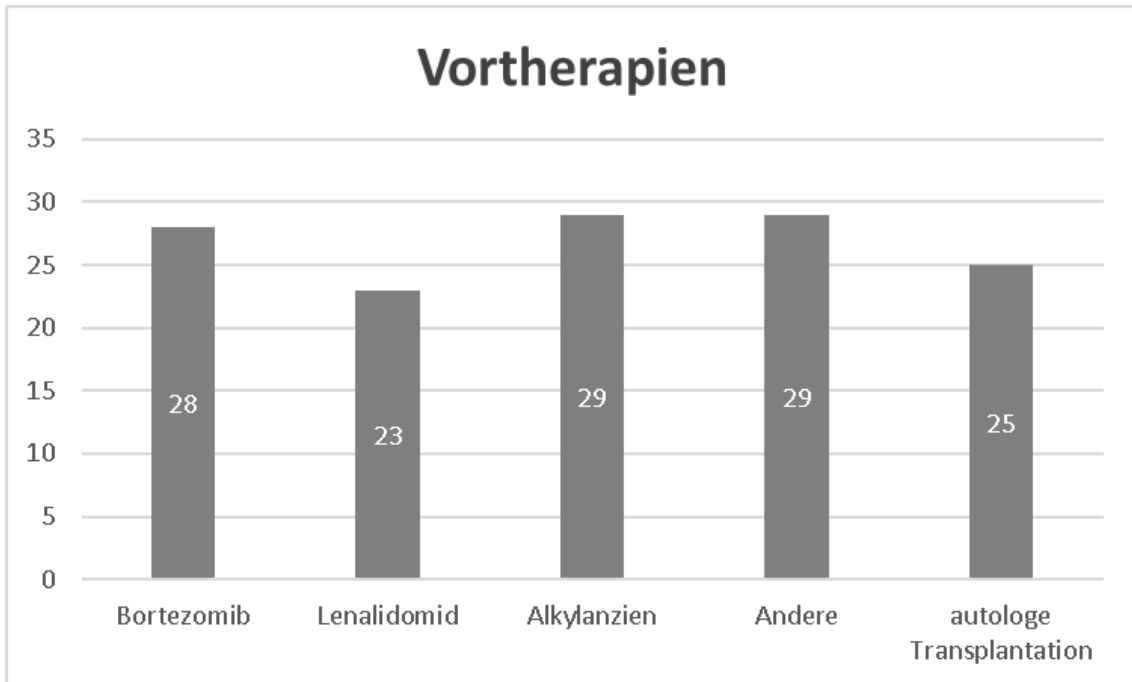


Abbildung 28: Vorthherapien der Patienten aus Gruppe B
[eigene Darstellung]

3.2 Fragestellungen

3.2.1 Einflussfaktoren auf die Depressivität und Ängstlichkeit

Es wurde die These aufgestellt, dass Alter, Geschlecht, Beziehungsstatus (alleinstehend/fester Partner), Intellekt (Akademiker), Erkrankungsstadium (ISS), Symptomanzahl sowie die Zeit seit Diagnosestellung mögliche Einflussfaktoren der mittels PHQ-4 gemessenen Ängstlichkeit und Depressivität darstellen.

Deshalb wurden diese Variablen auf Unterschiede hinsichtlich des PHQ (Cut-off bei Summenwerten ≥ 6 bzw. ≥ 9) untersucht: Zum einen wurde das gesamte Studienkollektiv betrachtet, zum anderen wurden die einzelnen Gruppen A/B und A1/A2/B1/B2 diesbezüglich genauer analysiert (p-Werte hierzu s. Tabellen 1 bis 9 in der Anlage).

Bezogen auf das Alter wurde für die Auswertung sowohl zwischen den 3 Gruppen ≤ 59 , 60-69 und ≥ 70 Jahre unterschieden, als auch das durchschnittliche Alter in den entsprechenden Gruppen als Grundlage für die statistische Analyse verwendet. Wie in den in der Anlage befindlichen Tabellen 1 und 2 ersichtlich wird, konnte kein signifikanter Zusammenhang bzgl. der Altersgruppen ≤ 59 , 60-69, ≥ 70 bzw. des durchschnittlichen Alters und der Depressivität und Ängstlichkeit (sowohl beim Cut-off-Wert ≥ 9 , als auch ≥ 6) beim Gesamtkollektiv, nach Unterteilung in die Gruppen A/B und in A1/B1/A2/B2 nachgewiesen werden (bei allerdings zum Teil (z.T.) zu schwacher Tabellenbesetzung). Auch in Bezug auf das Geschlecht zeigte sich weder beim Gesamtkollektiv, noch bei den Gruppen A/B oder A1/B1/A2/B2 ein signifikanter Einfluss bei den o.g. beiden Cut-off-Werten des PHQ auf die Einschätzung von Ängstlichkeit und Depressivität.

Ob die zu Ängstlichkeit und Depressivität befragten Patienten zu diesem Zeitpunkt einen Lebenspartner/-partnerin hatten, beeinflusste ebenfalls weder das Ergebnis des PHQ bzgl. der „red“ und „yellow flags“ beim Gesamtkollektiv, noch bei der Betrachtung von Erstlinien- und Rezidivpatienten getrennt oder bei allen vier Subgruppen A1/B1/A2/B2.

Des Weiteren konnte kein signifikanter Zusammenhang bzgl. Bildungsstand und Depressivität und Ängstlichkeit (sowohl beim Cut-off-Wert ≥ 9 , als auch ≥ 6) beim Gesamtkollektiv, nach Unterteilung in die Gruppen A/B und in A1/B1/A2/B2 nachgewiesen werden. Auch wenn sich in den Balkendiagrammen aller untersuchten Gruppen (vgl. Abb. 29) der Verdacht einer erhöhten Ängstlichkeit bei Nicht-Akademikern ergab, wie bspw. die des Gesamtkollektivs zeigen:

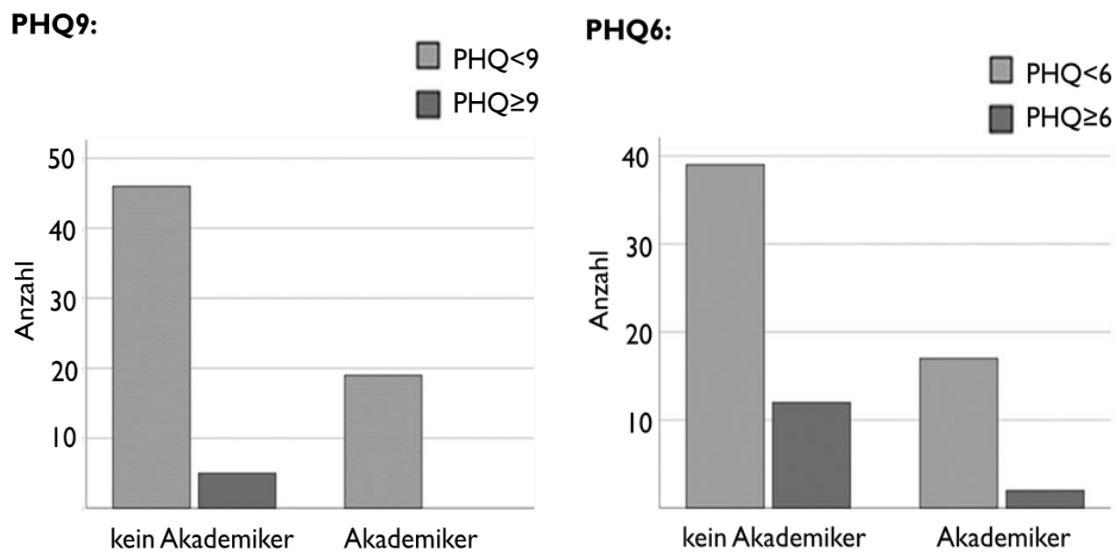


Abbildung 29: Balkendiagramme PHQ<9 bzw. ≥9 bzw. PHQ<6 bzw. ≥6 in Bezug zum Bildungsstand

[eigene Darstellung]

Auch der initial vermutete Einfluss des Erkrankungsstadiums ISS I, II, III bzw. nach Gruppierung in ISS I und II/III auf die Depressivität und Ängstlichkeit (sowohl beim Cut-off-Wert ≥ 9 , als auch ≥ 6) der befragten Myelompatienten konnte weder beim Gesamtkollektiv, noch bei den einzelnen Gruppen A/B oder Untergruppen A1/B1/A2/B2 bestätigt werden, bei allerdings z.T. erneut zu schwacher Tabellenbesetzung.

Zusätzlich konnte kein signifikanter Zusammenhang bzgl. der Symptomanzahl ≤ 2 , 3-4, sowie ≥ 5 und der Depressivität und Ängstlichkeit im Hinblick auf beide untersuchten Cut-off-Werte des PHQ beim Gesamtkollektiv, nach Unterteilung in Erstlinien- und Rezidivpatienten und in die vier Subgruppen belegt werden. Betrachtet man die Kreuztabellen und resultierenden Balkendiagramme (vgl. Abb. 30 und 31), schien allerdings die Zahl der Patienten mit Ängstlichkeit/Depressivität mit ansteigender Symptomanzahl sowohl beim Gesamtkollektiv, als auch bei Gruppe A bzw. B zu steigen, auch wenn dies bei zu schwacher Tabellenbesetzung nicht nachweisbar war:

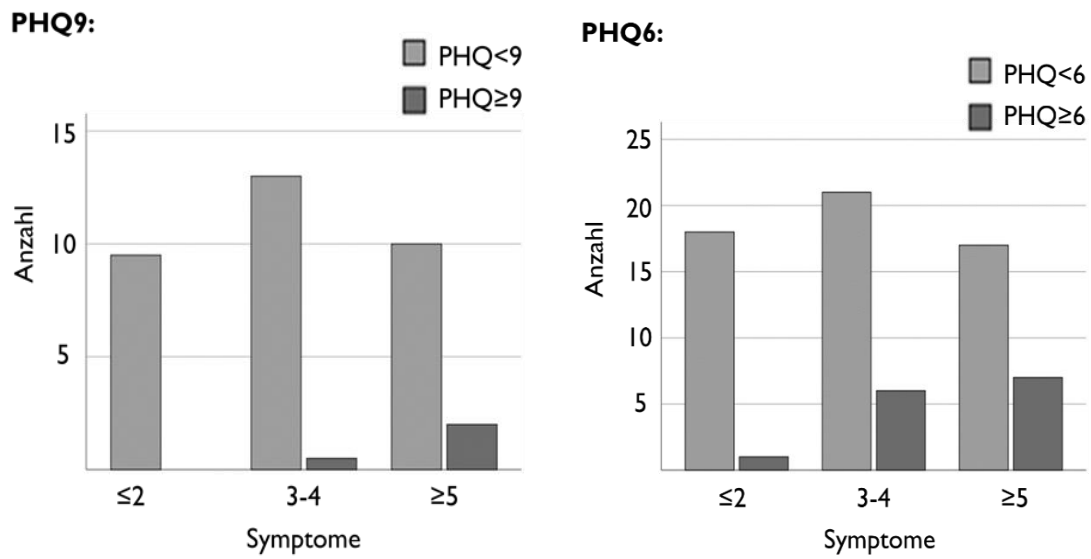


Abbildung 30: Balkendiagramme PHQ < 9 bzw. ≥ 9 bzw. PHQ < 6 bzw. ≥ 6 in Bezug zur Symptomanzahl
[eigene Darstellung]

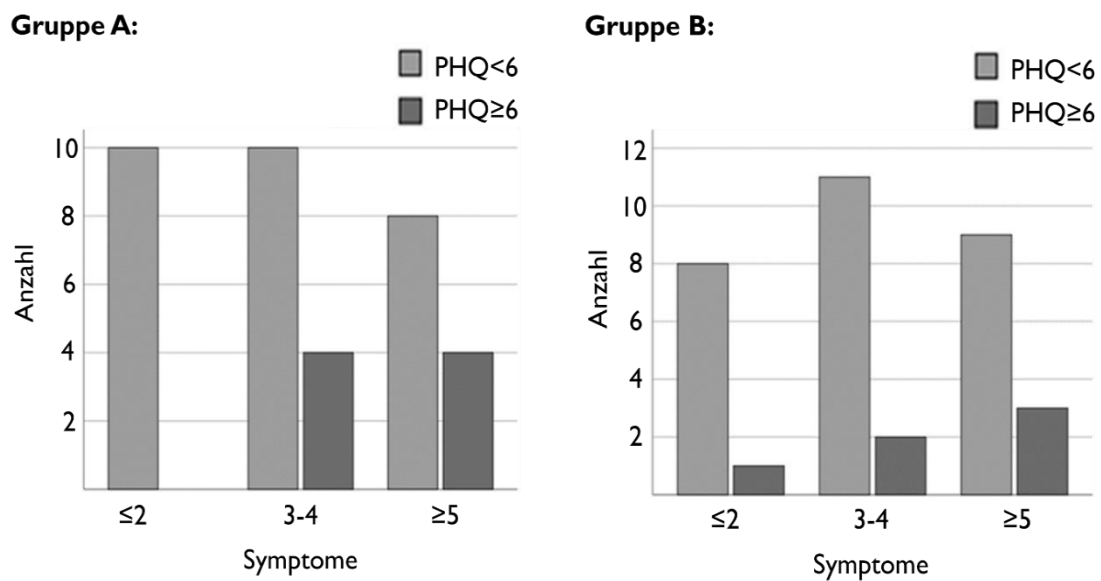


Abbildung 31: Balkendiagramme PHQ < 6 bzw. ≥ 6 in Bezug zur Symptomanzahl unterteilt in Gruppe A/B
[eigene Darstellung]

Es konnte auch bzgl. der durchschnittlichen Zeit seit Diagnosestellung und der Depressivität und Ängstlichkeit (sowohl beim Cut-off-Wert ≥ 9, als auch ≥ 6) beim Gesamtkollektiv, nach Unterteilung in die Gruppen A/B und in A1/B1/A2/B2 kein

signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Auch hier wurde allerdings die Aussagekraft der Signifikanztestung durch die z.T. zu geringe Gruppengröße limitiert. So schien es, als würden Patienten mit kürzer zurückliegender Diagnosestellung sowohl beim Gesamtkollektiv (PHQ<6 33,64 vs. PHQ≥6 22,50 Monate), als auch insbesondere bei den Erstlinienpatienten (PHQ<6 10,18 vs. PHQ≥6 1,75 Monate), unter stärkerer Ängstlichkeit und Depressivität leiden.

Außerdem könnte man anhand der Werte meinen, dass bei weniger depressiv getesteten Patienten (PHQ<6) in A1 (PHQ<6 35,75 vs. PHQ≥6 1,00 Monate) und A2 (PHQ<6 5,92 vs. PHQ≥6 2,00 Monate) sowie B1 (PHQ<6 70,67 vs. PHQ≥6 58,00 Monate) bereits eine längere durchschnittliche Zeit seit der Diagnose verstrichen war.

3.2.2 Fragestellungen im longitudinalen Vergleich

3.2.2.1 Zeitpunkt der geringsten Lebensqualität im Verlauf beim Gesamtkollektiv (t3 korrigiert)

Nach der unter 2.5. erwähnten Korrektur um den Befragungszeitpunkt t3 lag die Befragung t1 bei allen Patienten vor Therapiebeginn, die zweite Befragung t2 ca. 4 Wochen nach abgeschlossener Induktions- oder Rezidivtherapie und die dritte Befragung t3 3 Monate nach Therapieende. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die statistische Auswertung nach dieser Korrektur um t3. Eine Übersicht über alle ermittelten p-Werte zur longitudinalen Betrachtung der Lebensqualität gibt Tab. 20 im Anhang. Die Ergebnisse der Auswertung ohne Korrektur sind in den Abb. 1 bis 4 in der Anlage ersichtlich.

Im Verlauf zeigten sich, verglichen mit vor der Therapie, signifikant zunehmende **Therapienebenwirkungen (p(t)=0,002)** und ein signifikant abnehmendes **Körperbild (p(t)=0,002)** (vgl. Abb. 32) sowie eine rückläufige **Obstipationssymptomatik (p(t)=0,044)** (vgl. Abb. 33) und Abnahme der **kognitiven Funktion (p(t)=0,031)** (vgl. Abb. 35), allerdings ohne nachweisbarem Gruppenunterschied zwischen Erstlinien- und Rezidivgruppe.

Zusätzlich gab es einen generellen Gruppeneffekt zwischen A/B in Bezug auf die wahrgenommenen **Schmerzen (p(A/B)=0,011)** mit stärkeren Schmerzen der Rezidivgruppe, auf die **Rollenfunktion (p(A/B)=0,042)** mit einer besser empfundenen Rollenfunktion der Rezidivpatienten und auf die **allgemeine Lebensqualität (p(A/B)=0,037)** mit positiverer Wahrnehmung der Erstliniengruppe.

Außerdem zeigte sich eine Interaktion, also eine unterschiedliche Veränderung der Gruppen A/B über die Zeit, bei den **Schmerzen (p(t-A/B)=0,012)** und der **allgemeinen Lebensqualität (p(t-A/B)=0,034)**.

Es war bei der allgemeinen Lebensqualität eine Zunahme in Gruppe A von t1 bis t2 und tendenziell eine Abnahme bei B, sowie eine Abnahme der Schmerzen von t1 (Maximum) auf t2 mit mildem Anstieg an t3 bei den Erstlinienpatienten und eine Zunahme von t1 auf t2 (Maximum) bei der Rezidivgruppe mit leichter Abnahme zu t3 zu verzeichnen.

Die zuvor ohne Korrektur um t3 ermittelte Interaktion bei der Rollenfunktion (ohne Korrektur p(t-A/B)=0,027) und der Wahrnehmung finanzieller Probleme (ohne Korrektur p(t-A/B)=0,037) konnten nicht bestätigt werden. Die signifikant abnehmende kognitive Funktion während des Befragungszeitraums und signifikant bessere allgemeine Lebensqualität bei der Erstliniengruppe konnten dagegen nur nach dieser Korrektur nachgewiesen werden.

Die folgende Abb. 32 zeigt, dass die Zukunftsperspektive über die Zeit der Therapie leicht anstieg, auch wenn hier kein signifikanter Unterschied gemessen wurde. Die myelomassozierten Symptome schienen vor Therapiebeginn und 3 Monate nach Therapieende am höchsten und zu t2 etwas besser kontrolliert zu sein.

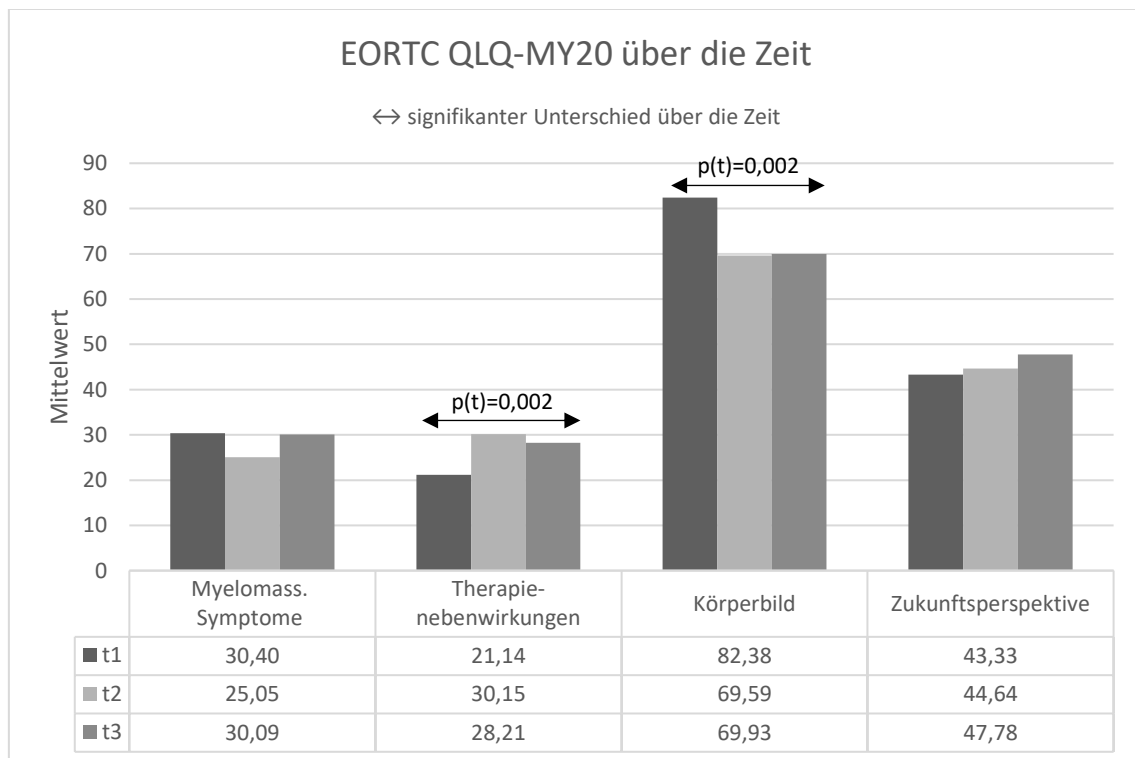


Abbildung 32: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t3 (nach Korrektur t3)

[eigene Darstellung]

Ergebnisse

Bezüglich der in Abb. 33 dargestellten Symptomskalen/Items erreichte die Fatigue den Maximalwert an t2 und war im Verlauf bis 3 Monate nach Therapieende etwas rückläufig. Die Schmerzen waren, auch wenn nicht signifikant, im Verlauf von einem Maximalwert an t1 (47,62) bis minimal 37,82 an t3 stetig rückläufig. Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit stiegen im Vergleich zu vor Therapiebeginn an und nahmen bis 3 Monate nach Therapieende wieder etwas ab. Die Atemnot war zum Zeitpunkt t2 maximal und zu t3 minimal ausgeprägt und auch die Schlaflosigkeit nahm nach Therapieende ab. Das Symptom Diarrhoe schien entgegengesetzt der Obstipationssymptomatik, welche ja im Verlauf signifikant abnahm, vor allem unter und nach Therapieende vorzuliegen. Der maximale Punktwert der Skala finanzielle Probleme wurde zum Zeitpunkt t2 erreicht, der Minimalwert lag vor Therapiebeginn und auch 3 Monate nach Therapieende schien sich die finanzielle Situation wieder etwas zu entspannen.

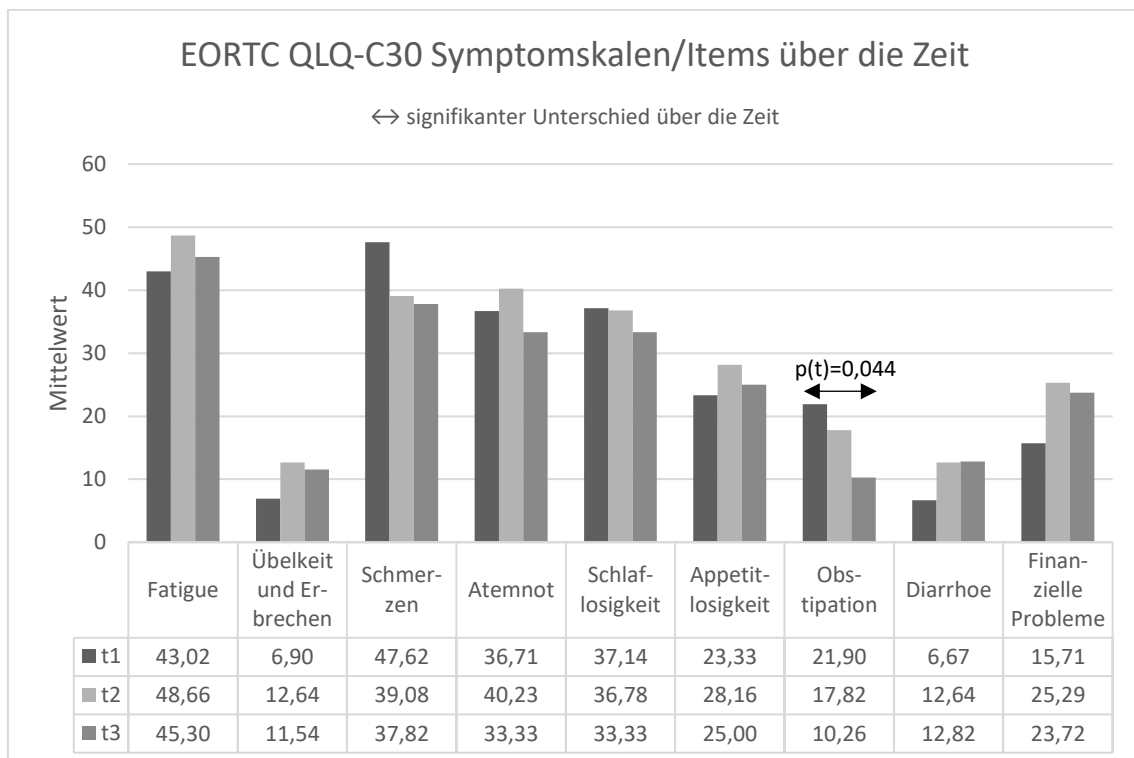


Abbildung 33: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t3 (nach Korrektur t3)

[eigene Darstellung]

Die allgemeine Lebensqualität stieg stetig bis drei Monate nach Therapieende an (vgl. Abb. 34). Diese Lebensqualitätszunahme für das Gesamtkollektiv war allerdings nicht signifikant.

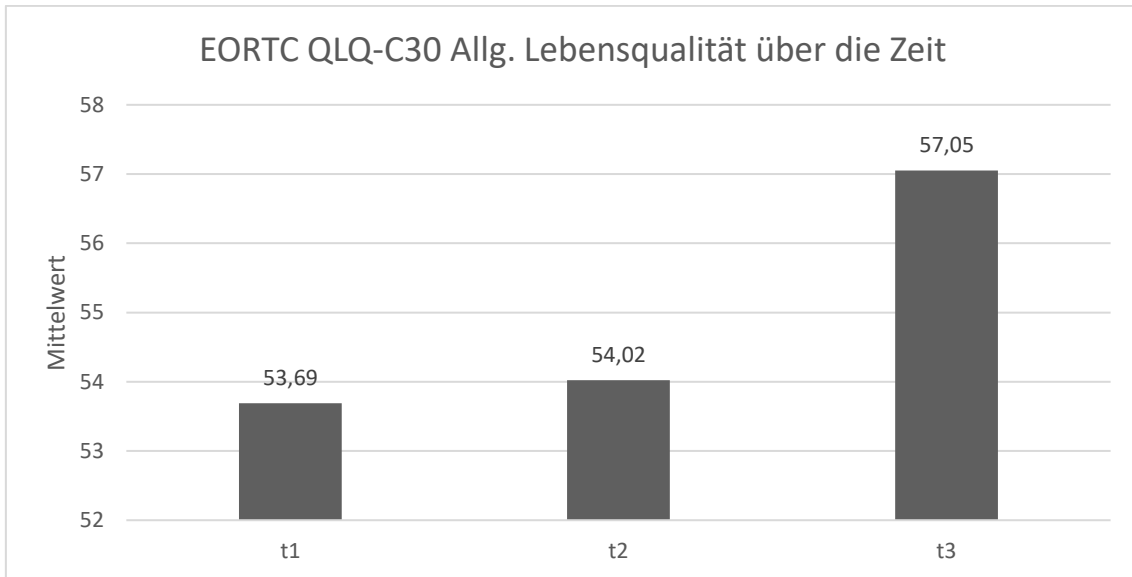


Abbildung 34: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t3 (nach Korrektur t3)
[eigene Darstellung]

Bezüglich der Funktionsskalen zeigte sich, wie die folgende Abb. 35 veranschaulicht, eine signifikante Abnahme der kognitiven Funktion während des Untersuchungszeitraums. Es sanken alle Funktionsskalen von t1 auf t2 ab. Die physische, Rollen-, emotionale und soziale Funktion stiegen von t2 bis t3 bereits wieder an. Sowohl die physische als auch die emotionale Funktion überschritten den Ausgangswert von t1 mit ihrem Maximalwert 3 Monate nach Therapieende.

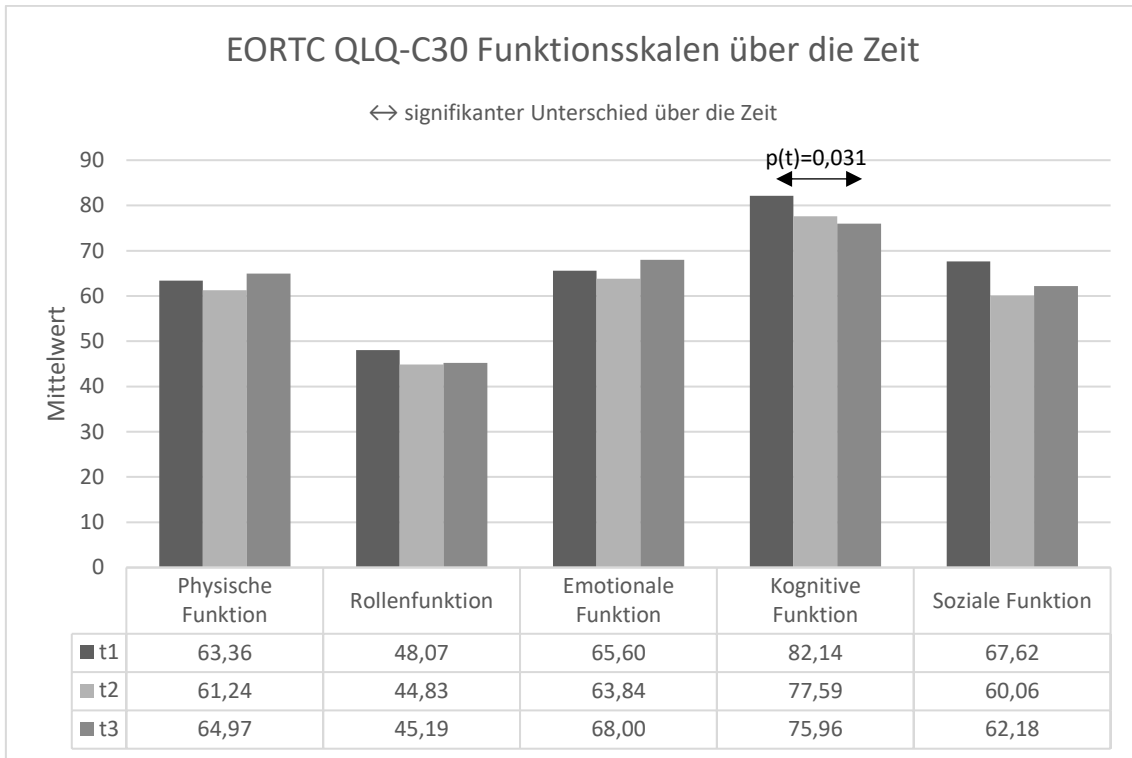


Abbildung 35: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t3 (nach Korrektur t3)
[eigene Darstellung]

3.2.2.2 Zeitpunkt der geringsten Lebensqualität im Verlauf bei Patienten mit Tandemtransplantation

Um die Lebensqualität in der Untergruppe mit Tandemtransplantationen etwas genauer zu beleuchten, wurde eine zusätzliche Auswertung der Lebensqualität im Verlauf dieser Patienten durchgeführt. Hier lag also der Befragungszeitpunkt t1 im Zeitraum von 4 Wochen vor Induktionstherapie, der Befragungszeitpunkt t2 ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie aber vor geplanter Hochdosistherapie/autologer Transplantation, der Befragungszeitpunkt t3 im Zeitraum von 4 Wochen vor der geplanten 2. Transplantation und der Befragungszeitpunkt t4 drei Monate nach dieser Transplantation. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit Tandemtransplantation sowohl im Rahmen der Erstlinien- als auch Rezidivtherapie.

Wie in der vorangegangenen Kalkulation zum Gesamtkollektiv waren das **Körperbild (p(t)=0,007)** und **Therapie Nebenwirkungen (p(t)=0,013)** Lebensqualitätsvariablen, die sich über die Zeit signifikant veränderten (vgl. Abb. 36). Anders als zuvor bei der Gesamtbetrachtung zeigte sich allerdings keine signifikante Veränderung über die Zeit bei der Obstipation (t4 und t3 korr.) und der kognitiven Funktion (nur t3 korr.).

Bei allen anderen hier untersuchten Lebensqualitätsvariablen gab es keine generelle Veränderung über die Zeit, keinen generellen Gruppeneffekt und keine Interaktion. Somit war zusätzlich im Unterschied zu den Vorberechnungen des Gesamtkollektivs keine signifikante Interaktion der Gruppen über die Zeit bei der allgemeinen Lebensqualität (t4 und t3 korr.), der Rollenfunktion (nur t4), den Schmerzen (t4 und t3 korr.) und der Wahrnehmung finanzieller Probleme (nur t4) und kein signifikanter genereller Gruppenunterschied bei der Rollenfunktion (t4 und t3 korr.), Schmerzen (t4 und t3 korr.) und der allgemeinen Lebensqualität (nur t3 korr.) bei Tandemtransplantierten alleine nachweisbar.

Wie Abb. 36 zeigt, schienen auch hier die myelomassoziierten Symptome im Vergleich zu vor Therapiebeginn unter Therapie etwas besser kontrolliert zu sein, um dann drei Monate nach Therapieende wieder zuzunehmen. Die Zukunftsperspektive wandelte sich im zeitlichen Verlauf kaum. Die Therapienebenwirkungen nahmen nach Therapiebeginn zu und erreichten als Ausdruck der langen intensiven Therapie den Maximalwert erstmalig im Vergleich zu den Betrachtungen des Gesamtkollektivs drei Monate nach Therapieende. Die Einschätzung des Körperbilds wurde auch in der Tandemgruppe nach Therapiebeginn negativer. Das Niveau der myelomassoziierten Symptome war bei Patienten mit Tandemtransplantation im Vergleich zum Gesamtkollektiv zu den einzelnen Befragungszeitpunkten insgesamt etwas besser, die anderen drei myelomspezifischen Items mit ähnlichen Mittelwertniveaus.

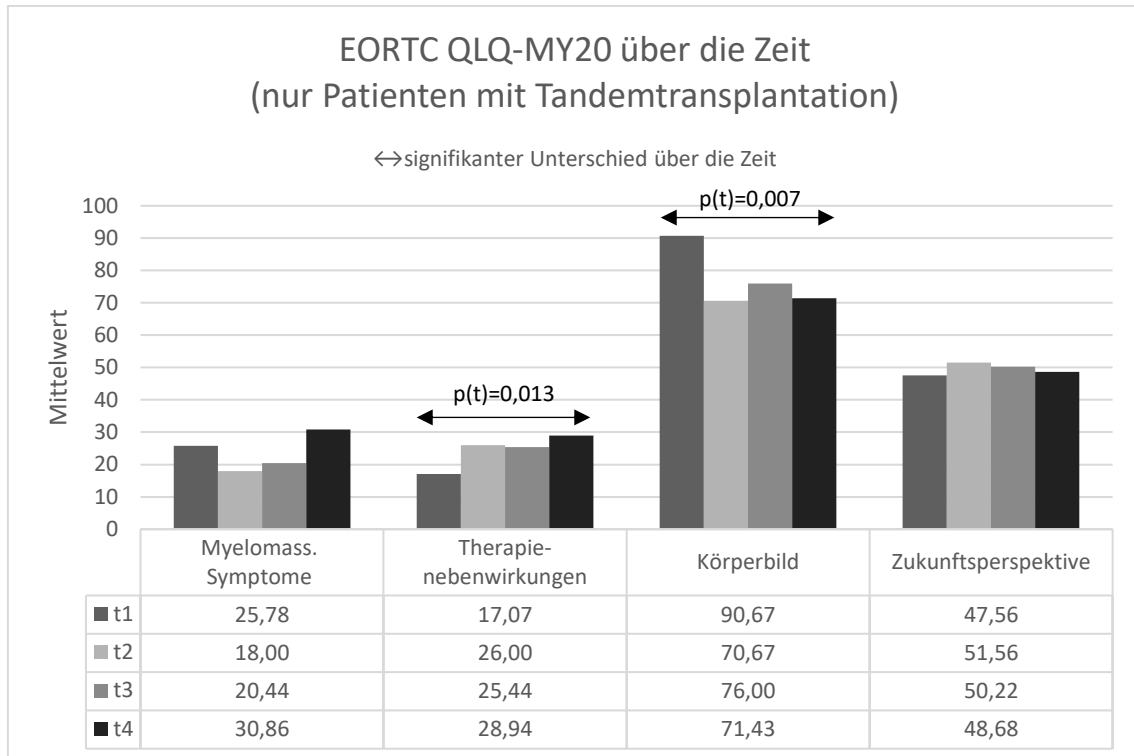


Abbildung 36: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)

[eigene Darstellung]

Bezüglich der in Abb. 37 dargestellten Symptomskalen/Items fiel auf, dass die Fatigue auch hier den Maximalwert vier Wochen nach der Induktionstherapie erreichte. Die Schmerzen schienen vor Therapiebeginn am stärksten zu sein, mit Therapiebeginn erreichten sie an t2 die niedrigste Ausprägung, um dann, anders als beim Gesamtkollektiv, zu t3 und t4 stetig zuzunehmen. Die Angaben zu Übelkeit und Erbrechen fluktuierten mit zu den Zeitpunkten t2 und t4 je stärkeren Beschwerden. Die Symptome Appetitlosigkeit und Atemnot nahmen unter Therapie ab, stiegen allerdings 3 Monate nach Therapieende wieder an. Schlaflosigkeit wurde vor allem an t2 und t3, also unter der Therapie angegeben. 3 Monate nach Therapieende sank der Punktwert auf das Minimum ab. Das Symptom Diarrhoe hatte insgesamt niedrige Werte, schien also nur gering ausgeprägt zu sein und wenn dann, vor allem zu t3 vorzuherrschen. Der maximale Punktwert der Skala finanzielle Probleme wurde anders als beim Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt t4 erreicht, der Minimalwert lag ebenfalls vor Therapiebeginn. Auch hier unterschied sich das Grundniveau der Symptomskalen/Items nicht wesentlich vom Gesamtkollektiv. Es wurden lediglich etwas mehr Übelkeit/Erbrechen und finanzielle Probleme insbesondere drei Monate nach

Therapieende sowie im Therapieverlauf eine etwas geringere Fatigue, Schmerzen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe bei Patienten mit Tandemtransplantation im Vergleich zum Gesamtkollektiv angegeben.

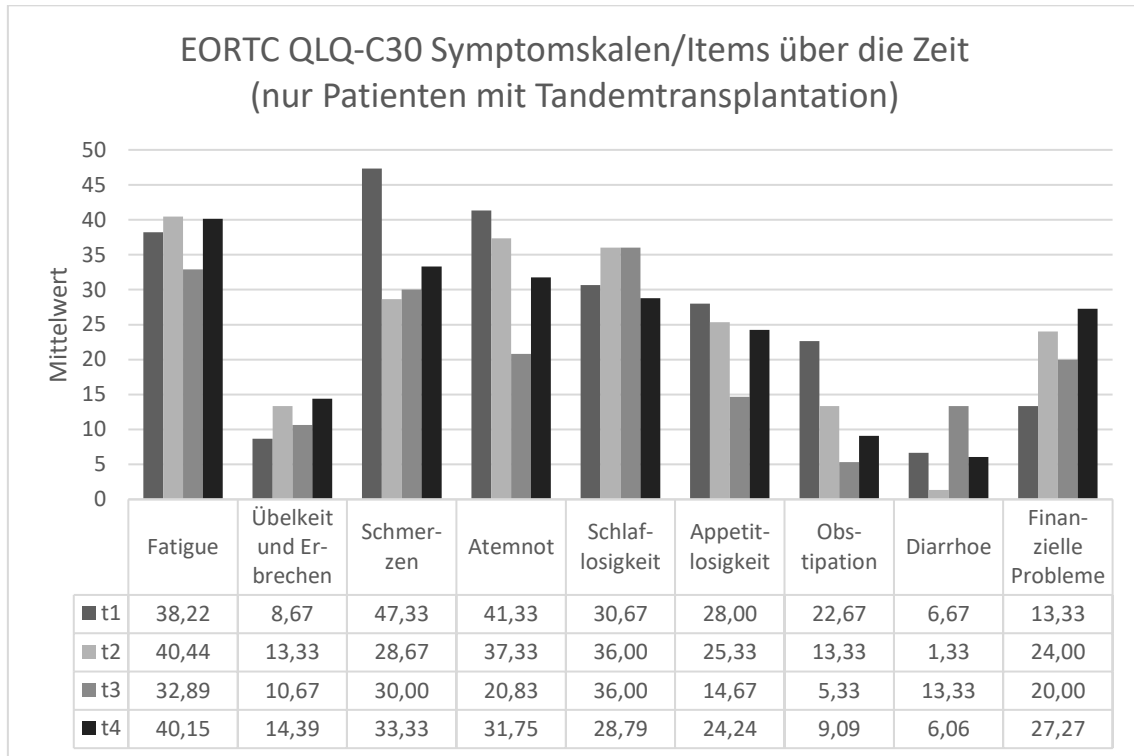


Abbildung 37: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)

[eigene Darstellung]

Die allgemeine Lebensqualität stieg von t1 bis t3 an, allerdings nicht signifikant (vgl. Abb. 38). Drei Monate nach Therapieende war im Gegensatz zum Gesamtkollektiv (t3 korr.) eine leicht rückläufige allgemeine Lebensqualität unter den Tandemtransplantierten zu verzeichnen. Trotzdem schien die allgemeine Lebensqualität anhand der Mittelwerte unter und nach Therapie etwas höher zu sein als beim Gesamtkollektiv.

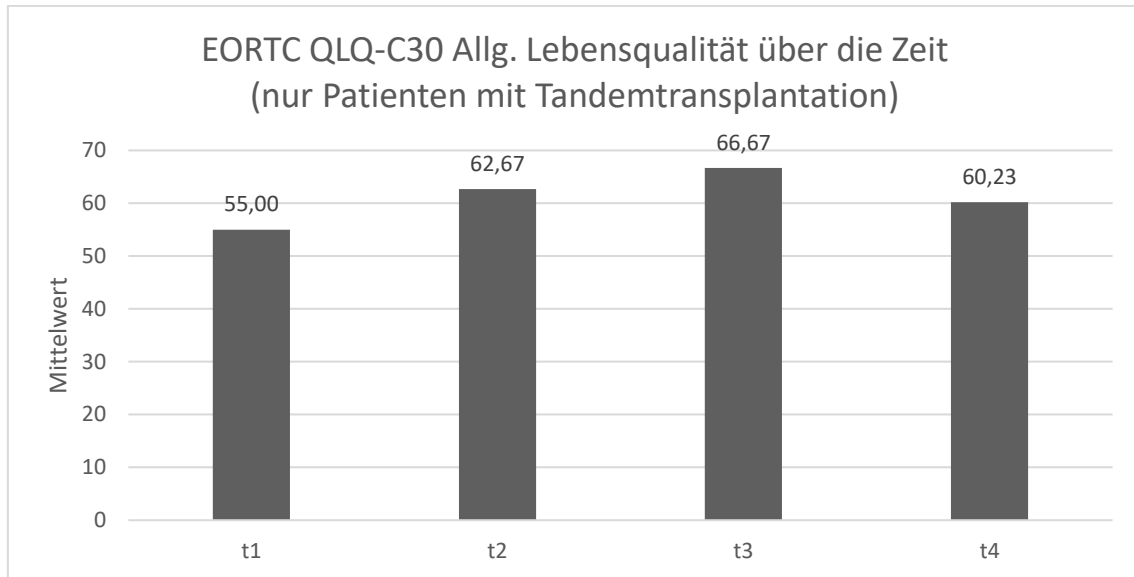


Abbildung 38: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)
[eigene Darstellung]

Die Funktionsskalen blieben, wie Abb. 39 zeigt, auch für die Patienten nach Tandemtransplantation ohne signifikanten Wandel über die Zeit. Es schien, als würden die physische, emotionale und Rollenfunktion von t1 auf t2 relativ konstant bleiben, um dann zu t3 anzusteigen, und drei Monate nach Therapieende wieder etwas abzunehmen. Die kognitive und soziale Funktion nahm von vor Therapiebeginn bis nach Therapieende im Verlauf etwas ab. Insgesamt wurden bei den Tandempatienten alle Funktionsskalen drei Monate nach Therapieende negativer eingeschätzt als vor der 2. Transplantation. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv wurden alle Funktionsskalen zu allen Zeitpunkten etwas besser eingeschätzt.

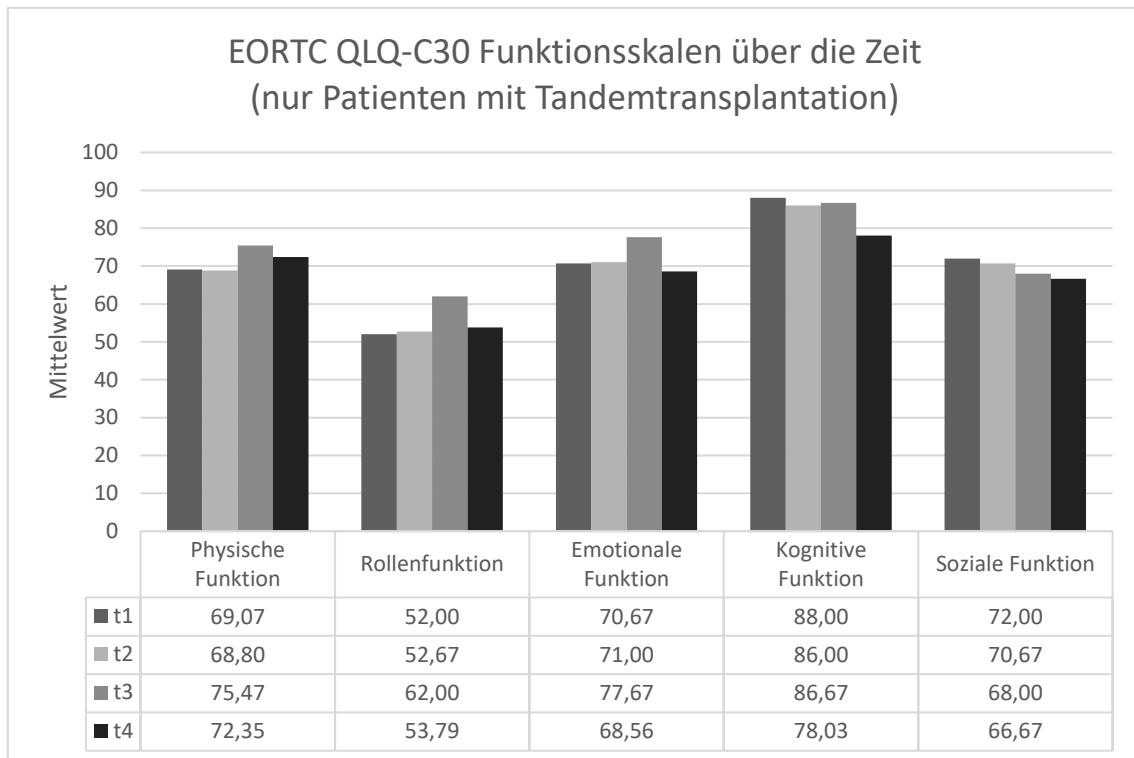


Abbildung 39: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)

[eigene Darstellung]

3.2.3 Vergleich der Lebensqualität zweier Gruppen

3.2.3.1 Lebensqualität bei Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation beim Gesamtkollektiv (t3 korrigiert)

Auch bzgl. der Lebensqualität von Patienten mit Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation werden im Folgenden die Ergebnisse der Auswertung nach Angleichung des Befragungszeitpunkt t3 aufgeführt. Die Resultate ohne diese Korrektur werden in den Abb. 5 bis 10 der Anlage dargestellt.

Betrachtet man also die allgemeine Lebensqualität nach der Anpassung von t3, zeigte sich, wie in Abb. 40 dargestellt, bei den Rezidivpatienten ein Abfall von t1 auf t2 mit leichtem Anstieg zu t3, ohne den Ausgangswert von t1 zu erreichen. In der Erstlinientherapie stieg die Lebensqualität von t1 bis t3 an. In Bezug auf die Absolutwerte fiel auf, dass die Lebensqualität vor Therapiestart in der Rezidivgruppe im Vergleich zu den Erstlinienpatienten besser war, allerdings bereits zu t2 aufgrund der gegenläufigen Entwicklung eine bessere allgemeine Lebensqualität der Gruppe A zu verzeichnen war. Der Gruppenunterschied der **allgemeinen Lebensqualität** war mit **p(A/B)=0,037**

signifikant mit positiverer Wahrnehmung der Erstliniengruppe, genauso wie die unterschiedliche Veränderung der Gruppen über die Zeit mit $p(t-A/B)=0,034$.

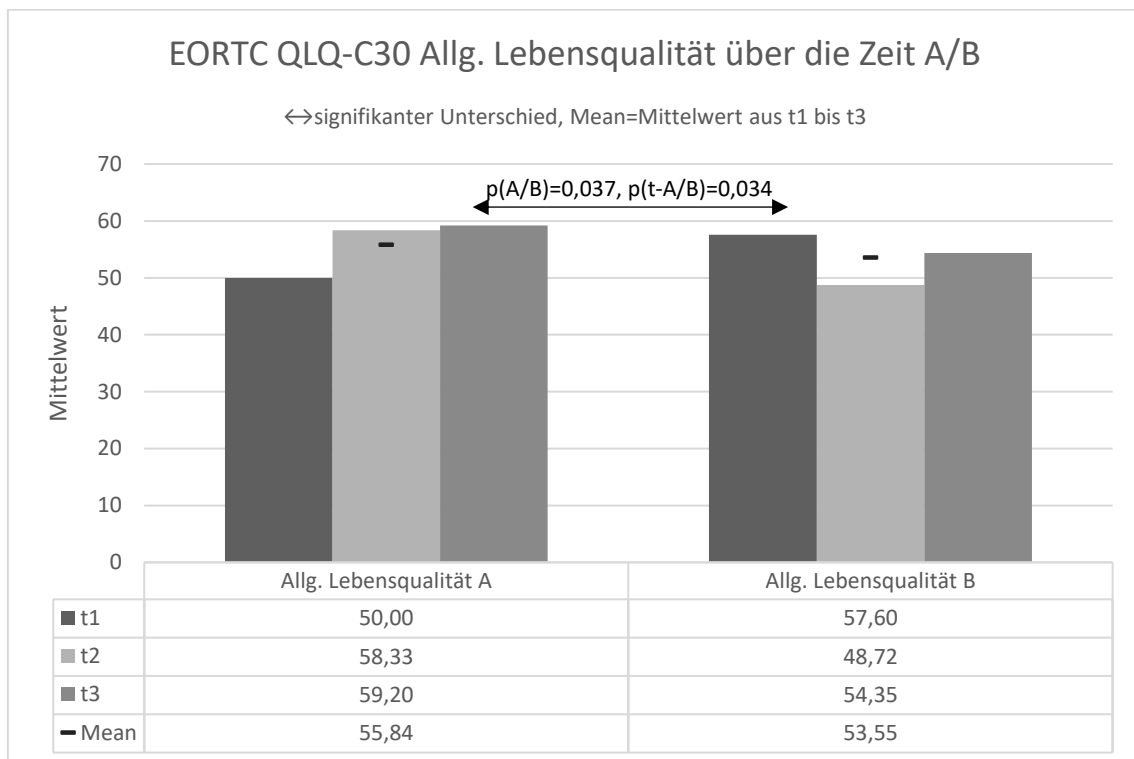


Abbildung 40: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3)

[eigene Darstellung]

Zusätzlich wurde die allgemeine Lebensqualität der Subgruppen A1, A2, B1 und B2 betrachtet (vgl. Abb. 41). In Gruppe A1 stieg die allgemeine Lebensqualität von t1 bis t3 an. In Gruppe A2 zeigte sich zu t2 ein leichter Anstieg mit relativ stabilem Wert zu t3. In Gruppe B1 kam es von t1 auf t2 zu einem deutlichen Rückgang der allgemeinen Lebensqualität mit leichtem Anstieg zu t3 ohne Erreichen des Maximalwerts von t1. Bei Gruppe B2 lag der Maximalwert bei t1 mit leichtem Rückgang bis t3. Durchschnittlich (vgl. Mean) lag die allgemeine Lebensqualität bei den Gruppen ohne Eignung für eine Hochdosistherapie (A1 und B1) deutlich unter der von Patienten mit transplantationsbasiertem Konzept (A2 und B2).

Ergebnisse

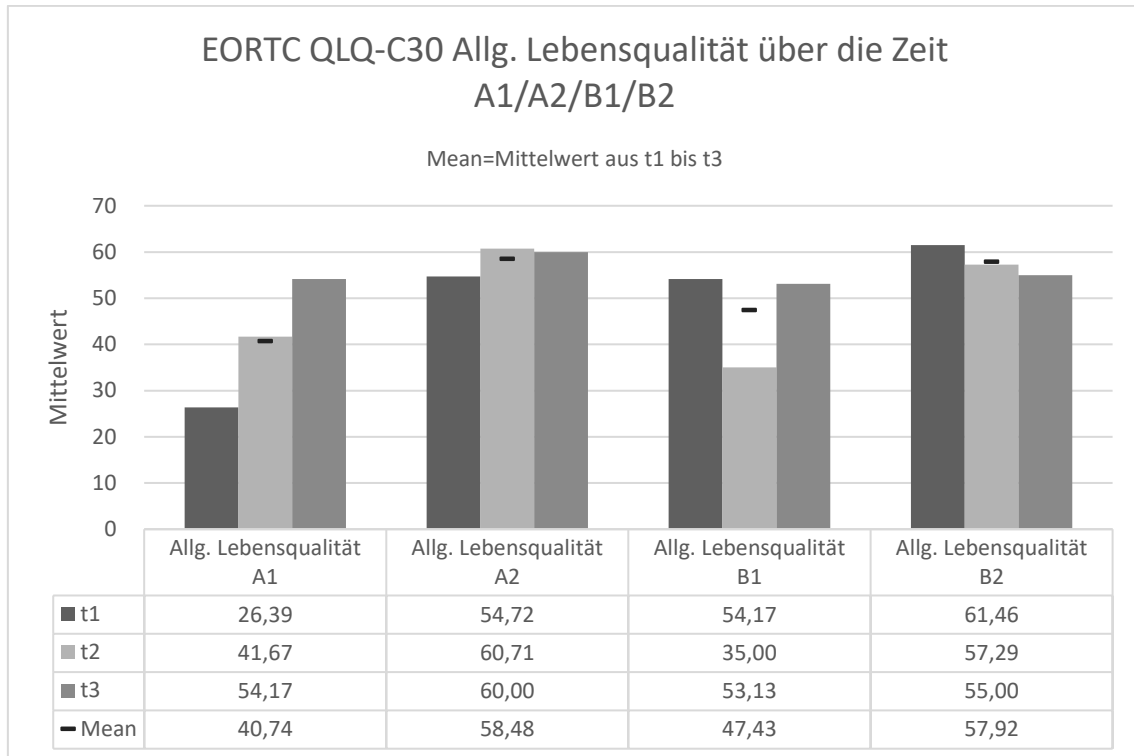


Abbildung 41: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t3 unterteilt in Untergruppe A1/A2/B1/B2 (nach Korrektur t3)

[eigene Darstellung]

Betrachtet man die myelomspezifischen Lebensqualitätsparameter über die Zeit unterteilt in Erstlinien- und Rezidivtherapie, zeigten sich, wie man mit Hilfe von Abb. 42 nachvollziehen kann, ähnliche Verläufe und ähnliche Niveaus beider Gruppen bei den myelomassoziierten Symptomen, Therapieebenenwirkungen und dem Körperbild. Auffällig war, dass die myelomassoziierten Symptome in der Erstliniengruppe nach Therapiebeginn deutlicher ab-, während die Therapieebenenwirkungen in der Rezidivgruppe im gleichen Zeitraum stärker zunahmen. Die Punktezahl für das Körperbild sank in beiden Gruppen von t1 auf t2 merklich ab. In Gruppe A wurde das Körperbild insgesamt besonders zu t1 deutlich besser wahrgenommen. Während die Zukunftsperspektive in Gruppe A konsequent anstieg mit einem Maximalwert 3 Monate nach Therapieende, welcher auch absolut über dem der Rezidivgruppe lag, sank die Zukunftsperspektive bei Gruppe B von t1 auf t2, mit diskretem Anstieg nach Therapieende. Es wurden alle myelomassoziierten Lebensqualitätsparameter durchschnittlich bei Gruppe A positiver bewertet.

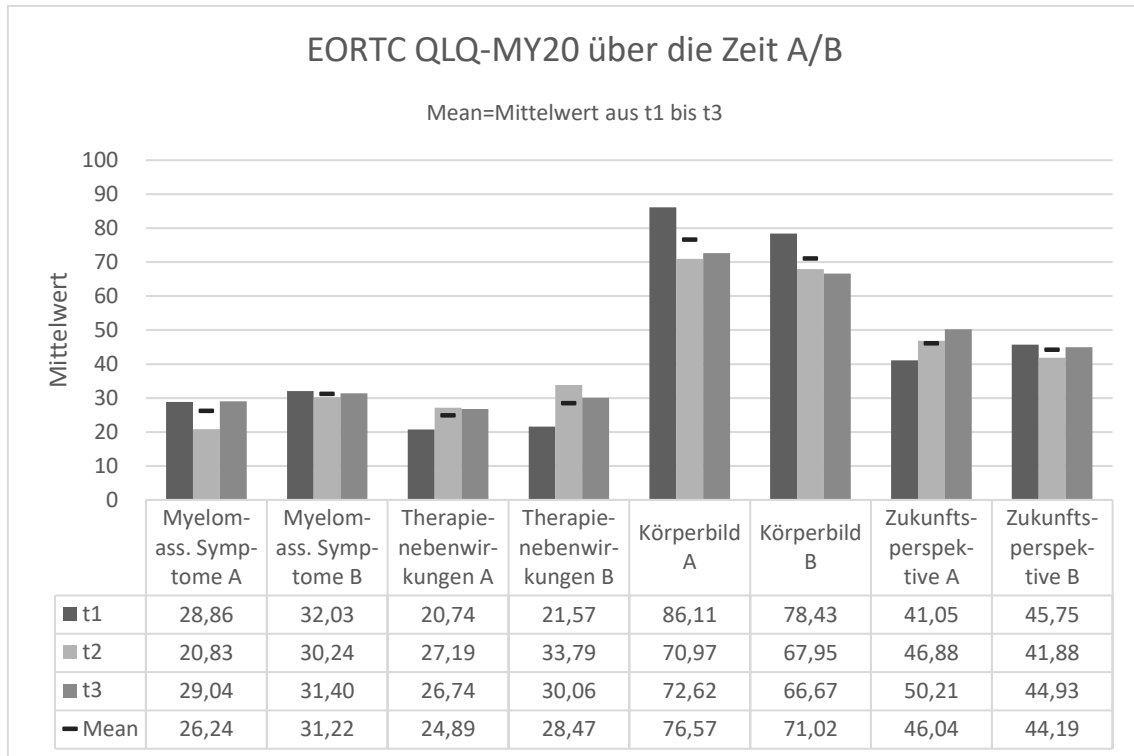


Abbildung 42: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3)

[eigene Darstellung]

Bezüglich der Symptomskalen/Items kam es, wie Abb. 43 zeigt, sowohl bei Gruppe A, aber noch deutlich stärker bei B zu t2 zu einem Anstieg der Fatigue und zu t3 zu einem Abfall. Bei beiden lag der Maximalwert bei t2, für die Rezidivpatienten zeigten sich v.a. im Verlauf höhere Werte. Das Symptom Übelkeit/Erbrechen schien bei beiden Gruppen nur gering ausgeprägt, allerdings bei der Rezidivgruppe anders als bei Gruppe A, mit einem Anstieg über die Zeit. Die Schmerzen waren bei Gruppe A im Gruppenvergleich initial maximal und zu t2 deutlich rückläufig, während in der Rezidivgruppe das Schmerzempfinden von t1 auf t2 anstieg. Dabei zeigte sich sowohl ein genereller Gruppeneffekt zwischen A/B in Bezug auf die wahrgenommenen **Schmerzen** ($p(A/B)=0,011$) mit stärkeren durchschnittlichen Schmerzen der Rezidivgruppe, als auch eine gegensätzliche Veränderung der Schmerzeinschätzung der Gruppen A/B über die Zeit ($p(t-A/B)=0,012$). Die Atemnot war bei der Erstlinientherapie von t1 bis t3 rückläufig, während sie in der Rezidivgruppe von t1 auf t2 zunahm. Zusammenfassend war das Symptomlevel von Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen der Rezidivgruppe etwas über dem der Erstlinienpatienten. Einzig bei der Atemnot schienen über die Zeit durchschnittlich bei Gruppe A stärkere Beeinträchtigungen vorzuliegen. Außerdem

nahmen bei Rezidivpatienten diese Symptome nach Therapiebeginn im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie stärker zu als bei Gruppe A, wobei sich bei den Erstlinienpatienten in Bezug auf Schmerzen und Atemnot sogar eine Besserung zeigte.

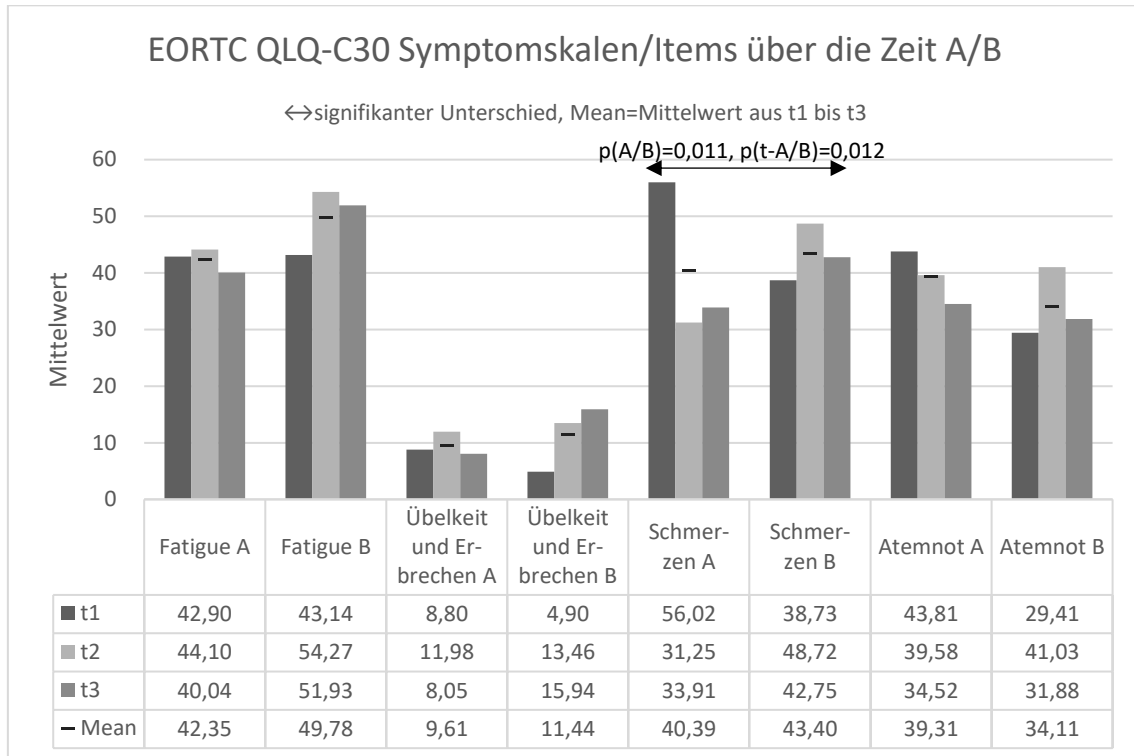


Abbildung 43: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3) (Teil 1)

[eigene Darstellung]

Die weiteren Symptomskalen/Items werden in Abb. 44 dargestellt. Hier nahmen Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit bei Gruppe A 3 Monate nach Therapieende im Vergleich zu vor Therapiebeginn ab, während sie bei den Rezidivpatienten anstiegen. Bei beiden Gruppen wurde die maximale Appetitlosigkeit zu t2 erreicht. Erstlinienpatienten litten durchschnittlich weniger unter Schlaflosigkeit, aber ähnlich unter Appetitlosigkeit. In beiden Gruppen kam es bis t3 zu einer rückläufigen Obstipationsneigung. Unter Diarrhoe litten vor der Therapie nur wenige Patienten beider Gruppen. Auffällig war insbesondere der deutliche Anstieg nach Therapiebeginn bei den Rezidivpatienten. Sowohl bei Gruppe A, als auch B erreichten die finanziellen Schwierigkeiten zu t2 den Maximalwert mit stärkeren Problemen bei der Rezidivgruppe und jeweils leicht rückläufigen Werten zu t3. Zusammenfassend war auch hier auffällig, dass bei allen diesen Symptomskalen eine stärkere negative Veränderung (bzw. bei

Ergebnisse

Obstipation ein geringerer Symptomrückgang) von t1 auf t2 bei den Rezidivpatienten zu verzeichnen war, bei der Schlaflosigkeit sogar mit Anstieg bei Gruppe B im Gegensatz zur Besserung der Situation nach Therapiebeginn bei A. Außerdem lag bei Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanziellen Problemen der Maximalwert bei Gruppe B über dem von A, nur Appetitlosigkeit wurde von Erstlinienpatienten maximal eingeschätzt. Es wurden bis auf Atemnot alle Symptomskalen bei den Erstlinienpatienten durchschnittlich besser beurteilt.

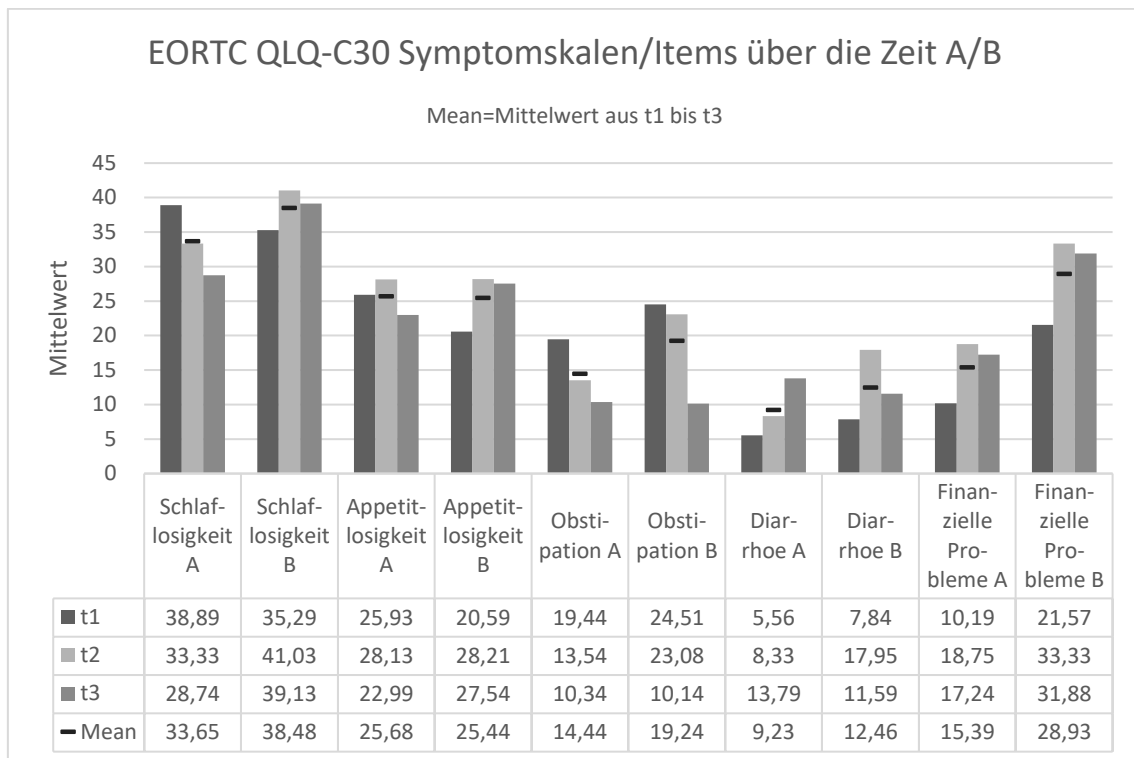


Abbildung 44: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3) (Teil 2)

[eigene Darstellung]

Bezüglich der Funktionsskalen in Abb. 45 hatte sowohl die physische, Rollen-, als auch die emotionale Funktion jeweils in beiden Gruppen ein ähnliches Niveau mit allerdings milder Verbesserung von vor Therapiebeginn im Vgl. zu drei Monate nach Therapieende bei Gruppe A und leichter Beeinträchtigung bei Gruppe B. Die kognitive Funktion nahm bei den Erstlinien- und Rezidivpatienten von t1 bis t3 ab. Bei beiden Gruppen sank die soziale Funktion von t1 auf t2 ab, und stieg dann zu t3 wieder. Zusammenfassend wurden auch hier bei allen Funktionsskalen außer der Rollenfunktion in Gruppe A höhere Maximalwerte als bei der Rezidivgruppe angegeben. Außerdem wurde ebenfalls

durchschnittlich lediglich eine signifikant bessere **Rollenfunktion** der Rezidivgruppe angegeben ($p(A/B)=0,042$). Alle anderen Funktionsskalen wurden durch die Erstlinienpatienten positiver bewertet. Zusätzlich wurden alle Funktionsskalen bei den Rezidivpatienten drei Monate nach, im Vergleich zu vor Therapiebeginn, schlechter eingeschätzt, während dies bei den Erstlinienpatienten nur auf die kognitive und soziale Funktion zutraf.

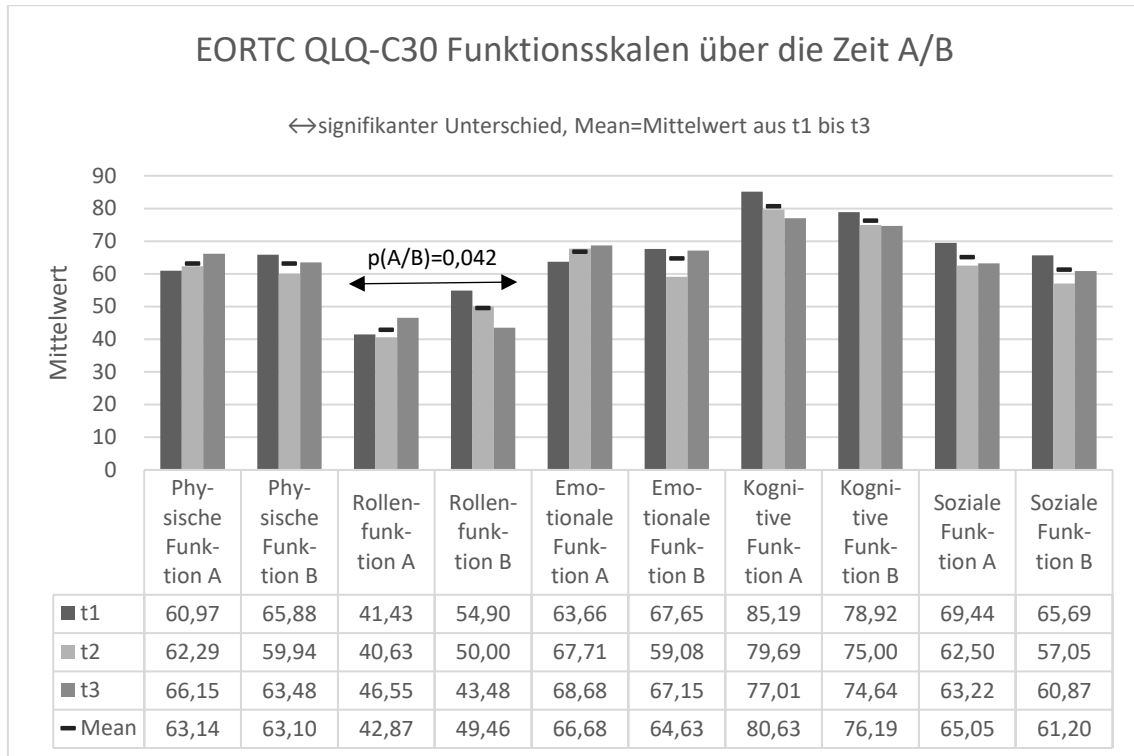


Abbildung 45: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3)
[eigene Darstellung]

3.2.3.2 Lebensqualität bei Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation bei Patienten mit Tandemtransplantation

Betrachtet man die allgemeine Lebensqualität nur der Patienten mit Tandemtransplantation, zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg nach Therapiebeginn, aber jeweils ein erneuter Abfall drei Monate nach Therapieende (vgl. Abb. 46). In der Erstliniengruppe lag dieser Wert allerdings noch über der allgemeinen Lebensqualität vor Therapiebeginn, bei den Rezidivpatienten darunter, ähnlich zur Gesamtbetrachtung. Der Gruppenunterschied der allgemeinen Lebensqualität war auch bei den

Tandemtransplantierten nicht signifikant. Es war wie zuvor die durchschnittlich über die Zeit angegebene allgemeine Lebensqualität bei Rezidivpatienten schlechter als bei Erstlinienpatienten.

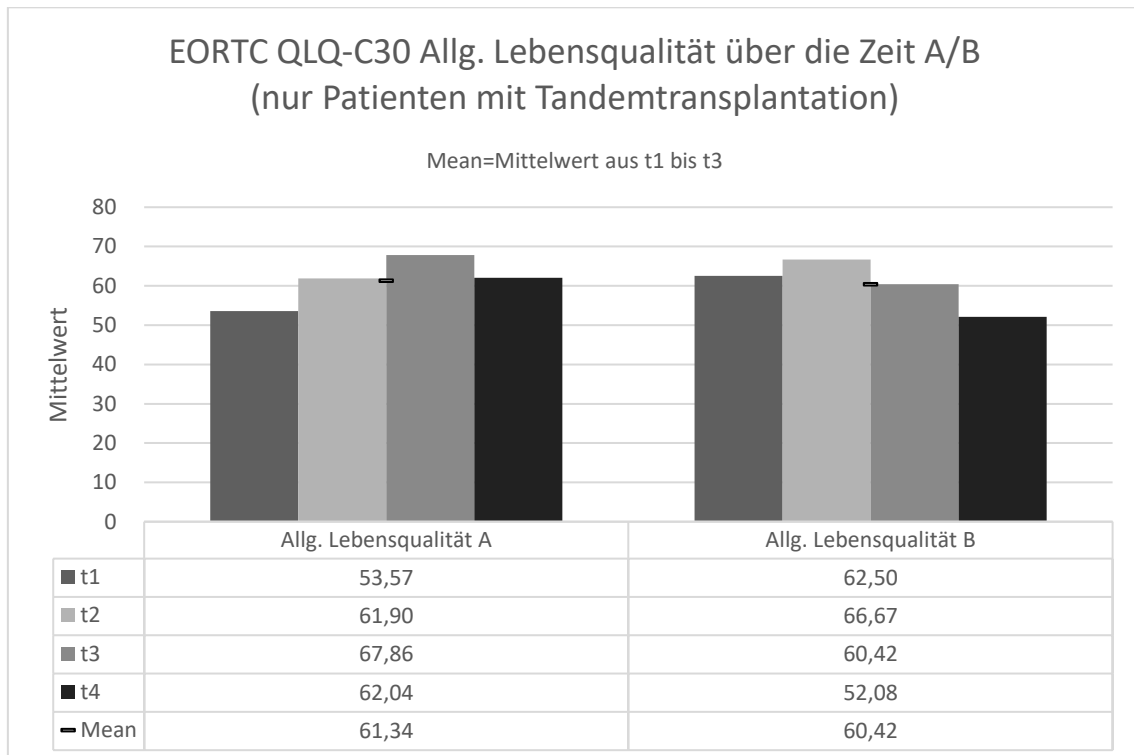


Abbildung 46: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation)

[eigene Darstellung]

Die folgende Abb. 47 veranschaulicht die myelomspezifischen Lebensqualitätsparameter von Patienten aus Gruppe A und B mit Tandemtransplantation. Während die myelomassoziierten Symptome bei Patienten mit Tandemtransplantation als Erstlinientherapie nach Therapiebeginn abnahmen und erst drei Monate nach Therapieende wieder deutlich anstiegen, war bei den Patienten aus Gruppe B auch unter Therapie ein stetiger Anstieg über die Zeit zu verzeichnen. Auch in Gruppe A/B unterteilt, waren die Therapienebenwirkungen wie zu erwarten und wie zuvor zu t1 minimal, mit deutlichem Anstieg zu t2. Auffällig war der bei Rezidivpatienten ausgeprägtere Anstieg der Nebenwirkungen nach Therapiebeginn und der auch noch drei Monate nach Therapieende weiterhin hohe Leidensdruck.

Die Punktezahl für das Körperbild sank in beiden Gruppen von t1 auf t2 deutlich mit insbesondere bei den Rezidivpatienten im Vergleich zu vor Therapie ausgeprägt

Ergebnisse

negativerer Wahrnehmung drei Monate nach Therapieende. Während die Zukunftsperspektive der Patienten mit Erstlinientherapie im Verlauf positiver wurde, nahm die der Gruppe B bis t4 stark ab. Letztlich waren wie auch zuvor die Durchschnittswerte der myelomassoziierten Symptome und Therapienebenwirkungen bei der Rezidivgruppe höher, während das Körperbild und die Zukunftsperspektive bei Gruppe A positiver eingeschätzt wurden. Zusammenfassend waren sowohl beim Gesamtkollektiv, als auch bei der hier untersuchten Subgruppe der Patienten mit Tandemtransplantation die myelomassoziierten Symptome der Erstliniengruppe vor Therapiebeginn im Vergleich zu 3 Monate nach Therapieende relativ stabil, bei den Rezidivpatienten steigend, die Therapienebenwirkungen für beide Gruppen steigend, die Zukunftsperspektive bei Gruppe A von t1 bis t4 zunehmend und in Gruppe B sinkend. Lediglich bei der Variable Körperbild lag bei den Patienten mit Tandemtransplantation der Maximalwert beider Gruppen vor Therapiebeginn, beim Gesamtkollektiv 3 Monate nach Therapieende.

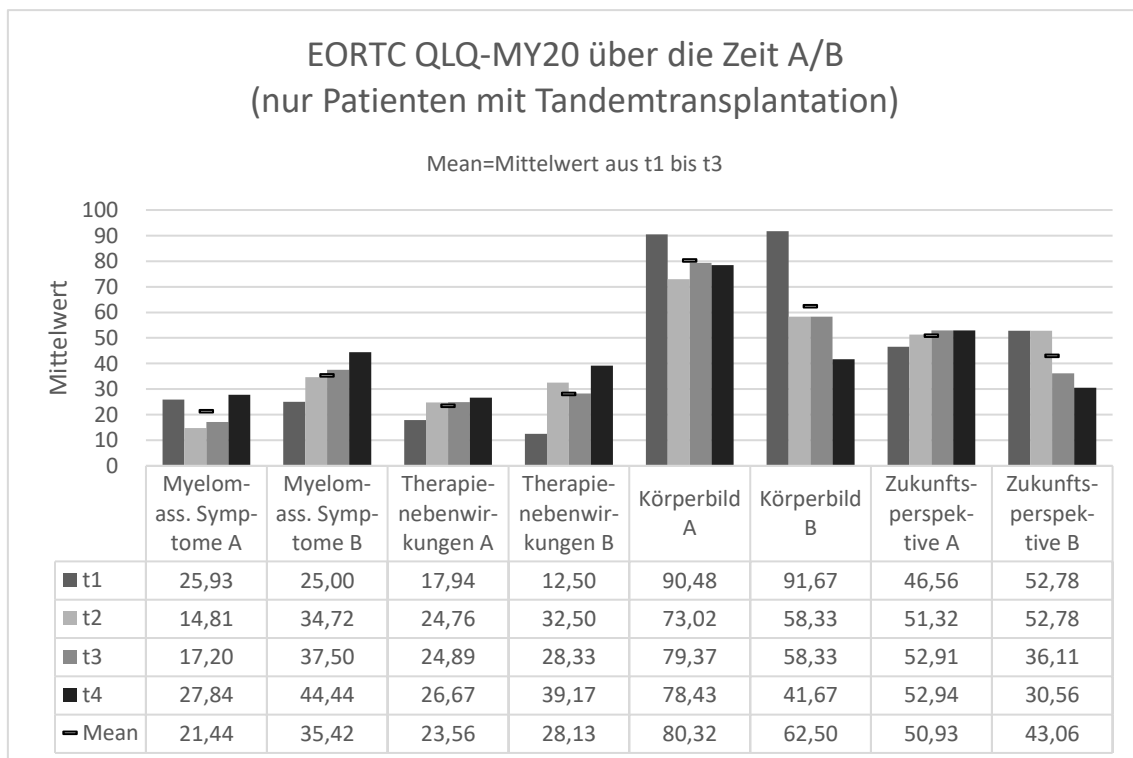


Abbildung 47: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation)

[eigene Darstellung]

Bezüglich der Symptomskalen/Items kam es, wie Abb. 48 zeigt, in der Analyse der Tandemtransplantierten ebenfalls bei Gruppe B im Gegensatz zu A zu einem deutlichen Anstieg der Fatigue unter der Therapie ohne relevante Erholung bis drei Monate nach Therapieende. Während das Symptom Übelkeit/Erbrechen bei der Erstliniengruppe über die komplette Zeit als nur gering angegeben wurde, stieg das Empfinden von Übelkeit/Erbrechen bei der Rezidivgruppe von t1 bis t3 deutlich an mit stabilem Wert von t3 auf t4. Insgesamt schien die Übelkeit der Tandem-Rezidivpatienten auch die der Rezidivpatienten der Gesamtbetrachtung deutlich zu übertreffen. Während die Schmerzen bei Gruppe A nach Therapiebeginn rasch abnahmen, stiegen sie bei Gruppe B bis t3 an. Anders als beim Gesamtkollektiv gab es allerdings keine signifikant unterschiedliche Schmerzveränderung der Gruppen A/B über die Zeit sowie keinen generellen signifikanten Gruppenunterschied. Das Symptom Atemnot war bei Erstlinienpatienten drei Monate nach Therapieende deutlich geringer als vor Therapiebeginn, während es bei Befragten mit Rezidivtherapie bis dahin deutlich zugenommen hatte. Zusammenfassend war die Entwicklung der Symptomskalen/Items Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen und Atemnot bei den Tandemtransplantierten aus Gruppe A und B tendenziell im zeitlichen Verlauf ähnlich zur Gesamtbetrachtung. Auffällig war allerdings die bei all diesen Symptomskalen/Items noch deutlich ausgeprägtere negativere Einschätzung der Tandem-Rezidivpatienten als der Befragten mit Rezidivtherapie im Gesamtkollektiv im Vergleich zu Erstlinienpatienten.

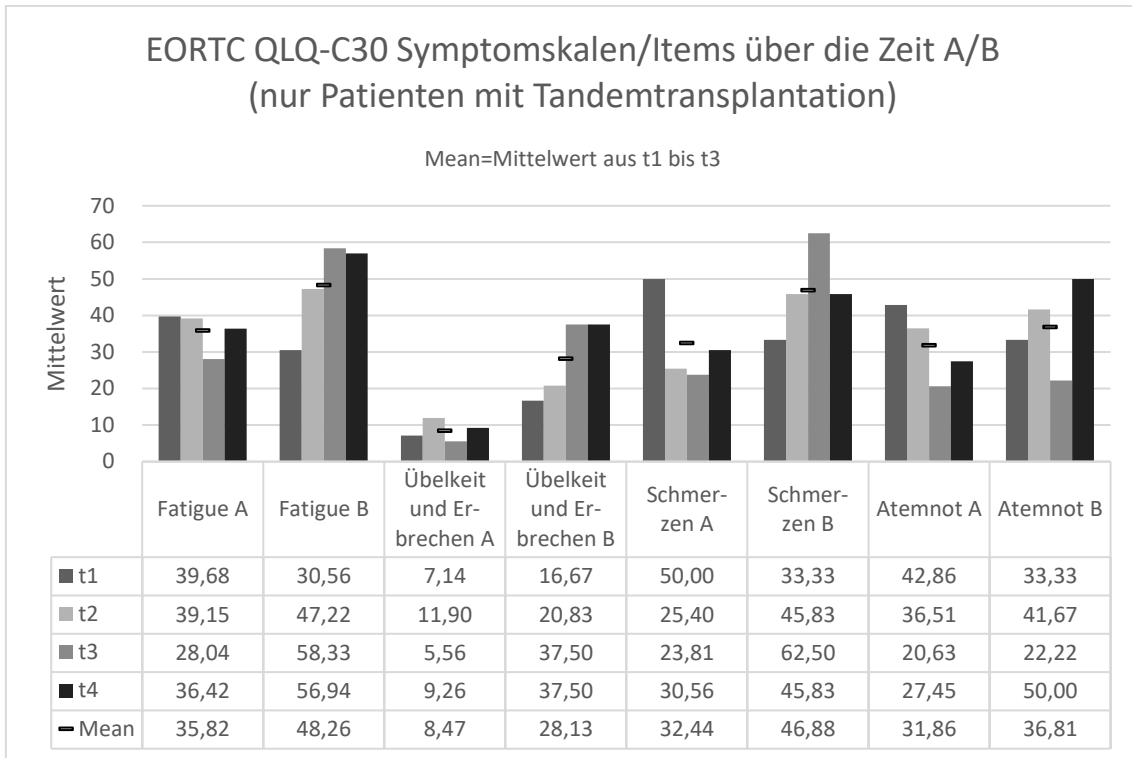


Abbildung 48: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation) (Teil 1)
[eigene Darstellung]

In der folgenden Abb. 49 werden die weiteren Symptomskalen/Items über die Zeit der Patienten mit Tandemtransplantation aus Gruppe A im Vergleich zu B dargelegt. Während bei Gruppe A die Schlaflosigkeit nach der ersten Induktionstherapie stetig abnahm, kam es bei B vor der zweiten Transplantation zu einem massiven Anstieg. Sowohl die Schlaf-, als auch Appetitlosigkeit war bei Patienten mit Tandemtransplantation, wie auch beim Gesamtkollektiv, bei Erstlinienpatienten drei Monate nach Therapie geringer und bei Rezidivpatienten stärker ausgeprägt als vor Therapiebeginn mit stärkerem Leidensdruck in Gruppe B. Die Obstipationsneigung hatte auch nach Unterteilung in Erstlinien- und Rezidivsituation bei Tandemtransplantierten ein ähnliches Niveau mit jeweils etwas stärkerer Symptomatik vor Therapiebeginn als drei Monate danach. Diarrhoe gaben insgesamt nur relativ wenige Patienten als Symptom an, aber erneut etwas mehr in Gruppe B. Sowohl im Rahmen der Erstlinien- als auch Rezidivtherapie schienen die Patienten v.a. vor der zweiten Transplantation unter Diarrhoe zu leiden. Rezidivpatienten schienen beim Kollektiv mit Tandemtransplantation deutlich stärkere finanzielle Probleme zu haben, als in der Erstliniensituation. Während diese bei Gruppe A eher nach Therapiebeginn auftraten,

stiegen sie bei Gruppe B über die Zeit und insgesamt drei Monate nach Therapieende massiv an. Anders als beim Gesamtkollektiv gab es keine Interaktion, also keine unterschiedliche Veränderung der finanziellen Probleme bei Gruppe A/B über die Zeit. Es wurden bei den tandemtransplantierten Patienten alle Symptomskalen/Items, bis auf Obstipation, durchschnittlich bei Rezidivpatienten negativer eingeschätzt (beim Gesamtkollektiv alle bis auf Diarrhoe).

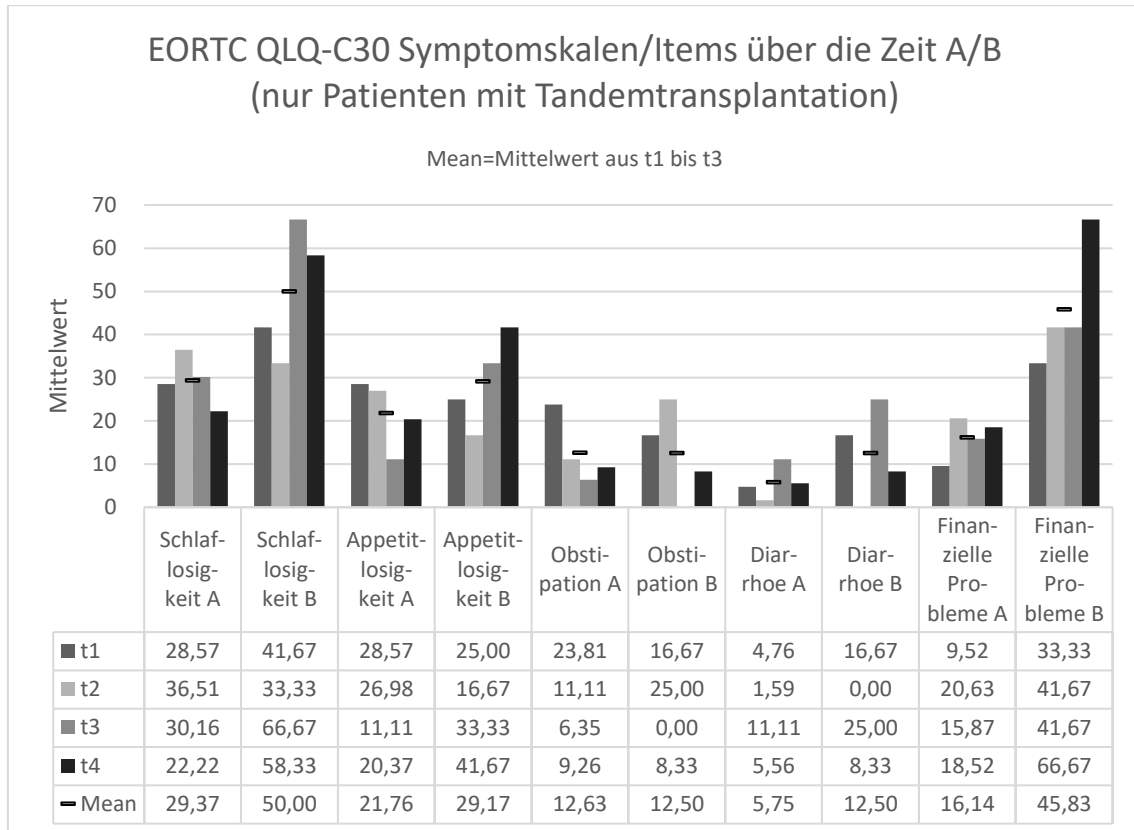


Abbildung 49: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation) (Teil 2)
[eigene Darstellung]

Bezüglich der in Abb. 50 dargestellten Funktionsskalen, hatte die physische Funktion der Tandemtransplantationspatienten in beiden Gruppen ein ähnlich hohes Niveau im Vergleich zum Gesamtkollektiv. In A allerdings mit Tendenz zur Zu- und in B zur Abnahme im Verlauf. In Bezug auf die Rollenfunktion der Tandemtransplantierten zeigten sich ähnliche Verläufe wie beim Gesamtkollektiv: Bei den Erstlinienpatienten war unter Therapie ein Anstieg zu verzeichnen, während die Rezidivpatienten vor Therapiebeginn im Vergleich eine bessere Rollenfunktion angaben, welche allerdings im

Verlauf abnahm. Die durchschnittlich angegebene Rollenfunktion war wie in der Vorkalkulation zum Gesamtkollektiv bei den Rezidivpatienten mit Tandemtransplantation höher. Es konnte weder wie bei der Gesamtbetrachtung ein signifikanter Gruppenunterschied (t3 korr. und t4) noch eine unterschiedliche Veränderung der Gruppen A/B über die Zeit (nur t4) der Rollenfunktion bei Patienten mit Tandemtransplantation nachgewiesen werden. Die emotionale Funktion wurde von den Befragten aus Gruppe A über die Zeit relativ stabil angegeben, mit leichtem Anstieg vor der zweiten Transplantation. In der Rezidivgruppe zeigte sich bereits vor Therapiebeginn eine vergleichsweise niedrigere emotionale Funktion, welche bis drei Monate nach Therapieende den Minimalwert erreichte. Die kognitive Funktion sank sowohl bei Gruppe A, als auch B im Verlauf mit stärkerer Abnahme bis t4 bei den Rezidivpatienten. Während bei der Erstliniengruppe die soziale Funktion im Verlauf nur mild abnahm, zeigte sich bei B ein deutlicherer Abfall ab t2. Zusammenfassend wurden auch hier wie beim Gesamtkollektiv bei der emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion in Gruppe A höhere Durchschnittswerte als bei der Rezidivgruppe erreicht. Es zeigten sich bei den tandemtransplantierten Patienten bei Gruppe B eine durchschnittlich bessere Rollen- und physische Funktion. Auffällig war die im Verlauf meist deutlichere Abnahme der Funktion bei den Rezidivpatienten unter und nach Tandemtransplantation als beim Gesamtkollektiv, während die Funktionsangaben der Erstlinienpatienten mit Tandemtransplantation die der Gesamtbetrachtung zu allen Zeitpunkten übertrafen.

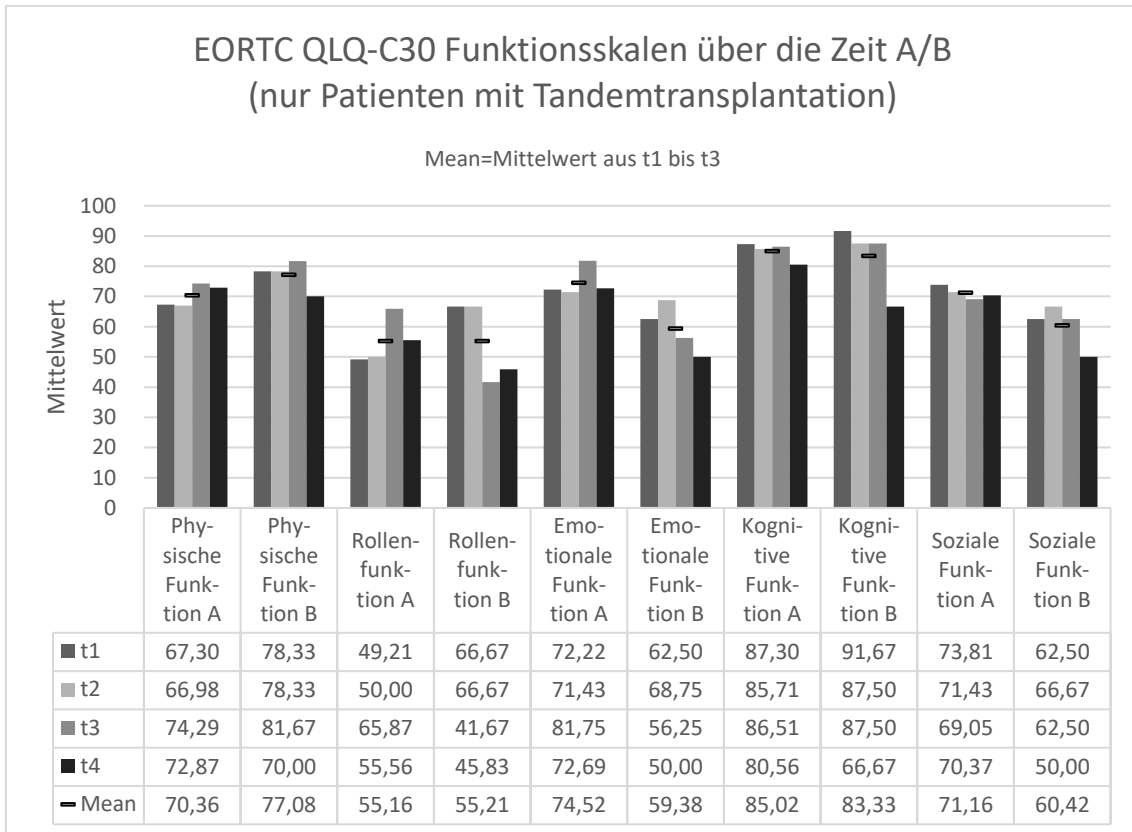


Abbildung 50: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation)

[eigene Darstellung]

3.2.3.3 Lebensqualität von Studienpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Studienteilnahme (t3 korrigiert)

Wie o.g., wurden 34,3% der befragten Patienten am Uniklinikum Würzburg im Rahmen klinischer Studien behandelt. Dabei handelte es sich um die DSMMXIV-, DSMMXIII- und Endeavor- Studien. Nun wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Lebensqualität im Studiensetting durch die engmaschige Betreuung positiver wahrgenommen werden könnte.

3.2.3.3.1 Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität des Gesamtkollektivs zu den einzelnen Befragungszeitpunkten

Zur Ermittlung des Einflusses der Studienteilnahme auf die Lebensqualität wurde erneut die Korrektur um den Befragungszeitpunkt t3 angewandt.

Zum Messzeitpunkt t1 unterschieden sich, wie Abb. 51 veranschaulicht, die beiden Gruppen Studienteilnehmer/kein Studienteilnehmer signifikant bei der Wahrnehmung der **Zukunftsperspektive (p=0,045)**, der **Therapie Nebenwirkungen (p=0,017)**, der **emotionalen Funktion (p=0,049)** und der **Fatigue (p=0,027)** (normalverteilt, Levene-Test). Die Zukunftsperspektive war bei den Patienten ohne Studienteilnahme geringer, die Therapie Nebenwirkungen höher, die emotionale Funktion schlechter und die Fatigue stärker ausgeprägt. Abb. 74 im Anhang zeigt die nicht normalverteilten Lebensqualitätsparameter dieser beiden Gruppen zu t1.

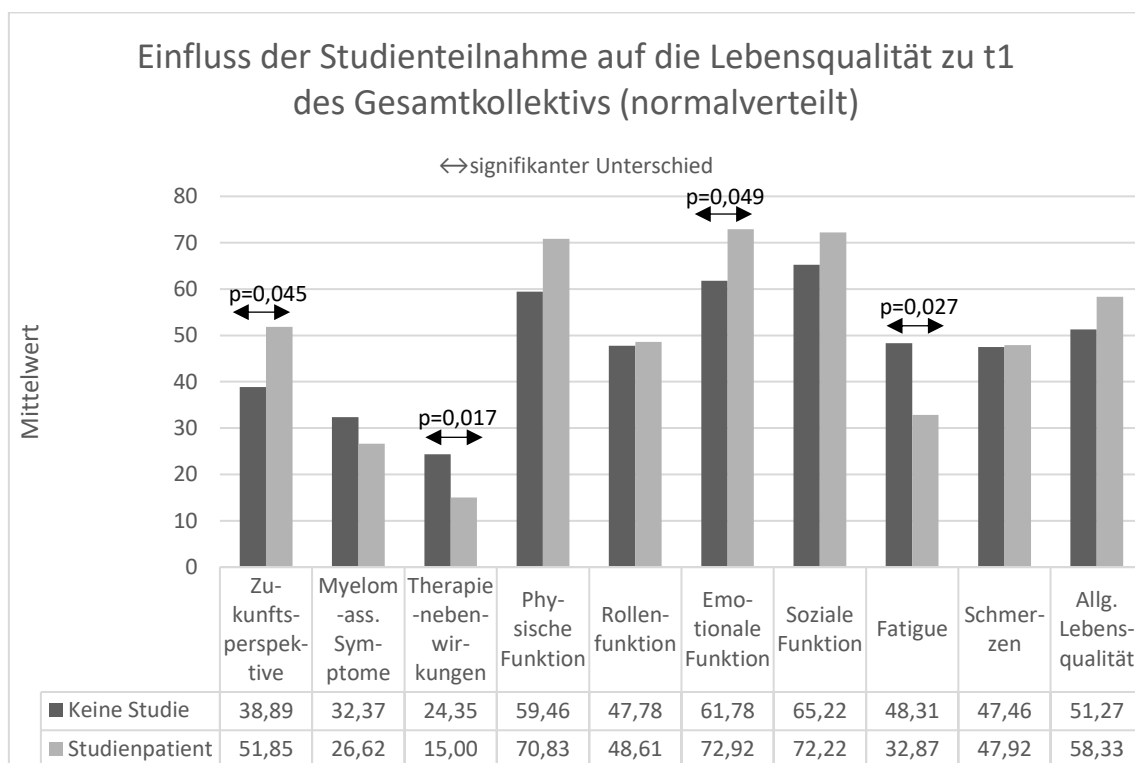


Abbildung 51: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs (normalverteilt)

[eigene Darstellung]

Zum Befragungszeitpunkt t2 zeigte sich in keinem der mittels EORTC QLQ-C30 und -MY20 erfassten Lebensqualitätsparameter ein signifikanter Unterschied bzgl. Studienteilnahme ja/nein (vgl. Abb. 75 und 76 im Anhang). Die Zukunftsperspektive erschien mit $p=0,091$ beinahe signifikant unterschiedlich bzgl. Studienpatient/kein Studienpatient zu sein (normalverteilt, Levene-Test), ebenfalls mit positiverer Zukunftsperspektive bei den Studienteilnehmern.

Die unterschiedliche Einschätzung der Studienpatienten/Patienten außerhalb von Studien von Atemnot vor Therapiebeginn ($p=0,091$) und Obstipation zu t2 ($p=0,081$) erreichten ebenfalls nicht ganz das Signifikanzniveau (Mann-Whitney U -Test, da nicht normalverteilt). Aber auch hier zeigten sich deutlich positivere Wertungen der Studienteilnehmer.

Zu t3 war eine signifikant bessere **Zukunftsperspektive** ($p=0,045$) bei der Gruppe mit Studienteilnahme nachweisbar (normalverteilt, Levene-Test) (vgl. Abb. 52). Bezüglich der Fatigue wurde das Signifikanzniveau zu t3 mit $p=0,089$ nicht erreicht. Auch hier schienen Patienten ohne Studienteilnahme stärker unter diesem Symptom zu leiden.

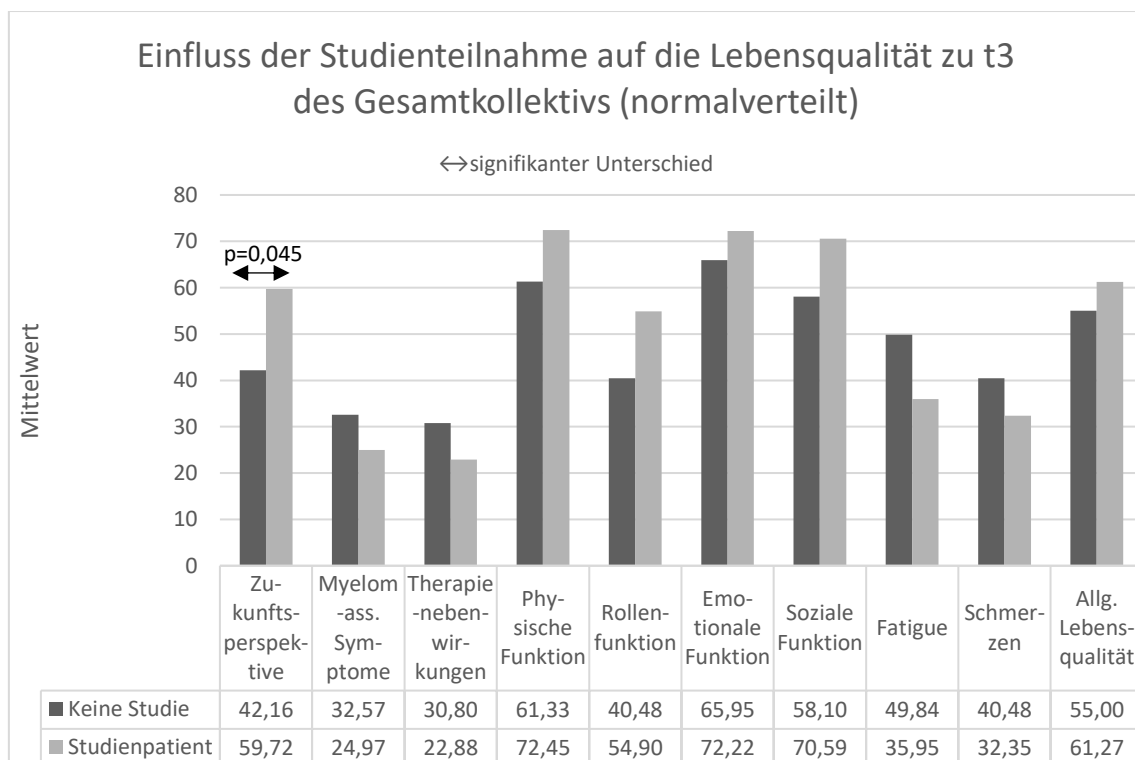


Abbildung 52: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t3 des Gesamtkollektivs (normalverteilt)

[eigene Darstellung]

Außerdem unterschieden sich die Variablen **Obstipation** ($p=0,035$) und **finanzielle Probleme** ($p=0,033$) signifikant je nach Studienteilnahme/keine Studienteilnahme zu t3 (Mann-Whitney U -Test, da nicht normalverteilt) (vgl. Abb. 53). Sowohl die Obstipationsneigung, als auch finanzielle Probleme wurden bei Patienten ohne Studienteilnahme drei Monate nach Therapieende als verstärkt im Vergleich zu Studienteilnehmern angegeben.

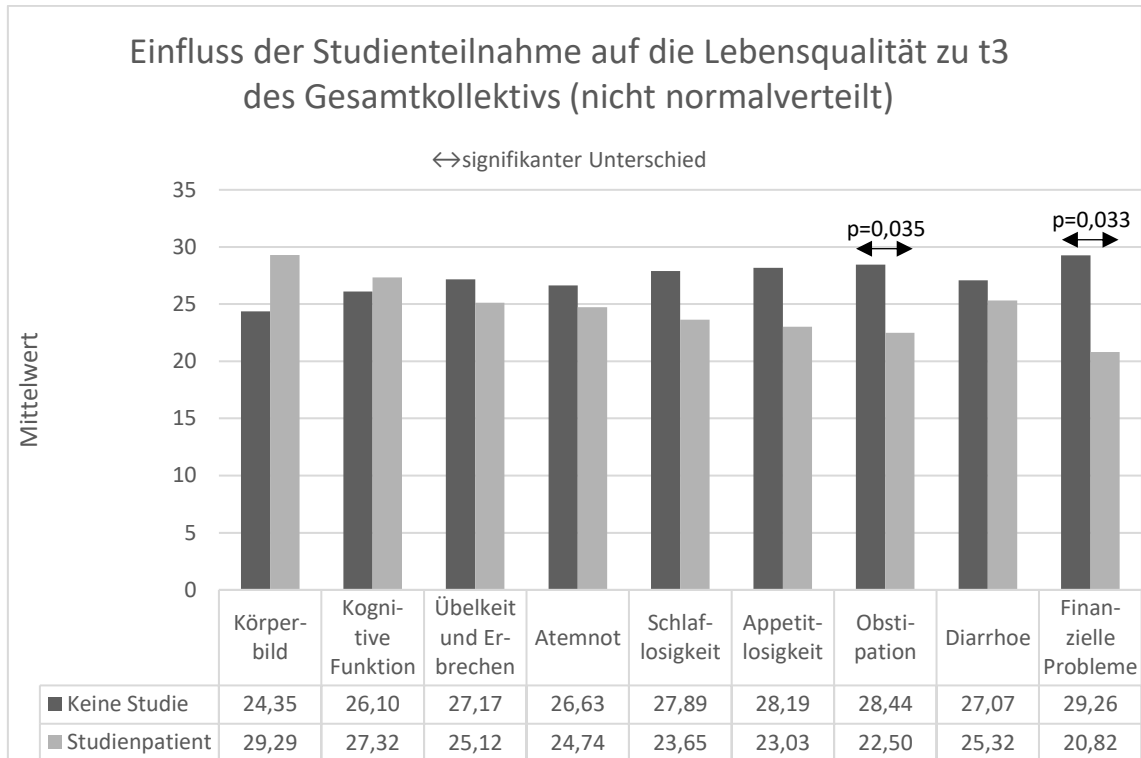


Abbildung 53: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t3 des Gesamtkollektivs (nicht normalverteilt)

[eigene Darstellung]

Insgesamt schienen fast alle Lebensqualitätsparameter beim Studienkollektiv, wenn auch nicht immer signifikant, positiver wahrgenommen zu werden (s. auch zusätzliche Grafiken im Anhang). Ausnahme waren Schmerzen zum Zeitpunkt t1, welche bereits zu t2 bei Studienpatienten wieder geringer wahrgenommen wurden. Außerdem wurden das Körperbild und die Rollenfunktion zu t2 und Obstipation sowie Diarrhoe zu t1 jeweils ähnlich bei Patienten mit/ohne Studienteilnahme eingeschätzt. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich dann aber auch hier eine positivere Bewertung bei den Studienteilnehmern.

3.2.3.3.2 Veränderung des Einflusses der Studienteilnahme auf die Lebensqualität des Gesamtkollektivs im Verlauf

Für alle Lebensqualitätsvariablen mit Normalverteilung wurde eine gemischte ANOVA (erneut mit t3 korr.) gerechnet. Es gab keine generelle signifikante Veränderung über die Zeit bei den Variablen Zukunftsperspektive, myelomassoziierte Symptome, physische Funktion, emotionale Funktion, Schmerzen und allgemeine Lebensqualität unabhängig von der Unterteilung Studiengruppe ja/nein, außerdem veränderten sich die Gruppen

Studienteilnehmer/keine Studienteilnehmer nicht signifikant unterschiedlich über die Zeit (Interaktionsterm aus Zeit und Studiengruppe). Es gab keinen generellen signifikanten Unterschied in diesen Lebensqualitätsvariablen zwischen Studienteilnehmern/keinen Studienteilnehmern (Tests of Between-Subjects Effects, Gruppenhaupteffekt). Allerdings sah man bei der Zukunftsperspektive, wie Abb. 77 im Anhang zeigt, bspw. einen Anstieg von t1 bis t3 in der Studiengruppe, während die Zukunftsperspektive bei den Patienten ohne Studienteilnahme konstant auf niedrigerem Niveau blieb. Auch hier wurden geringere myelomassozierte Symptome, Therapienebenwirkungen, eine höhere physische und emotionale Funktion, eine geringere Fatigue und eine zu t2 und t3 höhere allgemeine Lebensqualität der Studiengruppe beschrieben, wenn auch nicht signifikant. Die Schmerzen wurden wie o.g. initial im Kollektiv der Studienpatienten stärker angegeben, nahmen aber zu t2 ab und hielten dieses Niveau, während die Schmerzangabe der Befragten ohne Studienteilnahme konstant hoch, und damit zu t2/t3 über der des Studienkollektivs lag. Lediglich die Schlaflosigkeit schien bei den Studienpatienten insbesondere zu t3 vorzuherrschen. (vgl. Abb. 77 im Anhang)

Es zeigte sich bei der **Rollenfunktion** ein signifikant unterschiedlicher Verlauf über die Zeit bei Studienteilnehmern im Vergleich zu den Patienten ohne Studienteilnahme (**p=0,037**). Die Rollenfunktion der Patienten, welche außerhalb von Studien therapiert wurden, sank über die Zeit, während die der Studienteilnehmer stieg.

Außerdem wurde bei den Variablen **Therapienebenwirkungen (p<0,001)**, **Schlaflosigkeit (p=0,035)** und **Fatigue (p=0,013)** eine generelle signifikante Veränderung über die Zeit, allerdings ohne Gruppenunterschied bzgl. Studienteilnahme ja/nein nachgewiesen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Gruppenhaupteffekt bzgl. der Zugehörigkeit zu einer Studie. Die Therapienebenwirkungen stiegen dabei für beide Gruppen von t1 auf t2 an, um zu t3 wieder zu sinken, die Schlaflosigkeit sank von t1 auf t2, um dann in der Studiengruppe wieder besser zu werden und bei den Patienten ohne Studienteilnahme weiter abzunehmen. Die Fatigue nahm für das Gesamtkollektiv von t1 auf t2 zu, mit relativ konstantem bis leicht sinkendem Niveau zu t3. (vgl. Abb. 77 im Anhang)

Falls keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test zum Gruppenvergleich verwendet. Die Variablen Körperbild, kognitive Funktion, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Probleme veränderten sich für die zwei Gruppen Studienteilnehmer/keine Studienteilnehmer nicht signifikant unterschiedlich über die Zeit. Lediglich die finanziellen Schwierigkeiten lagen mit $p=0,093$ in der Nähe des Signifikanzniveaus, auch

hier mit größer wahrgenommenen finanziellen Problemen bei den Patienten ohne Studienteilnahme (28,5 vs. 22,3 Punkte).

3.2.3.3.3 Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität unterteilt in Gruppe A/B zu den einzelnen Befragungszeitpunkten

Wegen der geringen Gruppengröße nach Unterteilung in Gruppe A und B wurde auf die Testung der Normalverteilung verzichtet und stattdessen direkt mit den Differenzwerten nichtparametrische Tests durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bzgl. Studienteilnahme ja/nein der **Zukunftsperspektive zu t2 bei Gruppe A ($p=0,016$)**, der **Obstipation zu t3 bei Gruppe A ($p=0,029$)** und der **Therapienebenwirkungen zu t3 bei Gruppe B ($p=0,049$)**. Dabei wurden die Zukunftsperspektive (20,2 vs. 12,3 Punkte), die Obstipation (13,0 vs. 17,14 Punkte) und die Therapienebenwirkungen (3,0 vs. 12,9 Punkte) bei Studienpatienten der o.g. Gruppe A bzw. B zu dem entsprechenden Befragungszeitpunkt positiver eingeschätzt.

Nah an der Signifikanzgrenze waren bei Gruppe A die Parameter Dyspnoe zu t1 mit $p=0,054$ sowie zu t2 mit $p=0,098$, emotionale Funktion zu t2 mit $p=0,080$ und die Zukunftsperspektive zu t3 mit $p=0,066$. Bei Gruppe B wurden die allgemeine Lebensqualität zu t1 mit $p=0,090$, die physische Funktion zu t3 mit $p=0,087$, die Rollenfunktion zu t3 mit $p=0,059$ und die soziale Funktion zu t3 mit $p=0,074$ als beinahe signifikant unterschiedlich eingeschätzt.

Auch hier zeigte sich eine positivere Wahrnehmung der Dyspnoe zu t1 (14,7 vs. 21,1 Punkte) und zu t2 (14,1 vs. 19,2 Punkte), der emotionalen Funktion zu t2 (19,2 vs. 13,4 Punkte) und der Zukunftsperspektive zu t3 (16,7 vs. 11,1 Punkte) der Studienteilnehmer in Gruppe A. Außerdem wurden die allgemeine Lebensqualität (23,1 vs. 16,0 Punkte), die physische (19,8 vs. 11,3 Punkte), die Rollen- (20,5 vs. 11,2 Punkte) und die soziale Funktion (20,0 vs. 11,2 Punkte) zu den o.g. Befragungszeitpunkten bei Studienpatienten der Rezidivgruppe positiver wahrgenommen.

3.2.3.3.4 Veränderung des Einflusses der Studienteilnahme auf die Lebensqualität unterteilt in Gruppe A/B im Verlauf

Auch hier wurde aufgrund der geringen Gruppengröße auf die Testung bzgl. Normalverteilung verzichtet und stattdessen direkt mit den Differenzwerten gearbeitet und der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Bei den Parametern **Obstipation (p=0,040)** und **finanzielle Probleme (p=0,038)** konnte ein signifikanter Unterschied der Veränderung über die Zeit für Studienteilnehmer/keine Studienteilnehmer in **Gruppe A**, jedoch nicht in Gruppe B nachgewiesen werden.

Es zeigte sich eine positivere Einschätzung der Obstipation (12,5 vs. 17,6 Punkte) und der finanziellen Probleme (12,3 vs. 17,9 Punkte) bei den Erstlinienpatienten mit Studienteilnahme im Vergleich zu ohne. Dabei nahm die Obstipationsneigung von t1 bis t3 bei den Studienpatienten der Gruppe A ab, während sie bei Erstlinienpatienten ohne Studienteilnahme anstieg. Die finanziellen Schwierigkeiten nahmen von t1 auf t2 zu mit Abnahme unter den Ausgangswert (t1) zu t3 bei Studienteilnehmern der Gruppe A, während sie bei den Erstlinienpatienten ohne Studienteilnahme konsequent zunahmen.

3.2.4 Vergleich des Einflusses verschiedener Merkmale auf die Lebensqualität

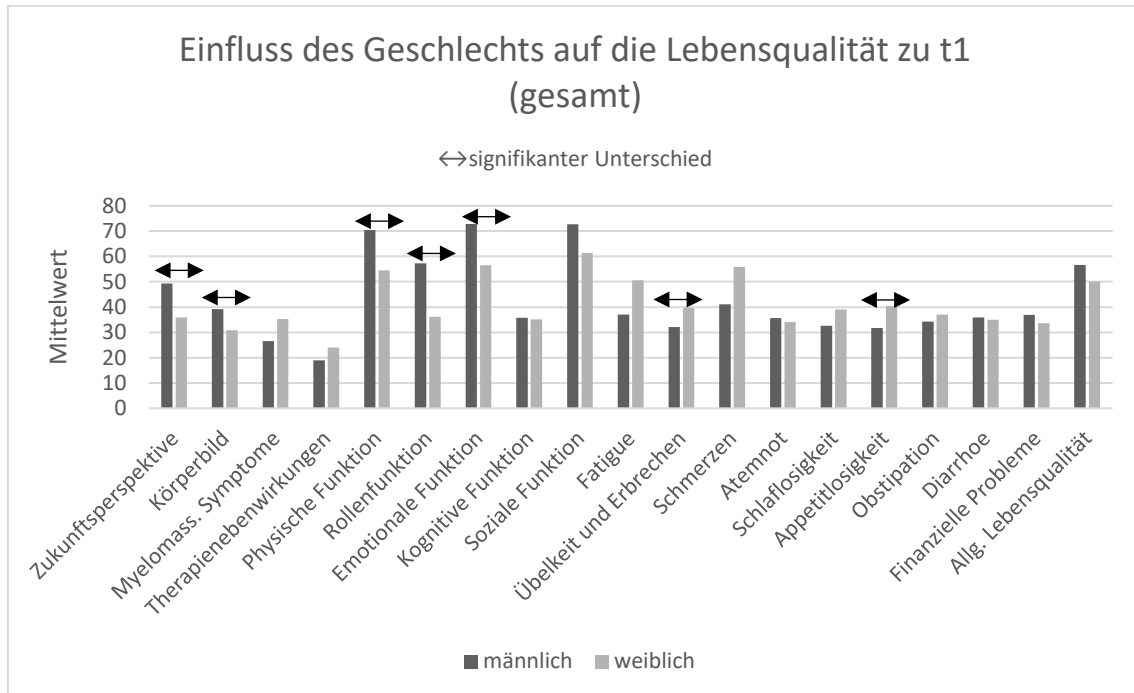
3.2.4.1 Einfluss verschiedener Patientencharakteristika auf die Lebensqualität zu t1

Es wurden insbesondere der Einfluss des Geschlechts und des Alters (unterteilt in drei Gruppen: ≤ 59 , 60-69, ≥ 70 Jahre) auf die zu t1 ermittelte Lebensqualität untersucht.

Bezüglich des Geschlechts waren eine signifikant bessere **Zukunftsperspektive (p=0,044)**, eine höhere **physische (p=0,027)**, **Rollen- (p=0,016)** und **emotionale Funktion (p=0,006)**, ein besseres **Körperbild (p=0,045)**, weniger **Übelkeit/Erbrechen (p=0,018)** und eine geringere **Appetitlosigkeit (p=0,037)** bei Männern zu verzeichnen. Beinahe signifikant waren eine geringere Fatigue (p=0,075) und weniger Schmerzen (p=0,090) bei männlichen Befragten festzustellen.

Wie die folgende Abb. 54 zeigt, wurden lediglich Atemnot, Diarrhoe und finanzielle Probleme von Männern als ausgeprägter beurteilt, bei allen anderen Lebensqualitätsparameter gaben sie, wenn auch nicht immer signifikant, eine positivere Einschätzung als Frauen ab.

Ergebnisse



	Zukunfts- perspektive	Physische Funktion	Rollen- Funktion	Emotionale Funktion	Körper- bild	Übelkeit und Erbrechen	Appetit- losigkeit
männlich	49,29	70,43	57,26	72,86	39,21	32,14	31,69
weiblich	35,84	54,46	36,11	56,45	30,84	39,73	40,29
p	0,044	0,027	0,016	0,006	0,045	0,018	0,037

Abbildung 54: Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs
[eigene Darstellung]

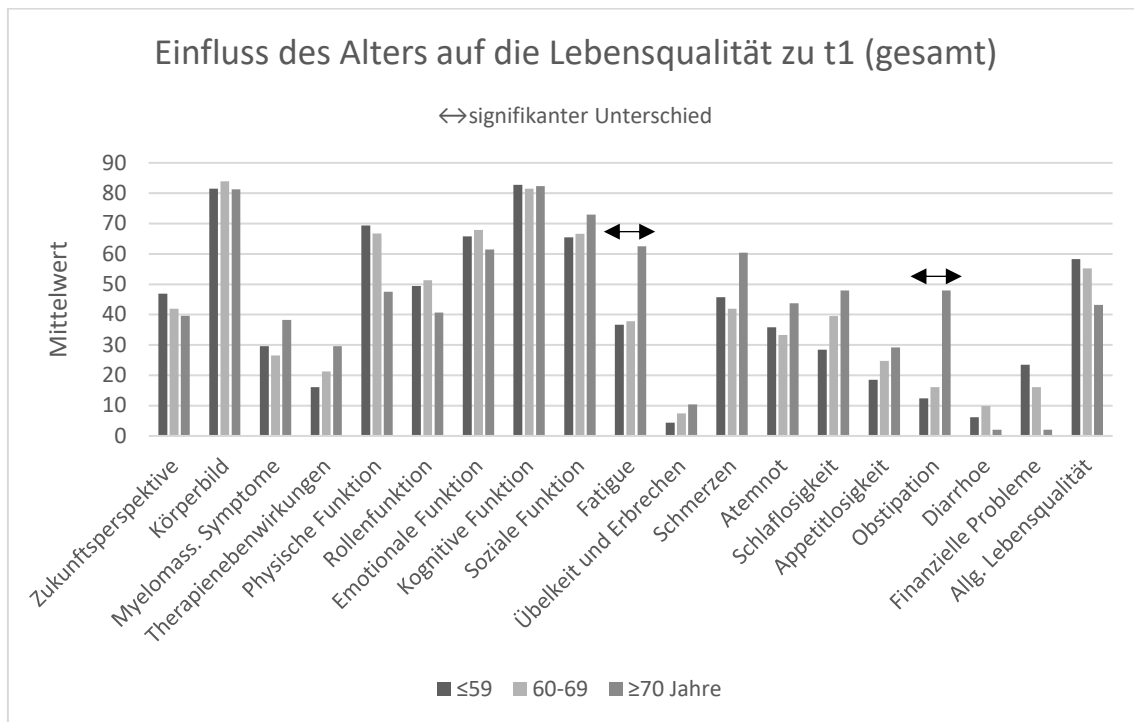
In Bezug auf das Alter (unterteilt in ≤ 59 , 60-69, ≥ 70 Jahre) zeigte sich, wie in Abb. 55 dargestellt, eine signifikante Zunahme der **Fatigue** ($p=0,017$) und **Obstipation** ($p=0,002$) mit steigendem Alter und maximalen Beschwerden bei ≥ 70 Jahren. Bezüglich der Obstipationsneigung war sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen **≤ 59 und ≥ 70 Jahren** ($p=0,001$), als auch zwischen **60-69 und ≥ 70 Jahren** ($p=0,003$) nachweisbar. Die Fatigue wurde als signifikant unterschiedlich zwischen **≤ 59 und ≥ 70 Jahren** ($p=0,024$) und zwischen **60-69 und ≥ 70 Jahren** ($p=0,034$ im Hochberg-Test) bewertet mit wie o.g. höherem Leidensdruck der älteren Patientengruppe.

Beinahe signifikant waren die mit zunehmendem Alter steigenden Therapienebenwirkungen ($p=0,066$), welche ebenfalls mit ≥ 70 Jahren maximal waren, die abnehmende physische Funktion ($p=0,052$) und finanziellen Schwierigkeiten ($p=0,072$), welche mit ≥ 70 Jahren am geringsten waren.

Auch wenn nicht signifikant, zeigte sich in den meisten Lebensqualitätsparametern eine deutlich negativere Einschätzung bei den ≥ 70 Jährigen: So bei der Zukunftsperspektive,

Ergebnisse

dem Körperbild, myelomassozierten Symptomen, Therapienebenwirkungen, der physischen / Rollen- / emotionalen Funktion, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und der allgemeinen Lebensqualität. Lediglich die soziale Funktion, Diarrhoe und finanzielle Probleme wurden von ≥ 70 Jährigen nicht im Gruppenvergleich als am negativsten beschrieben.



	Fatigue	Obstipation
≤59	36,63	12,35
60-69	37,86	16,05
≥70 Jahre	62,50	47,92
p	0,017	0,002

Abbildung 55: Einfluss des Alters auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs [eigene Darstellung]

3.2.4.2 Einfluss verschiedener Patientencharakteristika und Symptome auf die Lebensqualität von t1 bis t3 (t3 korrigiert)

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der **Zukunftsperspektive** und dem **Geschlecht**, mit höherer Zukunftsperspektive bei Männern, nachgewiesen werden (**p=0,004**). Außerdem hatte auf das **Körperbild** das **Geschlecht** mit **p=0,025** und zusätzlich der **Bildungsstand** (Akademiker) mit **p=0,037** einen nachweisbaren Einfluss mit besserem Körperbild beim männlichen Geschlecht und Akademikern. Mit den

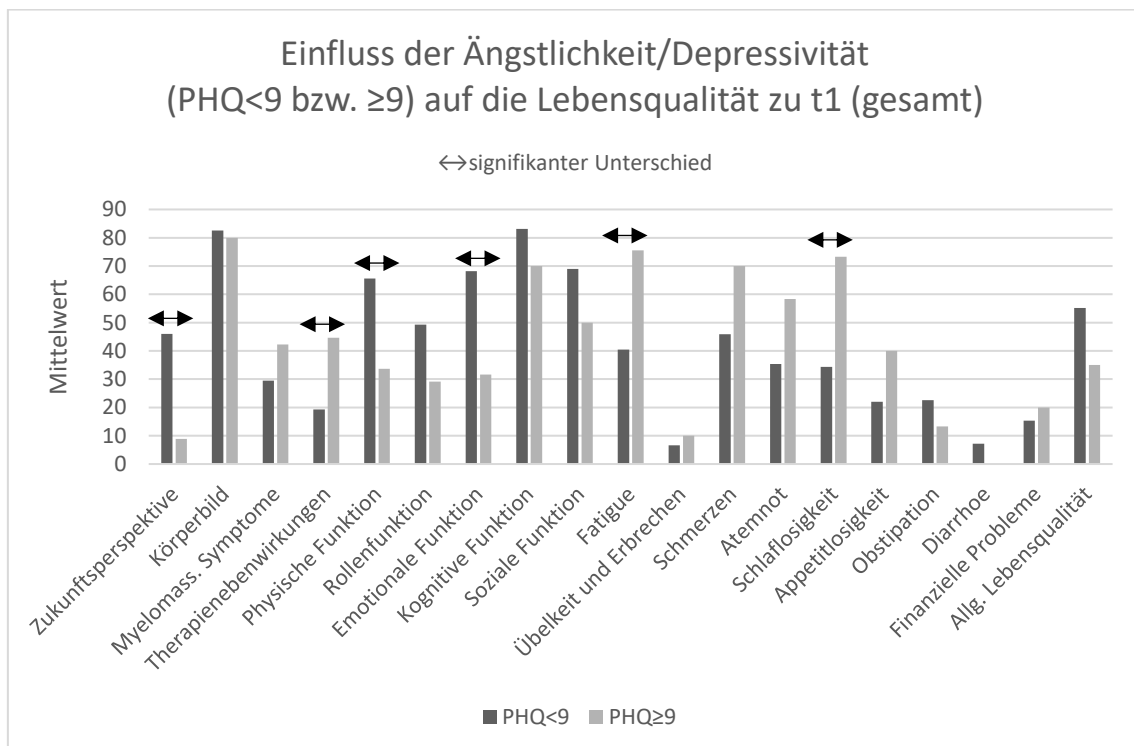
myelomassozierten Symptomen hatten die **ossären Symptome** ($p < 0,001$) und der **ECOG Status** ($p < 0,001$) einen signifikanten Zusammenhang. Zusätzlich wurde der Einfluss von **ossären Symptomen** ($p = 0,023$) und **ECOG Index** ($p = 0,009$) auf die **Therapienebenwirkungen** nachgewiesen. Hier zeigten sich jeweils stärkere myelomassozierte Symptome und Therapienebenwirkungen im Falle von ossären Symptomen und $ECOG \geq 2$. Es wurde ein Zusammenhang mit der ermittelten **physischen Funktion** beim **Geschlecht** ($p = 0,004$), bei **ossären Symptomen** ($p = 0,012$), beim Erkrankungsstadium **ISS** ($p = 0,029$) und **ECOG Status** ($p = 0,020$) nachgewiesen mit geringerer physischer Funktion bei Frauen, beim Vorhandensein von ossären Symptomen, höherem ISS (II und III) und schlechterem Performance Status ($ECOG \geq 2$). Die **Rollenfunktion** wurde signifikant negativ von **ossären Symptomen** ($p = 0,017$) und schlechterem **ECOG Status**, also ≥ 2 ($p < 0,001$) beeinflusst. Es zeigte sich zusätzlich eine signifikant geringere **emotionale Funktion** bei **Frauen** ($p = 0,003$). Außerdem hatte ein $ECOG \geq 2$ einen negativen Effekt auf die **soziale Funktion** ($p = 0,039$) und die **Fatigue** ($p = 0,001$). Die **ossären Symptome** hingen mit der **Fatigue** signifikant zusammen ($p = 0,011$). Zusätzlich zeigte sich ein negativer Einfluss von schlechterem **ECOG Status** (≥ 1) auf **Übelkeit/Erbrechen** ($p = 0,033$). Des Weiteren war ein signifikanter Einfluss von **ECOG Status** ($p = 0,007$) und **ossären Symptomen** ($p < 0,001$) auf die **Schmerzen** nachweisbar mit stärkeren Schmerzen im Falle von ossären Symptomen und $ECOG \geq 2$. Auf die Lebensqualitätsvariable **Schlaflosigkeit** wirkten das **Geschlecht** ($p = 0,005$) und das **Alter** ($p = 0,027$) beeinflussend ein, mit ausgeprägter Schlaflosigkeit bei Frauen. Außerdem wurde eine Assoziation zwischen **Appetitlosigkeit** und **ossären Symptomen** ($p < 0,001$) sowie zwischen **Obstipation**, **Geschlecht** ($p = 0,006$) und **Alter** ($p = 0,020$) nachgewiesen mit ausgeprägter Appetitlosigkeit bei ossären Symptomen und stärkerer Obstipation bei weiblichen Patienten. Zusätzlich war eine Zunahme der **Obstipation** bei **Blutbildveränderungen** zu vermuten ($p = 0,030$). **Finanzielle Sorgen** schienen mit **Blutbildveränderungen** ($p = 0,030$), **ECOG Status** ($p = 0,046$) und **Alter** ($p < 0,001$) zusammenzuhängen, mit geringeren finanziellen Problemen bei Blutbildveränderungen und $ECOG \leq 1$ zu t2 und t3. Die ermittelte **allgemeine Lebensqualität** wurde negativ vom Vorhandensein **ossärer Symptome** ($p = 0,035$) beeinflusst. Insgesamt zeigten sich bei der Betrachtung der Ergebnisse nach Korrektur um den Befragungszeitpunkt t3 ganz ähnliche Zusammenhänge wie ohne. Lediglich der signifikante Einfluss von **ECOG Status** auf die allgemeine Lebensqualität (ohne Korrektur $p = 0,038$) und von ossären Symptomen auf **Übelkeit/Erbrechen** (ohne Korrektur $p = 0,016$) konnten in dieser korrigierten Berechnung

nicht bestätigt werden. Zusätzlich zu den ohne Korrektur ermittelten Einflussfaktoren wurde nach Durchführung dieser ein signifikanter Zusammenhang von Obstipation und Blutbildveränderungen sowie von Körperbild und Bildungsstand nachgewiesen.

3.2.4.3 Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit auf die Lebensqualität zu t1

Betrachtet man die die zu t1 ermittelte Lebensqualität in Bezug auf die mittels PHQ-4 (<9 bzw. ≥9) ermittelte Ängstlichkeit/Depressivität, fielen signifikant geringer wahrgenommene **Therapie Nebenwirkungen (p=0,003)**, eine höhere **Zukunftsperspektive (p=0,003)**, eine höhere **physische (p=0,021)** und **emotionale Funktion (p=0,001)**, eine geringere **Fatigue (p=0,016)** sowie **Schlaflosigkeit (p=0,024)** bei weniger ängstlichen Patienten (mit PHQ<9) auf (vgl. Abb. 56).

Wenn auch nicht signifikant, wurden sowohl das Körperbild, die myelomassoziierten Symptome, die Rollen-/ kognitive und soziale Funktion, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Appetitlosigkeit als auch die allgemeine Lebensqualität bei weniger depressiv getesteten Patienten positiver eingeschätzt. Lediglich intestinale Probleme wie Obstipation und Diarrhoe wurden von weniger ängstlichen Patienten stärker wahrgenommen.



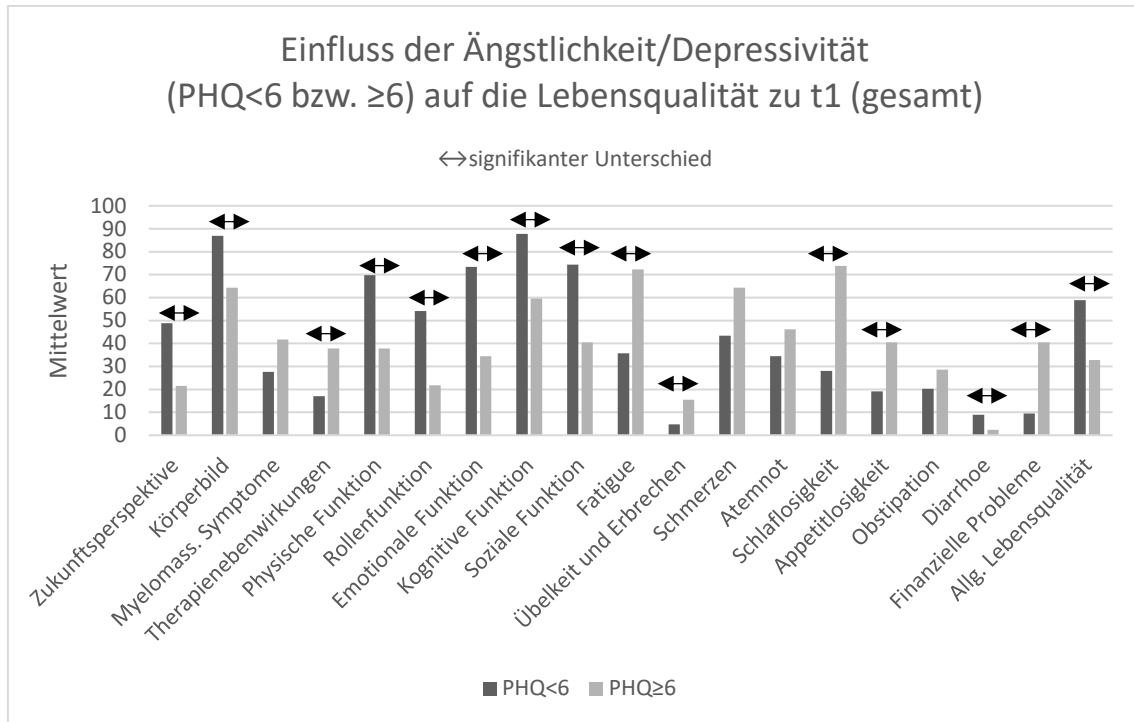
Ergebnisse

	Zukunfts- perspektive	Therapie- neben- wirkungen	Physische Funktion	Emotionale Funktion	Fatigue	Schlaflosig- keit
PHQ<9	45,98	19,33	65,64	68,21	40,51	34,36
PHQ≥9	8,89	44,67	33,67	31,67	75,56	73,33
p	0,003	0,003	0,021	0,001	0,016	0,024

Abbildung 56: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<9 bzw. ≥9) auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs

[eigene Darstellung]

Setzt man die Grenze der Ängstlichkeit/Depressivität bei der „yellow flag“, also dem PHQ-Summenwert <6 bzw. ≥6, zeigten sich, wie in Abb. 57 veranschaulicht, eine signifikant bessere **Zukunftsperspektive (p=0,001)**, weniger **Therapie Nebenwirkungen (p<0,001)**, eine bessere **physische (p<0,001)**, **Rollen- (p=0,003)**, **emotionale (p<0,001)**, **kognitive (p=0,001)** und **soziale Funktion (p<0,001)** sowie eine geringere **Fatigue (p<0,001)**, ein besseres **Körperbild (p=0,006)**, weniger **Übelkeit und Erbrechen (p=0,008)**, eine geringere **Schlaflosig- (p<0,001)** und **Appetitlosigkeit (p=0,019)**, weniger **finanzielle Sorgen (p=0,005)** sowie eine bessere **allgemeine Lebensqualität (p=0,001)** bei Patienten mit PHQ<6, also weniger ängstlichen Befragten. Beinahe signifikant waren die geringeren myelomassoziierten Symptome (p=0,057) und Schmerzen (p=0,055) bei diesen Patienten. Als einzige von weniger depressiv getesteten Patienten negativer eingeschätzte Lebensqualitätsvariable fiel die **Diarrhoe (p=0,021)** auf. Zusammenfassend wurden bei der Grenze des PHQ bei 6, alle Lebensqualitätsvariablen bis auf Diarrhoe positiver bewertet, und nur insgesamt vier davon ohne Erreichen des Signifikanzniveaus.



	Zukunfts- perspektive	Körper- bild	Therapie- neben- wirkungen	Physische Funktion	Rollen- funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
PHQ<6	48,81	86,90	16,96	69,76	54,17	73,36	87,80	74,40
PHQ≥6	21,43	64,29	37,86	37,74	21,79	34,52	59,52	40,48
p	0,001	0,006	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	0,001	<0,001

	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schlaf- losigkeit	Appetit- losigkeit	Diarrhoe	Finanzielle Probleme	Allg. Lebensqualität
PHQ<6	35,71	4,76	27,98	19,05	8,93	9,52	58,93
PHQ≥6	72,22	15,48	73,81	40,48	2,38	40,48	32,74
p	<0,001	0,008	<0,001	0,019	0,021	0,005	0,001

Abbildung 57: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs
[eigene Darstellung]

3.2.4.4 Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit auf die Lebensqualität unterteilt in Gruppe A/B (t3 korrigiert)

Betrachtet man Patienten mit Erstlinientherapie vor Therapiebeginn, war ein signifikanter Einfluss der vor Therapiebeginn ermittelten Ängstlichkeit/Depressivität (Cut-off bei PHQ≥6) auf die Wahrnehmung der **Zukunftsperspektive (p=0,038)**,

Therapienebenwirkungen ($p=0,001$), physischen ($p=0,004$), Rollen- ($p=0,025$), emotionalen ($p<0,001$) und kognitiven Funktion ($p=0,018$), Fatigue ($p=0,006$), Übelkeit/Erbrechen ($p=0,018$), Schlaflosigkeit ($p=0,001$) sowie allgemeinen Lebensqualität ($p=0,025$) nachweisbar.

Wie Abb. 58 zeigt, wurde die Zukunftsperspektive bei Erstlinienpatienten mit geringer Ängstlichkeit deutlich besser (46,0 vs. 23,6 Punkte), Therapienebenwirkungen geringer (16,0 vs. 37,5 Punkte), die physische (69,8 vs. 30,2 Punkte), Rollen- (48,8 vs. 11,9 Punkte), emotionale (72,6 vs. 32,3 Punkte) und kognitive Funktion besser (91,7 vs. 62,5 Punkte), die Fatigue geringer (34,9 vs. 70,8 Punkte), die Übelkeit weniger stark ausgeprägt (4,8 vs. 22,9 Punkte), die Schlaflosigkeit geringer (27,4 vs. 79,2 Punkte) und letztendlich die allgemeine Lebensqualität mit durchschnittlich 55,7 Punkten vs. 30,2 wesentlich höher angegeben.

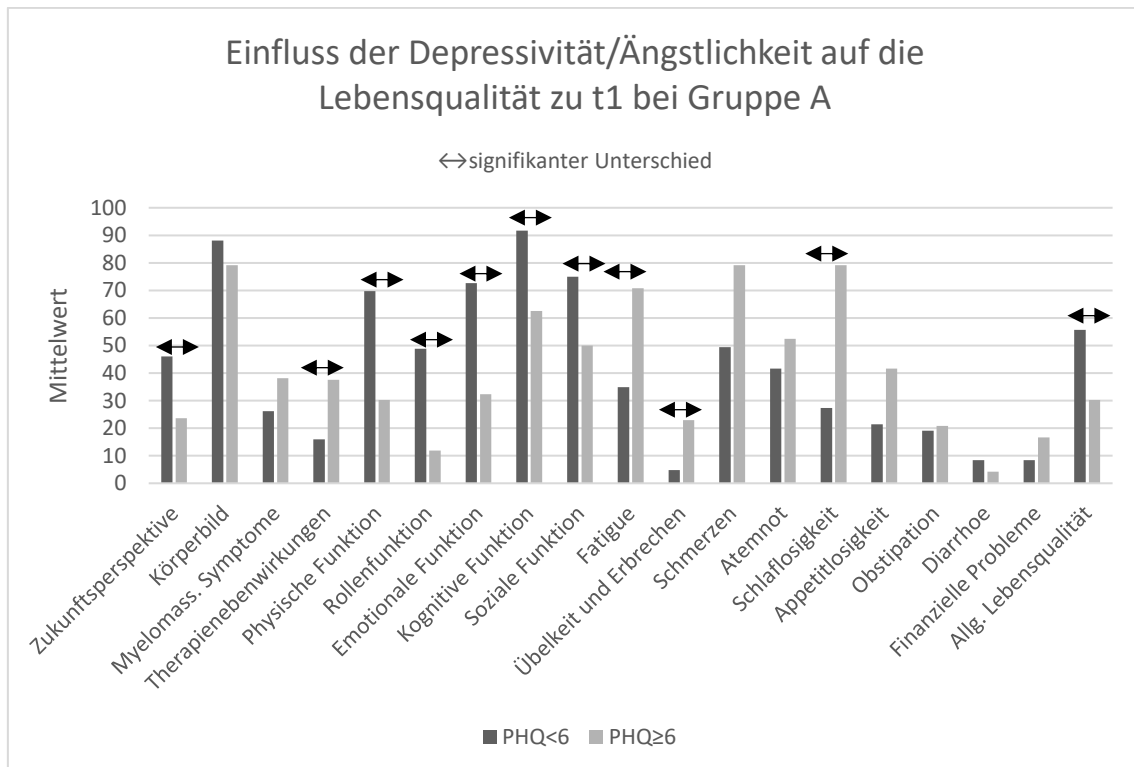


Abbildung 58: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t1 bei Gruppe A

[eigene Darstellung]

Bei Rezidivpatienten wurden vor Therapiebeginn **Zukunftsperspektive** ($p=0,014$), **Körperbild** ($p=0,007$), **emotionale** ($p=0,002$), **kognitive** ($p=0,027$) und **soziale Funktion** ($p=0,007$), **Fatigue** ($p=0,027$), **Schlaflosigkeit** ($p=0,015$), **finanzielle Sorgen**

($p=0,001$) und **allgemeine Lebensqualität** ($p=0,027$) von der initial gemessenen Ängstlichkeit/Depressivität signifikant beeinflusst.

Dabei zeigten sich, wie in Abb. 59 veranschaulicht, bei weniger depressiven Rezidivpatienten eine positivere Zukunftsperspektive (51,6 vs. 18,5 Punkte), ein besseres Körperbild (85,7 vs. 44,4 Punkte), eine bessere emotionale (74,1 vs. 37,5 Punkte), kognitive (83,9 vs. 55,6 Punkte) und soziale Funktion (73,8 vs. 27,8 Punkte), eine geringere Fatigue (36,5 vs. 74,1 Punkte) und Schlaflosigkeit (28,6 vs. 66,7 Punkte), geringere finanzielle Probleme (10,7 vs. 72,2 Punkte), sowie eine bessere allgemeine Lebensqualität (62,2 vs. 36,1 Punkte).

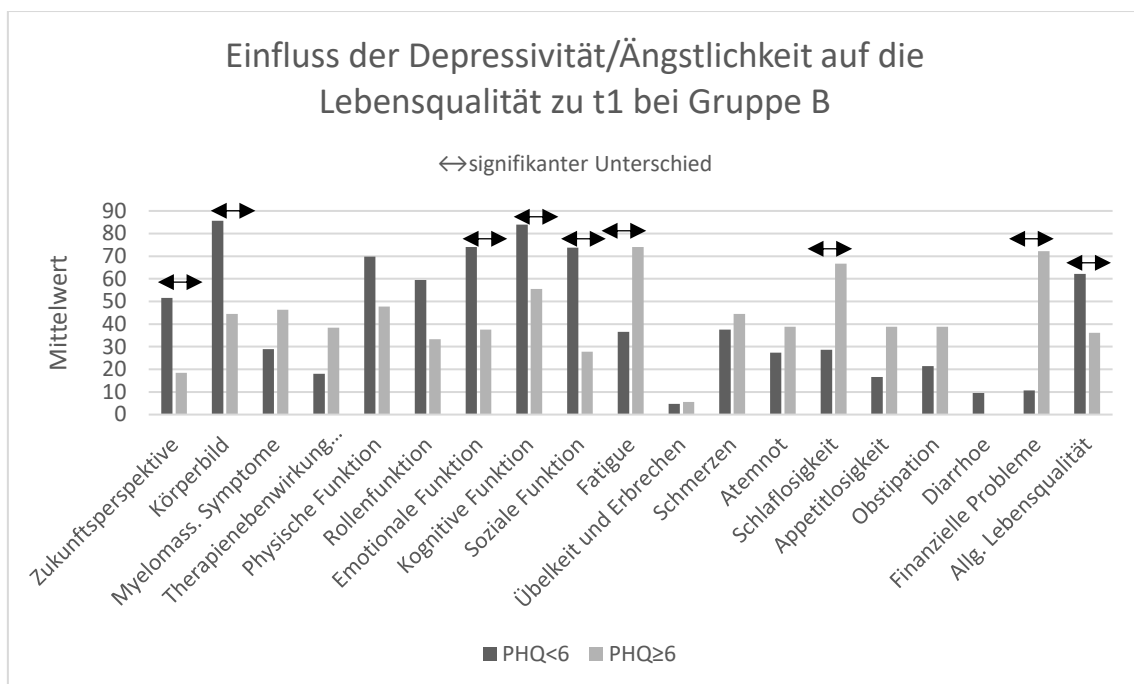


Abbildung 59: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t1 bei Gruppe B

[eigene Darstellung]

Im Zeitraum von 4 Wochen nach abgeschlossener Induktionstherapie bzw. Therapie (t2) wurden bei den Erstlinienpatienten die **Zukunftsperspektive** ($p=0,047$), die **Therapienebenwirkungen** ($p=0,005$), **emotionale** ($p=0,004$) und **kognitive Funktion** ($p=0,039$), **Appetitlosigkeit** ($p=0,026$) sowie die **Obstipationsneigung** ($p=0,001$) signifikant vom Grad der Ängstlichkeit beeinflusst. Dabei litten depressivere Patienten stärker unter Obstipation (53,3 Punkte vs. 6,2). Die emotionale Funktion war hier bei weniger ängstlichen Patienten höher (74,1 Punkte vs. 33,3), ebenso wie die kognitive

Funktion (84,0 Punkte vs. 56,7). Weniger ängstliche Erstlinienpatienten hatten eine bessere Zukunftsperspektive (51,0 vs. 24,4 Punkte), weniger Therapienebenwirkungen (22,8 vs. 50,7 Punkte) und einen besseren Appetit (durchschnittliche Appetitlosigkeit 23,5 vs. 53,3 Punkte) (vgl. Abb. 60). Sowohl zu t1 der Gruppe A, als auch B sowie zu t2 der Erstlinienpatienten wurden alle Lebensqualitätsparameter außer Diarrhoe von weniger depressiven Patienten, wenn auch nicht immer signifikant, positiver bewertet.

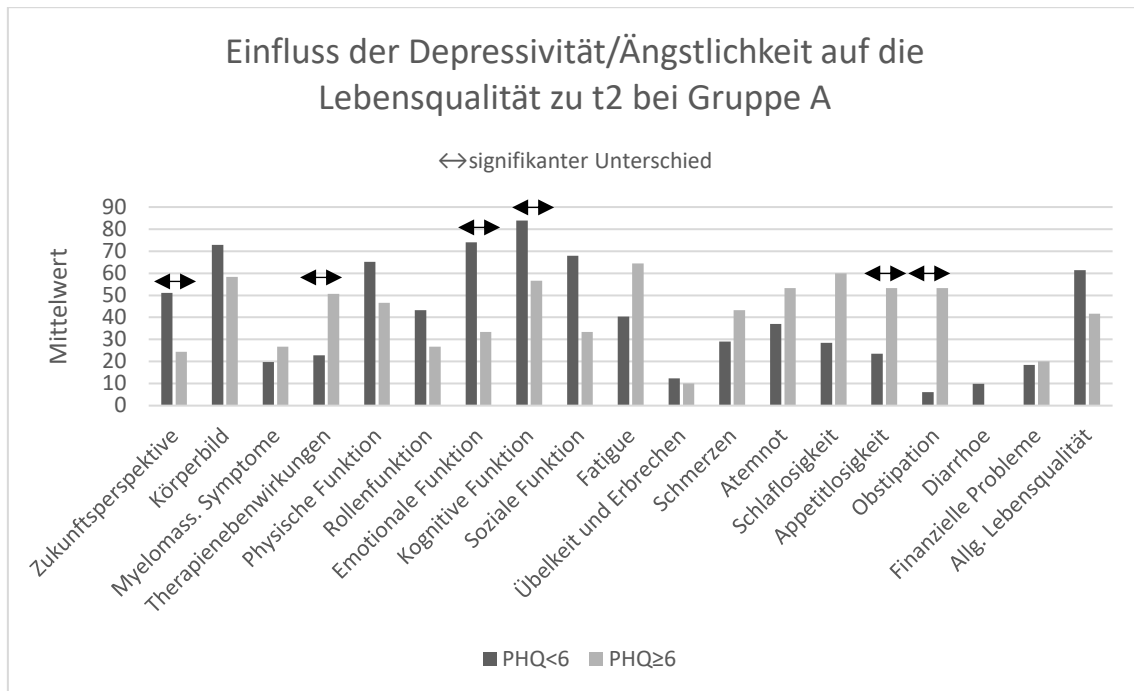


Abbildung 60: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Gruppe A

[eigene Darstellung]

Bei den Rezidivpatienten zeigte sich zu diesem Befragungszeitpunkt ein signifikanter Einfluss auf das **Körperbild (p=0,042)**, die **emotionale (p=0,021)** und **soziale Funktion (p=0,020)**, **Übelkeit und Erbrechen (p=0,017)** und **finanzielle Sorgen (p=0,005)**.

Dabei wurden bei Patienten mit PHQ-Punktwert < 6, wie in Abb. 61 dargestellt, ein besseres Körperbild (74,6 vs. 40,0 Punkte) sowie eine höhere emotionale (64,4 vs. 36,7 Punkte) und soziale Funktion (65,7 vs. 23,3 Punkte) angegeben. Übelkeit/Erbrechen war bei weniger depressiven Patienten (9,5 vs. 30,0 Punkte) im Vergleich geringer. Finanzielle Sorgen wurden signifikant stärker bei den mittels PHQ als ängstlich eingestuft Patienten empfunden (80,0 vs. 22,2 Punkte). Zu t2 wurde bei Gruppe B erstmals die Diarrhoe bei ängstlicheren Patienten als stärker eingeschätzt, jedoch

wurden bei diesen Befragten diskret weniger Schmerzen angegeben, alle anderen Lebensqualitätsvariablen wurden erneut, wenn auch nur teilweise signifikant, von diesen schlechter bewertet.

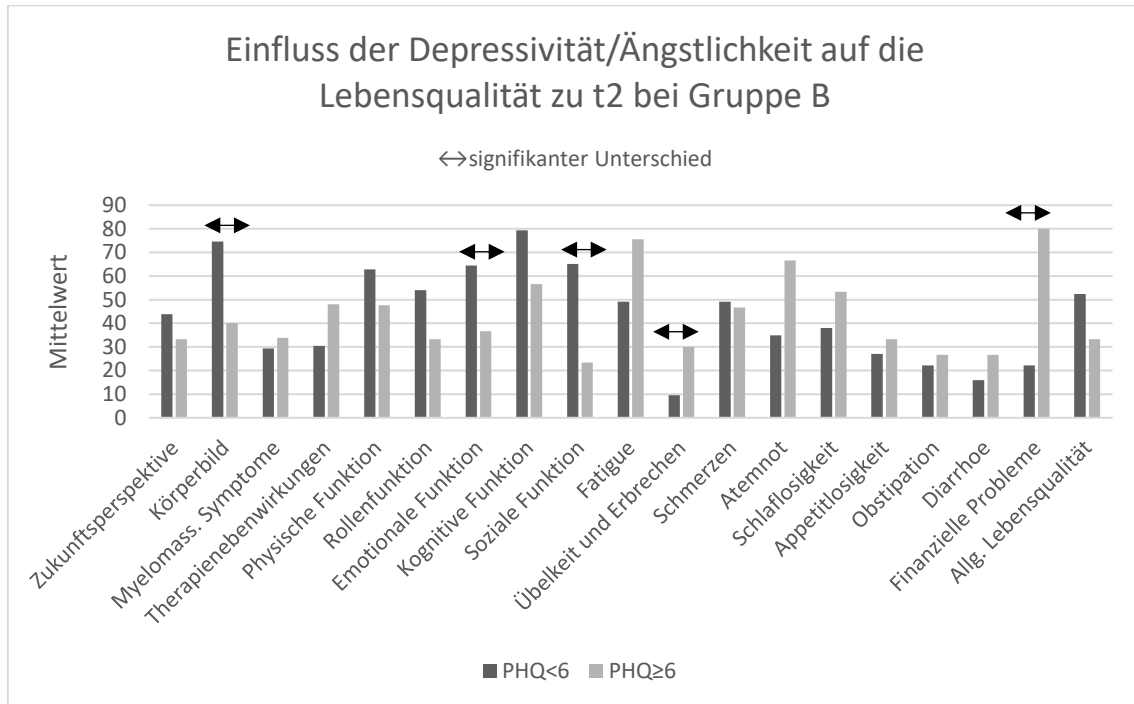


Abbildung 61: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Gruppe B

[eigene Darstellung]

Wie Abb. 62 und 63 zeigen, konnte drei Monate nach Therapieende (t3) bei den Patienten mit Erstlinientherapie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der initial bestimmten Depressivität und **Schlaflosigkeit (p=0,015)** und bei den Rezidivpatienten ein Einfluss auf die Einschätzung **finanzieller Probleme (p=0,015)** nachgewiesen werden. Bei Erstlinienpatienten mit PHQ-Summenwert ≥ 6 wurde auch drei Monate nach Therapieende noch über eine verstärkte Schlaflosigkeit (60,0 vs. 22,2 Punkte), bei Rezidivpatienten über stärkere finanzielle Probleme (75,0 vs. 22,8 Punkte) berichtet. Auch zu diesem Befragungszeitpunkt wurden fast alle Lebensqualitätsparameter, wenn auch nicht immer signifikant, bei weniger ängstlich getesteten Befragten positiver beurteilt. Für Gruppe A zeigte sich bei diesen lediglich eine leicht stärkere Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhoe. Bei den Rezidivpatienten wurden bei depressiveren Patienten erstmals eine diskret bessere physische und Rollenfunktion sowie allgemeine Lebensqualität und geringere Obstipation angegeben, allerdings jeweils nicht signifikant.

Ergebnisse

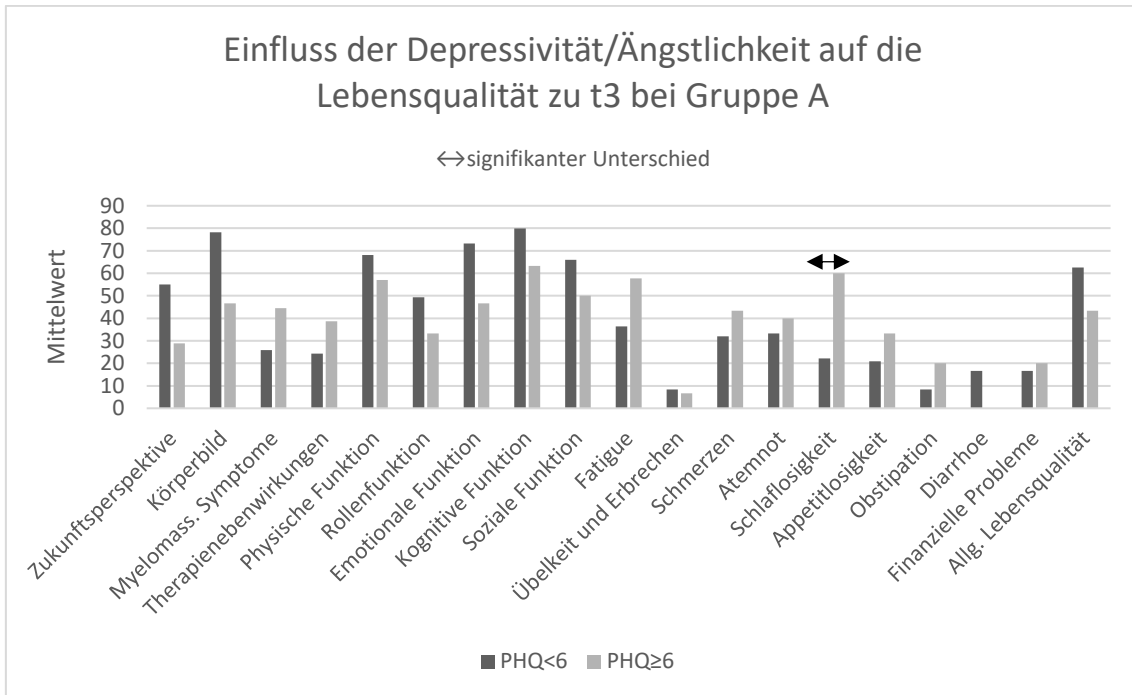


Abbildung 62: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t3 bei Gruppe A

[eigene Darstellung]

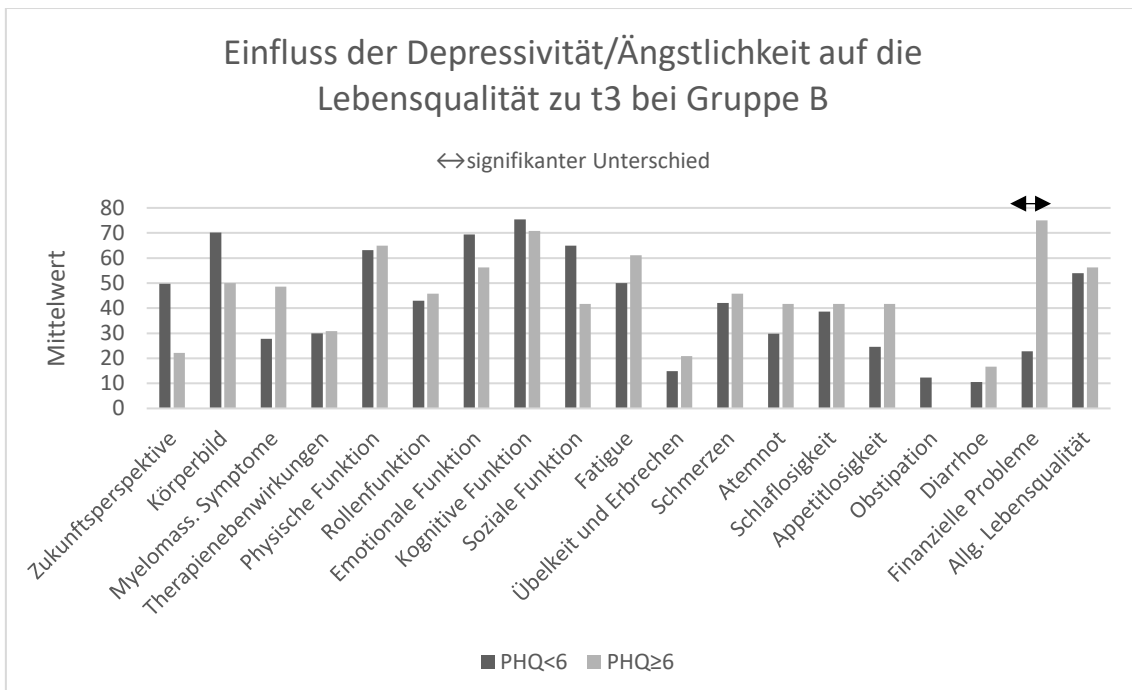


Abbildung 63: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t3 bei Gruppe B

[eigene Darstellung]

3.2.4.5 Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit auf die Lebensqualität unterteilt in mono Transplantation/Tandemtransplantation

Anschließend erfolgte eine gezielte Untersuchung der Patienten mit einem transplantationsbasierten Konzept. Diese wurden je nach Anzahl der Transplantationen in die Gruppen mono/Tandem unterteilt. Auch hier wurde zur besseren Vergleichbarkeit bei der Tandemgruppe um den Befragungszeitpunkt t3 korrigiert, also alle Befragungen im Zeitraum von 4 Wochen vor der geplanten 2. autologen Transplantation für die Berechnung ausgeblendet

Zum Befragungszeitpunkt t1, also vor Therapiebeginn, war in der mono-Transplantations-Gruppe ein signifikanter Einfluss von Ängstlichkeit/Depressivität auf alle untersuchten Lebensqualitätsparameter bis auf Atemnot, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe nachweisbar (vgl. Abb. 64). Dabei wurde die **Zukunftsperspektive** bei weniger ängstlich getesteten Patienten besser (47,9 vs. 16,7 Punkte) ($p=0,002$), das **Körperbild** positiver (52,2 vs. 27,5 Punkte) ($p=0,004$), die **myelomassozierten Symptome** (16,7 vs. 47,9 Punkte) ($p=0,005$) und **Therapie Nebenwirkungen** (18,2 vs. 41,7 Punkte) ($p=0,002$) geringer, die **physische** (68,4 vs. 31,5 Punkte) ($p=0,001$), **Rollen-** (54,3 vs. 13,0 Punkte) ($p=0,001$), **emotionale** (73,1 vs. 26,7 Punkte) ($p<0,001$), **kognitive** (85,7 vs. 55,0 Punkte) ($p=0,004$) und **soziale Funktion** (75,7 vs. 28,3 Punkte) ($p<0,001$) besser, die **Fatigue** (34,9 vs. 83,3 Punkte) ($p<0,001$), **Übelkeit/Erbrechen** (4,8 vs. 10,0 Punkte) ($p=0,030$), **Schmerzen** (40,5 vs. 73,3 Punkte) ($p=0,012$) und **Schlaflosigkeit** (29,5 vs. 80,0 Punkte) ($p<0,001$) als weniger stark ausgeprägt, **finanzielle Probleme** als weniger bedrohlich (8,6 vs. 46,7 Punkte) ($p=0,002$) und die **allgemeine Lebensqualität** als besser (60,0 vs. 28,3 Punkte) ($p=0,001$) eingestuft. Die einzige Variable, welche von weniger ängstlichen Patienten zu t1 mit einmaliger Stammzelltransplantation, wenn auch nicht signifikant, schlechter eingestuft wurde, war erneut die Diarrhoe.

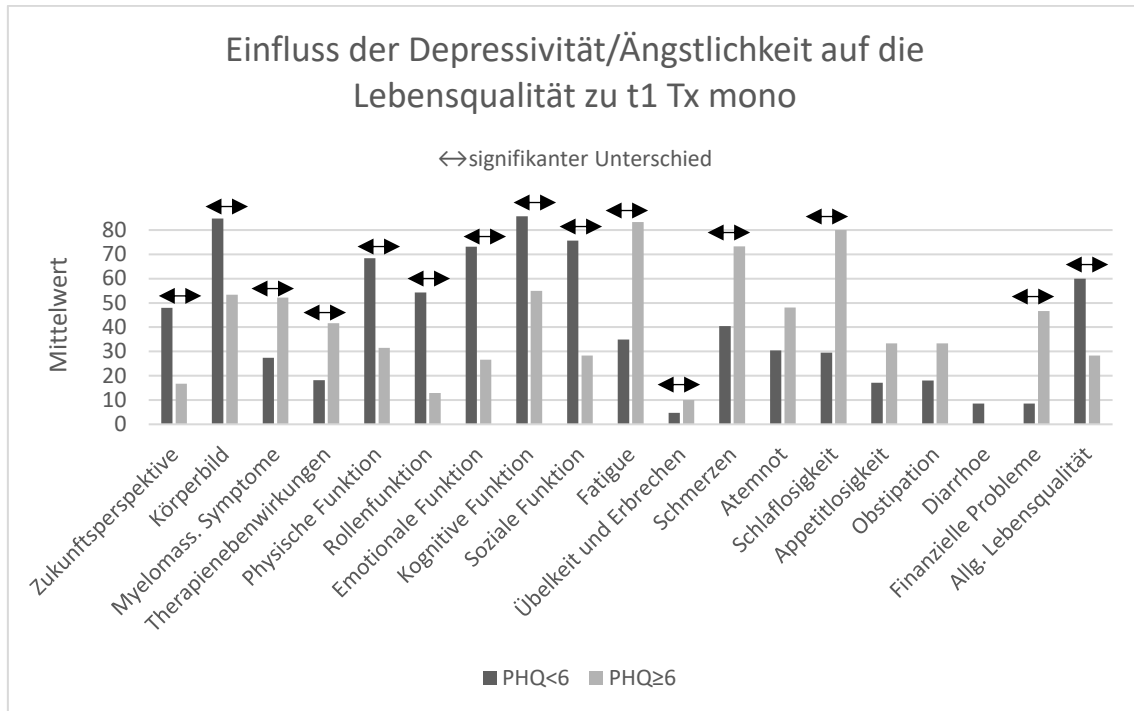


Abbildung 64: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t1 bei Patienten mit einer Stammzelltransplantation [eigene Darstellung]

In der Gruppe der Tandemtransplantierten zeigte sich kein signifikanter Einfluss der initial gemessenen Ängstlichkeit/Depressivität auf die einzelnen Lebensqualitätsparameter zu diesem Zeitpunkt. Auch hier wurden die meisten Variablen von mittels PHQ-4 depressiver getesteten Befragten schlechter eingeschätzt, Ausnahmen waren das Körperbild, myelomassozierte Symptome, Schmerzen, Obstipation und Diarrhoe.

Betrachtet man die Lebensqualität der mono transplantierten Patienten ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie, aber vor geplanter Hochdosistherapie/autologer Transplantation, also zu t2, war, wie Abb. 65 zeigt, ein signifikanter Zusammenhang mit besserer Wahrnehmung des **Körperbilds** (75,3 vs. 33,3 Punkte) (**p=0,014**), weniger **Therapie Nebenwirkungen** (29,6 vs. 50,0 Punkte) (**p=0,046**), besserer **emotionaler** (64,3 vs. 31,9 Punkte) (**p=0,011**), **kognitiver** (76,5 vs. 47,2 Punkte) (**p=0,010**) und **sozialer Funktion** (59,9 vs. 16,7 Punkte) (**p=0,009**), geringerer **Fatigue** (49,4 vs. 79,6 Punkte) (**p=0,020**), weniger **Übelkeit und Erbrechen** (8,0 vs. 30,6 Punkte) (**p=0,008**), **Obstipation** (14,8 vs. 50,0 Punkte) (**p=0,011**) und **finanziellen Problemen** (18,5 vs. 61,1 Punkte) (**p=0,011**) nachweisbar. Auch alle

weiteren Lebensqualitätsvariablen wurden ohne Erreichen des Signifikanzniveaus von weniger ängstlichen Patienten positiver wahrgenommen.

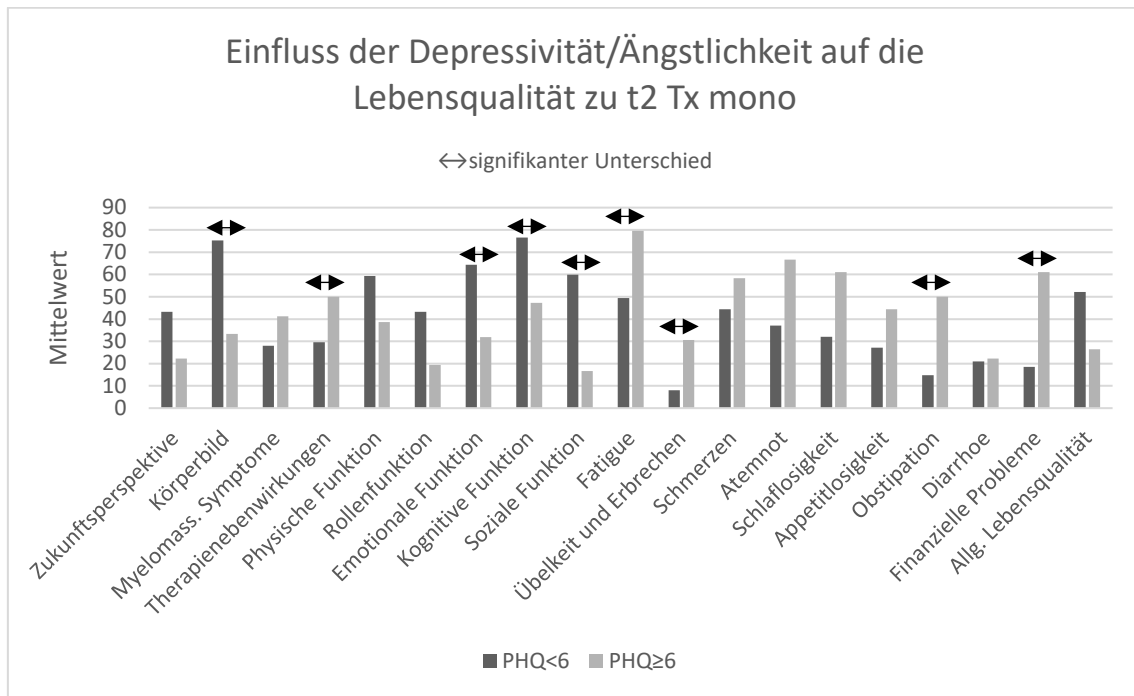


Abbildung 65: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Patienten mit einer Stammzelltransplantation [eigene Darstellung]

Zum Zeitpunkt t2 wurde die Lebensqualität der Tandemtransplantationspatienten in den Bereichen **Therapieebenenwirkungen (p=0,031)** und **emotionale Funktion (p=0,005)** signifikant vom Ausmaß der Ängstlichkeit beeinflusst (vgl. Abb. 66). Dabei wurden bei weniger depressiven Patienten signifikant weniger Therapieebenenwirkungen (21,7 vs. 48,3 Punkte) und eine höhere emotionale Funktion (77,0 vs. 39,6 Punkte) berichtet. Bis auf myelomassozierte Symptome, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen und Diarrhoe wurden erneut alle Parameter bei Befragten mit PHQ<6 positiver eingeschätzt.

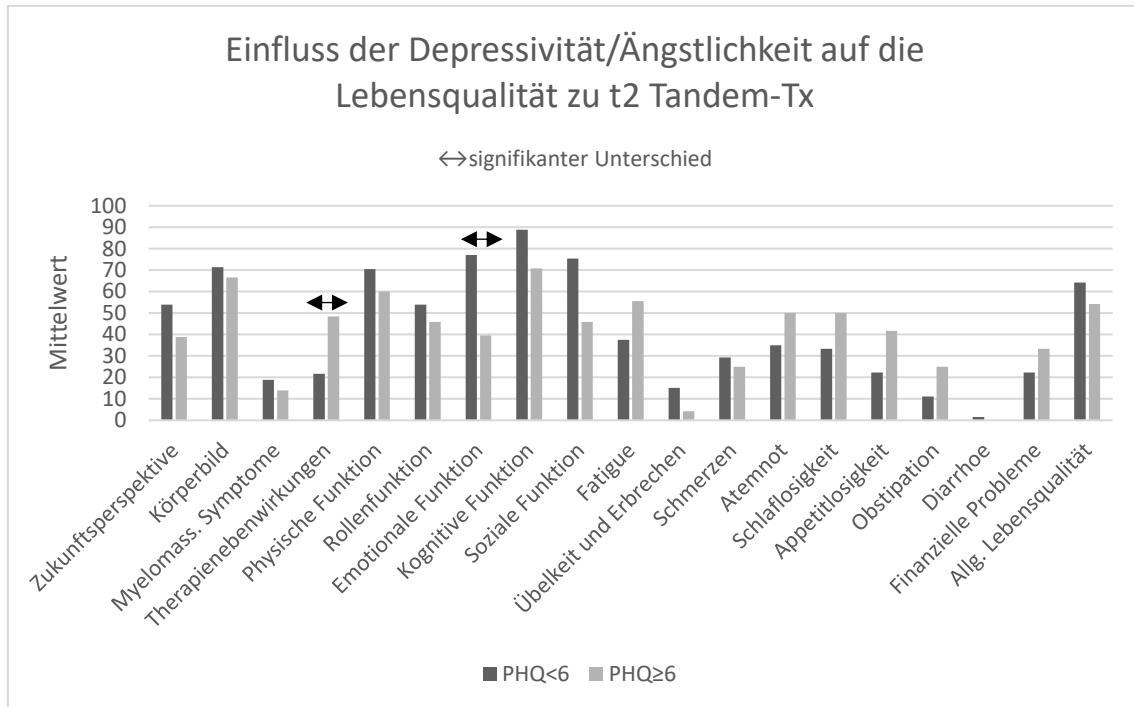


Abbildung 66: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Patienten mit Tandemtransplantation
[eigene Darstellung]

Bei den mono Transplantierten zeigte sich, wie in Abb. 67 dargestellt, zum Befragungszeitpunkt 3 Monate nach Transplantation (t3) noch bei vor Therapiebeginn weniger depressiven Patienten eine signifikant höhere **Zukunftsperspektive** (52,8 vs. 20,0 Punkte) (**p=0,025**), ein besseres **Körperbild** (77,3 vs. 26,7 Punkte) (**p=0,004**), weniger **myelomassozierte Symptome** (23,9 vs. 57,8 Punkte) (**p=0,017**), eine höhere **emotionale** (73,1 vs. 40,0 Punkte) (**p=0,025**) und **soziale Funktion** (64,0 vs. 33,3 Punkte) (**p=0,039**), eine geringere **Fatigue** (43,8 vs. 75,6 Punkte) (**p=0,031**), **Übelkeit/Erbrechen** (6,7 vs. 23,3 Punkte) (**p=0,027**) und **Appetitlosigkeit** (20,0 vs. 53,3 Punkte) (**p=0,047**) sowie eine geringere Wahrnehmung **finanzieller Probleme** (14,7 vs. 53,3 Punkte) (**p=0,015**). Auch hier war Diarrhoe die einzige Lebensqualitätsvariable, welche von depressiveren Patienten positiver eingeschätzt wurde, ebenfalls nicht signifikant.

Ergebnisse

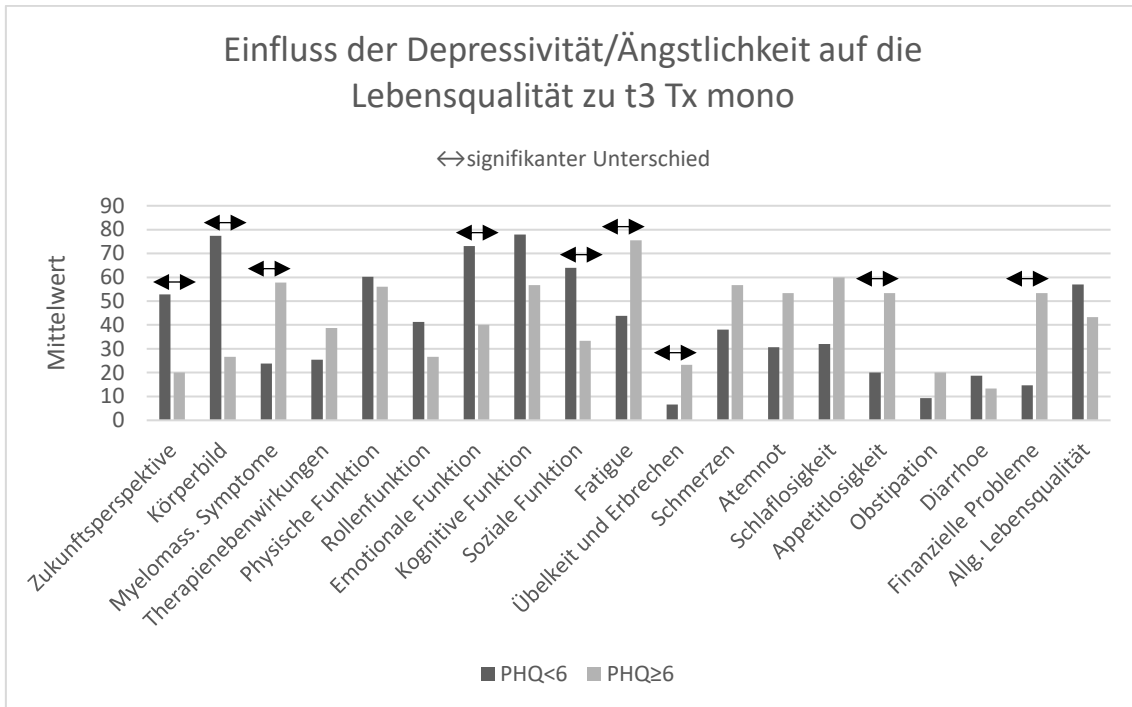


Abbildung 67: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ < 6 bzw. ≥ 6) auf die Lebensqualität zu t3 bei Patienten mit einer Stammzelltransplantation [eigene Darstellung]

Drei Monate nach Therapieende war bei den Befragten nach Tandemtransplantation kein signifikanter Einfluss auf die untersuchten Lebensqualitätsparameter mehr nachweisbar. Auch hier wurden einige Lebensqualitätsvariablen bei Patienten mit PHQ < 6 positiver bewertet. Ausnahmen waren das Körperbild, die Rollen- und kognitive Funktion, Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Appetitlosigkeit sowie Obstipation und Diarrhoe, davon wie genannt keine signifikant.

Die folgenden beiden Tab. 16 und 17 dienen der systematischen Darstellung der bisher beschriebenen Kernaussagen und Ergebniszusammenfassung:

Kernaussagen		p-Wert
Gesamt-kollektiv	PHQ-4 -Es konnte kein Einfluss von Alter, Geschlecht, Beziehungsstatus, Intellekt, Erkrankungsstadium (ISS), Symptomanzahl sowie der Zeit seit Diagnosestellung auf die mittels PHQ-4 gemessene Ängstlichkeit und Depressivität (Cut-	p > 0,05

Ergebnisse

Kernaussagen	p-Wert
<p>Gesamt-kollektiv</p> <p>off bei ≥ 6 bzw. ≥ 9) beim Gesamtkollektiv oder den Gruppen A, B, A1, A2, B1, B2 nachgewiesen werden, bei allerdings z.T. zu geringer Gruppengröße.</p> <p>EORTC QLQ-C30 und -MY20</p> <p><u>Über die 3 Befragungszeitpunkte (nach Korrektur) zeigte sich eine generelle Veränderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -des Körperbilds (im Verlauf negativer) p(t)=0,002 -der Therapienebenwirkungen (nach Therapiestart zunehmend) p(t)=0,002 -der Obstipationssymptomatik (vor Therapiebeginn maximal) p(t)=0,044 -der kognitiven Funktion (vor Therapiebeginn maximal) p(t)=0,031 <p><u>und eine unterschiedliche Veränderung bzgl. der Gruppen A/B über die Zeit der</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -allgemeinen Lebensqualität (anders als bei B Verbesserung ab Therapiebeginn bei Gruppe A) p(t-A/B)=0,034 -Schmerzen (anders als bei B Verbesserung ab Therapiebeginn bei Gruppe A) p(t-A/B)=0,012 <p><u>und ein genereller Gruppenunterschied zwischen A und B der</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Rollenfunktion (besser bei B) p(A/B)=0,042 -Schmerzen (geringer bei A) p(A/B)=0,011 -allgemeinen Lebensqualität (positiver bei A) p(A/B)=0,037 <p><u>Studienteilnahme:</u></p> <p><u>Signifikant positivere Wahrnehmung der Studienteilnehmer zu t1 von</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Zukunftsperspektive p=0,045 -Therapienebenwirkungen p=0,017 -emotionaler Funktion p=0,049 -Fatigue p=0,027 <p><u>und zu t3 von</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Zukunftsperspektive p=0,045 -Obstipation p=0,035 -finanziellen Problemen p=0,033 	

Ergebnisse

Kernaussagen	p-Wert
<p>Gesamt- kollektiv</p> <p><u>und im zeitlichen Verlauf von</u></p> <p>-Rollenfunktion</p> <p>Insgesamt wurden die meisten Lebensqualitätsparameter beim Studienkollektiv, wenn auch nicht immer signifikant, positiver wahrgenommen.</p> <p><u>Geschlecht:</u></p> <p><u>Signifikant positivere Wahrnehmung männlicher Patienten zu t1 von</u></p> <p>-Zukunftsperspektive</p> <p>-physischer Funktion</p> <p>-Rollenfunktion</p> <p>-emotionaler Funktion</p> <p>-Körperbild</p> <p>-Übelkeit/Erbrechen</p> <p>-Appetitlosigkeit</p> <p>Lediglich Atemnot, Diarrhoe und finanzielle Probleme wurden von Männern negativer bewertet, alle anderen untersuchten Lebensqualitätsparameter wurden, wenn auch nicht immer signifikant, von den Frauen als schlechter eingeschätzt.</p> <p><u>Alter:</u></p> <p><u>Signifikant positivere Wahrnehmung jüngerer Patienten zu t1 von</u></p> <p>-Fatigue</p> <p>-Obstipation</p> <p>Auch wenn nicht immer signifikant, wurde bzgl. der meisten Lebensqualitätsparameter eine deutlich positivere Einschätzung bei den <70 Jährigen abgegeben. Lediglich die soziale Funktion, Diarrhoe und finanzielle Probleme wurden von den ≥70 Jährigen nicht im Gruppenvergleich als am negativsten beschrieben.</p>	<p>p=0,037</p> <p>p=0,044</p> <p>p=0,027</p> <p>p=0,016</p> <p>p=0,006</p> <p>p=0,045</p> <p>p=0,018</p> <p>p=0,037</p> <p>p=0,017</p> <p>p=0,002</p>

Ergebnisse

Kernaussagen	p-Wert
Gesamt-kollektiv	
<u>Ängstlichkeit/Depressivität:</u>	
<u>PHQ Cut-off ≥ 9</u>	
<u>Signifikant positivere Wahrnehmung weniger ängstlicher Patienten (mit PHQ<9) zu t1 von</u>	
-Therapieebenenwirkungen	p=0,003
-Zukunftsperspektive	p=0,003
-physischer Funktion	p=0,021
-emotionaler Funktion	p=0,001
-Fatigue	p=0,016
-Schlaflosigkeit	p=0,024
Lediglich intestinale Probleme wie Obstipation und Diarrhoe wurden von weniger ängstlichen Patienten (mit PHQ<9) negativer eingeschätzt, alle anderen Lebensqualitätsparameter, wenn auch nicht immer signifikant, positiver.	
<u>PHQ Cut-off ≥ 6</u>	
<u>Positivere Wahrnehmung weniger ängstlicher Patienten (mit PHQ<6) zu t1 von</u>	
-Therapieebenenwirkungen	p<0,001
-Zukunftsperspektive	p=0,001
-physischer Funktion	p<0,001
-Rollenfunktion	p=0,003
-emotionaler Funktion	p<0,001
-kognitiver Funktion	p=0,001
-sozialer Funktion	p<0,001
-Fatigue	p<0,001
-Körperbild	p=0,006
-Übelkeit/Erbrechen	p=0,008
-Schlaflosigkeit	p<0,001
-Appetitlosigkeit	p=0,019
-finanziellen Problemen	p=0,005
-allgemeiner Lebensqualität	p=0,001
Lediglich Diarrhoe wurde von weniger ängstlichen Patienten (mit PHQ<6) negativer eingeschätzt, alle anderen	

Ergebnisse

Kernaussagen	p-Wert
<p>Gesamt-kollektiv</p> <p>Lebensqualitätsparameter, wenn auch nicht immer signifikant, positiver.</p> <p><u>Einflussfaktoren auf die untersuchten Lebensqualitätsparameter:</u> Häufig ECOG Status, ossäre Symptome, Geschlecht und Alter, seltener Blutbildveränderungen, ISS und Bildungsstand.</p>	
<p>Erstlinien-therapie (A)</p> <p>EORTC QLQ-C30 und -MY20</p> <p><u>Studienteilnahme:</u> <u>Signifikant positivere Wahrnehmung der Studienteilnehmer zu t2 von</u> -Zukunftsperspektive p=0,016 <u>und zu t3 von</u> -Obstipation p=0,029 <u>und im zeitlichen Verlauf von</u> -Obstipation p=0,040 -finanziellen Problemen p=0,038</p> <p><u>Ängstlichkeit/Depressivität:</u> <u>PHQ Cut-off ≥ 6</u> <u>Signifikant positivere Wahrnehmung weniger ängstlicher Patienten (mit PHQ<6) zu t1 von</u> -Therapieebenenwirkungen p=0,001 -Zukunftsperspektive p=0,038 -physischer Funktion p=0,004 -Rollenfunktion p=0,025 -emotionaler Funktion p<0,001 -kognitiver Funktion p=0,018 -Fatigue p=0,006 -Übelkeit/Erbrechen p=0,018 -Schlaflosigkeit p=0,001 -allgemeiner Lebensqualität p=0,025 <u>und zu t2 von</u> -Therapieebenenwirkungen p=0,005</p>	

Ergebnisse

Kernaussagen		p-Wert
Erstlinien- therapie (A)	-Zukunftsperspektive	p=0,047
	-emotionaler Funktion	p=0,004
	-kognitiver Funktion	p=0,039
	-Appetitlosigkeit	p=0,026
	-Obstipation	p=0,001
	<u>und zu t3 von</u>	
	-Schlaflosigkeit	p=0,015
Rezidiv- therapie (B)	EORTC QLQ-C30 und -MY20	
	<u>Studienteilnahme:</u>	
	<u>Signifikant positivere Wahrnehmung der Studienteilnehmer zu</u>	
	<u>t3 von</u>	
	-Therapieebenenwirkungen	p=0,049
	 <u>Ängstlichkeit/Depressivität:</u>	
	<u>PHQ Cut-off ≥ 6</u>	
	<u>Signifikant positivere Wahrnehmung weniger ängstlicher</u>	
	<u>Patienten (mit PHQ<6) zu t1 von</u>	
	-Zukunftsperspektive	p=0,014
	-Körperbild	p=0,007
	-emotionaler Funktion	p=0,002
	-kognitiver Funktion	p=0,027
	-sozialer Funktion	p=0,007
	-Fatigue	p=0,027
	-Schlaflosigkeit	p=0,015
	-finanziellen Problemen	p=0,001
	-allgemeiner Lebensqualität	p=0,027
	<u>und zu t2 von</u>	
	-Körperbild	p=0,042
-emotionaler Funktion	p=0,021	
-sozialer Funktion	p=0,020	
-Übelkeit/Erbrechen	p=0,017	
-finanziellen Problemen	p=0,005	
<u>und zu t3 von</u>		
-finanziellen Problemen	p=0,015	

Ergebnisse

Kernaussagen	p-Wert
Mono Transplan- tation (A2a, B2a, A2c, B2c)	EORTC QLQ-C30 und -MY20 <u>Ängstlichkeit/Depressivität</u> <u>PHQ Cut-off ≥ 6</u> <u>Signifikant positivere Wahrnehmung weniger ängstlicher Patienten (mit PHQ<6) zu t1 von</u> -Zukunftsperspektive p=0,002 -Körperbild p=0,004 -myelomassoziierten Symptomen p=0,005 -Therapieebenenwirkungen p=0,002 -physischer Funktion p=0,001 -Rollenfunktion p=0,001 -emotionaler Funktion p<0,001 -kognitiver Funktion p=0,004 -sozialer Funktion p<0,001 -Fatigue p<0,001 -Übelkeit/Erbrechen p=0,030 -Schmerzen p=0,012 -Schlaflosigkeit p<0,001 -finanziellen Problemen p=0,002 -allgemeiner Lebensqualität p=0,001 <u>und zu t2 von</u> -Körperbild p=0,014 -Therapieebenenwirkungen p=0,046 -emotionaler Funktion p=0,011 -kognitiver Funktion p=0,010 -sozialer Funktion p=0,009 -Fatigue p=0,020 -Übelkeit/Erbrechen p=0,008 -Obstipation p=0,011 -finanziellen Problemen p=0,011 <u>und zu t3 von</u> -Zukunftsperspektive p=0,025 -Körperbild p=0,004 -myelomassoziierten Symptomen p=0,017 -emotionaler Funktion p=0,025

Ergebnisse

Kernaussagen		p-Wert
Mono	-sozialer Funktion	p=0,039
Transplantation (A2a, B2a, A2c, B2c)	-Fatigue	p=0,031
	-Übelkeit/Erbrechen	p=0,027
	-Appetitlosigkeit	p=0,047
	-finanziellen Problemen	p=0,015
Tandemtransplantation (A2b und B2b)	EORTC QLQ-C30 und -MY20	
	<u>Über die 4 Befragungszeitpunkte zeigte sich eine generelle Veränderung</u>	
	-des Körperbilds (vor Therapiebeginn am positivsten)	p(t)=0,007
	-der Therapienebenwirkungen (bis t4 zunehmend)	p(t)=0,013
	<u>Ängstlichkeit/Depressivität</u>	
	<u>PHQ Cut-off ≥ 6</u>	
<u>Signifikant positivere Wahrnehmung weniger ängstlicher Patienten (mit PHQ<6) zu t2 von</u>		
-Therapienebenwirkungen	p=0,031	
-emotionaler Funktion	p=0,005	

Tabelle 16: Kernaussagen

[eigene Darstellung]

EORTC QLQ-C30 und -MY20	Zusammenfassung
Veränderung über die Zeit	-Nach Therapiebeginn negativeres Körperbild, zunehmende Therapienebenwirkungen, abnehmende Obstipationssymptomatik und kognitive Funktion des Gesamtkollektivs. -Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und Schmerzabnahme bei Gruppe A nach Therapiebeginn, sowie Schmerzzunahme und rückläufige allgemeine Lebensqualität bei Gruppe B im gleichen Zeitraum.
Erstlinie/Rezidivsituation	-Generell signifikant geringere Schmerzen und bessere allgemeine Lebensqualität bei Gruppe A sowie bessere Rollenfunktion bei Gruppe B. -Auch wenn nicht immer signifikant, meist positivere Einschätzung der Lebensqualitätsparameter bei Gruppe A. -Kein signifikanter Unterschied der Lebensqualitätsparameter je nach Gruppe A/B bei Tandemtransplantation.

Ergebnisse

EORTC QLQ-C30 und -MY20	Zusammenfassung
Tandem- transplantation	Im Vergleich zum Gesamtkollektiv keine Beeinträchtigung weiterer Lebensqualitätsparameter unter der Therapie.
Studien- teilnahme	Positivere Wahrnehmung fast aller Lebensqualitätsparameter beim Studienkollektiv zu allen Befragungszeitpunkten, sowohl beim Gesamtkollektiv, als auch unterteilt in Gruppe A/B.
Geschlecht	Positivere Wahrnehmung der meisten Lebensqualitätsparameter bei Männern beim Gesamtkollektiv zu t1.
Alter	Positivere Wahrnehmung der meisten Lebensqualitätsparameter bei <70 Jährigen beim Gesamtkollektiv zu t1.
Ängstlichkeit/ Depressivität (PHQ-4)	Positivere Wahrnehmung fast aller Lebensqualitätsparameter bei weniger ängstlichen Patienten (insb. bei PHQ<6) zu allen Befragungszeitpunkten, sowohl beim Gesamtkollektiv, als auch unterteilt in Gruppe A/B und mono/Tandemtransplantation.
Häufige Einfluss- faktoren	ECOG Status, ossäre Symptome, Geschlecht, Alter

Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse

[eigene Darstellung]

3.3 Vergleich der Lebensqualität unter den verschiedenen Therapiemodalitäten als langfristiges Ziel

Diese Studie wurde mit dem Ziel der Erschaffung eines Grundsteins zur Lebensqualitätserfassung unter den verschiedenen Therapieregimen am Universitätsklinikum Würzburg erstellt. Aufgrund der Datenfülle durch die Erhebung zu verschiedenen Therapiezeitpunkten und Erfassung klinischer und soziodemographischer Daten, um die Lebensqualitätsmessung im entsprechenden Kontext durchführen zu können, wurde diese Promotionsarbeit auf die Anzahl von 70 inkludierten Patienten begrenzt. Wegen der eingeschränkten Fallzahl waren nicht alle Fragestellungen zu beantworten. So war angesichts der geringen Patientenzahl mit allogener Transplantation in dieser Studie keine valide Aussage bzgl. der unterschiedlichen Lebensqualität bei der autologen vs. allogenen Transplantation möglich. Nach aktueller Studienlage bestand der Verdacht auf eine bessere physische und mentale Funktion sowie Lebensqualität im Allgemeinen unter und nach autologer im Vergleich zu allogener Transplantation [153, 154]. Auch ein Vergleich der Patienten mit ausschließlich medikamentöser Therapie (A1 und B1), einfacher autologer Transplantation (A2a und B2a) und Tandemtransplantation (A2b und B2b) je nach Erstlinien-/Rezidivsituation könnte bei größerer Fallzahl (Zielfallzahl hierfür ca. 15-34 Patienten je Gruppe) angestrebt werden. Bisher gab es kaum Untersuchungen zu den einzelnen Therapiemodalitäten, es wurde allerdings vermutet, dass die Lebensqualität mit jeder weiteren Therapielinie (also im Rezidiv) abnimmt und sich auch während der Therapie im Rezidivfall nicht bessert [155, 156]. Aufbauend auf die hier erstellte Datenbank könnte des Weiteren im Rahmen von Folgeerhebungen die Korrelation der Lebensqualität mit der Komorbidität und der kumulativen Toxizität durch entsprechende Vortherapien ermittelt werden. Auch der Einfluss der erreichten Remission sowie der Gabe von Proteasomhemmer in der Erstlinientherapie auf die Lebensqualität wäre von Interesse (Zielfallzahl hierfür ca. 28-64 Patienten je Gruppe). Laut aktueller Studienlage gab es Hinweise auf eine positivere Einschätzung der Lebensqualität bei Erreichen mindestens einer VGPR, sowie bei weniger Vortherapien [155] und Komorbiditäten [157]. Bezüglich des Einflusses der Therapie mit Bortezomib auf die Lebensqualität gab es bisher unterschiedliche Ergebnisse: Laut der APEX-Studie zeigte sich eine Verbesserung der globalen Lebensqualität durch die Bortezomibgabe, nach der NMSG 15/05-Studie v.a. eine Zunahme der Fatigue ohne relevanten Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität und laut VISTA-Studie ebenfalls eine Verbesserung der globalen

Lebensqualität nach dem 5. Zyklus Bortezomib sowie bei niedriger Dosierung im Vergleich zur Therapie ohne Proteasominhibitor [158]. Auch die ALCYONE-Studie wies auf eine Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere der Funktions- und Symptomskalen von Patienten mit Neudiagnose eines Multiplen Myeloms ohne Eignung zur Stammzelltransplantation unter der Therapie mit VMP bzw. D-VMP hin [159]. Als langfristiges Ziel soll wie o.g. die Ermittlung der Lebensqualität unter den verschiedenen Therapiemodalitäten und insbesondere unter Anwendung der neuen Substanzen im Vordergrund stehen. Hierfür wurde bei jedem Patienten zum Befragungszeitpunkt das Therapieregime, verabreichte Therapeutikum und z.T. die Dosierung in der Datenbank erfasst. Durch die kumulativen Ergebnisse und Erfahrungen auch zusammen mit Folgebefragungen, sollen in Zukunft Entscheidungshilfen für Patienten bereitgestellt werden, um ein gleichzeitig potentes und nebenwirkungsarmes Therapiekonzept zu erschaffen und damit eine möglichst hohe Lebensqualität unter der Therapie zu erzielen.

4. Diskussion und Ausblick

4.1. Diskussion des Studiendesigns

4.1.1. Zunehmende Bedeutung der longitudinalen Lebensqualitätserhebung beim Multiplen Myelom

In diesem Projekt wurde die Lebensqualität von Patienten mit Multiplem Myelom mittels standardisierter Fragebögen genauer untersucht. Nachdem in der Vergangenheit die Lebensqualitätsforschung eine untergeordnete Rolle gespielt hat, tritt diese immer weiter in den Vordergrund. Diesem Trend entsprechend wurde diese Studie als Pilotprojekt an der Universitätsklinik Würzburg etabliert. Aufgrund der demographischen Veränderungen sowie der kontinuierlichen Verbesserung von Therapiemöglichkeiten, wird die Prognose für Patienten mit Multiplem Myelom stetig besser und diese Erkrankung wandelt sich zunehmend zu einer „chronischen Erkrankung“. Deshalb treten Aspekte der Lebensqualität immer weiter in den Vordergrund und sollten bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden. Es ist nicht nur das vorliegende Tumorstadium, sondern auch die körperliche und seelische Verfassung, sowie soziale Situation des Patienten bei und nach Diagnosestellung genauso wie während und nach der Therapie von Bedeutung. Insbesondere bei palliativen Erkrankungen ist nicht nur die Zeit ohne Progress, sondern auch die vom Patienten empfundene Lebensqualität wichtig. Dies sollte wesentlich auf die Therapieentscheidung Einfluss nehmen, vor allem wenn, wie beim Multiplen Myelom, mehrere Therapieregimes zur Wahl stehen.

Aufgrund der eingeschränkten Gesamtprognose und der insgesamt eher „chronischen Erkrankung“ ist naheliegend, dass die Lebensqualität bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Vergleich zu einem Kollektiv ohne Erkrankung reduziert ist. Gulbrandsen et al. konnten z.B. Unterschiede in der Lebensqualität neu diagnostizierter Myelompatienten (n=424) im Vergleich zu einer norwegischen Referenzbevölkerung (n=3000) herausarbeiten [129]. Es zeigten sich eine deutlich negativere Einschätzung der Funktions- und bis auf Diarrhoe, auch der Symptomskalen der Befragten mit Multiplem Myelom [129] (vgl. Abb. 11).

Deshalb ist es von Bedeutung, die Lebensqualität noch genauer zu erfassen und Ansatzpunkte zu finden, diese zu verbessern. Die Studie von Strasser-Weipl et. al zeigte, dass beim Multiplen Myelom gerade psychosoziale Parameter wie Rollen-, emotionale, soziale und kognitive Funktion als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben gelten [131]. Daraus kann man schließen, dass eine Erfassung und

anschließende Verbesserung dieser Lebensqualitätsfaktoren sowie der hierauf Einfluss nehmenden Parameter eventuell auch für das Überleben relevant werden könnte.

Eine Verlaufsevaluation mit Follow-up-Untersuchungen der Lebensqualität zur validen Erfassung und zur Nutzung dieses Aspektes erscheint als Entscheidungsgrundlage nötig, da die Lebensqualität subjektiv erlebt wird und sich stets verändern kann ([115], S. 33). So ist insbesondere bei schwer Erkrankten zu beachten, dass im Verlauf Adaptionsprozesse möglich sind, die eine veränderte Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustands zur Folge haben können, auch bezeichnet als „response shift“ und die deshalb auch in der Auswertung von Outcome-Studien beachtet werden müssen [116]. Insgesamt ist die Datenlage zu longitudinalen Lebensqualitätserhebungen, insbesondere inklusive der Erfassung von Vortherapien und näheren Informationen zur Erkrankung/Erstdiagnose etc. noch sehr gering, was auch in dem Reviewartikel von Ramsenthaler et al. mit Durchsicht von 36 Artikeln (34 in der Metaanalyse, n= 3023) zum Thema Lebensqualität und Symptome beim Multiplen Myelom, thematisiert wird, mit dem abschließenden Ausblick, dass weitere Erhebungen mit Erfassung der Veränderung im zeitlichen Verlauf für Fortschritte in der Symptomkontrolle essenziell wären [160]. Diese Feststellung hat uns dazu veranlasst, Patienten im longitudinalen Verlauf zu befragen und zu beschreiben.

Es gibt verschiedene standardisierte Fragebögen zur Lebensqualitätsuntersuchung. Hier wurde der EORTC QLQ-C30 mit dem myelomspezifischen Modul EORTC QLQ-MY20 gewählt. Betrachtet man die Studienlage, werden diese Fragebögen aufgrund der Standardisierung und Erfüllung verschiedener Gütekriterien [124, 161], sowie der Möglichkeit der Nutzung eines Erkrankungs-spezifischen Moduls [145], geschätzt. Außerdem gibt es diese in gut validierter deutschsprachiger Ausführung, und noch vielen weiteren Sprachen, was die Fehlerquellen durch eine mögliche Sprachbarriere reduziert. Des Weiteren handelt es sich hier um das am häufigsten genutzte Instrument zur Lebensqualitätserfassung [162], welches auch für die Vergleichbarkeit mit der aktuellen Studienlage sinnvoll ist.

EORTC QLQ-C30 als geeignetes Instrument zur Lebensqualitätserhebung bei onkologischen Patienten

So wurde der EORTC QLQ-C30 in der Untersuchung von Ware et al. (Standards for validating health measures: definition and content.) auch auf die Gütekriterien der Objektivität, Reliabilität und Validität überprüft [124]. Er weist eine hohe Durchführungs- und Auswertungs-, und eine befriedigende Interpretationsobjektivität auf. Die Reliabilität

wurde für eine deutsche repräsentative Stichprobe als gut bis hoch beurteilt. Außerdem wurden die Konstruktvalidität, diskriminante Validität und Änderungssensitivität für internationale Stichproben als gut bewertet [163]. Ebenso sind die tumorspezifischen Module mit einer befriedigenden bis guten Reliabilität, guten Konstruktvalidität und diskriminanten Validität ausgezeichnet. ([79], S. 77 ff.)

Auch in einem umfassenden Reviewartikel von Osborne et al., in dem insgesamt 13 Messinstrumente für die gesundheitsbezogene Lebensqualität beim Multiplen Myelom untersucht wurden, wurden der EORTC-QLQ-C30 und -MY24 bzw. -MY20 als Fragebögen mit der umfassendsten psychometrischen Validierung herausgearbeitet [146].

EORTC QLQ-MY20 als geeignetes Instrument zur Lebensqualitätserhebung beim Multiplen Myelom

In einer Studie zur Beurteilung von Reliabilität und Validität des QLQ-MY20 wurde gezeigt, dass eine hohe Compliance bei der Beantwortung der Fragen vorherrschte [145], sodass der Fragebogen von den Patienten als gut akzeptiert gilt. Auch die durchschnittliche Zeit, die zur Beantwortung der Fragen von EORTC QLQ-C30 und -MY24 gemeinsam benötigt wurde, erscheint mit 12 Minuten als angemessen [145]. Zusammenfassend zeigte sich der QLQ-MY20 in dieser Studie als verlässliches valides Messinstrument mit guter Änderungssensitivität, welches sowohl Belange der konventionellen als auch neueren Therapieregimes wiedergibt [145].

Auch in dem Reviewartikel von Osborne et al. wurde der EORTC QLQ-MY20 als Messinstrument mit der höchsten psychometrischen und Inhaltsvalidität beschrieben [146]. Er wurde dort von allen Messinstrumenten hervorgehoben und empfohlen, da er valide, verlässlich und im Studiensetting ansprechend war [146]. Des Weiteren zeichnen sich der EORTC QLQ-C30 zusammen mit dem QLQ-MY20 durch ihre gute Itemkonvergenz und diskriminanten Validität aus [161].

Infolgedessen wurden der EORTC QLQ-C30 zusammen mit dem QLQ-MY20 in dieser Studie zur Ermittlung der Lebensqualität ausgewählt.

4.1.2. Erhebung von Ängstlichkeit und Depressivität als wichtiger Bestandteil auch bei Lebensqualitätsfragestellungen

Im Rahmen dieser Studie wurde zusätzlich zur Erhebung der Lebensqualität vor Therapiebeginn ein Fragebogen zur Ängstlichkeit und Depressivität ausgefüllt. Es

scheint naheliegend, dass Patienten bei einer solchen Diagnosestellung vermehrt unter Ängstlichkeit/Depressivität leiden und dies ihre Wahrnehmung beeinflussen kann. Auch in dem o.g. Reviewartikel von Ramsenthaler et al. zum Thema Lebensqualität und Symptome beim Multiplen Myelom, wurden ebenfalls psychologische Symptome in Form von Verzweiflung, Angst und Depression mit einer Prävalenz von 22,3% für Depression und von 35,7% für Angst angegeben [160]. In der retrospektiven Kohortenstudie „Depressive symptoms, mental health-related quality of life, and survival among older patients with multiple myeloma“ von Alobaidi et al. wurden 522 US-amerikanische Myelompatienten >65 Jahre befragt, von denen 30% sogar angaben, schon vor der Myelomdiagnose unter Depressionssymptomen gelitten zu haben [164].

Außerdem wurde aufgrund dieser und weiterer Studien zur Depressivität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten vermutet, dass ängstliche/depressive Patienten auch mit Myelom eine reduzierte Lebensqualität angeben würden [164-167].

PHQ-4 als geeignetes Instrument zur Ermittlung von Ängstlichkeit und Depressivität in diesem Rahmen

Hier wurde der standardisierte PHQ-4 Fragebogen gewählt. Der PHQ-4 ist ein klinischer Test, der als Selbstbeurteilungsinstrument speziell für den medizinischen Bereich entworfen wurde. Wichtig in dieser Studie war, aufgrund der bereits vielen bei Ersterhebung zu beantwortenden Fragen (EORTC QLQ-C30 und -MY20, Soziodemographischer Fragebogen) ein relativ kurzes Messinstrument mit nur geringem Aufwand und trotzdem guter Aussagekraft zu wählen. Der PHQ-4 Fragebogen misst verlässlich, valide und effizient Depressivität und Ängstlichkeit in der Allgemeinbevölkerung bei geringem Zeitaufwand (Beantwortung unter 4 Minuten) [134], sodass er hier als Screeninginstrument für Depressivität und Ängstlichkeit ausgewählt wurde, um zu untersuchen, inwiefern dies Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit Multiplen Myelom hat. Ein weiterer Grund für die Wahl des PHQ-4 war die Tatsache, dass er als einziges ultra-kurzes Screeninginstrument nicht nur Depressivität, sondern auch Ängstlichkeit beleuchtet [134]. Außerdem handelt es sich bei dem im PHQ-4 enthaltenen PHQ-2 um das meist validierte 2-Item-Screeninginstrument für Depression, während Single-Item-Instrumente als deutlich schlechter im Erkennen von Depressionen nachgewiesen wurden [134]. Auch in der Studie von Kroenke et al. „Comparative validity and responsiveness of PHQ-ADS and other composite anxiety-depression measures“ bestätigte sich im Vergleich zu anderen Screeninginstrumenten die Güte des PHQ-4,

welcher ähnlich gut zu den längeren Fragebögen abschnitt und im Gegensatz zu den PROMIS-Scores auch eine Zunahme von Ängstlichkeit/Depressivität im Studienzeitraum detektieren konnte [168].

Hier wurde die Neigung für Ängstlichkeit/Depressivität einmalig vor Therapiebeginn bestimmt. Es wurden die Cut-off's bei Summenwerten ≥ 6 bzw. ≥ 9 gelegt. Bei ≥ 6 endet der Normbereich und es liegt möglicherweise eine Angststörung bzw. Depressivität vor. Summenwerte von 6 bis 9 werden als "yellow flag" und Summenwerte von 9 bis 12 als "red flag" bezeichnet [134].

4.1.3. Soziodemographische Daten und krankheitsspezifische Items als mögliche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität beim Multiplen Myelom

Auswahl der relevanten soziodemographische Daten nach Durchsicht der Literatur

Auch die genaue Beschreibung des Studienkollektivs durch die Erhebung soziodemographischer Daten ist bei der Lebensqualitätserhebung von Bedeutung. So ist es wie o.g. grundsätzlich für die Auswertung der Studienergebnisse wichtig, die Patienten mit Hilfe der Angaben im soziodemographischen Fragebogen genauer charakterisieren und im Vergleich zu anderen Studien die Repräsentativität des Studienkollektivs einordnen zu können. Außerdem liegt die Vermutung nahe, dass bspw. das soziodemographische Item „Alter“ u.a. aufgrund damit verbundener Einschränkungen der Aktivität und damit einhergehender Komorbiditäten einen negativen Einfluss auf die wahrgenommene Lebensqualität haben könnte, was auch die Studienlage zum Multiplen Myelom erwarten lässt [157, 160, 169]. Nach Don Robinson Jr. et al. und Jordan et al. wurde zusätzlich eine Auswirkung des Geschlechts auf die Beantwortung der Fragebögen zur Lebensqualität vermutet [169, 170]. Somit wurde nach Durchsicht dieser Literatur (inkl. [145]) der im Anhang befindliche standardisierte Fragebogen zur Erfassung der soziodemographischen Daten vor Therapiebeginn ausgewählt.

Auswahl der relevanten krankheitsspezifischen Items nach Durchsicht der Literatur

Wie bereits im Vorfeld aufgeführt, ist die Lebensqualität beim Multiplen Myelom laut aktueller Studienlage von Krankheitsstadium und Komorbiditäten abhängig. Es ist naheliegend, dass auch die einzelnen Symptome verschiedene Aspekte des Alltags und damit die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen könnten. So wurden in der Studie von Cocks et al. zur Untersuchung der klinischen Validität des QLQ-MY20 zum Baseline-

Befragungszeitpunkt zusätzlich zu den soziodemographischen Daten, klinische Informationen wie Erstdiagnose/Rezidiv, Performance Status, β 2-Mikroglobulin, Frakturen, Therapieregime (konventionelle vs. Hochdosistherapie, transplantationsbasiertes Konzept) und die Gabe von Bisphosphonaten dokumentiert [145]. Hier zeigte sich, dass die durch den QLQ-MY20 erhobene Lebensqualität eng mit o.g. klinischen Angaben korreliert [145]. So ließen bspw. die Subskalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen sowie das Thema Körperbild Rückschlüsse auf den Performance Status und die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Zukunftsperspektive Implikationen auf das Vorhandensein von Frakturen zu [145]. Auch in einer Studie zum Einfluss von Symptomlevel, unerwünschten Ereignissen, Therapieregime und Patientencharakteristika zeigten sich insbesondere die Intensität und Art der Symptome sowie unerwünschte Ereignisse als wichtige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität beim Multiplen Myelom [170]. In dieser Studie wurden zusätzlich wie o.g. sowohl soziodemographische als auch klinische Daten wie Erstdiagnosedatum, Laborergebnisse, Knochenläsionen, pathologische Frakturen, Komorbiditäten, Transplantationen bzw. Vortherapien sowie eine genaue Klassifizierung der aktuellen Therapie aufgezeichnet [170]. Zur Messung der Lebensqualität, ist es von Bedeutung, den Patienten als „Ganzes“ inklusive genauer Informationen zu Krankheit und sozialem Umfeld zu verstehen.

Aufgrund dieser bereits beschriebenen engen Korrelation von klinischen Symptomen und Lebensqualität und dem Ziel, diese weiter zu eruieren und zu validieren, wurden in dieser Studie zum Zeitpunkt der Primärmanifestation und zum jeweiligen Befragungszeitpunkt multiple krankheitsspezifische Items dokumentiert (s. 2.3.5. Krankheitsspezifische Items). Auch wenn es hier den Umfang dieser Promotionsarbeit gesprengt hätte, alle klinischen Daten in Bezug zur ermittelten Lebensqualität zu erörtern, ist es für hierauf aufbauende Arbeiten mit entsprechend höheren Fallzahlen von Bedeutung, eine detaillierte deskriptive Darstellung des Kollektivs als Basis für ggf. anschließende weitere Subgruppenanalysen am Universitätsklinikum Würzburg bereitzustellen.

4.1.4. Evaluation der Subgruppenbildung und der Festlegung der Erhebungszeitpunkte mit Empfehlung der Beschränkung auf drei Befragungszeitpunkte bei Folgestudien

Wie oben genannt, wurden Subgruppen nach Durchsicht der Literatur je nach Therapieschema definiert, wobei in Erstlinien- (A) und Rezidivtherapie (B) und weiter in

ausschließlich medikamentöse Therapie ohne Eignung für eine anschließende Hochdosistherapie (A1 und B1) sowie ein transplantationsbasiertes Konzept (A2 und B2) differenziert wurde, welches noch weiter in Hochdosistherapie mit autologer Transplantation (A2a und B2a), Tandemtransplantation (A2b und B2b) und allogener Transplantation (A2c und B2c) unterteilt wurde. Diese Gruppierungen wurden so gewählt, um damit möglichst alle beim Multiplen Myelom gängigen Therapieschemata abzubilden und in Zukunft bzgl. der hierunter erlebten Lebensqualität vergleichen zu können. Es war zu erwarten, dass eine ausreichende Fallzahl, insbesondere in den einzelnen detaillierten Subgruppen, für aussagekräftige Vergleiche im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht zu erreichen waren. Allerdings lag das Ziel wie erwähnt darin, für zukünftige Erhebungen mit entsprechend höherer Anzahl an Teilnehmern, eine Basis zu erschaffen. Aufgrund der erst groben (A und B) und immer feingliedriger werdenden Vernetzung der Subgruppen (z.B. A2b und B2b), war es allerdings durchaus möglich, durch Vergleiche von Erstlinien- und Rezidivpatienten oder Betrachtung aller tandemtransplantierten Patienten, also mittels Betrachtung von Übergruppen bzw. Zusammenschluss von Untergruppen, auch bereits jetzt schon entsprechende Gruppengrößen für valide Aussagen zu erreichen. Diese sehr feine Gliederung des Studienkollektivs ermöglicht somit sowohl die Beantwortung von Lebensqualitätsfragen des Gesamtkollektivs, größerer Gruppen, als auch das zukünftige Erzielen detaillierter Ergebnisse, wie bspw. zur Lebensqualität von Rezidivpatienten mit einfacher autologer vs. Tandemtransplantation.

Außerdem wurden je nach gewähltem Therapieschema die unter 2.2.2 beschriebenen drei oder vier Befragungszeitpunkte definiert. Dabei sollte die Befragung zu t1 die Lebensqualität vor Therapiebeginn und kurz nach Erst- bzw. Rezidivdiagnosestellung darstellen und als Ausgangswert dienen. Die Erhebungen zu t2, t3 oder t4 spiegeln je nach Subgruppe die Lebensqualität während der Therapie, kurz nach der Therapie oder nach einem längeren zeitlichen Intervall zum Therapieende wider. Somit kann durch die Definition dieser Befragungszeitpunkte die Lebensqualität vor, während und nach der Myelomtherapie, sowie im therapiefreien Intervall (also 3 Monate nach Therapieende) verglichen werden. Die Befragungszeitpunkte wurden so gewählt, dass ein gewisser zeitlicher Abstand (meist 4 Wochen) zur intensiven Therapie lag, um akute Beeinträchtigungen im Rahmen von Nebenwirkungen wie Mukositis, Erbrechen, Schwächegefühl abklingen zu lassen und akute Einflussfaktoren wie den Klinikaufenthalt auszublenden, aber trotzdem noch signifikante Einflussfaktoren durch die verschiedenen Therapien auf die Lebensqualität messen zu können. Nachdem

Patienten mit Tandemtransplantation aufgrund der zweiten Transplantation deutlich länger therapiert werden, wurde hier ein weiterer Befragungszeitpunkt im Vergleich zum restlichen Kollektiv eingefügt, um auch die Lebensqualität vor und nach dieser zweiten Transplantation zu erfassen. Diese engmaschige Lebensqualitätsbeurteilung stellte im Vergleich zur Studienlage die Stärke dieser Arbeit dar. So gab es bisher kaum Studien, die longitudinal so detailliert die Veränderung der Lebensqualität erfassen: bei Cocks et al. wurde die Lebensqualität zu Therapiebeginn und ein zweites Mal entweder während, oder 4 Wochen nach Therapieende erfasst [145], bei Mols et al. wurde diese zu einem Baseline-Zeitpunkt und ein Jahr später ohne zeitlichen Zusammenhang zur Therapie erhoben [171], bei Gulbrandsen et al. wurden nur Erstlinienpatienten vor Therapiebeginn und nach einem, 6, 12, 24 und 36 Monaten, also vor, während und nach der Therapie befragt, wobei in Therapie ohne Hochdosis und autologe Stammzelltransplantation als Regime unterschieden wurde und die Befragungszeitpunkte unabhängig davon gewählt wurden, ob die Patienten gerade eine Therapiepause erlebten oder mit Hochdosistherapie in der Klinik behandelt wurden [128, 129]. Bei der insgesamt geringen Anzahl an Vergleichsstudien, wurde also keine gefunden, welche so detaillierte Therapieuntergruppen betrachtete oder die Befragungszeitpunkte so genau an die Therapie bzw. therapiefreien Intervalle anpasste und damit mögliche Störfaktoren auf die Lebensqualität vermied. Allerdings stellten diese therapieadaptierten vordefinierten Befragungszeitpunkte auch die Herausforderungen dieser longitudinalen Studie dar. So bestand insbesondere initial die Gefahr, den Befragungszeitpunkt vor Therapiebeginn zu versäumen, da nach Diagnosestellung z.T. rasch mit der Therapie begonnen wurde und das Zeitfenster zur Einwilligung in die Studie und Befragung sehr kurz war. Dies wurde bei Cocks et al. durch die Befragung zu Therapiebeginn (der ja meist mit einem Klinik- oder tagesklinischen Aufenthalt verbunden und dadurch leichter greifbar ist) vereinfacht [145]. Dies sollte bei Folgeerhebungen inkludiert werden (also t1 4 Wochen vor bis zum Therapiebeginn), da zu diesem Zeitpunkt noch keine Lebensqualität beeinflussenden Störfaktoren durch die Therapie zu erwarten sind und retrospektive Befragungen so vermieden werden können. Eine weitere Schwierigkeit bestand in der Unterscheidung von drei bzw. vier Befragungszeitpunkten je nach Therapieregime. Insbesondere bei größeren Fallzahlen, birgt dies sicherlich eine Fehlerquelle in der Datenerhebung und Auswertung, sodass auch bzgl. der anschließenden Vergleichbarkeit unter den verschiedenen Subgruppen eine Angleichung mit Befragung der Patienten mit Tandemtransplantation vor Therapiebeginn (t1), vier Wochen vor der zweiten Transplantation (t2) und drei Monate nach der zweiten Transplantation (neu t3,

ehem. t4), wenn auch auf Kosten der Genauigkeit der Lebensqualitätsdarstellung dieser Subgruppe, erwogen werden sollte. Durch die Definition des Befragungszeitpunkts t2 nach der zweiten Induktionstherapie sollte hierdurch trotzdem die im Vergleich zur einfachen autologen Transplantation intensivere Therapie abgebildet werden. Zuletzt ist noch die Schwäche der Subgruppenbildung bzgl. der fehlenden Unterscheidung in auto/auto oder auto/allo Tandemtransplantation in Subgruppe A2b und B2b zu nennen. In dieser Erhebung gab es zwar nur drei Patienten mit Erstlinientherapie und einen Rezidivpatienten mit autologer und anschließender allogener Stammzelltransplantation, doch sind bei steigender Fallzahl durchaus negative Einflüsse auf die Lebensqualität der Gruppen A2b/B2b durch die im Studienprotokoll fehlende Differenzierung trotz deutlich zu erwartender nebenwirkungsreicherer Therapie und damit stärkerer Lebensqualitätsbeeinträchtigung beim auto/allo im Vergleich zum auto/auto Konzept, zu erwarten. Dies wurde bewusst in Kauf genommen, da das Therapieregime auto/allo sehr selten durchgeführt wird und eine hierdurch entstehende Gliederung in weitere Subgruppen zu einer überproportionalen Komplexität der Studie im Vergleich zum Nutzen der Genauigkeit geführt hätte. Außerdem wurde aufgrund der bisher noch niedrigeren Fallzahl meist mit den Gruppenzusammenführungen A/B und A1/A2/B1/B2 gearbeitet, sodass diese feinere Differenzierung noch nicht ins Gewicht gefallen wäre.

4.1.5. Gute Informationspolitik und engmaschige Rücksprachen aller Beteiligten für erfolgreiche Patientenrekrutierung und lückenlose Datenerhebung erforderlich

Bezüglich der Patientenrekrutierung zeigten sich folgende Schwierigkeiten: Zum einen trat man häufig zum Zeitpunkt der Erst-/Rezidivdiagnose an einen Patienten heran, der in diesem Moment mit einer als beinahe unheilbar geltenden Erkrankung konfrontiert war. Häufig reagierten die Patienten deshalb zuerst ablehnend und schätzten diese Befragung als zusätzliche Belastung und Zeitaufwand ein. Nach persönlicher Vorstellung, genauer Erläuterung der Ziele und Abläufe, erfolgte nach einigen Tagen Bedenkzeit meist die Einwilligung. Empathie, Geduld und die detaillierte Information bzgl. der Zielsetzung und des erhofften Nutzens der Studie für zukünftige Patienten waren hier wichtige Faktoren. Des Weiteren war es häufig schwierig, den ersten Befragungszeitpunkt vor Therapie abzusichern, da diese oft rasch nach Diagnosestellung begonnen wurde. Hier sind engmaschige Absprachen und eine gute Informationspolitik zwischen behandelnder Ambulanz/Station und Doktorand notwendig. Weiter behinderte die Verteilung der Patienten auf Ambulanz/Privatambulanz und

mehrere Stationen die Rekrutierung, da hier der Überblick bzgl. zu rekrutierender Patienten bzw. Folgetermine erschwert war. Sinnvoll wäre hier gegebenenfalls eine gemeinsame Terminübersicht der Ambulanzen sowie der Stationen im SAP. Wichtig wäre ebenfalls eine engmaschige Informationsweitergabe bei Therapieänderung oder Diagnose eines Zweitmalignoms, da dies ohne Rückmeldung durch den behandelnden Arzt oder Patienten selbst, nur schwer fristgerecht für die Befragung zu eruieren war.

Außerdem beinhaltet gerade der EORTC QLQ-MY20 einige für die Patienten als sehr heikel empfundene Fragen wie: Befürchten Sie, sterben zu müssen?, welche wohl auch in vorangegangenen Studien auf Missfallen der Patienten gestoßen sind [145]. Hier war eine gute Beziehung zu den Befragten, sowie Einfühlungsvermögen nötig, um eine hierdurch entstandene Unzufriedenheit frühzeitig zu erkennen, bzw. dem schon im Vorfeld durch eine gemeinsame Besprechung der Fragen und Hintergründe vorzubeugen. Auch in anderen Studien wurde bereits von der Problematik der unvollständigen Datenerhebung, niedrigen Compliance und hohen Dropout-Rate bei Lebensqualitätsbefragungen berichtet [156].

Eine weitere Herausforderung waren die Folgebefragungen, insbesondere die letzte Befragung, da die Patienten 3 Monate nach Therapieende persönlich schwer anzutreffen waren (meist wenige ambulante Termine). Hier zeigte sich, dass das Zusenden der Fragebögen mit vorfrankiertem Rücksendeküvert und bereits darauf notiertem Befragungszeitraum zumeist erfolgreich war. Hierfür wurde speziell mittels Word ein PDF-Dokument für Rücksendeetiketten entworfen. Selten waren zusätzliche Telefonate zur Erinnerung notwendig. Wichtige Einflussfaktoren für den Erfolg einer solchen Studie sind zusammenfassend eine gute Information und Motivation der Patienten, behandelnden Mitarbeiter der jeweiligen Ambulanzen und Stationen und die damit einhergehende engmaschige Rücksprache mit dem Doktoranden. Außerdem wurde die Erhebung krankheitsspezifischer Items insbesondere bzgl. des Zeitpunktes bei Primärmanifestation durch die häufig bereits lange zurückliegende Diagnosestellung mit z.T. fehlender digitaler Dokumentation erschwert. Hierfür sollte eine lückenlose digitale Archivierung älterer auswertiger Befunde und Arztbriefe im SHA angestrebt werden. Zusätzlich ist zur Vereinfachung der Erfassung aktueller klinischer Daten für Studien die engmaschige standardisierte Dokumentation dieser in Ambulanznotizen und Arztbriefen im SAP durch das behandelnde Team von großer Bedeutung. Hierdurch können auch für Folgebefragungen deutliche Verbesserungen erzielt werden.

4.1.6. Erstellung einer Access-Datenbank zur Datenverwaltung essenziell

Diese Studie sollte wie o.g. als Pionierarbeit zur Lebensqualitätserfassung beim Multiplen Myelom am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt werden und den Grundstein für darauf aufbauende weitere Erhebungen darstellen. Das bedeutet, dass in Zukunft eine Fortführung der Befragung mit dem Ziel einer deutlich höheren Fallzahl angestrebt wird. Nachdem aufgrund der digitalen Dokumentation (SAP) der ambulanten und stationären Fälle auch in Zukunft multiple Daten zu dieser Fragestellung in diesem Rahmen erhoben und gesammelt werden können, ist noch von einer massiv zunehmenden Datenmenge auszugehen.

Nichtsdestotrotz kam es bereits bei dieser Erhebung durch die Erfassung von krankheitsspezifischen Items, Details zur Vortherapie und aktuellen Therapie, soziodemographischen Daten, Ängstlichkeit/Depressivität und der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 sowie QLQ-MY20 zu drei bis vier verschiedenen Befragungszeitpunkten zu einer großen Datenmenge, die einer effizienten Verarbeitung bedurfte. Hierfür waren die digitalisierte Dokumentation und Verwaltung der gesammelten Daten in Form einer klinikeigenen Datenbank durch die schnelle Verfügbarkeit und das einfache, genaue Abrufen gesuchter Parameter nötig.

Es wurde eine speziell für diese Datenerfassung konstruierte Datenbank erschaffen. Wie zuvor aufgeführt, wurde eine Access-Datenbank gewählt, welche als relationales Datenbankmanagementsystem mit tabellarischem Aufbau die strukturierte Sicherung und Verwaltung der erhobenen Daten als Ziel hat. Gerade bei einer in Zukunft wachsenden Datenmenge, muss auch der Vorteil einer hierdurch erleichterten gezielten Datenabfrage und statistischen Auswertung betont werden.

Ein weiterer Vorteil der Access-Datenbank im Vgl. zu anderen Datenbankprogrammen ist deren weite Verbreitung und dementsprechend relativ breite allgemeine Expertise diesbezüglich. Access ist auf allen Klinikrechnern standardmäßig installiert, sodass perspektivisch auch eine Patientendatenerfassung hierzu im Klinikalltag etabliert werden könnte und sicher durch die dadurch steigende Effektivität der Datensammlung und Erhöhung der Fallzahl zu einem weiteren Kenntniserwerb führen würde. Hierfür spricht auch, dass Access ein sehr benutzerfreundliches Datenbankprogramm ist, sodass die Erfassung verschiedener Parameter im klinischen Alltag durch Datenbankobjekte in Formularstruktur, also als übersichtliche Eingabemaske, auch durch ungeschultes Personal möglich wäre. Es wäre also das Abrufen und Hinzufügen bzw. Ändern der Daten im Alltag mit wenig Zeitaufwand möglich. Anders als bisher mittels SAP, könnte

durch eine Access-Datenbank eine rasche, anonymisierte Suche im erfassten Kollektiv durchgeführt werden, welche die Patientenfälle nach den gewünschten Kriterien filtert. Außerdem würde auch die Grundlagenforschung von der Etablierung einer Datenbank profitieren, da eine strukturierte Bereitstellung von Patientendaten auch für die Nutzung zu anderen wissenschaftlichen Zwecken von Vorteil wäre und interdisziplinär Forschungsaktivitäten fördern könnte. Somit ist die Etablierung einer Access-Datenbank insbesondere auch im Hinblick auf die Zukunft mit einer zunehmenden Fülle an Daten unabdingbar.

4.2. Interpretation und Diskussion der erhobenen Daten

4.2.1. Rückschluss von Stichprobenbeschreibung auf repräsentatives Studienkollektiv

Um Einflussfaktoren auf die Lebensqualität erforschen zu können, ist eine genaue Beschreibung des Kollektivs nötig. Zum einen können so die einzelnen Eigenschaften in Bezug zur jeweils wahrgenommenen Lebensqualität gesetzt werden, zum anderen erlaubt es die Repräsentativität des Studienkollektivs im Vergleich zur Referenzbevölkerung bzw. ähnlicher Studien zu beurteilen.

Patientencharakteristika: Gewählte Therapiemodalitäten als Ausdruck einer Behandlung gemäß aktueller Empfehlungen

Von den in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Würzburg eingeschlossenen 70 Patienten erhielten bei Therapiebeginn 51,4% eine Erstlinien- und 48,6% eine Rezidivtherapie, sodass annähernd gleiche Gruppengrößen vorlagen, was für die statistische Auswertung zum Vergleich dieser beiden Gruppen von Vorteil war. Nachdem nach aktueller Studienlage die autologe Stammzelltransplantation im Vergleich zu ausschließlich medikamentöser Therapie, die bevorzugte Therapieoption bei Erstlinienpatienten mit nachgewiesen längerem progressionsfreiem Überleben ist [172], ist es naheliegend, dass auch hier die meisten Patienten der Gruppe A mit einem transplantationsbasierten Konzept behandelt wurden (A1 8,6%; A2a 12,9%; A2b 30,0%, davon 3 Patienten (4,3%) mit auto/allo Konzept, vgl. 3.1.1 Inkludierte Patienten). Da bei der Tandemtransplantation im Rahmen der Erstlinientherapie höhere Raten an partieller Remission und ein längeres Ereignis-freies-Überleben sowie Gesamtüberleben im Vergleich zur Standardtherapie beschrieben wurden [173], wurde bei den meisten Erstlinienpatienten mit transplantationsbasiertem Konzept eine autologe Tandemtransplantation durchgeführt. In der Rezidivgruppe wurde dagegen bei den meisten befragten Patienten eine ausschließlich medikamentöse Therapie ohne anschließende Hochdosistherapie gewählt (B1, 25,7%). Hier besteht keine generelle Empfehlung zur autologen Stammzelltransplantation [174]. Stattdessen sollte die Therapie je nach Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Vortherapie gewählt werden. Eine autologe Stammzelltransplantation wird nur bei Patienten ohne vorausgehende Hochdosistherapie mit autologer Transplantation oder im Falle von ≥ 18 –24 Monaten progressionsfreier Zeit seit der vorangegangenen Transplantation empfohlen [174], was hier nur 17,1% der Patienten betraf (B2a 11,4%; B2b, 5,7%, davon 1 Patient (1,4%) mit auto/allo Konzept). Eine allogene Stammzelltransplantation dagegen wird im Rezidivfall

nur jungen Patienten mit erstem Hochrisikorezidiv geraten [174], was für 7,1% der Befragten zutrif.

Damit lagen die Subgruppenstärken des Studienkollektivs im erwarteten Bereich und lassen auf eine Therapie am Uniklinikum Würzburg entsprechend der aktuellen Empfehlungen und Studienlage schließen. Auch die Tatsache, dass alle Patienten in den Gruppen A1 und B1 u.a. mit neueren Substanzen, sog. „novel agents“ behandelt wurden, untermauert dies. Als Zentrum für das Multiple Myelom hat das Universitätsklinikum Würzburg allerdings sicherlich insbesondere für Patienten mit geplantem transplantationsbasiertem Konzept und Studienteilnahme ein großes Einzugsgebiet, sodass in kleineren Kliniken bzw. in der landesweiten Betrachtung wahrscheinlich eine andere Verteilung der Therapiegruppen zu Gunsten der Therapie ohne Transplantationskonzept zu Stande kommen würde.

Soziodemographische Daten: Im Vergleich zu Referenzdaten weitestgehend repräsentatives Studienkollektiv

Mit 55,7% männlichen und 44,3% weiblichen Patienten zeigte sich auch in der hier erhobenen Stichprobe die bekannte Männerwendigkeit des Multiplen Myeloms (vgl. Abb. 2 und 3) [17] mit, wie zu erwarten, ähnlicher Geschlechtsverteilung bei den untersuchten Erstlinien- und Rezidivpatienten.

Auch der Familienstand des Studienkollektivs stimmte mit den in Deutschland ermittelten Referenzdaten (in Deutschland prozentual alleinstehende Menschen 2017 in etwa 23%, im Studienkollektiv 21,4%) [175], ebenfalls ohne signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und B, überein.

Als weiterer möglicher Lebensqualität-beeinflussender Faktor wurde die Bildung eingeschätzt. Diese entsprach beim befragten Kollektiv zwar in etwa dem durchschnittlichen Bildungsstand aller Einwohner in Deutschland 2018 (Fach- oder Hochschulreife bei 32,5% (vs. 35,7% beim Studienkollektiv), Realschule bei 23,3% (vs. 21,4%), Polytechn. Oberschule 6,6% (vs. 1,4%), Hauptschule 29,6% (vs. 38,6%), kein Schulabschluss 4% (vs. 1,4%), 3,6% noch in Ausbildung (vs. 0%)), wies aber bezogen auf das Alter einen relativ hohen Bildungsstand auf (über 65 Jährige Deutsche: Fach- oder Hochschulreife 18,3%, Realschule 15,1%, Polytechn. Oberschule 7,6%, Hauptschule 54,5%, kein Schulabschluss 4,2%) [176]. Zudem wurde der Schulabschluss je nach Erstlinien- bzw. Rezidivtherapie genauer beleuchtet, wobei sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der Schulbildung der beiden Gruppen mit deutlich höherem Schulabschluss in der Rezidivgruppe zeigte (bei Erstlinientherapie hatten

22,2% (vs. 50,0% bei Gruppe B) eine Oberschule, 19,4% (vs. 23,5%) eine Real- und 52,8% (vs. 23,5%) Hauptschule besucht, 5,6% (vs. 2,9%) Patienten konnten nicht zugeordnet werden). Somit lag das Bildungsniveau insbesondere in der Rezidivgruppe deutlich über dem deutschen Durchschnitt [176]. Auch in Bezug auf die vier Subgruppen A1, A2, B1 und B2 zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieregime und dem Bildungsstand. Dieses unerwartete Ergebnis könnte durch den Stellenwert des Uniklinikums Würzburg als Fachzentrum für das Multiple Myelom bedingt sein, sodass gebildetere Patienten insbesondere in der Rezidivsituation eher Recherchen zu Schwerpunktkliniken und angebotenen neuen Therapien/Therapiestudien betreiben und ggf. auch eine längere Anfahrt zur Schwerpunktlinik und damit verbundene organisatorische Aufwände in Kauf nehmen. Darauf ließen auch die Entfernung der Wohnorte zum Universitätsklinikum Würzburg beim befragten Kollektiv schließen. Nachdem der Bildungsstand als eher seltener Einflussfaktor auf die Lebensqualität beim Multiplen Myelom ermittelt wurde (vgl. 3.2.4.2), ist eine Ergebnisbeeinflussung hierdurch unwahrscheinlich. Allerdings sollte insbesondere bei Therapieaufklärungen und -entscheidungen berücksichtigt werden, dass insbesondere in der Rezidivgruppe in Schwerpunktkliniken wie dem Uniklinikum Würzburg aufgrund des vergleichsweise höheren Schulabschlusses eine noch differenziertere Ausführung nötig sein kann.

Das hier befragte Kollektiv war mit durchschnittlich 62,59 Jahren bei Erstbefragung vergleichsweise jung, lag doch das mittlere Patientenalter bei Diagnosestellung eines Multiplen Myeloms im Jahr 2016 bei 72 Jahren bei Männern und 74 Jahren bei Frauen (vgl. Abb. 3) [17]. Auch dies könnte durch die größere Bereitschaft jüngerer Patienten, eine größere Entfernung zum Wohnort für eine Therapie in einer Schwerpunktlinik in Kauf zu nehmen, verursacht sein. Außerdem werden gerade jüngere Patienten mit einem transplantationsbasierten Konzept behandelt, welches in kleineren Kliniken oft nicht angeboten wird, sodass sich das Einzugsgebiet hierdurch gerade für jüngere Patienten vergrößert. Deshalb konnte wahrscheinlich auch nicht, wie erwartet, ein Unterschied bzgl. des Alters (sowohl absolut, als auch nach Einteilung in die Altersgruppen ≤ 59 , 60-69 und ≥ 70) von Erstlinien- und Rezidivpatienten festgestellt werden. Allerdings bestätigen auch Referenzstudien mit höherer Fallzahl die hier ermittelte ähnliche Altersverteilung bei Erstlinien- und Rezidivtherapie. So wurden bspw. in einer retrospektiven Studie von Yong et al., in der im Jahr 2014 4997 Erstlinien und Rezidivpatienten mit Multiplem Myelom aus Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, der Schweiz und dem Vereinigten Königreich (UK) bzgl.

Patientencharakteristika, Therapien und Symptome beurteilt wurden, ebenfalls wie in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede der Patientencharakteristika Alter und Geschlecht bzgl. Erstlinien- oder Rezidivbehandlung festgestellt [177]. Das insgesamt geringe Durchschnittsalter sollte dennoch durch eine Steigerung der Fallzahl in Folgestudien überprüft werden, da das Alter ja durchaus einen wichtigen Einflussfaktor auf multiple Lebensqualitätsvariablen darstellt (vgl. 3.2.4.1) und dadurch die hier abgegebene Einschätzung der Lebensqualität bei Erstlinien- und Rezidivgruppe positiv beeinflusst worden sein könnte. Patienten mit transplantationsbasiertem Erstlinienkonzept (A2 58,13 Jahre) waren im Vergleich zu Befragten ohne Hochdosistherapie (A1 74,67 Jahre und B1 67,44 Jahre) ebenso wie Patienten mit transplantationsbasiertem Rezidivkonzept (B2 60,94 Jahre) im Vergleich zu Erstlinienpatienten, die für eine Transplantation ungeeignet waren (A1 74,67 Jahre), signifikant jünger, was ebenfalls wahrscheinlich auf die o.g. aktuell geltenden Therapieempfehlungen zurückzuführen war. Also auch hier wurde die am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführte Myelomtherapie entsprechend der aktuellen Empfehlungen anhand der Altersverteilung in den Therapiegruppen bestätigt. Am ehesten aufgrund der kleinen Stichprobengröße war zusätzlich lediglich das Alter der Patienten aus Gruppe B2 und B1 nicht signifikant verschieden. In A1 waren im Schnitt die ältesten und in A2 die jüngsten Patienten, was man dadurch erklären kann, dass auf das transplantationsbasierte Konzept als Erstlinientherapie am ehesten aufgrund hohen Alters verzichtet wird (eine Transplantation wird bei Patienten <71 Jahren empfohlen). Außerdem waren Patienten bei Primärmanifestation und geplanter Stammzelltransplantation durchschnittlich etwas jünger als in der Rezidivsituation, wo doch meist schon einige Zeit durch Vortherapien (s.u. durchschnittlich 55,9 Monate) vergangen ist.

Zusammenfassend entsprechen die soziodemographischen Eigenschaften des Studienkollektivs also weitestgehend den deutschlandweit ermittelten Referenzdaten mit allerdings vergleichsweise niedrigem Durchschnittsalter für Myelompatienten und altersbezogenem hohem Bildungsstand. Das im Vergleich junge Patientenkollektiv am Universitätsklinikum Würzburg erfordert daher eher intensivere transplantationsbasierte Therapien. Auch die signifikant unterschiedliche Altersverteilung in den Subgruppen A1, A2, B1 und B2 lässt dabei den Rückschluss auf eine Therapie am Universitätsklinikum Würzburg entsprechend der aktuellen Empfehlungen zu. Außerdem zeigte sich ein signifikant höherer Schulabschluss in der Rezidivgruppe ohne weitere signifikante Unterschiede der Patientencharakteristika Alter, Familienstand und Geschlecht bzgl.

Patienten mit Erstlinientherapie oder in der Rezidivsituation. Es sollte also insbesondere bei Rezidivpatienten, in Schwerpunktkliniken wie dem Universitätsklinikum Würzburg im Patientengespräch das überdurchschnittliche Bildungsniveau berücksichtigt werden.

Klinische Daten: Im Vergleich zu Referenzdaten z.T. geringere Symptomlast und besserer ECOG Status bei Therapiebeginn als Hinweis auf frühe Diagnosestellung am Universitätsklinikum Würzburg

Des Weiteren wurde die Zeit seit Diagnosestellung als möglicher Einflussfaktor auf die Lebensqualität vermutet und deshalb erfasst. So wurde bspw. in der Studie von Ebraheem et al. ein früheres Diagnosejahr als Risikofaktor für eine stärkere Symptomangabe bei autologer Transplantation identifiziert [178]. Diese lag zwischen 0 und 176 Monaten, wobei durchschnittlich zwischen Diagnose und Therapiebeginn in der Erstliniengruppe 8,2 Monate, in der Rezidivgruppe bis zur Therapie im Rahmen dieser Befragung 55,9 Monate vergingen. Dies liegt deutlich über der Vergleichsstudienlage mit 0,1 Jahren bei Erstlinienpatienten, 3,0 Jahren bei Patienten mit früher und 3,9 Jahren mit später Rezidivkrankung [169]. Es muss also im Umgang mit Patienten auch auf die deutlich unterschiedlichen Zeiträume seit Diagnose mit der Möglichkeit der Adaptation, aber auch z.T. lange bestehenden Symptomen der Rezidiv- im Vgl. zu Erstlinienpatienten Rücksicht genommen werden.

Das Körpergewicht zum Erstbefragungszeitpunkt entsprach mit durchschnittlich 78,46kg ebenfalls dem Durchschnittsgewicht der deutschen Bevölkerung 2017 (60 bis unter 65 Jahre: 79,2kg, 65 bis unter 70 Jahre: 78,8kg, 70 bis unter 75 Jahre: 77,4kg, 75 Jahre und älter: 74,0kg) [179] ohne signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und B und lag damit wider Erwarten nicht darunter, obwohl das Multiple Myelom häufig das Symptom Gewichtsverlust mit sich bringt.

Wie in der Studie von Don Robinson Jr. et al. erwähnt, ist auch der Hb-Wert für die Lebensqualität von Bedeutung [169] und wurde hier bei Primärmanifestation dokumentiert. Laut Kyle et al. liegt das durchschnittliche Hb-Level bei Diagnosestellung bei 9,9 g/dl bei Patienten mit Fatigue und 11,1 g/dl bei diesbezüglich asymptomatischen Patienten [5], sodass in dem hier beschriebenen Kollektiv mit einem durchschnittlichem Hb-Wert von 11,1 g/dl unabhängig von den Symptomen und Subgruppen A/B ein vergleichsweise etwas besseres Level bei Diagnose erreicht wurde, was an den zunehmend besseren Diagnosemöglichkeiten und der damit früheren Diagnosestellung liegen könnte. Auch, dass das Gewicht der Myelompatienten dem der deutschen Bevölkerung entsprach und weder in der Erstlinien- noch Rezidivgruppe signifikant

abwich, spricht für die frühzeitige Diagnosestellung (bevor eine ausgeprägte B-Symptomatik etc. auftreten kann) in beiden Gruppen.

Außerdem wurden zum Erstbefragungszeitpunkt verschiedene Symptome dokumentiert und untersucht, z.B. ob Erstlinien- bzw. Rezidivpatienten häufiger unter Frakturen litten. Hier konnte aber kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die hier erhobenen Daten waren insgesamt ähnlich der Ergebnisse von Kyle et al. nach Untersuchung von 1027 Patienten mit Multiplem Myelom, wonach ein Hb-Level unter 12g/dl in 73% (vs. Blutbildveränderungen im hiesigen Studienkollektiv 84,3%), Knochenschmerzen in 58% (vs. 62,9%), ossäre Manifestationen wie Osteolysen/Frakturen oder Osteoporose in 79% (vs. ossäre Symptome 44,3% und Frakturen 30,0%), Hyperkalzämie in 13% (vs. 8,6%), Infektanfälligkeit in 10-20% (vs. 8,6%), Parästhesien als Ausdruck der Polyneuropathie in 5% (vs. 18,6%), im Rahmen der B-Symptomatik auftretender Gewichtsverlust in 24% und Fieber in 0,7% (vs. B-Symptome 22,9%), Knochenmarkinfiltration in 96% (vs. 81,4%) und Amyloidose in 6% (vs. 1,4%) der Fälle bei Erstdiagnose vorlag [5]. Auch das bei Kyle et al. etwas höhere Auftreten einer Hyperkalzämie, Amyloidose, ossärer Manifestationen und Knochenmarkinfiltration ist auf die ständig besser werdenden Diagnostikmöglichkeiten zurückzuführen, sodass die Diagnose zunehmend vor dem Auftreten dieser Symptome gestellt wird. Die bei Kyle et al. niedrigere Polyneuropathierate ist dadurch zu erklären, dass dies nur den Erstdiagnosezeitpunkt betraf und o.g. selbst erhobene Daten den Erstbefragungszeitpunkt auch der hier eingeschlossenen Rezidivgruppe. In der aktuelleren retrospektiven Studie von Yong et al. (2014) waren Knochenschmerzen bei Erstdiagnose bei 61% der Patienten, Anämie bei 39%, vertebrale Frakturen bei 21% und andere Frakturen bei 9%, Hyperkalzämie bei 19%, Infektionsanfälligkeit bei 3% und Kompressionssymptomatik bei 1% (vs. 7,1% im hiesigen Kollektiv) zu verzeichnen [177]. Damit zeigte sich eine erneut häufigere Hyperkalzämie, aber etwas seltenere Infektionsanfälligkeit und Kompressionssymptomatik als in diesem Kollektiv. Die häufigere Hyperkalzämie könnte durch die in dieser Studie vergleichsweise fortgeschritteneren ISS-Stadien und die geringere Kompressionssymptomatik durch die Beschränkung auf Patienten mit Erstdiagnose bedingt sein [177].

Auch nach Unterteilung der Symptome in die Gruppen ≤ 2 , 3-4 und ≥ 5 Symptome bestätigte sich die weitgehende Übereinstimmung des Studienkollektivs mit der aktuellen Datenlage. So wurden auch in der europäischen multizentrischen Kohortenstudie von Jordan et al. verschiedene Symptome wie Knochenschmerzen, Frakturen, Fatigue und Neuropathie mittels einer vorher erstellten Checkliste untersucht

[170]. Hier wurde in asymptomatisch (11%), mild symptomatisch (31% vs. 27,1% asymptomatischer und mild symptomatischer Patienten im hiesigen Studienkollektiv), moderat symptomatisch (32% vs. 38,6%) und schwer symptomatisch (25% vs. 34,3%) unterteilt [170]. Die Neuropathie wurde mit 15% eher nachrangig angegeben [170], ähnlich der Ergebnisse dieser Erhebung mit den o.g. 18,6%. In dieser Studie wurde bei höheren Symptomlevels eine stärkere Einschränkung der mittels EORTC ermittelten Lebensqualität, insbesondere der physischen Funktion, sozialen Funktion und Fatigue, der Symptomscores und der Zukunftsperspektive nachgewiesen [170]. Dieses Wissen über den Einfluss der verschiedenen Krankheitssymptome (v.a. ossäre Symptome und Fatigue sowie Depression) auf die Lebensqualität der Patienten sollte durch das behandelnde Team dazu genutzt werden, eine bessere Symptomkontrolle anzustreben und dadurch die Lebensqualität der Patienten zu steigern. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da viele Symptome gruppiert auftreten, wie z.B. Schmerzen, Fatigue und Schlafstörung (nächtliches Erwachen durch Schmerzen) und damit eine Symptomkontrolle weitreichende Folgen haben kann.

Insgesamt entsprachen damit die angegebenen Symptome und klinischen Auffälligkeiten im hiesigen Studienkollektiv weitestgehend der Studienlage und deuten ebenfalls auf die Repräsentativität der hier erhobenen Daten hin. Für aufbauende Folgestudien, wäre allerdings abzuwägen, ob ein um die häufig angegebenen Symptome ergänzter Fragebogen bei den Erhebungen mit ausgehändigt werden sollte, auch wenn dies einen zeitlichen Mehraufwand bedeuten würde, da hier durch die Informationsgewinnung lediglich aus Arztbriefen und SAP-Ambulanznotizen sicher ein Informationsverlust verursacht wurde, der so vermieden werden könnte. Außerdem könnte dadurch eine standardisierte lückenlose Symptomanamnese mit anschließender symptomorientierter Therapie gesichert werden.

Des Weiteren wurde ermittelt, dass nach Therapiebeginn deutlich weniger Patienten unter Komplikationen litten. Es schien, als würden durch die Myelom- und supportive Therapie am Uniklinikum Würzburg Komplikationen im Vergleich zu vor Therapie erfolgreich reduziert.

Eine wichtige standardisierte Hilfe zur Einschätzung des Allgemeinzustandes stellen ECOG Performance Status und Karnowsky Index dar (vgl. Tab. 21). Häufig unterscheiden sich biologisches und chronologisches Alter deutlich und es ist wichtig, den physischen Gesamtzustand des Patienten bzgl. Therapieentscheidungen, aber auch im Hinblick auf die ermittelte Lebensqualität zu betrachten. Es wurde erwartet, dass Patienten mit einem schlechteren Ergebnis des ECOG Performance Status eine

geringere Lebensqualität, insbesondere bspw. der physischen Funktion angeben würden. Der in diesem Patientenkollektiv bei Studieneinschluss ermittelte ECOG Performance Status war etwas besser als in den Referenzdaten. So zeigte sich in der 1027 Patienten umfassenden Studie von Kyle et al. bei Erstdiagnose bei 38% (vs. 52,9% im hiesigen Kollektiv) ein ECOG Status von 0, bei 37% (vs. 35,7%) von 1, 15% (vs. 10,0%) von 2 und 10% (vs. 1,4%) von 3 oder 4 [5] und in der Studie von Yong et al. sogar nur bei 18% ein ECOG Status von 0, bei 52% von 1, 26% von 2 und 4% von 3 oder 4 [177]. Auch in der deskriptiven Analyse über sechs randomisierte kontrollierte Studien von Don Robinson Jr. et al. hatten die meisten Myelompatienten einen ECOG Performance Status von 1 und nicht wie im hier untersuchten Studienkollektiv von 0, bei allerdings wie in dieser Studie sehr seltenem Vorkommen von ECOG ≥ 3 (5 der 2561 Patienten) [169]. Hier zeigte sich zusätzlich wie vermutet eine positivere Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität sowie der Funktions- und Symptomskalen bei Patienten mit niedrigerem ECOG Performance Status und ISS-Stadium [169]. Ebenso wurde in der Studie von Despiégl et al. ein starker Einfluss des ECOG Performance Status auf die mittels EORTC ermittelte Lebensqualität nachgewiesen, wobei die Patienten im Vergleich zu den aktuell erhobenen Daten ebenfalls mit einem ECOG Status von 0-1 bei 64,5%, von 2 bei 22,2% und 3-4 bei 13% einen etwas schlechteren Performance Index hatten [155]. Diese Abweichung des hier ermittelten ECOG Status im Vergleich zur Studienlage kann durch die jeweils subjektive und damit etwas variable Eigeneinschätzung des Patienten bzgl. der Aktivitäten, Abhängigkeiten und Fähigkeiten mit anschließender ebenfalls individuell etwas unterschiedlicher Fremdeinschätzung durch den Therapeuten verursacht sein. Die im Vergleich hier vermehrten Patienten mit besserem ECOG Status könnten aber auch auf das o.g. vergleichsweise jüngere Patientenspektrum und die im Vorfeld vermutete frühe Diagnosestellung am Universitätsklinikum Würzburg und damit noch bessere körperliche Funktion zurückzuführen sein.

Zusammenfassend zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Körpergewicht, Hb-Wert und Frakturen bzgl. Erstlinien- und Rezidivpatienten, sodass durch diese Symptome keine unterschiedliche Lebensqualitätsbeeinflussung bei den beiden Gruppen zu erwarten ist. Auffällig waren etwas höhere Hb-Werte, eine geringere Anzahl an Patienten mit Hyperkalzämie, ossären Manifestationen und Knochenmarkinfiltration sowie mehr Patienten mit positiverer Einschätzung des ECOG Performance Status dieses Kollektivs im Vergleich zu Referenzdaten. Dies könnten Hinweise auf eine frühe Diagnosestellung am Universitätsklinikum Würzburg darstellen.

Wichtige Konsequenzen für das behandelnde Team sollten zum einen die Berücksichtigung der deutlich unterschiedlichen Zeiträume seit Diagnosestellung im Umgang mit Myelompatienten mit der Möglichkeit der Adaptation, aber häufig auch lange bestehenden Symptomen bei Rezidiv- im Vgl. zu Erstlinienpatienten sein. Zum anderen sollte aufgrund der aufgeführten Studienlage bei jedem Patienten engmaschig ECOG Performance Status/Karnowsky Index bestimmt werden, um hierdurch auch die Lebensqualität besser einschätzen und ggf. gezielt verbessern zu können. Außerdem sollte die Etablierung eines standardisierten Symptomfragebogens mit dem Ziel der lückenlosen Symptomerfassung, dadurch besseren -kontrolle und folglich Steigerung der Lebensqualität, erwogen werden.

ISS: Im Vergleich zu Referenzdaten niedrige ISS-Stadien beim Studienkollektiv als weiteres Zeichen einer frühen Diagnosestellung am Universitätsklinikum Würzburg

Es zeigten sich außerdem im Vergleich zu Referenzdaten im hier untersuchten Studienkollektiv deutlich mehr Patienten mit Diagnosestellung in früheren Stadien. So waren in der o.g. Analyse von Despiégl et al. bei Erstdiagnose nur 23,8% (vs. 41,4% im hiesigen Kollektiv) der Patienten in Stadium I, aber 32,1% (vs. 22,9%) in Stadium II und 42% (vs. 17,1%) in Stadium III, wobei wie hier in dem Befragungszeitraum alle behandelten Patienten unabhängig von Erstlinientherapie oder Rezidiv eingeschlossen wurden [155]. Ein möglicher Grund für die vergleichsweise hohe Anzahl an Erkrankten mit ISS Stadium III in dieser Studie im Vergleich zur aktuellen Erhebung kann der Einschluss von Patienten mit lediglich supportiver Therapie sein (davon 60,5% mit Stadium ISS III) und die Stadienfestlegung zum aktuellen Erhebungszeitpunkt und nicht bei Erstdiagnose [155]. Allerdings waren auch bei Ersteinführung des ISS mit 28,9% im Stadium I, 37,5% in Stadium II und 33,6% in Stadium III der untersuchten 10.750 Patienten vor Therapiebeginn in einem fortgeschritteneren Stadium [31]. Auch in der Studie von Yong et al. waren die Patienten bei Erstdiagnose in entsprechend deutlich höheren Stadien als hier (16% mit ISS I, 35% mit ISS II und 49% mit ISS III) [177], was zusammenfassend wie oben mehrfach aufgeführt, eine im internationalen Vergleich raschere Diagnosestellung am Universitätsklinikum Würzburg vermuten lässt.

Nachdem es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A und B sowie den Subgruppen A1/B1/A2/B2 bzgl. ISS I und ISS II/III gab, ist davon auszugehen, dass auch bei diesen (Sub-) Gruppen im Vergleich zum Referenzkollektiv eine ähnlich frühe Diagnosestellung erfolgt ist.

Komorbiditäten: Im Vergleich zu Referenzdaten häufiges Auftreten von Begleiterkrankungen beim Studienkollektiv

Das Multiple Myelom ist bekanntermaßen eine Erkrankung, die insbesondere in fortgeschrittenem Alter auftritt. Somit sind auch Komorbiditäten zu erwarten. Im hier untersuchten Studienkollektiv litten vergleichsweise viele Myelompatienten unter Begleiterkrankungen. So hatten in der multizentrischen Beobachtungsquerschnittsstudie von Despiégl et al. Nur 60,2% (vs. 81,4% im hiesigen Kollektiv) der Befragten ≥ 1 Komorbidität [155]. Auch in der Studie von Yong et al. hatten anders als hier lediglich 60% der Patienten nach Erstlinientherapieende mindestens eine Komorbidität oder Folge der Therapietoxizität [177]. Laut van der Poel et al. berichten Patienten mit Komorbidität über eine schlechtere Lebensqualität [157], laut Ebraheem et al. über stärkere Symptome unter autologer Transplantation [178], auch hierauf könnte in Folgestudien sinnvollerweise eingegangen werden. Dies geschah hier aus Kapazitätsgründen nicht. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass die hier im Vergleich häufige Angabe von Begleiterkrankungen einen negativen Einfluss auf die ermittelte Lebensqualität gehabt haben könnte. Für das behandelnde Team sollte die Konsequenz gezogen werden, aufgrund der Häufigkeit von Begleiterkrankungen bei Patienten mit Multiplem Myelom und dem in der Vorstudie nachgewiesenen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, Komorbiditäten konsequent zu ermitteln, adäquat zu therapieren und bei Therapieentscheidungen bzgl. des Multiplen Myeloms zu berücksichtigen sowie den Einfluss auf die Lebensqualität in Folgestudien zu bestätigen. Bisher wurden die meisten publizierten Lebensqualitätserhebungen im Rahmen von klinischen Therapiestudien durchgeführt, wodurch sie eingeschränkt repräsentativ waren, da dort nur das für die entsprechende Therapie qualifizierte Kollektiv untersucht wurde. Es ist wichtig, in Zukunft weitere gezielte Lebensqualitätserhebungen des kompletten Myelomkollektivs inklusive älterer und multimorbider Patienten durchzuführen, um die komplette Variabilität der Erkrankten zu erfassen [156].

PHQ-4: Erhöhtes Risiko für Ängstlichkeit/Depressivität bei Myelompatienten sowohl in Erstlinien- als auch Rezidivsituation

Der im Rahmen des Erstkontakts ausgefüllte PHQ-4 Fragebogen lag mit durchschnittlich 3,27 Punkten beim hier befragten Studienkollektiv deutlich über dem bis 2 geltenden Normbereich. In einer Querschnittsstudie von Kroenke et. al zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von 2,5 bei 2.149 Patienten verschiedener amerikanischer Kliniken der Grundversorgung [180], sodass anhand der aktuell erhobenen Daten im

Vergleich von einer erhöhten Ängstlichkeit und Depressivität bei Myelompatienten vor Therapiebeginn auszugehen ist. Zusätzlich konnte bei den hier befragten Studienpatienten weder für die Grenze 6 ("yellow flag") noch 9 ("red flag") ein signifikanter Unterschied bezogen auf Gruppe A und B nachgewiesen werden, sodass die Ängstlichkeit bei Erstlinienpatienten mit Multiplem Myelom, welche bei Diagnosestellung neu mit einer als unheilbar geltenden Krankheit und intensiven Therapie konfrontiert wurden, der der Rezidivpatienten, welche meist schon länger mit dieser Erkrankung lebten und nun vor einer erneuten Therapie standen, entsprach und in beiden Situationen über der Normalpopulation lag. Es scheint also, dass diese unterschiedlichen Situationen ähnlich belastend wirken und in gleichem Maß negativ Ängstlichkeit und Depressivität der Patienten beeinflussen. Als Konsequenz sollte bei Erstlinien- und Rezidivpatienten gleichermaßen Ängstlichkeit und Depressivität bereits bei Erstkontakt ermittelt und bei Bedarf eine psychologische Betreuung initiiert werden.

Therapieelemente: Bortezomib und Lenalidomid als häufigst angewandte Therapieelemente im Sinne der leitliniengerechten Therapie am Universitätsklinikum Würzburg

Wie o.g. sollte im Falle Skelett-bezogener Ereignisse sowie therapiepflichtiger Krankheitsprogression beim Multiplen Myelom eine Bisphosphonattherapie erwogen werden. Im hier untersuchten Würzburger Patientenkollektiv wurden im internationalen Vergleich vor Beginn der systemischen Myelomtherapie viele Patienten mit Bisphosphonaten therapiert, mit weiterem Anstieg zu t2, dann allerdings wie auch in der folgenden Beobachtungsstudie beschrieben, rückläufigen Zahlen gegen bzw. nach Ende der systemischen Myelomtherapie (vgl. 3.1.6 Therapieelemente), obwohl die Bisphosphonatgabe nach Leitlinien über mindestens zwei Jahre empfohlen wird. So wurden in der retrospektiven Beobachtungsstudie von Kim et al., in der im Zeitraum von 2009 bis 2016 11.112 US-amerikanische Myelompatienten mit einem durchschnittlichen Follow-up von 818 Tagen bzgl. der Bisphosphonattherapie beurteilt wurden, nur 13% (vs. 24,3% im hiesigen Kollektiv) vor Start einer systemischen Myelomtherapie mit Bisphosphonaten behandelt, aber 52% irgendwann während der Erstlinientherapie und 18% zwischen Erstlinien- und Rezidivtherapie [181]. Davon unterbrachen mit 62% noch etwas mehr Patienten die Behandlung während des Beobachtungsintervalls als hier, bei allerdings auch deutlich längerer Beobachtungszeit [181]. Auch in der Studie von Yong et al., welche eher europäische Erstlinien- und Rezidivpatienten mit Multiplem Myelom untersuchte, wurde bis zum Befragungszeitpunkt direkt nach Therapieende bei 55% aller

Linien im Verlauf eine Bisphosphonattherapie durchgeführt, was in etwa dem hiesigen Kollektiv entsprechen dürfte, ohne Angaben zu Unterbrechungen oder Abbrüchen [177]. Somit war die Quote an Patienten mit Bisphosphonattherapie vor Therapiebeginn im Studienkollektiv des Universitätsklinikums Würzburg im internationalen Vergleich etwas höher und auch im gesamten Beobachtungszeitraum im Erwartungsbereich der Referenzdaten. Allerdings wäre eine Analyse der Therapieabbruchursachen mit dem Ziel der Intervention und ggf. Bisphosphonattherapiefortführung sinnvoll. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Referenzstudien sollte bei Folgestudien zusätzlich zur Betrachtung des Anteils an Patienten mit Bisphosphonattherapie zu den entsprechenden Befragungszeitpunkten, der Anteil mit mindestens einmaliger Bisphosphonatgabe über den gesamten Beobachtungszeitraum berechnet werden.

Eine Bestrahlung wurde im internationalen Vergleich beim hier untersuchten Kollektiv seltener durchgeführt, so erhielten bspw. in einer Studie von Orcutt et al., in der 78.095 Patienten in den USA (Zeitraum 2004 bis 2015) untersucht wurden, 17% (vs. 10% im hiesigen Kollektiv) der Patienten nach Diagnosestellung vor Beginn der systemischen Therapie eine Bestrahlung [182]. Die vor Beginn der systemischen Myelomtherapie niedrigere Bestrahlungsquote spricht, wie oben mehrfach aufgeführt, ebenfalls für die Hypothese einer im internationalen Vergleich frühen Diagnosestellung am Universitätsklinikum Würzburg und die ermittelten rückläufigen Bestrahlungszahlen unter der Therapie bis nach Therapieende (t2 6,3%, t3 3,4%, t4 0) für das Ansprechen der systemischen Therapie mit dadurch regredienter Indikationsstellung der Bestrahlung, also im Therapieverlauf weniger Patienten mit frakturgefährdeten Osteolysen bis zu pathologischen Frakturen/Querschnitt/extramedullären Plasmazelltumoren oder Knochenschmerzen bei Versagen der konventionellen analgetischen Therapie.

Auch die Analyse der hier gewählten Therapieelemente entsprach mit dem am häufigsten eingesetzten Medikament Bortezomib und am zweithäufigsten verwendeten Lenalidomid sowohl der internationalen Datenlage, als auch den aktuellen Therapieempfehlungen. So erhielten in der Analyse von Jordan et al., welche sowohl Erstlinien-, als auch Rezidivpatienten betrachtete, 46% der Patienten im Vormonat ein Bortezomib-basiertes, 21% ein Lenalidomid-basiertes Therapieregime und 10% alkylierende Substanzen [170]. Auch bei Yong et al. erhielten 66% der Erstlinienpatienten ein Bortezomib-, 2 % ein Lenalidomid- und 56% ein Alkylanzienhaltiges und bei den Rezidivpatienten 37% ein Bortezomib-, 46% ein Lenalidomid- und 16% ein Alkylanzienhaltiges Regime [177], was wiederum in der Gesamtbetrachtung in

etwa den hier in Würzburg erhobenen Daten entspricht. Bei Erstlinienpatienten wurden ähnlich zu den hiesigen Ergebnissen bei 43% der Befragten Therapien durch Chemotherapeutika anderer Substanzklassen ergänzt [177]. Bezogen auf die verschiedenen Therapiestrategien, zeigte sich in der Studie von Picot et al. im Vergleich der Therapie mit Bortezomib zu Dexamethason eine deutliche Lebensqualitätsverbesserung und Symptomlinderung bei Patienten mit Therapieansprechen auf Bortezomib, welche aber auch teilweise durch das verbesserte Gesamtüberleben bei der Bortezomibtherapie erklärbar sein könnte [183]. Andererseits wurde in der Studie von Jordan et al. eine deutlich niedrigere physische Funktion bei Patienten, die Bortezomib erhielten, gemessen. Thalidomid und Alkylanzien schienen keine Auswirkung auf die physische Funktion zu haben [170]. Zusätzlich kam es durch die Therapie mit Bortezomib, Lenalidomid oder Alkylanzien zu einer zunehmenden Fatigue und mit Bortezomib oder Lenalidomid zu einer negativeren Zukunftsperspektive [170]. Um diese Studienergebnisse zu untermauern oder zu widerlegen, wären hierauf aufbauende Folgestudien von Bedeutung. Ein Grundstein wurde durch die in Form der Datenbank genau archivierte Therapie des untersuchten Kollektivs gelegt.

Zusammenfassend wurde also vergleichsweise häufig eine Therapie mit Bisphosphonaten zu t1 beim hier untersuchten Studienkollektiv durchgeführt, allerdings im zeitlichen Verlauf mit zahlreichen Therapieabbrüchen, sodass eine Analyse der Therapieabbruchursachen mit dem Ziel der Intervention und ggf. Therapiefortführung sinnvoll wäre. Außerdem zeigte sich im internationalen Vergleich eine seltene Indikationsstellung zur Strahlentherapie vor und im Verlauf der systemischen Myelomtherapie beim Studienkollektiv als weiterer möglicher Hinweis auf eine frühe Diagnosestellung am Universitätsklinikum Würzburg und ein Therapieansprechen. Wie auch im internationalen Vergleich wurden hier am häufigsten Bortezomib- und Lenalidomid-haltige Regimes gewählt, was den aktuellen Therapieempfehlungen entspricht. Wie o.g. war für eine valide Aussage zum Einfluss verschiedener Medikamente bzw. Chemotherapien auf die Lebensqualität in dieser Studie die Fallzahl zu gering, dies sollte aber durch Anschlussstudien angestrebt werden.

Vorthherapien: Ermittlung des Einflusses der Anzahl an Vorthherapien auf die Lebensqualität als weiteres Ziel von Folgestudien

Auch die Vorthherapien der Patienten aus Gruppe B wurden genauer analysiert. Die Rezidivpatienten hatten zwischen einer und neun verschiedenen Vorthherapien, durchschnittlich 3,2 Therapien im Vorfeld. Es ist zu vermuten, dass Patienten mit mehr

Vortherapien stärker unter den Folgen und damit unter einer eingeschränkten Lebensqualität leiden, insbesondere da die Anzahl der Vortherapien so stark variierte. Diese deutlich unterschiedliche Vorgeschichte, sollte auch im Umgang mit den Patienten sowie der Therapiewahl berücksichtigt werden. In einer Studie von Don Robinson Jr. et al. wurden allerdings wider Erwarten eine höhere emotionale, physische und Rollenfunktion bei Patienten in späteren Stadien mit mehr Vortherapien beschrieben [169]. Die Symptomskalen wie Schmerzen wurden in fortgeschrittenen Stadien als gleich bis geringer angegeben, was als bessere Symptomkontrolle gewertet wurde [169]. Allerdings zeigte sich in der Studie von Despiégl et al., in welcher ca 29% der Rezidivpatienten eine, 23% zwei und 22% mindestens vier Vortherapien hatten, eine abnehmende allgemeine Lebensqualität mit zunehmenden Vortherapien [155]. Somit bleibt es nach der aktuellen Studienlage offen, ob nun insbesondere bei Patienten mit vielen oder eher wenigen Vortherapien durch das behandelnde Team ein besonderes Augenmerk auf die Verbesserung der Lebensqualität gelegt werden sollte. Auch dies weist auf die Bedeutung dieser Promotionsarbeit und entsprechender Aufbaustudien zur Ermittlung des Einflusses von Vortherapien auf die Lebensqualität beim Multiplen Myelom hin.

In der Gesamtbetrachtung schienen sich die hier erhobenen soziodemographischen Daten und krankheitsspezifischen Items des Studienkollektivs weitestgehend mit der Studienlage zu decken. Damit gilt das Studienkollektiv als repräsentativ.

4.2.2. Fragestellungen

Bekannte Probleme longitudinaler Studien sind mangelnde Compliance, hohe Dropoutraten und Datenverluste (missing data) [156]. Nachdem klassische Signifikanztests nur vollständige Daten (also Daten mit allen Messzeitpunkten), verwerten und hier nicht von allen Patienten immer alle Lebensqualitätsvariablen beantwortet wurden, was insbesondere aufgrund der teils sehr intimen und persönlichen Fragen (z.B. Befürchten Sie, sterben zu müssen? Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?) bei der Lebensqualitätserhebung nicht selten vorkommt, war es von Bedeutung, eine Methode zur Berücksichtigung aller angegebenen Antworten zu wählen, um einem massiven Datenverlust vorzubeugen. Deshalb wurde stattdessen zur Evaluation der Lebensqualität das in der Medizin bisher selten angewandte Multilevel-Modell (oder auch gemischt lineares Modell) verwendet. Der Vorteil dieser neueren Methode ist, dass

auch die unvollständigen Fälle erfasst werden und dabei wie bei der klassischen ANOVA, Kontrollvariablen mit aufgenommen werden können. Auch eine Untersuchung bzgl. Gruppenunterschiede und Zeiteffekte sowie, ob sich die Gruppen unterschiedlich über die Zeit verändern (Interaktionseffekt) ist damit möglich.

Durch diese Studie konnte bewiesen werden, dass das hier verwendete Multilevel-Modell insbesondere bei der longitudinalen Lebensqualitätserhebung eine geeignete Methode zur Auswertung der EORTC QLQ-C30 und -MY20 Fragebögen darstellt, sodass es auch zukünftig sinnvoll erscheint, in nachfolgenden Lebensqualitätserhebungen diese statistische Methode in Erwägung zu ziehen.

4.2.2.1 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Depressivität und Ängstlichkeit: Kein signifikanter Einfluss nachweisbar

Nachdem die 2006 durchgeführte Befragung von Löwe et al. von 5030 Teilnehmern, eine signifikant stärkere Ängstlichkeit und Depressivität im PHQ-4 bei Frauen, Älteren, Alleinstehenden und Befragten ohne höheren Schulabschluss nachweisen konnte [134], wurde auch in diesem Kollektiv mit Multiplem Myelom ein Einfluss dieser Eigenschaften sowie zusätzlich von Erkrankungsstadium, Symptomanzahl und Zeit seit Diagnosestellung vermutet. Hier konnte allerdings bei keinem der auf dieser Basis erwarteten Einflussfaktoren ein signifikanter Zusammenhang bzgl. der beiden gewählten PHQ-Cut-off-Werte 6 und 9 und der verschiedenen Therapiegruppen bzw. des Gesamtkollektivs ermittelt werden. Gerade weil die gewonnenen Daten jedoch eine stärkere Ängstlichkeit bei Älteren, bei Patienten ohne höheren Schulabschluss, mit mehr Symptomen und geringerer Zeit seit Diagnosestellung vermuten lassen, ohne dass ein Signifikanzniveau erreicht wurde, könnte dies der Fallzahl geschuldet sein. Allerdings ist es auch möglich, dass bei Patienten mit Multiplem Myelom tatsächlich kein Einfluss der o.g. Parameter auf die Ängstlichkeit/Depressivität besteht, da sie bspw. aufgrund der einschneidenden Diagnose bereits deutlich stärker davon bedroht sind und deshalb solche Patientencharakteristika in den Hintergrund rücken. Immerhin wurde von Löwe et al. eine Allgemeinbevölkerung ohne eine solche gravierende Grunderkrankung untersucht [134]. Auch nach umfassender Literaturrecherche konnten, außer dieser o.g. Studie von Löwe et al., kaum weitere Analysen hierzu gefunden werden, insbesondere keine zu Patienten mit Multiplem Myelom, sodass eine Fortsetzung dieser Datensammlung durchaus sinnvoll wäre. Zur Einschätzung einer klinischen Relevanz ist also eine Folgerhebung zur Fallzahlsteigerung nötig. Eine Testung insbesondere von

Frauen, Alleinstehenden, älteren und besonders symptomatischen Patienten, von Patienten ohne höheren Schulabschluss und mit geringer Zeit seit Diagnose des Multiplen Myeloms sollte bis dahin im Klinikalltag erwogen werden, um eine erhöhte Ängstlichkeit und Depressivität frühzeitig zu erkennen und eine entsprechende (Psycho-) Therapie anbieten zu können.

4.2.2.2 Betrachtung der Lebensqualität im Verlauf: Keine vermehrte Einschränkung von Lebensqualitätsparametern bei Tandemtransplantierten im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Nachdem es bisher kaum Studien zur Veränderung der Lebensqualität von Patienten mit Multiplem Myelom unter der Therapie, also nur wenige longitudinale Betrachtungen gab [160], sollte diese Arbeit als Vorreiter dienen, eine solche Erfassung vor, während und nach der Therapie am Universitätsklinikum Würzburg zu etablieren. Deshalb war diese Frage nach dem Wandel der Wahrnehmung der Lebensqualität als Kern der Studie essenziell. Vermutet wurde eine beim Gesamtkollektiv nach Therapiebeginn abnehmende und bis 3 Monate nach Therapieende wieder zunehmende Lebensqualität, wie auch in den Studien von Dhir et. al. und Ebraheem et al. [178, 184].

Die Lebensqualität im zeitlichen Verlauf wurde initial für alle vordefinierten Befragungszeitpunkte untersucht. Außerdem wurde, nachdem der vorher festgelegte Befragungszeitpunkt t3 bei allen Patienten außer den Tandemtransplantierten (A2b und B2b) 3 Monate nach Therapieende lag, bei diesen dagegen während der Therapie, wie o.g. eine weitere Auswertung zum Angleichen der Befragungszeitpunkte durchgeführt. Hier wurde bei allen Patienten mit Tandemtransplantation die Befragung 3 nicht und stattdessen Befragung 4 (3 Monate nach Therapieende) verwendet. Das heißt, damit lag Befragung 1 bei allen Patienten vor Therapiebeginn, die zweite Befragung ca. 4 Wochen nach abgeschlossener Induktionstherapie bzw. Therapie und die dritte Befragung 3 Monate nach Therapieende. Sowohl um den Umfang dieser Dissertation zu begrenzen, als auch zum besseren Verständnis und da davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse nach Korrektur um den Befragungszeitpunkt t3 besser die Lebensqualität des Gesamtkollektivs im Verlauf wiedergeben, wurde auf eine genaue Darstellung der Vorberechnung ohne Korrektur verzichtet. Die Daten ohne Korrektur befinden sich in einem dieser Dissertation beigelegten Dokument.

Zuletzt wurde hier ergänzend eine Auswertung der Lebensqualitätsveränderung nur der Untergruppe „Tandemtransplantation“ über die vier Befragungszeitpunkte durchgeführt, mit der Mutmaßung, dass sich aufgrund der längeren und intensiveren Therapie eine stärkere Beeinträchtigung zeigt bzw. sich mehr Lebensqualitätsvariablen über die Zeit verschlechtern könnten, als beim Gesamtkollektiv.

Es zeigten sich beim Gesamtkollektiv nach Therapiestart signifikant zunehmende Therapienebenwirkungen, ein signifikant abnehmendes Körperbild, eine signifikant rückläufige Obstipationssymptomatik und eine über die Befragungszeit kontinuierliche signifikante Abnahme der kognitiven Funktion, allerdings bei allen Lebensqualitätsvariablen ohne Unterschied zwischen Erstlinien- und Rezidivtherapie.

Betrachtet man isoliert nur Patienten mit Tandemtransplantation zu allen vier erfassten Befragungszeitpunkten, waren wie in der Gesamterhebung das signifikant abnehmende Körperbild und die signifikant zunehmenden Therapienebenwirkungen, allerdings ohne Veränderung der Obstipationssymptomatik, die Lebensqualitätsvariablen, welche sich über die Zeit signifikant verändert haben, auch hier ohne Gruppenunterschied. Es zeigten sich also, anders als primär aufgrund der intensiveren Therapiemodalität vermutet, dass sich bei Patienten mit Tandemtransplantation nicht mehr Lebensqualitätsvariablen im zeitlichen Verlauf signifikant negativ verändert hatten als beim Gesamtkollektiv und auch nicht stärker. Dies könnte allerdings auch dadurch beeinflusst worden sein, dass im hier untersuchten Kollektiv Patienten mit transplantationsbasiertem Konzept signifikant jünger waren (vgl. 3.1.2 und 4.2.1).

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in der Studie „Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation“ von Uyl-de Groot et al., in welcher 51 Patienten mit Tandemtransplantation während und nach der Therapie mittels EORTC QLQ-C30 und EuroQol-5D befragt wurden [185]. Hier wurden zwar direkt nach Hochdosis-Melphalan und Transplantation Schmerzen im Mund (Mukositis), Übelkeit/Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhoe angegeben (allerdings wurden Obstipation und Körperbild nicht abgefragt), insgesamt stieg die Lebensqualität aber nach Therapieende trotz der Therapieintensität wieder an und keines dieser Symptome persistierte, was ebenfalls gegen eine deutliche Lebensqualitätsbeeinträchtigung dieser Therapiemodalität im Vergleich zu den anderen spricht [185]. Eine Schwäche der Studie war allerdings die fehlende Befragung vor Therapiebeginn zur Ermittlung der Ausgangslebensqualität [185]. Damit stellt die Tandemtransplantation nicht nur im Hinblick auf das Therapieansprechen sondern auch bzgl. der dabei wahrgenommenen Lebensqualität eine attraktive Therapiemöglichkeit dar. Limitierend war allerdings die

hier im Vergleich zum Gesamtkollektiv natürlich geringere Gruppengröße, sowie die Zusammenführung von auto/auto und auto/allo Tandemkonzepten, sodass diese Ergebnisse durch Folgestudien noch validiert werden sollten.

Die signifikante Zunahme der Therapienebenwirkungen nach Therapiebeginn beim Gesamtkollektiv wie auch den Tandemtransplantierten war aufgrund der meist intensiven Myelomtherapie durchaus zu erwarten. Für den Therapeuten bestätigt dieses Ergebnis die Notwendigkeit der regelmäßigen Analyse dieser im Anamnesegespräch und Vorbeugung durch den großzügigen Einsatz von Antiemetika, Analgetika, Schleimhautpflege etc..

Die beim Gesamtkollektiv messbar rückläufige Obstipationssymptomatik kann durch eine engere ärztliche Anbindung nach Therapiestart und dadurch bessere Symptomkontrolle/abführende Therapie erklärt werden. Die vor Therapiebeginn häufig angegebenen Obstipationsbeschwerden können durch den schmerzbedingten Bewegungsmangel sowie als Nebenwirkung der analgetischen Therapie erklärt werden. Von Bedeutung ist dabei, dass bereits vor Beginn der systemischen Myelomtherapie die Obstipation als häufige Beschwerde durch das behandelnde Team wahrgenommen, in der Anamnese berücksichtigt und rasch therapiert wird. Das nach Diagnosestellung und während der Therapie rückläufige Körperbild im Gesamtkollektiv sowie der Subgruppe der Tandemtransplantierten ist aufgrund der durch die Therapie und Erkrankung auftretenden äußeren Veränderungen mit Nebenwirkungen wie Haarausfall nachvollziehbar und sollte durch das Angebot einer psychoonkologischen Betreuung zur Aufarbeitung auch der einhergehenden körperlichen Veränderungen sowie auf Wunsch Rezeptur eines Haarersatzproduktes etc. Anerkennung finden.

Die beim Gesamtkollektiv signifikant kontinuierlich abnehmende kognitive Funktion ist am ehesten Folge der im Rahmen der intensiven Therapie auftretenden Konzentrationsschwäche. Es sollte erwogen werden, ein Screening zur Messung der kognitiven Funktion vor und während der Therapie einzuführen. Außerdem ist es von Bedeutung, dass die unter der Therapie mutmaßlich rückläufige kognitive Leistungsfähigkeit im Patientengespräch durch Geduld und Ruhe, genaue und ggf. wiederholte Erläuterung bei auftretenden Fragen durch das Therapieteam Beachtung findet. Zusätzlich kann im Bedarfsfall über Möglichkeiten kognitiven Trainings informiert werden. Auch psychoedukative Maßnahmen oder Entspannungsverfahren können zur Milderung dieser Lebensqualitätsbeeinträchtigungen Anwendung finden.

Naheliegender wäre außerdem aufgrund des bekannten Nebenwirkungsspektrums der intensiven Myelomtherapie eine nach Therapiestart vorerst zunehmende

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Fatigue und Diarrhoe (im Rahmen einer Enteritis) sowie rückläufige physische Funktion, wobei sich hier diese Veränderungen in den Absolutwerten zwar widerspiegeln, aber keine signifikanten Entwicklungen nachgewiesen werden konnten. Außerdem wäre drei Monate nach Therapieende im Vergleich zu t2 eine Besserung der myelomassozierten Symptome, Therapienebenwirkungen, Zukunftsperspektive, Funktions- und Symptomskalen und allgemeinen Lebensqualität zu erwarten gewesen. Dies zeigte sich zwar ebenfalls in allen erwarteten Absolutwerten bis auf die der Therapienebenwirkungen, kognitiven Funktion und Diarrhoe, allerdings erneut ohne Signifikanznachweis. Es ist anzunehmen, dass zur Bestätigung dieser Hypothesen ebenfalls höhere Fallzahlen nötig wären.

Betrachtet man die bisher vorhandene Studienlage, ergeben sich widersprüchliche Resultate sowohl in Bezug auf die hier erhobenen Daten, als auch im Vergleich der jeweiligen Studienergebnisse untereinander: So zeigte sich in der Studie von Gulbrandsen et al., in welcher die Lebensqualität von Patienten mit autologer Stammzelltransplantation und konventioneller Chemotherapie untersucht wurde, im Gegensatz zu hier in beiden Gruppen eine tendenzielle milde Zunahme der kognitiven Funktion bis 12 Monate nach Therapiestart (allerdings ohne Testung auf Signifikanz); Körperbild, Nebenwirkungen, und Obstipationssymptomatik wurden nicht explizit erwähnt [128]. Die von Cocks et al. durchgeführte prospektive Studie, in welcher bei 240 Erstlinien- und Rezidivpatienten zu Therapiebeginn, während der Therapie bzw. innerhalb von vier Wochen nach Therapieende die Lebensqualität erhoben wurde, ergab bei Patienten mit minimal PR wie hier ein signifikant abnehmendes Körperbild und zunehmende Therapienebenwirkungen über die Zeit, sowie zusätzlich rückläufige Symptome und Schmerzen [145]. Die Veränderung der Obstipationssymptomatik wurde allerdings nicht beschrieben [145]. In der Erhebung „Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry“ in welcher Erstlinien- und Rezidivpatienten zu einem Baseline-Zeitpunkt und ein Jahr später zu ihrer Lebensqualität befragt wurden, zeigten sich innerhalb dieses Jahres eine abnehmende allgemeine Lebensqualität, wie erwartet zunehmende Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Atemnot [171]. Obstipation; Körperbild und Therapienebenwirkungen blieben aber identisch, wobei diese Befragungen anders als hier ohne zeitlichen Zusammenhang zur Therapie durchgeführt wurden, was eine Vergleichbarkeit unmöglich macht [171]. Die Studie „Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical

importance of score difference”, ebenfalls von Gulbrandsen et al., in welcher die Lebensqualität bei Diagnose eines Multiplen Myeloms im Vergleich zur Referenzbevölkerung und im Verlauf von 36 Monaten (initial, nach einem, sechs, zwölf, 24 und 36 Monaten) vor, während und nach der Therapie (konventionelle Therapie und autologe Transplantation) gemessen wurde, litten die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung v.a. unter den Parametern Schmerzen, Fatigue, reduzierter physischer und Rollenfunktion sowie allgemeiner Lebensqualität, welche auch im Vergleich zur Referenzbevölkerung signifikant beeinträchtigt waren [129]. Die meisten Lebensqualitätsparameter wurden bereits im Therapieverlauf und nach Therapie positiver bewertet (nur die Rollen- und soziale Funktion sowie Fatigue in Transplantationsgruppe wurde von t1 auf t2 negativer bewertet), wobei auch hier Körperbild, Therapienebenwirkungen und Obstipation nicht aufgeführt wurden und nur Erstlinienpatienten untersucht wurden [129]. Auch in der ALCYONE-Studie wurden bei Patienten mit Neudiagnose eines Multiplen Myeloms ohne Eignung zur Stammzelltransplantation unter Therapie mit VMP bzw. D-VMP alle drei Monate im ersten Jahr und anschließend alle sechs Monate Lebensqualitätserhebungen durchgeführt [159]. Hier wurde eine frühe und anhaltende Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität, der meisten Funktions- und Symptomskalen bis 36 Monate nach Therapiebeginn festgestellt. Insbesondere kam es zu einer Schmerzabnahme, aber auch wie hier zu einem Rückgang der kognitiven Funktion [159]. Auch Dhir et al. und Ebraheem et al. zeigten kurz nach autologer Transplantation als Erstlinientherapie eine Abnahme der durchschnittlichen Lebensqualitätsscores und Zunahme der Fatigue mit Besserung nach 100 Tagen bzw. 3 Monaten [178, 184].

Zusammenfassend kommt die Studie von Cocks et al. dem Aufbau dieser Befragung am nächsten mit ähnlichen Ergebnissen. Allerdings lag die Follow-up Befragung irgendwann während der Therapie oder zu Therapieende (3-6 Monate nach Randomisierung in den Therapiestudien), was hier aufgrund der genauer definierten Folgebefragungen die Vergleichbarkeit erschwert. Nach umfassender Literaturrecherche konnte keine weitere ähnlich aufgebaute Studie zur Ermittlung der Lebensqualität von Erstlinien- und Rezidivpatienten vor, während und nach den verschiedenen Therapien zum aussagekräftigen Vergleich gefunden werden, was ebenfalls den Stellenwert dieser Befragung als Pionierarbeit untermauert. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den zuvor beschriebenen Studien von Gulbrandsen et al. und Mols et al. ist aufgrund des unterschiedlichen Studienkollektivs bzw. der anders gewählten Befragungszeiträume nicht sinnvoll möglich. Zur Validierung der Ergebnisse und ggf. Nachweis weiterer unter

Therapie signifikant abnehmender Lebensqualitätsparameter wäre ebenfalls eine Folgeerhebung zur Fallzahlsteigerung sinnvoll.

4.2.2.3 Vergleich der Lebensqualität zweier Gruppen

4.2.2.3.1 Lebensqualität bei Erstlinientherapie im Vergleich zur Rezidivsituation: Intensivierte interdisziplinäre und psychoonkologische Betreuung inkl. analgetischer Therapie insbesondere bei Rezidivpatienten erforderlich

Eine weitere inhaltliche Kernfrage dieser Arbeit war, ob sich die Lebensqualität vor, während und nach der Therapie des Multiplen Myeloms zwischen Erstlinien- und Rezidivpatienten unterscheidet, mit dem Ziel, dies auch in Therapieentscheidungen und bzgl. supportiver Maßnahmen zukünftig berücksichtigen zu können. Als Hypothese wurde eine reduzierte Lebensqualität der Rezidivpatienten aufgrund der Vorbelastung durch Strapazen der Vortherapien und der längeren Krankheitsdauer angenommen.

Es zeigte sich allerdings beim Gesamtkollektiv wider Erwarten eine signifikant bessere Rollenfunktion der Rezidivgruppe, während die Schmerzen wie vermutet bei den Erstlinienpatienten deutlich geringer waren. Es ist anzunehmen, dass die Rezidivpatienten und ihr Umfeld bereits an die Erkrankung mit den zusätzlich durch die Therapie verursachten Einschränkungen gewöhnt sind, und dadurch ihre Rolle in einem Rahmen eingenommen haben, in dem sie sich durch die erneute Therapie nicht so sehr beeinflusst fühlen wie bis dahin voll belastbare, oft noch berufstätige Erstlinienpatienten. Es ist also anders als initial vermutet, für das behandelnde Team eher bei Erstlinienpatienten von Bedeutung, auf eine ggf. als reduziert wahrgenommene Rollenfunktion durch das Angebot von Unterstützungsmöglichkeiten einzugehen. Die durchschnittlich stärkeren Schmerzen bei der Rezidivgruppe sind durch den bereits längeren Krankheitsverlauf mit bspw. vorbestehenden Frakturen, Schmerzgedächtnis, Polyneuropathie nach Vortherapien etc. zu erklären und sollten ebenfalls durch eine genaue Schmerzanamnese und das Angebot einer adäquaten Schmerztherapie durch die Therapeuten Beachtung finden. Zusätzlich zeigte sich, wie vermutet, eine signifikant positivere Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität der Erstlinienpatienten in der Gesamtbetrachtung. Die durchschnittlich bessere allgemeine Lebensqualität dieser könnte durch die, aufgrund fehlender Vortherapien und noch nicht so langer Krankheitsdauer, bessere körperliche Verfassung auch unter der Therapie, sowie die positivere Einstellung bei noch nicht so lange bestehender Myelomerkrankung und die wegen der neuen Situation größere Unterstützung aus dem Umfeld entstehen.

Bezüglich der isolierten Betrachtung der Tandemtransplantationspatienten gab es bei keinem der Lebensqualitätsparameter einen signifikanten Unterschied zwischen Rezidiv- und Erstliniengruppe und keine Interaktion der Gruppen über die Zeit, wobei hier entsprechend die Gruppengrößen deutlich geringer waren und sich dies bei Folgeerhebungen ändern könnte. Zusätzlich könnte in dieser kleinen Subgruppe die fehlende Differenzierung in die Konzepte auto/auto und auto/allo doch als Störfaktor fungiert haben, da bei den Erstlinienpatienten 3 und bei den Rezidivpatienten nur 1 Befragter eine autologe und anschließende allogene Transplantation erhalten hat. Man könnte anhand der Durchschnittswerte zu t1/t2/t3/t4 vermuten, dass die Funktionseinschränkung und Symptome/Einzelitems bei Rezidivpatienten mit Tandemtransplantation unter und nach der Therapie stärker waren als bei Rezidivpatienten des Gesamtkollektivs, bei Erstlinienpatienten insb. die Funktionseinschätzung sogar besser. Dies könnte ebenfalls auf die geringeren körperlichen Ressourcen von Patienten mit multiplen Vortherapien insb. bei der intensiven Therapiemodalität Tandemtransplantation zurückzuführen sein.

Im Hinblick auf die Hypothese, dass Erstlinienpatienten insgesamt eine bessere Lebensqualität unter und nach Therapie haben, zeigte sich bisher bei den Berechnungen bereits bis auf wenige Ausnahmen (Gesamtbetrachtung: Rollenfunktion, Atemnot und Appetitlosigkeit; Tandemtransplantierte: physische-, Rollenfunktion und Obstipation) im Durchschnitt der Absolutwerte eine stärkere Funktionseinschränkung, mehr Symptome und myelomassoziierte Beschwerden, sowie eine niedrigere allgemeine Lebensqualität bei der Rezidivgruppe im Vergleich zu Erstlinienpatienten, auch wenn noch nicht immer das Signifikanzniveau erreicht wurde. Wie zuvor beschrieben, könnte diese Beobachtung durch die oft lange Krankheitsdauer und teils multiplen intensiven Vortherapien mit entsprechenden Folgen für die Lebensqualität der Rezidivpatienten bedingt sein und sollte intensivierete Unterstützungsangebote durch das interdisziplinäre Team nach sich ziehen.

Auch in den wenigen vorbestehenden Studien findet die hier beschriebene bessere allgemeine Lebensqualität von Erstlinien- im Vgl. zu Rezidivpatienten Bestätigung: So zeigte sich in der Arbeit von Despiégl et al., in der 445 Patienten während der Myelomtherapie sowie in therapiefreien Intervallen zur Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und -MY20 befragt wurden, ebenfalls eine rückläufige allgemeine Lebensqualität im Verlauf mit jedem Therapieblock (Erstlinie besser als Zweitlinie etc.), und damit wie hier eine durchschnittlich schlechtere allgemeine Lebensqualität unter Therapie bei Rezidivpatienten [155]. Außerdem wurden alle Funktions- und

Symptomscales (inkl. Rollenfunktion) sowie die myelomspezifischen Module von Erstlinienpatienten besser eingeschätzt und mit zunehmender Therapielinie tendenziell schlechter (bei finanziellen Schwierigkeiten allerdings nicht signifikant) [155].

In Bezug auf den Lebensqualitätsverlauf zeigte sich bei der aktuellen Befragung zusätzlich eine deutlich unterschiedliche Entwicklung der allgemeinen Lebensqualität zwischen Erstlinien- und Rezidivpatienten des Gesamtkollektivs über die Zeit der Therapie mit tendenziellem Anstieg dieser bei Gruppe A und Abfall bei Gruppe B. Dies könnte man zum einen dadurch erklären, dass bei Erstlinienpatienten meist die Diagnose erst gestellt wird, wenn sie Beschwerden haben und dadurch zum Therapiestart eine eingeschränkte allgemeine Lebensqualität besteht, welche dann durch den Erfolg der Therapie steigt, zum anderen wird bei Rezidivpatienten häufig eine Therapie bereits bei raschem laborchemischem Fortschreiten der Erkrankung ohne Symptome begonnen (also bei besserer allgemeiner Lebensqualität), nach z.T. multiplen Vortherapien, sodass auch Komplikationen unter der Therapie häufiger werden, während sich die körperliche Kondition aufgrund mangelnder Reserven verschlechtert und im zeitlichen Verlauf die allgemeine Lebensqualität der Rezidivgruppe dadurch eher sinkt. Somit sollte diese unterschiedliche Entwicklung der allgemeinen Lebensqualität auch bei Therapieaufklärungsgesprächen und Therapieentscheidungen Beachtung finden und insbesondere bei Rezidivpatienten nach Therapiestart die allgemeine Lebensqualität regelmäßig ermittelt und Unterstützung angeboten werden. Während die Schmerzen bei der Erstliniengruppe mit Therapiestart abnahmen, waren die Schmerzen bei der Rezidivgruppe im gleichen Zeitraum zunehmend. Auch dies könnte daran liegen, dass bei Erstlinienpatienten häufig die Diagnose erst mit dem Symptom Schmerzen gestellt wurde. Ein weiterer Erklärungsversuch wäre, dass zum Erstdiagnosezeitpunkt im Vorfeld ggf. die Schmerztherapie noch nicht optimiert, allerdings sicher im Laufe der Therapie mit multiplen ambulanten und Klinikterminen im interdisziplinären Team angepasst wurde, während bei Rezidivpatienten eine analgetische Therapie bereits im Rahmen der Vortherapien eingeleitet wurde und die Patienten diesbezüglich bereits vorher versiert waren. Es sollte also durch die behandelnden Ärzte bei Erstlinienpatienten eine Eskalation der analgetischen Therapie im zeitlichen Verlauf eher früher und bei Rezidivpatienten insbesondere unter und nach der Therapie in Erwägung gezogen werden, natürlich nach der entsprechenden gezielten Schmerzanamnese. Nicht signifikant, aber auffällig war zusätzlich zu den Schmerzen die abnehmende Fatigue und Atemnot mit Therapiebeginn bei Erstlinien-, aber nicht bei Rezidivpatienten. Es scheint, als würden diese Symptome eher durch die Erstlinien-, als durch die

Rezidivtherapie gelindert bzw. als hätten Erstlinienpatienten wie o.g. mehr körperliche Reserven, sodass es bei ihnen durch die Myelomtherapie zu einer besseren Belastbarkeit kommt, während Rezidivpatienten aufgrund der z.T. multiplen Vortherapien stärker unter den Strapazen der Therapie in Form von Fatigue und Atemnot leiden. Diese reduzierte Belastbarkeit von Rezidivpatienten im Verlauf der Therapie sollte ebenfalls vom behandelnden Team berücksichtigt werden. Auch die Verbesserung der zahlreichen Lebensqualitätsvariablen bei Erstlinienpatienten bis 3 Monate nach Therapieende im Vergleich zu vor Therapiebeginn und zeitgleicher Verschlechterung im Rezidivfall, weist auf diese Vermutung hin (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, physische, Rollen-, und emotionale Funktion). Bezüglich der Verlaufsbetrachtung war zusammenfassend bei allen Kalkulationen (Gesamtkollektiv, Tandemtransplantierte) zu t1 bei den Rezidivpatienten die allgemeine Lebensqualität höher als bei den Erstlinienpatienten und wurde im Verlauf vergleichsweise schlechter. Sowohl die Zukunftsperspektive, als auch die Einschätzung von Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaf- und Appetitlosigkeit, physischer, Rollen- und emotionaler Funktion wurden zur Erhebung vor Therapiebeginn von den Rezidivpatienten, wenn auch nicht immer signifikant, positiver eingeschätzt. Dies ist insbesondere in Bezug auf die durchschnittlich über die Zeit meist negativere Wahrnehmung der Lebensqualitätsparameter durch diese Gruppe überraschend, spricht aber ebenfalls für die vorangegangenen Copingvorgänge und die bereits vor der Befragung begonnene erfolgreiche symptomatische Therapie. Diese Beobachtung findet Unterstützung in der Übersichtsarbeit von Don Robinson Jr. et al., in welcher ebenfalls ca. zum Zeitpunkt t1 (in dieser Studie erster Tag des ersten Therapiezyklus) ein Trend zur besseren allgemeinen Lebensqualität, sowie gleichen bis etwas besseren Symptomscores (insb. Schmerzen) bei Rezidivpatienten beschrieben wurden unter der Annahme, dass Rezidivpatienten gelernt haben, mit der Situation und den Symptomen umzugehen (Adaptation, „response shift“) [169]. Auch in dem Review-Artikel von Nielsen et al. zeigte sich wie hier initial eine bessere Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität bei den Rezidivpatienten im Vgl. zu neu Erkrankten, unter anderem wie o.g., weil Rezidive häufig noch asymptomatisch diagnostiziert werden, während bei Erstmanifestation die Diagnose oft spät gestellt wird [156]. Außerdem wurde ebenfalls eine Besserung der Lebensqualität unter der Erstlinientherapie, weniger durch die Rezidivtherapie beschrieben [156]. Ebenso zeigte sich in dem Reviewartikel von Martino et al. eine stärkere Besserung der Lebensqualität von Myelompatienten bei der Erstlinien- im Vergleich zur Rezidivtherapie [186]. Somit wurden in den wenigen

vorbestehenden Studien der hier beschriebene Verlauf der allgemeinen Lebensqualität von Erstlinien- und Rezidivpatienten bestätigt und sollte bei Therapieentscheidungen Beachtung finden.

Bisher mögliche Kernaussagen sind also, dass es bei Erstlinien- anders als bei Rezidivpatienten zur Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und Schmerzen ab Therapiebeginn kommt mit durchschnittlich geringeren Schmerzen und einer besseren allgemeinen Lebensqualität bei Patienten mit Erstlinientherapie. Es ist also von Bedeutung, insbesondere Rezidivpatienten vor Therapiebeginn auf das mögliche Ziel der Lebensqualitätserhaltung und nicht zwangsweise -verbesserung vorzubereiten. Außerdem sollte bei der Therapiewahl unter Einbezug und entsprechender Information des Patienten berücksichtigt werden, dass bei Erstlinienpatienten im Gegensatz zu Rezidivpatienten eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und Schmerzabnahme wahrscheinlich ist. Des Weiteren sollten für Rezidivpatienten entsprechende supportive Konsequenzen gezogen werden, wie insbesondere eine Rehabilitation zur Lebensqualitätssteigerung im Anschluss an die Therapie zu forcieren. Zusätzlich ist es bei Rezidivpatienten von Bedeutung, ein besonderes Augenmerk auf die analgetische Therapie während der Myelomtherapie zu legen. Außerdem zeigte sich eine signifikant bessere Rollenfunktion bei Rezidivpatienten, sodass der stärkeren Beeinträchtigung der Rollenfunktion bei neu diagnostizierten Patienten durch das Angebot von sozialen Unterstützungsmöglichkeiten (Haushaltshilfe, Fahrdienste etc.) entgegenzuwirken ist. Zusammenfassend zeigte sich, wenn auch nicht immer signifikant, bis auf wenige Ausnahmen im Durchschnitt der Mittelwerte aus t1/t2/t3 (also Meanwerte) wie erwartet eine stärkere Funktionseinschränkung, mehr Symptome und myelomassoziierte Beschwerden, sowie eine niedrigere allgemeine Lebensqualität bei der Rezidivgruppe, sodass insbesondere bei Rezidivpatienten eine interdisziplinäre und psychoonkologische Unterstützung notwendig ist.

Aufgrund der geringen Gruppengrößen machte aktuell eine detailliertere Betrachtung, wie bspw. der Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit ausschließlich medikamentöser Therapie vs. autologer Stammzelltransplantation noch keinen Sinn, da keine signifikanten Unterschiede bei dieser Fallzahl zu erwarten waren. Dies ist aber durchaus im Rahmen von Folgestudien erstrebenswert. Laut der Studien von van Agthoven et al. und Gulbrandsen et al. ist die Lebensqualität während intensiver Chemotherapie alleine höher, als bei Hochdosistherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation [187], wobei sich dies nach zwölf Monaten anglich und nach 36 Monaten multiple Lebensqualitätsparameter der Hochdosisgruppe positiver bewertet

wurden [128]. Mian et al. konnten dagegen bei älteren Patienten mit Multiplem Myelom keinen Unterschied der Lebensqualität bei autologer Stammzelltransplantation bzw. rein medikamentöser Therapie feststellen [188]. Im Rahmen von Anschlussstudien und damit steigender Fallzahl wäre zusätzlich wie o.g. der Einfluss von verschiedenen Chemotherapeutika bzw. deren Dosierung auf die Lebensqualität Ziel der Befragung. So wird nach aktueller Studienlage auch die Melphalandosierung als ein wichtiger Einflussparameter auf die Lebensqualität betrachtet. Es wurde in der Studie von Bumedter et al. eine schnellere Regeneration bei einer Melphalandosierung von 140mg/m² bei Patienten über 60 Lebensjahren im Vergleich zu jungen Patienten mit 200mg/m² gezeigt, mit stärker abnehmender Fatigue, Übelkeit, Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit bei diesen Patienten als bei den Befragten, die Melphalan der höheren Dosierung erhalten haben, sowie einer schnelleren Normalisierung der physischen, Rollen-, sozialen und emotionalen Funktion [189].

4.2.2.3.2 Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität: Empfehlung der Therapie im Rahmen klinischer Studien auch aufgrund der hierdurch höheren Lebensqualität

Nachdem es sich beim Universitätsklinikum Würzburg um ein Zentrum für das Multiple Myelom handelt und die Behandlung im Rahmen klinischer Studien Teil der Therapieempfehlungen des Multiplen Myeloms ist, wurden auch viele (34,3%) der hier Befragten in Form von klinischen Therapiestudien behandelt.

Es wurde vermutet, dass solche Studienteilnehmer aufgrund der im Rahmen des Studiensettings intensiveren medizinischen und psychosozialen Begleitung, das engmaschigere Monitoring, sowie der Therapie mit neueren zielgerichteteren Medikamenten und damit ggf. geringerem Nebenwirkungsspektrum, eine bessere Lebensqualität als Patienten, die außerhalb von Studien behandelt wurden, angeben würden. Dabei war erneut anzunehmen, dass die Erstlinienpatienten mit Studienteilnahme aufgrund der fehlenden Vorbelastung durch einen langen Krankheitsverlauf und multiple Vortherapien, die Lebensqualitätsvariablen durchschnittlich positiver einschätzen würden, als Rezidivpatienten, welche im Rahmen von Studien behandelt wurden. Die Berechnung zum Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität erfolgte ebenfalls mit der Korrektur um den Befragungszeitpunkt t3.

Gesamtkollektiv: Positive Beeinflussung der meisten Lebensqualitätsparameter durch die Studienteilnahme

Die zum Messzeitpunkt t1 positivere Zukunftsperspektive und höhere emotionale Funktion sowie geringer wahrgenommene Fatigue der Studienpatienten ist sicherlich auch durch eine bessere Betreuung mit mehr Zeit und Material zur Aufklärung über die Erkrankung, den Krankheitsverlauf, die Therapie etc. und zur emotionalen Unterstützung, meist im interdisziplinären Team, auch mit, falls erwünscht, psychoonkologischer Betreuung bedingt.

Die zu t3 nachweisbare signifikant bessere Zukunftsperspektive bei der Gruppe mit Studienteilnahme könnte zusätzlich zu den o.g. Aspekten durch ein gutes Ansprechen, eine doch verträglichere Therapie als erwartet, und eine gute Symptomkontrolle verursacht sein. Außerdem wurden sowohl die Obstipationsneigung, als auch finanzielle Sorgen bei Patienten ohne Studienteilnahme drei Monate nach Therapieende als signifikant verstärkt im Vergleich zu Studienteilnehmern angegeben. Die geringere Obstipationssymptomatik ist ggf. durch eine engere Klinikanbindung von Studienpatienten mit damit einhergehend mehr Symptomrückmeldung dieser und folglich besserer symptomatischer Therapie, wie bspw. abführenden Maßnahmen bei Obstipation, sowie einer ausführlicher durchgeführten Ernährungsberatung zu erklären. Geringere finanzielle Sorgen könnten durch eine bessere Betreuung bei mehr Klinikkontakt im Rahmen der Studienteilnahme auch durch das psychosoziale Team, mit Beratung bzgl. der staatlichen Unterstützungsmaßnahmen und entsprechender Hilfe bei Anträgen und Behörden-/Versicherungskontakt und folglich geringeren durch die Erkrankung entstehenden Kosten bzw. Erhalt von höherer finanzieller Zuwendung (Fahrtengeld etc.) verursacht werden. Außerdem kann eine durch diese stärkere Fürsorge insgesamt positivere Einschätzung gegenüber der Krankheit und Therapie prinzipiell auch zu einer weniger negativen Wahrnehmung aller damit verbundenen Folgen führen.

So schienen insgesamt fast alle Lebensqualitätsparameter, wie erwartet, beim Studienkollektiv, wenn auch nicht immer signifikant, als positiver wahrgenommen zu werden. Die bei beiden Gruppen ähnlich angegebenen Schmerzen, Obstipations- und Diarrhoesympptome vor Therapiebeginn sowie Rollenfunktions- und Körperbildwahrnehmungen zu t2 sind am ehesten, ebenso wie das wider Erwarten zu t2 fehlende Erreichen eines Signifikanzniveaus einer der Lebensqualitätsparameter, der durch die geringe Fallzahl bedingten Störanfälligkeit geschuldet. Deutlich negativere Einschätzungen der Lebensqualitätsparameter bei Studienpatienten kamen nicht vor.

Auch im zeitlichen Verlauf bestätigte sich die positive Auswirkung der Studienteilnahme: So sank die Rollenfunktion der Befragten ohne Studienteilnahme über die Zeit signifikant, während die der Studienteilnehmer stieg. Es ist davon auszugehen, dass durch die gute Betreuung im Rahmen der Studienteilnahme und der damit einhergehenden optimalen supportiven Therapie sowie schonenderen Myelomtherapie durch die Anwendung neuer zielgerichteter Substanzen auch der Erhalt der Rollenfunktion bzgl. Arbeit und täglicher Pflichten besser erhalten blieb und unter und nach der Therapie sogar, im Gegensatz zu ohne Studienteilnahme, anstieg.

Therapiestudien scheinen also nicht nur den Vorteil zu haben, eine Therapie nach den aktuellsten Empfehlungen mit neuen zielgerichteten Substanzen durchzuführen, das Studienteam als deutschlandweites Expertenteam für Rückfragen bei Problemen kontaktieren zu können, klare Vorgaben zu Stagingzeitpunkten und -konsequenzen zu erhalten und die Therapie für die Zukunft weiterentwickeln zu können, sondern auch vor, während und nach der Therapie fast alle Facetten der Lebensqualität zu verbessern. Diese mögliche Lebensqualitätssteigerung durch die Teilnahme an klinischen Studien sollte beim Aufklärungsgespräch mit dem Patienten bzgl. der Therapiewahl innerhalb/außerhalb von Studien ebenfalls erwähnt werden.

Allerdings sind die hier gewonnenen Erkenntnisse mit Vorsicht zu betrachten, da viele Therapiestudien strenge Einschlusskriterien haben, was durchaus die Vergleichbarkeit des Studienkollektivs zu den befragten Patienten ohne Studienteilnahme beeinträchtigen kann.

Zusammenfassend kann sich also auch bzgl. des Gesichtspunktes der Lebensqualität, der allgemeinen Empfehlung zur Therapie im Rahmen von klinischen Studien, wann immer möglich, angeschlossen werden. Insbesondere schienen hierdurch eine signifikant positivere Zukunftsperspektive, geringer wahrgenommene Therapienebenwirkungen und finanzielle Probleme, eine höhere emotionale und Rollenfunktion, geringere Fatigue, Schlaflosigkeit und Obstipation, erzielt zu werden. Auch multiple weitere Lebensqualitätsparameter schienen positiv von der Studienteilnahme beeinflusst zu werden, für Signifikanznachweise und eine genauere Untersuchung der bisher in beiden Gruppen als ähnlich eingeschätzten Lebensqualitätsparameter wären Folgestudien zur Fallzahlerhöhung zu empfehlen. Zusätzlich sollte im Rahmen von Folgerhebungen eine durch die Vorselektion der Patienten durch Studieneinschlusskriterien entstandene Beeinflussung der Lebensqualitätserhebung ausgeschlossen werden.

Es konnte sowohl für Studienteilnehmer, als auch Patienten mit Therapien außerhalb von Studien durch den Therapiestart die bekannte signifikante Zunahme der Therapienebenwirkungen mit Abnahme drei Monate nach Therapieende bestätigt werden. Zusätzlich wurde für alle nach Therapiebeginn über eine rückläufige Schlaflosigkeit berichtet, welche a.e. durch die engere Ambulanz-/Klinikanbindung und damit bessere symptomatische Therapie, sowie durch die stärkere Müdigkeit und Abgeschlagenheit aufgrund der Therapie und durch die verstrichene Zeit mit damit einhergehender gedanklicher Adaptation an Krankheit und Therapie (weniger nächtliches Gedankenkreisen) verursacht wurde. Dazu passt auch die stärkere Fatigue nach Therapiebeginn mit Besserung drei Monate nach Therapieende. Somit bestätigte sich auch hier die Notwendigkeit der prophylaktischen und symptomatischen Behandlung möglicher Nebenwirkungen. Außerdem sollte vor Therapiebeginn die häufig auftretende Insomnie in der Anamnese Beachtung finden und beim Aufklärungsgespräch zusätzlich die mit der systemischen Myelomtherapie sowohl einhergehenden Therapienebenwirkungen, als auch Fatigue thematisiert werden.

Gruppe A/B: Empfehlung der Therapie im Rahmen klinischer Studien sowohl bei Erstlinien- als auch Rezidivpatienten auch im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität

Wie beim Gesamtkollektiv konnte sowohl in Gruppe A als auch B eine meist positivere Wahrnehmung der Lebensqualitätsparameter über die Zeit bei Studienteilnehmern gemessen werden. So zeigte sich a.e. ebenfalls wegen der guten Betreuung im Rahmen der Studienteilnahme und der neueren verträglicheren Therapie eine signifikant bessere Zukunftsperspektive bei Studienpatienten der Gruppe A zu t2, eine geringere Obstipation bei Studienpatienten der Gruppe A zu t3 und weniger Therapienebenwirkungen bei Studienpatienten der Gruppe B zu t3.

Außerdem nahm die Obstipationsneigung wegen der gelungenen symptomatischen Therapie der Studienpatienten von vor Therapiebeginn bis drei Monate nach Therapie bei der Gruppe A ab, während sie bei Erstlinienpatienten ohne Studienteilnahme stetig anstieg. Die finanziellen Schwierigkeiten nahmen bei Erstlinienpatienten mit Studienteilnahme nach Therapiebeginn zu, wurden drei Monate nach Therapieende allerdings wieder minimal angegeben, während sie bei den Erstlinienpatienten ohne Studienteilnahme konsequent stiegen, wie o.g. ggf. aufgrund der besseren psychosozialen Betreuung und Information bzgl. möglicher finanzieller Unterstützungsmöglichkeiten, insbesondere auch der zuvor noch berufstätigen

Erstlinienpatienten. Damit wurde also bei den beiden Parametern ein signifikanter Unterschied der Veränderung über die Zeit für Studienteilnehmer/keine Studienteilnehmer in der Gruppe A mit ebenfalls positiverer Entwicklung dieser bei Studienteilnehmern nachgewiesen.

Die Hypothese, dass auch im Studienkollektiv Rezidivpatienten eine im Vergleich zu Erstlinienpatienten eher reduzierte Lebensqualität angeben würden, konnte zu t2 bei den meisten Lebensqualitätsvariablen bestätigt werden. Zu t1 und t3 wurde allerdings entgegen der Hypothese eine überwiegend positivere Einschätzung abgegeben, was an den Adaptationsvorgängen der Rezidivpatienten („response shift“) liegen könnte. Außerdem kam es durch die selektive Betrachtung der Studienpatienten zu einer weiteren Fallzahlreduktion (n=24 statt n=70), was ebenfalls ursächlich sein könnte und durch hierauf aufbauende Studien weiter untersucht werden sollte. Aufgrund der trotzdem bereits hier sowohl bei Erstlinien- als auch Rezidivpatienten messbaren, wenn auch nicht immer signifikanten, meist positiveren Wahrnehmung der Lebensqualitätsparameter bei Studienteilnehmern, sollte die Erstlinien- und Rezidivtherapie im Rahmen klinischer Studien im Hinblick auf die hierdurch steigende Lebensqualität empfohlen werden.

Insgesamt konnte keine vergleichbare Studie gefunden werden, welche mittels Ermittlung der Lebensqualität von Teilnehmern unterschiedlicher klinischer Therapiestudien im Vergleich zu Patienten mit Therapien außerhalb von Studien, den Einfluss einer Studienteilnahme auf die Lebensqualität maß. Es gab lediglich multiple Arbeiten, welche die Lebensqualität während Studien zur Evaluation einzelner neuer Therapien erfassten, aber nicht im Vergleich zu einem Kollektiv ohne Studienteilnahme. In zwei Erstlinien-Studien, der FIRST und der HOVON-49-Studie wurde die Lebensqualität beim Verlassen der Studie beurteilt, hier zeigte sich, anders als zuvor unter der Erstlinientherapie, keine weitere Verbesserung der Lebensqualität nach Studienausschluss (außer bzgl. der Schmerzen in der HOVON-49-Studie) [190, 191], was aber auch an der z.T. Progress-/bzw. Rezidivsituation zu diesem Zeitpunkt liegen könnte. Ein Vergleich des Studienkollektivs mit einer Patientengruppe ohne Studienteilnahme wurde nicht durchgeführt [190, 191]. Auch aufgrund der hierzu bisher sehr dünnen Studienlage und der fraglichen Beeinflussung der in dieser Dissertation gewonnenen Erkenntnisse durch die Vorselektion der Studienpatienten durch Studieneinschlusskriterien wäre eine Aufbaustudie zur weiteren Untersuchung der Lebensqualität von Studienteilnehmern im Vergleich zu Patienten mit Therapie außerhalb klinischer Studien von Bedeutung.

4.2.2.4 Vergleich des Einflusses verschiedener Merkmale auf die Lebensqualität

4.2.2.4.1 Indikation einer psychoonkologischen Betreuung speziell bei Frauen und älteren Patienten

Es wurde der Zusammenhang von Geschlecht und Alter (unterteilt in drei Gruppen: ≤ 59 , 60-69, ≥ 70 Jahre) auf die zu t1 ermittelte Lebensqualität analysiert. Bezüglich des Geschlechts waren signifikant bessere Einschätzungen der Zukunftsperspektive, der physischen, Rollen- und emotionalen Funktion, des Körperbilds, der Übelkeit/des Erbrechens und der Appetitlosigkeit bei Männern zu verzeichnen. Lediglich Atemnot, Diarrhoe und finanzielle Probleme wurden von Männern negativer bewertet, alle anderen Lebensqualitätsparameter wurden, wenn auch nicht signifikant, von den Frauen als schlechter eingeschätzt. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Frauen z.T. stärker „in sich hineinhören“, Schwächen deutlicher wahrnehmen und offener kommunizieren, während Männer eher dazu neigen, Stärke zu repräsentieren. Die stärker wahrgenommenen finanziellen Probleme der Männer könnten durch die auch heute noch häufige Funktion des Mannes als Hauptverdiener in der Familie erklärt werden. Auffällig war insbesondere die deutlich stärker wahrgenommene Einschränkung der Rollenfunktion bei Frauen. Dies könnte durch das häufig noch traditionelle Rollenbild der Frau als Verantwortliche für Haushalt und Kinder, Umsorgende etc. bedingt sein, sodass insbesondere Frauen durch diese Diagnosestellung befürchten, dieser Funktion nicht mehr nachkommen zu können. Das interdisziplinäre Therapieteam sollte also insbesondere bei Patientinnen bereits vor Therapiebeginn in multiplen Lebensqualitätsbereichen mit Einschränkungen rechnen, diese erörtern und entgegenwirken. Hierzu können psychoonkologische Beratungsgespräche zur veränderten Wahrnehmung der Zukunftsperspektive, des Körperbilds und der Rollen- und emotionalen Funktion zählen, oder Informationen durch den psychosozialen Dienst zu Unterstützungsangeboten zur Stärkung der Rollenfunktion, Rezeptur für Physiotherapie zur Förderung der physischen Funktion, Ernährungsberatung und medikamentöse Therapie zur Reduktion von Übelkeit/Erbrechen bzw. Appetitlosigkeit. Bei männlichen Patienten sollte auf die Möglichkeit mit der Diagnose einhergehender finanzieller Sorgen eingegangen und ggf. Bestätigungen für den Arbeitgeber, das Angebot möglicher staatlicher Leistungen etc. besprochen werden. Insbesondere die Symptome Atemnot und Diarrhoe sollten bei Männern im Anamnesegespräch vor Therapiestart Beachtung finden.

In Bezug auf das Alter (unterteilt in ≤ 59 , 60-69, ≥ 70 Jahre) konnte eine signifikante Zunahme der Fatigue und Obstipation mit steigendem Alter und maximalen Beschwerden bei ≥ 70 Jährigen nachgewiesen werden. Sowohl Obstipation, als auch Abgeschlagenheit sind häufige Begleiterscheinungen im Alter, welche aufgrund der Erkrankung und Myelomtherapie noch verstärkt werden. Auch wenn nicht signifikant, wurde bzgl. der meisten Lebensqualitätsparameter eine deutlich positivere Einschätzung bei den < 70 Jährigen abgegeben. Lediglich die soziale Funktion, Diarrhoe und finanziellen Probleme wurden von den ≥ 70 Jährigen nicht im Gruppenvergleich als am negativsten beschrieben. Es ist durchaus nachvollziehbar, dass < 70 jährige Patienten aufgrund des jüngeren Alters und der damit einhergehenden besseren körperlichen Verfassung eine positivere allgemeine Lebensqualität, bessere Funktions- und Symptomeinschätzungen und weniger myelomassoziierte Beschwerden angaben. Dass sich jüngere Patienten in ihrer sozialen Funktion stärker eingeschränkt fühlten, erscheint insoweit sinnvoll, da sie aufgrund von z.T. Erwerbstätigkeit, Ausüben von Hobbys, sozialem Engagement etc. noch deutlich stärker in ihr Umfeld integriert sind, während mit zunehmendem Alter und rückläufiger Belastbarkeit, auch ohne die Myelomerkrankung, häufig ein Rückzug aus dem sozialen Leben erfolgt, sodass die Umstellung für ältere Patienten nicht so gravierend wahrgenommen wurde. Auch finanzielle Probleme können aufgrund der z.T. noch erwerbstätigen Patienten unter 70 Jahren für diese stärker empfunden werden, während sich für ≥ 70 Jährige meist an der Einnahme durch die Rente wegen der Erkrankung wenig verändert. Außerdem ist anzunehmen, dass in jüngeren Jahren häufiger investiert wird und Kredite abbezahlt werden, während mit zunehmendem Alter eher weniger riskante Investitionen getätigt werden sowie weniger Ausgaben für bspw. im Haushalt lebende Familienmitglieder nötig sind. Die rückläufige Diarrhoe kann durch die stärkere Obstipationsneigung aufgrund von Bewegungsmangel, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme im Alter erklärt werden. Es ist also insbesondere bei älteren Myelompatienten wichtig, auf mögliche Einschränkungen der Lebensqualität einzugehen und Möglichkeiten zur Verbesserung zu finden. Auch hier ist bereits vor Beginn der systemischen Myelomtherapie eine umfassende Anamnese insbesondere bzgl. Fatigue und Obstipation von Bedeutung. Allerdings sollte bei jüngeren Myelompatienten eine möglicherweise eingeschränkte soziale Funktion, Diarrhoesyndromatik und das Auftreten finanzieller Sorgen durch den Therapiestart in Erwägung gezogen und Unterstützungsangebote bereitgestellt werden. Auch die Ergebnisse anderer Studien unterstützen weitgehend die hier gewonnenen Erkenntnisse: In einer Studie von van der Poel et al., in welcher 289 Myelompatienten

unterteilt in ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre nach ihrer Lebensqualität befragt wurden, berichteten > 65 Jährige ebenfalls über weniger finanzielle Probleme und anders als hier eine bessere emotionale Funktion, während ≤ 65 Jährige ein signifikant besseres Körperbild und eine positivere Zukunftsperspektive angaben [157]. Es wurde allerdings zusätzlich nachgewiesen, dass jüngere Myelompatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung, ggf. durch die intensivere Therapie eine stärkere Lebensqualitätseinbuße haben, als ältere Patienten, auch wenn sich die Lebensqualität zwischen älteren und jüngeren Myelompatienten nur in o.g. Parametern unterschied [157]. Des Weiteren sinkt auch laut Slovacek et al. die Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom mit zunehmendem Alter unter Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation [192], für eine Untersuchung hierzu waren in dieser Studie allerdings die Fallzahl und entsprechend die Gruppengrößen zu gering. Genau wie hier, wurde in der Analyse von Patientencharakteristika auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Don Robinson Jr. et al. nach Einteilung in < 65 , $65-75$ und > 75 Jahre eine bessere allgemeine Lebensqualität bei der jüngsten Gruppe mit Minimum im ältesten Kollektiv, sowie ein Trend für bessere Funktionsscores und niedrigere Symptom scores bei jüngeren Patienten bestätigt [169]. Die soziale Funktion wurde ebenfalls bei den > 75 Jährigen nicht als am negativsten sondern bei den $65-75$ Jährigen, Diarrhoe ebenso mit zunehmendem Alter als rückläufig angegeben und finanzielle Probleme wurden nicht ermittelt [169]. Insgesamt zeigte sich also mit den hier ermittelten Ergebnissen eine weitgehende Übereinstimmung, lediglich die Schmerzen waren dort in allen Altersgruppen ähnlich [169]. Außerdem wurde auch die bessere allgemeine Lebensqualität, sowie Funktions- und Symptomskalen bei männlichen Patienten zur Baseline-Befragung bestätigt (auch positivere Einschätzung von Atemnot und Diarrhoe bei Männern, finanzielle Probleme wurden wieder nicht ermittelt) [169]. Laut der Studie von Jordan et al. wurden bei Männern anders als hier signifikant höhere myelomassoziierte Symptome angegeben (was aber in dieser Erhebung ja in den Variablen Atemnot und Diarrhoe ebenfalls der Fall war) [170]. Somit ist in Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit und der Studienlage von einer weitestgehend positiveren Einschätzung der Lebensqualität zu Therapiebeginn beim Multiplen Myelom bei Männern und jüngeren Patienten auszugehen. Um weitere signifikante Aussagen zu erhalten, wäre sicher auch eine höhere Fallzahl von Vorteil. Um die Hypothese von van der Poel et al. zu untersuchen, dass es bei Erstlinienpatienten im Vergleich zur Normalpopulation zu einer stärkeren Lebensqualitätseinbuße unter der Therapie als bei Rezidivpatienten kommt, könnte in

einer solchen Aufbaustudie zur Fallzahlerhöhung auch die Befragung einer Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung integriert werden.

Sowohl die Ergebnisse hier, als auch der allgemeinen Studienlage sollten im klinischen Setting eine stärkere psychosoziale Unterstützung bei Frauen und Älteren nach sich ziehen. Mit steigendem Alter muss bereits vor Therapiebeginn von einer reduzierten Lebensqualität ausgegangen werden und dies sowohl im Umgang mit den Patienten, als auch bzgl. der Therapiewahl berücksichtigt werden. Insbesondere Fatigue und Obstipation sind häufige Beschwerden, die vom Therapeuten wahrgenommen werden sollten. Bei Frauen sollte das behandelnde Team insbesondere auf das oft negativere Empfinden der Rollenfunktion, Zukunftsperspektive, physischen- und emotionalen Funktion, des Körperbilds, sowie von Übelkeit/Erbrechen und Appetitlosigkeit eingehen. Lediglich auf die Symptomkontrolle von Atemnot und Diarrhoe sollte insbesondere bei Männern sowie auf die Unterstützung jüngerer Patienten bei finanziellen Fragen, bzgl. der sozialen Funktion und bei der Therapie der Diarrhoe ein Augenmerk gelegt werden.

4.2.2.4.2 Geringere Lebensqualität im Therapieverlauf insbesondere bei Frauen, Älteren, Patienten mit niedrigem ECOG Status und ossären Symptomen

Häufige Einflussfaktoren auf die untersuchten Lebensqualitätsparameter waren auch im zeitlichen Verlauf Geschlecht und Alter, außerdem ECOG Status, ossäre Symptome, sowie seltener ISS und Bildungsstand. Insbesondere bzgl. des ECOG Status war dies zu erwarten, da er als Instrument zur Einschätzung von Fähigkeiten, Aktivitäten des täglichen Lebens und möglichen Abhängigkeiten, sicherlich einige für Patienten für eine hohe Lebensqualität stehende Eigenschaften widerspiegelt. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich Performance Score und im Rahmen der Lebensqualitätsbefragung erhobene Funktionsskalen gewiss gegenseitig bedingen, sodass bei diesen von einer wechselseitigen Wirkung auszugehen ist. Sowohl ein schlechter ECOG Status, als auch ossäre Symptome bedeuten für Myelompatienten eine deutliche Einschränkung in ihren Aktivitäten. Damit ist es auch nicht verwunderlich, dass beide mit einer schlechteren physischen und Rollenfunktion einhergehen. Die stärkeren Schmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit bei vorhandenen ossären Symptomen sind durch die Definition der Schmerzen als Teil der ossären Symptome und die damit einhergehenden Unpässlichkeiten sowie im Rahmen einer dadurch indizierten (teils opioidhaltigen-) analgetischen Therapie bei Knochenbeschwerden auftretenden Nebenwirkungen erklärbar. Auch ein negativer Einfluss bei schlechtem

Aktivitätsindex auf die soziale Funktion und finanziellen Probleme macht durch eine geringere Leistungsfähigkeit und damit einhergehenden rückläufigen sozialen Aktivitäten sowie Erwerbsmöglichkeiten Sinn.

Dass auch im zeitlichen Verlauf Frauen über eine signifikant schlechtere Zukunftsperspektive, ein negativeres Körperbild, sowie eine geringere physische und emotionale Funktion, stärkere Obstipationsneigung und Schlaflosigkeit berichten, spricht ebenfalls für die o.g. Hypothese, dass Frauen diesbezüglich eine etwas feinere Wahrnehmung aufweisen und dazu neigen, ihre Erkrankung und deren Folgen ggf. stärker zu reflektieren als Männer.

Auch die durch das Alter bedingte Obstipationsneigung konnte in der Verlaufsbeurteilung bestätigt werden mit dem zusätzlichen Nachweis einer zunehmenden Insomnie, was der allgemein bekannten Inzidenzzunahme in höherem Alter entspricht.

Das Myelomstadium nach ISS hatte unerwartet selten einen nachweisbaren Einfluss auf die Lebensqualitätsparameter. Lediglich die physische Funktion wurde bei Patienten mit höherem Stadium signifikant schlechter bewertet, was aufgrund der mit fortschreitender Erkrankung einhergehenden zunehmenden körperlichen Beeinträchtigung nachvollziehbar ist. Diese wider Erwarten in der hiesigen Studie geringe Bedeutung des Krankheitsstadiums auf die Lebensqualität kann durch die Ermittlung des ISS Stadiums bei Erstdiagnose und nicht bei Studieneinschluss bedingt sein, was bei Rezidivpatienten durchaus z.T. lange zurücklag. Außerdem könnte die für die Auswertung durchgeführte Einteilung in die zwei Gruppen ISS I bzw. II/III zu diesem unerwartet geringen Zusammenhang mit der ermittelten Lebensqualität geführt haben.

Zusätzlich konnte eine positivere Wahrnehmung des Körperbilds bei Akademikern nachgewiesen werden, welche durch ein stärkeres Selbstbewusstsein dieser erklärt werden könnte.

Entgegen der Erwartung, dass Blutbildveränderungen durch die damit einhergehenden Symptome wie Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit, Blutungsneigung etc. ebenfalls einen negativen Effekt auf die Lebensqualitätsparameter haben könnten, zeigten sich nur eine stärkere Obstipationsneigung und geringere finanzielle Probleme, was am ehesten der geringen Fallzahl geschuldet ist. Naheliegender wäre dagegen eine messbar stärkere Fatigue durch Blutbildveränderungen (Anämie) gewesen, was auch in vielen Studien zuvor nachgewiesen wurde. In dem Reviewartikel „Quality of life may be affected more by disease parameters and response to therapy than by haemoglobin changes“ von Wisloff et al. wurde diese These allerdings ebenfalls relativiert [193]. Dort wurde

zwar, anders als hier, nach Durchsicht zweier Studien ein signifikanter Einfluss des Hb-Levels auf die Fatigue bestätigt, allerdings unter der Einschränkung, dass die Lebensqualität mehr durch Therapieansprechen und Erkrankungsparameter beeinflusst wurde [193]. Zusätzlich wurde dort die Ausprägung der Skelettbeteiligung (wie hier der ossären Symptome) als signifikant auf die Fatigue einwirkend beschrieben [193]. Es wäre aber in Zukunft sicher auch sinnvoll, in hierauf aufbauenden Folgestudien den Einfluss des Therapieansprechens auf die Lebensqualität zu untersuchen.

Zusätzlich wurde der Einfluss des Beziehungsstatus auf die angegebene Lebensqualität untersucht, mit der Annahme, dass in einer Partnerschaft lebende Patienten diese positiver einschätzen würden, was hier nicht bestätigt werden konnte.

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Patientencharakteristika und Symptome welche die Lebensqualitätsparameter beim Multiplen Myelom beeinflussen, fanden auch in den aktuell vorliegenden Studien Bestätigung: So zeigte auch die Studie von Cocks et al. wie hier weniger myelomassoziierte Symptome, Therapienebenwirkungen und zusätzlich zu den o.g. Ergebnissen dieser Untersuchung ein positiveres Körperbild bei einem ECOG-Status von 0, 1 oder 2 im Vergleich zu 3 oder 4, sowie signifikant stärkere myelomassoziierte Symptome, Therapienebenwirkungen und eine negativere Zukunftsperspektive beim Vorhandensein von Frakturen zu t1 (was ja im weiteren Sinne den hier untersuchten ossären Symptomen zuzuordnen ist) [145]. Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des QLQ-C30 und Performance Status bzw. Frakturen wurden nicht erläutert [145]. Nach Don Robinson Jr. et al. wurde bei Erstbefragung zusätzlich zu Alter und Geschlecht (s.o.), bei niedrigem und damit besserem ECOG Performance Status, bei niedrigerem ISS-Stadium, weniger Knochenläsionen, bei höherem Hb-, Albumin- und Creatininclearancewert, sowie niedrigerem Calciumwert und Fehlen einer (insb. opioidhaltigen) analgetischen Therapie ein Trend für eine positivere allgemeine Lebensqualität, Funktions- und Symptomscores des EORTC QLQ-C30 nachgewiesen [169]. Der Einfluss des Bildungsstandes wurde in diesen Studien nicht untersucht [145, 169]. Sinnvoll wäre sicher die Aufnahme des hier neu entdeckten Einflussfaktors „Bildungsstand“, sowie die in der Studie von Don Robinson Jr. et al. zusätzlich nachgewiesenen Variablen Albuminwert, Creatininclearance und Einnahme von Opioiden in die geplanten Folgeuntersuchungen. Dabei sind Albumin- und Creatininwerte in der Datenbank enthalten, die Einnahme von Opioiden müsste nachrecherchiert werden.

Als Konsequenz dieser Ergebnisse sollten Geschlecht und Alter auch während und nach der Therapie als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität im therapeutischen Setting

berücksichtigt werden, mit Unterstützungsangeboten insbesondere bei älteren Patienten und Frauen. So wurde bspw. nachgewiesen, dass Frauen jederzeit unter einer beeinträchtigten emotionalen Funktion leiden, sodass hier früher an eine psychoonkologische Beratung gedacht werden sollte. Außerdem ist es von Bedeutung, regelmäßig den ECOG Status/Karnofsky Index der Patienten zu bestimmen, um Risikopatienten für eine reduzierte Lebensqualität, also Patienten mit schlechterem Performance Score herauszufiltern und Unterstützung anzubieten. Zusätzlich sollte die Kontrolle ossärer Symptome (allerdings mit Prüfung der Indikation bei Opioideneinsatz), auch zur Verbesserung der Lebensqualität, durch das behandelnde Team im Vordergrund stehen. Zuletzt sollte auch bei Patienten mit fortgeschrittenem ISS-Stadium bzw. ohne höheren Schulabschluss die Möglichkeit einer reduzierten Lebensqualität in Erwägung gezogen werden und diesbezüglich gescreent und ggf. Hilfe angeboten werden.

4.2.2.4.3 Ängstlichkeit und Depressivität als mögliche frühe Indikatoren für eine reduzierte Lebensqualität

Negativere Einschätzung fast aller Lebensqualitätsparameter bei ängstlichen/depressiven Patienten zu t1 beim Gesamtkollektiv

Es ist bekannt, dass Depressivität bei älteren Menschen häufiger auftritt und nachdem das Multiple Myelom eine Erkrankung des höheren Alters ist, wäre es naheliegend, dass Ängstlichkeit und Depressivität auch für dieses Kollektiv eine wesentliche Rolle spielt, zumal Betroffene bei Diagnosestellung mit einer als beinahe unheilbar geltenden Erkrankung konfrontiert werden. So stellte ein weiteres Ziel dieser Studie die Erfassung des Einflusses von Ängstlichkeit und Depressivität auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und damit gegebenenfalls Erkennung eines Ansatzpunktes zur Verbesserung dieser dar.

Es wurde die zu t1 bestimmte Lebensqualität in Bezug auf die mittels PHQ-4 (<9 bzw. ≥9) initial ermittelte Ängstlichkeit/Depressivität analysiert. Hier fielen signifikant positivere Angaben zu Therapienebenwirkungen, zur Zukunftsperspektive, zur physischen und emotionalen Funktion, zur Fatigue sowie zur Schlaflosigkeit bei weniger ängstlichen Patienten (mit PHQ<9) auf. Es ist bekannt, dass eine Depression Auslöser für Schlafstörungen sein kann. Weitere Symptome der Depression sind pessimistische Zukunftsperspektiven und Müdigkeit bzw. Antriebslosigkeit (ähnlich der Fatigue) sowie eine niedergedrückte emotionale Grundtendenz, also beeinträchtigte emotionale

Funktion, sodass durch diese Symptomüberschneidung der signifikante Zusammenhang mit negativerer Einschätzung dieser Lebensqualitätsparameter durch depressivere Patienten erklärt werden könnte [194]. Die deutlich negativere Wahrnehmung von Therapienebenwirkungen kann durch die insgesamt pessimistischere Einstellung zur Therapie sowie dem Grübeln und „in sich hineinhören“ mit dadurch stärkerer Empfindung (z.T. bis zur Hypochondrie) dieser verursacht werden. Die mit Depressionen einhergehende reduzierte Leistungsfähigkeit sowie Antriebshemmung (bis zur Unmöglichkeit der Verrichtung von Körperpflege, Einkaufen oder Abwaschen) [194] könnte sich hier in der reduzierten physischen Funktion widerspiegeln haben. Lediglich intestinale Probleme wie Obstipation und Diarrhoe wurden von weniger ängstlichen Patienten (PHQ<9) negativer eingeschätzt, alle anderen Lebensqualitätsparameter, wenn auch nicht immer signifikant, positiver. Sowohl Obstipation als auch Diarrhoe gehören nicht zu den Haupt- oder Zusatzsymptomen einer Depression [194], was sich hier ggf. durch die positivere Bewertung, der Patienten mit PHQ≥9 äußert. Es ist durchaus nachvollziehbar, dass die allermeisten Lebensqualitätsvariablen bei depressiver getesteter Patienten negativer eingeschätzt wurden, nachdem sie wie o.g. multiple Symptome bzw. Zusatzsymptome der Depression darstellen (reduziertes Selbstwertgefühl, Leistungsfähigkeit Einfühlungsvermögen und Konzentration, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit etc.), außerdem verkörpert die beeinträchtigte Lebensqualität ein Merkmal der Depression [194].

Diese Hypothese wurde auch bzgl. der Grenze <6/≥6 des PHQ bestätigt, wobei sogar noch deutlich mehr von Ängstlichkeit/Depressivität signifikant negativ beeinflusste Lebensqualitätsvariablen als bei der Grenze 9 nachgewiesen wurden. So wurden hier alle Lebensqualitätsvariablen bis auf Diarrhoe positiver bewertet, und nur insgesamt vier (myelomassoziierte Symptome, Schmerzen, Atemnot und Obstipation) ohne Erreichen des Signifikanzniveaus. Die zusätzlich signifikant schlechtere Rollen- und soziale Funktion depressiver getesteter Patienten kann durch die hierdurch mangelnde Fähigkeit, emotional auf die Umwelt zu reagieren und das reduzierte Einfühlungsvermögen sowie Interesse am Umfeld erklärt werden, die schlechtere kognitive Funktion durch die mit der Depression einhergehende Konzentrationsschwäche, das negativere Körperbild mit dem reduzierten Selbstwertgefühl und die stärkeren finanziellen Sorgen durch negativere und pessimistischere Zukunftsperspektiven. Charakteristisch für Depressivität sind schließlich übertriebene Sorgen um die Zukunft [194]. Sowohl Appetitlosigkeit, als auch die reduzierte allgemeine Lebensqualität stellen bekannte Merkmale der Depression dar

[194], was den signifikanten Zusammenhang erklärt. Übelkeit und Erbrechen sind zwar keine diagnoserelevanten Symptome, werden aber immer wieder im Zusammenhang mit der Depression von Betroffenen beschrieben, so gibt es hier bspw. das somatische Syndrom mit Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust [194], von dem Übelkeit nur schwer abgrenzbar ist.

Somit wurde anhand der Studienergebnisse die initial formulierte Vermutung der negativen Beeinflussung der Lebensqualität durch Ängstlichkeit/Depressivität bei Patienten mit Multiplem Myelom sowohl für den red flag-Cut-off bei 9 und noch mehr für den yellow-flag-Cut-off bei 6 bestätigt. Auch die Studienlage schließt sich dem an: So wurde passend zu diesen Resultaten in der Übersichtsarbeit "Are psychosocial factors associated with quality of life in patients with haematological cancer? A critical review of the literature." von Allart et al. ein Zusammenhang zwischen emotionaler Verzweiflung und Lebensqualität bei Patienten mit hämatoonkologischer Erkrankung [195] und in der Erhebung von Unützer et al. eine Beeinträchtigung der Lebensqualität älterer Patienten mit chronischen Erkrankungen im Rahmen von Depression nachgewiesen [196]. Ähnliche Ergebnisse waren in der Studie von Alobaidi et al. zu erheben, wo sich bei Patienten mit vor der Myelomdiagnose bereits bestehenden depressiven Symptomen, eine signifikant niedrigere generelle, physische und mentale Lebensqualität zeigte, als bei der Kontrollgruppe (allerdings wurden andere Messinstrumente, wie bspw. MCS-12, PCS-12 und drei Fragen zum Depressionsscreening verwendet) [164]. Auch in der o.g. Studie von Jordan et al. wurden Myelompatienten (wenn auch nicht mittels PHQ-4) nach einer Depression befragt und es zeigte sich wie hier bei depressiven Patienten ebenfalls eine deutliche Reduktion der allgemeinen Lebensqualität sowie der Zukunftsperspektive [170].

Folglich erscheint es essenziell, Patienten mit Multiplem Myelom vor und unter der Therapie auf Ängstlichkeit/Depressivität zu screenen, da diese frühe Indikatoren für eine reduzierte Lebensqualität darstellen. Außerdem sollte bei positivem Screening eine psychologische Unterstützung zur Vermeidung bzw. Besserung von Ängstlichkeit/Depressivität als supportives Therapieelement integriert werden. Durch das Wahrnehmen und Behandeln, kann sicherlich eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Beispielsweise zeigten sich deutlich stärkere Therapienebenwirkungen bei ängstlicheren Patienten, welche durch eine psychologische Anbindung zur Behandlung des depressiven Gedankenguts ggf. reduziert werden könnten. Der PHQ-4 wurde im Rahmen dieser Studie als geeignetes Screeninginstrument bestätigt.

Negative Beeinflussung der Lebensqualität durch Ängstlichkeit/Depressivität sowohl bei Erstlinien- als auch Rezidivpatienten mit der Empfehlung eines regelmäßigen Screenings unter der Therapie

Zur Fragestellung, ob sich diese Beeinflussung der Lebensqualität durch Ängstlichkeit/Depressivität bei Rezidiv- oder Erstlinienpatienten unterscheidet oder im Therapieverlauf verändert, wurde eine weitere Auswertung durchgeführt.

Hier konnten sowohl bei Erstlinien- als auch Rezidivpatienten die bereits im Gesamtkollektiv signifikant mit der getesteten Ängstlichkeit/Depressivität zusammenhängenden Lebensqualitätsparameter weitestgehend bestätigt werden mit meist positiverer Einschätzung weniger ängstlicher/depressiver Patienten. Dabei waren vor Therapiebeginn bei beiden Gruppen die meisten Lebensqualitätsparameter und drei Monate nach Therapiebeginn jeweils nur noch einer bei ängstlichen Befragten signifikant schlechter. Dies ist wie beim Gesamtkollektiv am ehesten durch die Erhebung der Ängstlichkeit/Depressivität nur zu t1 und die damit bis t3 teilweise lange zeitliche Distanz zur Lebensqualitätsbefragung bedingt. Um valide Aussagen zur Änderung des Einflusses des PHQ-4 auf die Lebensqualität unter und nach Therapie machen zu können, wäre wie o.g. bei zukünftigen Erhebungen zusätzlich ein Screening auf Ängstlichkeit und Depressivität während und nach der Therapie nötig. Außerdem wurden auch im Verlauf bei Erstlinien- und Rezidivpatienten lediglich wenige und v.a. gastrointestinale Symptome als nicht signifikant positiver bei initial ängstlich eingestuften Befragten beurteilt. Aufgrund der nur milden, nicht signifikanten Unterschiede ist dies als nicht relevant zu werten.

Unterschiede waren lediglich, dass bei Erstlinienpatienten vor, während und nach der Therapie insbesondere auf das Vorherrschen von Therapienebenwirkungen, Einschränkung der physischen und Rollenfunktion, Appetitlosigkeit und Obstipation zu achten ist, während bei Rezidivpatienten v.a. auf eine assoziierte Beeinträchtigung von Körperbild, sozialer Funktion und finanziellen Problemen fokussiert werden sollte. Außerdem ist es beim gesamten Studienkollektiv von Bedeutung, regelmäßig mittels PHQ-4 die Ängstlichkeit und Depressivität abzufragen, um frühzeitig durch ein psychologisches Therapieangebot intervenieren zu können.

Regelmäßiges Screening auf Ängstlichkeit/Depressivität auch im Transplantationssetting für das Ermitteln einer Behandlungsindikation und dadurch ggf. Steigerung der Lebensqualität essenziell

Anschließend wurden gezielt Patienten mit einem transplantationsbasierten Konzept untersucht, um auch hier den vermuteten negativen Einfluss von Ängstlichkeit/Depressivität auf die Lebensqualität zu bestätigen. Diese wurden je nach Anzahl der Transplantationen in mono/Tandem unterteilt. Auch hier wurde zur besseren Vergleichbarkeit bei den Befragten mit Tandemtransplantation um den Befragungszeitpunkt t3 korrigiert. Dadurch, dass sowohl in der mono-, als auch Tandemgruppe je 4 Patienten mit allogener Transplantation eingeschlossen waren, sollte hierdurch keine unterschiedliche Beeinflussung stattgefunden haben.

Auch bei insbesondere einmalig transplantierten Patienten konnte der negative Einfluss von Ängstlichkeit/Depressivität auf fast alle Lebensqualitätsparameter nachgewiesen werden. So war zum Befragungszeitpunkt t1, also vor Therapiebeginn, in der mono-Transplantations-Gruppe ein signifikanter negativer Einfluss von Ängstlichkeit/Depressivität auf alle untersuchten Lebensqualitätsparameter bis auf Atemnot, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe nachweisbar, wobei Diarrhoe als einziger Parameter bei weniger depressiv/ängstlich getesteten (nicht signifikant) schlechter eingestuft wurde.

Erneut wurden auch im zeitlichen Verlauf nur wenige Lebensqualitätsaspekte bei ängstlichen Patienten mit Transplantation positiver eingeschätzt, wobei wie zuvor das Signifikanzniveau zu t2 und t3 seltener erreicht wurde. Außerdem betraf dies ebenfalls v.a. gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe und aufgrund der geringen Gruppengröße insbesondere Tandemtransplantierte mit größtmöglichem Abstand zur PHQ-4-Befragung. Zur Ergebnisvalidierung wäre eine Folgerhebung zur Fallzahlsteigerung mit Befragung zu Ängstlichkeit und Depressivität vor, unter und nach dieser Therapie erstrebenswert.

Als Fazit der bisher gewonnenen Lebensqualitätsdaten sollte somit auch im Transplantationssetting regelmäßig auf Ängstlichkeit/Depressivität gescreent werden, um bei Bedarf eine psychotherapeutische Unterstützung anbieten zu können und dadurch ggf. die Lebensqualität der Patienten zu steigern.

Es scheint bisher keine vergleichbare Studie zu geben, welche ebenfalls den Einfluss der Ängstlichkeit/Depressivität auf die Lebensqualität vor, während und nach der

Therapie bei Rezidiv- und Erstlinienpatienten sowie Patienten mit einfacher und Tandemtransplantation maß.

Zusammenfassend waren sowohl bei der Erstlinien-/Rezidivgruppe bzgl. des Einflusses der Ängstlichkeit/Depressivität, als auch bei den mono-/tandemtransplantierten Befragten vor und während der Therapie, zahlreiche Lebensqualitätsparameter signifikant unterschiedlich je nach PHQ \leq 6/ \geq 6. Bei allen Lebensqualitätsvariablen mit nachgewiesenem signifikantem Einfluss der Ängstlichkeit/Depressivität war bei ängstlicheren Patienten eine negativere Einschätzung feststellbar, nie eine positivere. Es gab nur wenige oben genannte, nicht signifikant getestete Lebensqualitätsparameter, welche von weniger ängstlichen Patienten negativer bewertet wurden. Dies entspricht der Einschätzung zum Gesamtkollektiv zu t1, wo bei der Grenze PHQ \leq 9 keine einzige und PHQ \leq 6 nur Diarrhoe bei depressiver getesteten Patienten signifikant positiver bewertet wurde. Alle anderen bestätigten eine Einschränkung der Lebensqualität bei Befragten mit mittels PHQ ermittelter Depressivität. Hierdurch wurde die bekannt hohe Qualität des PHQ-4 zum Screening bzgl. Ängstlichkeit und Depressivität auch in dieser Studie erneut erwiesen. Aufgrund der Fragenfülle und des entsprechenden Aufwands für die Patienten wurde in dieser Arbeit nur vor Therapiebeginn bzgl. Ängstlichkeit/Depressivität gescreent, bei weiterführenden Studien wäre es sicher aufgrund des hier nachgewiesenen Einflusses auf multiple Lebensqualitätsparameter sinnvoll, auch zu den Folgebefragungen den PHQ-4 mitaufzunehmen, um den Einfluss von Ängstlichkeit/Depressivität auf die Lebensqualität unter und nach der Therapie noch genauer bestimmen und diese durch mögliche Interventionen steigern zu können.

4.3. Fazit und Ausblick

In Zeiten des demografischen Wandels sowie ständiger Verbesserung von Therapiemöglichkeiten und -erfolgen steigt die Prognose für Patienten mit Multiplem Myelom stetig an. Somit entwickelt sich diese Erkrankung zunehmend von einer unmittelbar lebensbedrohlichen, hin zu einer „chronischen Erkrankung“. Deshalb treten Aspekte der Lebensqualität mehr und mehr in den Vordergrund und sollten bei Therapieentscheidungen eine immer wichtiger werdende Rolle spielen. Für das individuelle Outcome eines Patienten ist nicht nur das entsprechend vorliegende Tumorstadium, sondern auch die physische, wie psychische Verfassung des Patienten nach Diagnose und unter der Therapie ausschlaggebend. Insbesondere bei Erkrankungen mit nicht primär kurativem Ansatz ist nicht nur die absolute progressionsfreie Zeit entscheidend, sondern vor allem, welche Lebensqualität in dieser Phase besteht. Dies ist ein wesentlicher Faktor für die Therapieentscheidung, insbesondere dann, wenn mehrere potenziell gleichwertige Regime zur Verfügung stehen. Die Medizinische Klinik II unter der Leitung von Herrn Prof. Einsele weist herausragende Expertise auf diesem Gebiet vor. Die Patienten bestmöglich und individuell zu betreuen hat für das Zentrum höchste Priorität. Im Rahmen dieser prospektiven klinischen Verlaufsstudie wurde daher die Lebensqualität von Patienten mit Multiplem Myelom in Abhängigkeit vom entsprechenden Therapieschema zu verschiedenen Messzeitpunkten mittels standardisierter Fragebögen der EORTC QOL group bestimmt. Die Hypothese war, dass ein hohes Maß an Lebensqualität sich maßgeblich auf die Akzeptanz und damit gegebenenfalls auch auf das individuelle Outcome auswirkt.

Ein wichtiger Bestandteil dieser Arbeit war die Etablierung einer Datenbank und Einführung eines Konzepts zur Erfassung und Verwaltung verschiedenster Informationen wie Patientencharakteristika, soziodemographische Daten, Informationen zu Erstdiagnose, Therapie sowie Vortherapien und der Ergebnisse der Befragungen zu Ängstlichkeit/Depressivität und zur Lebensqualität. Diese vor und während der Befragung zu ermittelnden für die Auswertung, Fragestellungen und ggf. Folgestudien relevanten Items wurden nach Durchsicht der Fachliteratur herausgearbeitet und in die Datenbank integriert. Die erstellte Datenbank ermöglicht die gezielte Abfrage und Nutzung der Daten, sowie das Einpflegen weiterer Daten im Rahmen von Folgeerhebungen. Sie wurde bereits während dieser Arbeit immer weiter optimiert und kann auch in Zukunft um ggf. relevant werdende Items ergänzt werden. Im Rahmen des

wissenschaftlich klinischen Arbeitens können durch diese Datenbank in Zukunft auch retrospektive Analysen, bspw. zu Therapien und Ansprechen, auch unabhängig zur Lebensqualitätsforschung, durch die Abfrage verschiedener Kriterien ermöglicht werden. Es wurden nach Literaturrecherche die standardisierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 gewählt, welche eine gute Validität und Reliabilität aufweisen [145, 163] und laut Studienlage häufig verwendete Messinstrumente der Lebensqualität darstellen, was die Vergleichbarkeit zu ähnlichen Arbeiten erleichtert. Außerdem handelt es sich beim EORTC QLQ-MY20 Bogen um ein myelomspezifisches Modul, was ebenfalls für die Wahl dieser Kombinationsfragebögen sprach [145]. Zusätzlich wurde bei der Initialbefragung vor Therapiebeginn ein Bogen mit soziodemographischen Items, sowie der ultra-kurze PHQ-4 Fragebogen zur Ermittlung von Ängstlichkeit und Depressivität ausgefüllt. Auch hier wurde in Studien die Reliabilität und Validität nachgewiesen [134]. Insgesamt wurden diese Fragebögen vom Studienkollektiv gut angenommen und waren größtenteils leicht verständlich. Auch die Beantwortungsdauer war in einem akzeptablen Rahmen und die Auswertung insb. der EORTC-Bögen anhand eines Manuals standardisiert durchführbar, sodass diese Kombination auch für weitere/ähnliche Studien empfohlen werden kann.

Bezüglich der statistischen Auswertung konnte durch diese Studie gezeigt werden, dass das hier verwendete Multilevel-Modell insbesondere bei der longitudinalen Lebensqualitätserhebung eine geeignete Methode zur Auswertung der EORTC QLQ-C30 und -MY20 Fragebögen darstellt, sodass es auch zukünftig sinnvoll erscheint, in nachfolgenden Lebensqualitätserhebungen diese statistische Methode in Erwägung zu ziehen.

Die hier erhobenen soziodemographischen Daten und krankheitsspezifischen Items des Studienkollektivs deckten sich weitestgehend mit Daten aus anderen Erhebungen. Damit erscheint das Studienkollektiv repräsentativ zu sein.

Auch wenn aufgrund der Fallzahl mit insg. 70 befragten Patienten noch nicht alle angestrebten Fragestellungen beantwortet werden konnten, gab es relevante Erkenntnisse. So lassen die Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass das frühe Angebot psychoonkologischer Unterstützung und anderer supportiver Therapien, insbesondere für ängstliche oder depressive Patienten die Lebensqualität und vielleicht auch den Therapieerfolg während der Myelomtherapie verbessern könnte. Auch Geschlecht, Alter und ECOG-Status der Myelompatienten sollten auf dem Weg zum individualisierten patientenzentrierten Therapiekonzept berücksichtigt werden. Nur wenige Lebensqualitätsvariablen veränderten sich über die untersuchte Zeit signifikant, meist

mit negativer Entwicklung nach Therapiebeginn, wobei neben dem Gesamtkollektiv, der Erstlinien- und Rezidivgruppe auch isoliert Patienten mit Tandemtransplantation untersucht wurden. Bei der isolierten Betrachtung von Erstlinien- bzw. Rezidivpatienten fiel eine meist schlechtere Lebensqualität mit mehr Funktionseinschränkungen und stärkeren Symptomen bei Rezidivpatienten auf. Dies sollte im Umgang mit den Patienten bzgl. des Angebots supportiver Maßnahmen sowie der Therapieplanung Berücksichtigung finden. Ebenfalls bei Therapieentscheidungen von Bedeutung ist die in dieser Studie beschriebene Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und Schmerzreduktion bei Erstlinienpatienten, allerdings nicht bei Rezidivpatienten nach Start der Myelomtherapie. Auch die hier wie auch bei Uyl-de Grot et al. nachgewiesene gute subjektive Verträglichkeit der Tandemtransplantation sollte bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden [185]. Unseres Wissens nach wird im Rahmen unserer Studie zum ersten Mal ein möglicher positiver Einfluss der Teilnahme an klinischen Therapiestudien im Allgemeinen auf die Lebensqualität aufgezeigt. Auch wenn weitere Studien nötig sind, um dies zu bestätigen, sind die Ergebnisse vielversprechend. Dieser Effekt könnte durch die im Studiensetting ggf. intensiviertere interdisziplinäre Patientenbetreuung/das engmaschigere Monitoring begründet sein. Somit könnte auch der Einsatz künstlicher Intelligenz und Coachingprogramme einen ähnlichen positiven Effekt auf die Lebensqualität von Myelompatienten haben und sollte im Rahmen von Folgestudien erörtert werden.

Insgesamt handelt es sich hier aufgrund der bisherigen Studienlage um eine Pionierarbeit zur Etablierung der Lebensqualitätserhebung bei Patienten mit Multiplem Myelom am Universitätsklinikum Würzburg. Limitierend war sicherlich die aufgrund der multiplen verschiedenen Therapieregime entstandene Vielzahl an Kohorten mit geringer Patientenzahl und dadurch z.T. eingeschränkter Aussagekraft, so dass die statistische Power der Studie durch ein größeres Studienkollektiv verbessert und offengebliebene Fragestellungen hierdurch beantwortet werden könnten. Zum Beispiel sind wegen der wenigen Therapien ohne „novel agents“ keine Aussagen zum Vergleich der Lebensqualität unter der Therapie mit solchen „neuen Substanzen“ zur konventionellen Chemotherapie möglich. Zusätzlich war das durchschnittliche Alter von Patienten mit autologer Transplantation signifikant geringer als bei Patienten ohne Transplantation, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Außerdem ist die mutmaßliche Beeinflussung der Lebensqualität durch die Teilnahme an klinischen Therapiestudien unter der Einschränkung zu interpretieren, dass möglicherweise eine Vorselektion der Studienpatienten durch die entsprechenden Einschlusskriterien

klinischer Therapiestudien vorlag. Dies sollte im Rahmen von Folgerhebungen ausgeschlossen werden. Des Weiteren sollten bei Folgestudien die Befragungszeitpunkte vereinheitlicht werden, um eine bessere Vergleichbarkeit des Gesamtkollektivs und eine Vereinfachung der Auswertung und Abläufe zu erzielen. Sicher würde auch eine Messung der Depressivität/Ängstlichkeit nicht nur vor, sondern zusätzlich während der Therapie Sinn machen, um einen engeren zeitlichen Bezug zur Lebensqualitätserhebung zu generieren.

Zusammenfassend hat diese Studie gezeigt, wie wichtig regelmäßige Längsschnittbewertungen des subjektiv von Patienten empfundenen Befindens, sowie insbesondere von Ängstlichkeit und Depressivität sind, um nicht nur die Lebensqualität, sondern möglicherweise auch die Therapieadhärenz verbessern zu können.

Die Ergebnisse der Arbeit wurden in Form eines Posterbeitrags auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO, 2014, Hamburg) vorgestellt und bei BMC Cancer publiziert.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurde die Lebensqualität (QoL) von Patienten mit Multiplem Myelom zu verschiedenen Therapiezeitpunkten untersucht. Dabei erwies sich die erstmals im Rahmen einer Studie mit Myelompatienten angewandte Kombination aus PHQ-4, EORTC QLQ-C30 und dem spezifischen -MY20 Fragebogen als geeignetes Instrument zur validen Erfassung von Ängstlichkeit/Depressivität und Lebensqualität. Insgesamt schätzten Erstlinienpatienten, Männer und jüngere Patienten vor, während und nach der Therapie ihre Lebensqualität positiver ein, sodass insbesondere Rezidivpatienten, Frauen und ältere Patienten von einer intensivierten therapiebegleitenden supportiven Betreuung profitieren könnten. Es sollte bei der Therapiewahl berücksichtigt werden, dass Erstlinienpatienten zum einen über eine insgesamt bessere allgemeine QoL und geringere Schmerzen als Rezidivpatienten berichteten und zum anderen es durch die systemische Therapie bei diesen zu einer weiteren Verbesserung kommen kann. Unabhängig hiervon korrelierte der ECOG-Status signifikant mit der QoL und sollte daher regelmäßig erhoben werden. Während der Therapie kam es bei Myelompatienten v.a. zu einer negativeren Wahrnehmung des eigenen Körperbilds, einer Abnahme der kognitiven Funktion und einer Zunahme der Therapienebenwirkungen, sodass interdisziplinäre Behandlungsteams neben einem optimalen Nebenwirkungsmanagement auch in der klinischen Routine noch nicht so fest etablierte Ressourcen berücksichtigen sollten, wie z.B. psychoedukative Interventionen, Entspannungsverfahren oder auch kognitives Training. Eine der wichtigsten Erkenntnisse der Studie war die signifikant reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit vermehrter Ängstlichkeit/Depressivität, die die Notwendigkeit eines regelmäßigen Screenings in der klinischen Routine aufzeigt, um Risikopatienten entsprechend zu identifizieren. Trotz der vermuteten Lebensqualitätsbeeinflussung durch die intensivere, längere Therapie, zeigten sich bei Tandemtransplantierten nicht mehr Lebensqualitätsvariablen signifikant negativ beeinflusst als beim Gesamtkollektiv, sodass diese Beobachtung eine wertvolle Entscheidungshilfe für Patienten sein könnte, die aus Sorge vor einer reduzierten Lebensqualität transplantationsbasierten Konzepten zurückhaltend gegenüberstehen. Unter Berücksichtigung der o.g. Limitationen, konnte zusätzlich eine deutliche positive Beeinflussung der Lebensqualität durch Teilnahme an klinischen Therapiestudien aufgezeigt werden, sodass Patienten evtl. von einer noch intensiveren multiprofessionellen Begleitung wie sie in Studiensettings gegeben ist profitieren könnten.

6. Anhang

6.1 Patienteninformation

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Direktor: Prof. Dr. H. Einsele



Medizinische Klinik und Poliklinik II · Klinikstr. 6-8 · 97070 Würzburg

PATIENTENINFORMATION

Studientitel

**„Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit malignen Neoplasien
mittels standardisierter Fragebögen der EORTC QOL group“**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie werden gebeten, an einer klinischen Untersuchung teilzunehmen, bei der die Lebensqualität von Patienten vor, während und nach einer Chemotherapie untersucht werden soll.

Je weniger Nebenwirkungen den Patienten im Rahmen der Therapie zugemutet werden muss, umso besser wird ihre Lebensqualität ausfallen. Daher werden standardisierte Befragungen zu diesem Thema durchgeführt werden, in denen Fragen zur Verträglichkeit der Therapie und zu Ihrem Befinden im Alltag gemacht werden.

Ein Nutzen dieser Untersuchung für Sie persönlich ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht absehbar. Es besteht aber die Möglichkeit, dass die Studie hilft für zukünftige Patienten ein nicht nur potentes, sondern auch verträgliches Therapiekonzept zu erstellen. Die erhobenen Daten werden in Zusammenschau mit dem individuellen Ansprechen auf die Therapie und dem Ausgangsbefund vor Therapie ausgewertet. Eine potentiell besser verträgliche Therapie, die ein höchstmögliches Maß an Lebensqualität ermöglicht sollte basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen in Zukunft entsprechend bevorzugt werden. Die erhobenen Untersuchungsergebnisse und alle mit Ihnen und Ihrer Krankheit zusammenhängenden Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz und erfolgen ausschließlich unter Beachtung der geltenden Datenschutzbestimmungen, sie werden absolut vertraulich behandelt. Die Untersuchungsergebnisse werden ausschließlich pseudonymisiert, d.h. ihr Name und ihre persönlichen Daten werden durch eine mehrstellige



Buchstaben-/Zahlenkombination ersetzt und ihre Privatsphäre somit geschützt. Die Pseudonymisierung erfolgt mittels einer Standardcodierung durch Fachpersonal. Die gewonnenen Daten werden zu wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet, weiterverwendet und anonymisiert veröffentlicht. Hierfür werden sie auf einem zugriffsbeschränkten Kliniklaufwerk gespeichert und für maximal 10 Jahre gespeichert.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und es entstehen Ihnen keinerlei zusätzliche Kosten. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Nachteile zurückziehen; alle bis dahin erhobenen Daten werden selbstverständlich gelöscht; eine Ablehnung der Teilnahme ist ebenfalls ohne Nachteile für Sie. Das Ergebnis der Untersuchungen beeinflusst die für Sie notwendige Therapie in keiner Weise.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. med. Claudia Löffler

Medizinische Klinik II

Telefon: 0931 20136404, Email: Loeffler_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Abbildung 68: Patienteninformation

6.2. Einverständniserklärung

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Direktor: Prof. Dr. H. Einsele



Medizinische Klinik und Poliklinik II · Klinikstr. 5-8 · 97070 Würzburg

Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung:

**„Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit malignen Neoplasien
mittels standardisierter Fragebögen der EORTC QOL group“**

Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der vorliegenden klinischen Untersuchung bin ich eingehend unterrichtet worden. Ich habe einen Patienten-Aufklärungsbogen erhalten und durchgelesen. Außerdem bin ich zusätzlich mündlich aufgeklärt worden und konnte bei diesem Gespräch alle mich interessierenden Fragen im Zusammenhang mit der Untersuchung besprechen.

Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich voll verstanden.

Ich bin aus freiem Willen damit einverstanden, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne daraus resultierende Nachteile widerrufen kann.

Ich bin mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgten Aufzeichnung von Daten zu meiner Person (Alter, Geschlecht, Therapieverlauf) einverstanden. Die Daten werden im Rahmen des gesetzlichen Datenschutzes absolut vertraulich behandelt und Dritten unter keinen Umständen zur Verfügung gestellt.

Die Möglichkeit, Fragen zu stellen, sowie ausreichend Bedenkzeit wurden gegeben und Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist.



Ich kann mein Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Nachteile zurückziehen. Das Ergebnis der Untersuchungen beeinflusst die notwendige Therapie in keiner Weise.

Name des aufklärenden Arztes (Druckbuchstaben)

Name des Patienten (Druckbuchstaben), vom
Patienten selbst auszufüllen

Unterschrift des Arztes

Unterschrift des Patienten

Datum und Uhrzeit

Datum und Uhrzeit

Abbildung 69: Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

6.3. Soziodemographischer Fragebogen

Datum: ..Patientencode: **GT** **ANGABEN ZUR PERSON**

1.	Sind Sie		
<input type="radio"/>	männlich		
<input type="radio"/>	weiblich		
2.	Welche Staatsangehörigkeit besitzen Sie?		
<input type="radio"/>	Deutsch		
<input type="radio"/>	Nicht-Deutsch		
3.	Wann sind Sie geboren?		
 Monat Jahr		
4.	Wie ist Ihr Familienstand?		
<input type="radio"/>	ledig		
<input type="radio"/>	verheiratet		
<input type="radio"/>	geschieden / getrennt lebend		
<input type="radio"/>	verwitwet		
5.	Leben Sie mit einem festen Partner zusammen?		
<input type="radio"/>	ja		
<input type="radio"/>	nein		
6.	Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingeschlossen?		
	insgesamt Personen		
7.	Wie viele davon sind 18 Jahre oder älter?		
 Personen		
8.	Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?		
<input type="radio"/>	Hauptschule / Volksschule	<input type="radio"/>	Abitur / allgemeine Hochschulreife
<input type="radio"/>	Realschule / Mittlere Reife	<input type="radio"/>	anderen Schulabschluss
<input type="radio"/>	Polytechnische Oberschule	<input type="radio"/>	keinen Schulabschluss
<input type="radio"/>	Fachhochschulreife		
9.	Welche Berufsausbildung haben Sie?		
<input type="radio"/>	Lehre (beruflich-betriebliche Ausbildung)		
<input type="radio"/>	Fachschule (Meister-, Technikerschule, Berufs- Fachakademie)		
<input type="radio"/>	Fachhochschule, Ingenieurschule		
<input type="radio"/>	Universität, Hochschule		
<input type="radio"/>	andere Berufsausbildung		
<input type="radio"/>	keine Berufsausbildung		

10.	Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?
<input type="radio"/>	ja, ganztags
<input type="radio"/>	ja, mindestens halbtags
<input type="radio"/>	ja, weniger als halbtags
<input type="radio"/>	nein, in Ausbildung
<input type="radio"/>	nein, arbeitslos / erwerbslos
<input type="radio"/>	nein, Erwerbs-, Berufsunfähigkeitsrente
<input type="radio"/>	nein, Altersrente
<input type="radio"/>	nein, anderes
11.	In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich derzeitig beschäftigt bzw. (falls nicht mehr berufstätig) waren Sie zuletzt beschäftigt?
<input type="radio"/>	Arbeiter
<input type="radio"/>	Angestellter
<input type="radio"/>	Beamter
<input type="radio"/>	Selbständiger
<input type="radio"/>	Sonstiges
12.	Wie hoch ist das monatliche Nettoeinkommen Ihres Haushaltes insgesamt?
	Nettoeinkommen: Die Summe aus Lohn / Gehalt / Einkommen usw., jeweils nach Abzug der Steuern und Sozialabgaben.
<input type="radio"/>	bis unter 500 Euro
<input type="radio"/>	500 bis unter 1.000 Euro
<input type="radio"/>	1.000 bis unter 1.500 Euro
<input type="radio"/>	1.500 bis unter 2.000 Euro
<input type="radio"/>	2.000 bis unter 2.500 Euro
<input type="radio"/>	2.500 bis unter 3.000 Euro
<input type="radio"/>	3.000 bis unter 3.500 Euro
<input type="radio"/>	3.500 Euro und mehr
13.	Benutzen Sie einen Schwerbehindertenausweis?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	beantragt
<input type="radio"/>	ja
	→ mit welchem Behinderungsgrad? %
14.	Haben Sie in den letzten fünf Jahren eine Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsrente beantragt?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	ja
15.	Sind Sie zur Zeit krankgeschrieben?
<input type="radio"/>	nein
<input type="radio"/>	ja
16.	An wie vielen Tagen waren Sie in den letzten 12 Monaten krankgeschrieben?
<input type="radio"/>	an Tagen
<input type="radio"/>	nicht krankgeschrieben

Abbildung 70: Soziodemographischer Fragebogen

6.4. PHQ-4

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4)

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Abbildung 71: Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4)

[134]

6.5. EORTC QLQ-C30

GERMAN

**EORTC QLQ-C30** (version 3.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31											
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammensein</u> oder Ihre <u>gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie <u>finanzielle Schwierigkeiten</u> mit sich gebracht?	1	2	3	4

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

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

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			

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

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht			ausgezeichnet			

6.6. EORTC QLQ-MY20

**EORTC QLQ-MY20**

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Machen Sie bitte einen Kreis um die Zahl, die am ehesten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie Knochenschmerzen?	1	2	3	4
32. Hatten Sie Rückenschmerzen?	1	2	3	4
33. Hatten Sie Schmerzen in der Hüfte?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schmerzen in den Armen oder Schultern?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Brustschmerzen?	1	2	3	4
36. Wenn Sie Schmerzen hatten, verstärkten sie sich bei körperlicher Tätigkeit?	1	2	3	4
37. Fühlten Sie sich schläfrig?	1	2	3	4
38. Waren Sie durstig?	1	2	3	4
39. Fühlten Sie sich krank?	1	2	3	4
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Haarausfall?	1	2	3	4
42. Nur bei Haarausfall ausfüllen:				
Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4
43. Verspürten Sie ein Kribbeln in Händen oder Füßen?	1	2	3	4
44. Fühlten Sie sich unruhig oder aufgeregt?	1	2	3	4
45. Hatten Sie saures Aufstoßen oder Sodbrennen?	1	2	3	4
46. Hatten Sie brennende oder entzündete Augen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
48. Haben Sie sich Gedanken über Ihre Krankheit gemacht?	1	2	3	4
49. Befürchteten Sie, sterben zu müssen?	1	2	3	4
50. Haben Sie sich Sorgen über Ihre künftige Gesundheit gemacht?	1	2	3	4

6.7. Tabellen

Patienten (n)	Erstlinientherapie (A)	Nach Therapiewechsel
	Induktion ohne Hochdosistherapie (A1)	
1	Bortezomib Melphalan Prednisolon	
1	Lenalidomid Dexamethason	
1	Bortezomib Doxorubicin Dexamethason	Bortezomib Melphalan Prednisolon
1	Bortezomib Melphalan Prednison	
1	Bortezomib Melphalan Prednisolon	
1	Bortezomib Doxorubicin Dexamethason	Bortezomib Doxorubicin Dexamethason Lenalidomid
6		
	Rezidivsituation (B)	
	Rezidivtherapie ohne Hochdosistherapie (B1)	
1	PAT-SM6	
1	Bortezomib Bendamustin Thalidomid	Dexamethason
1	Bortezomib Bendamustin Dexamethason	Dexamethason
1	Bortezomib Cyclophosphamid Lenalidomid	Dexamethason
3	Bortezomib Cyclophosphamid Dexamethason	Dexamethason
1	Lenalidomid Doxorubicin Dexamethason	Dexamethason
1	Bortezomib Melphalan Prednisolon	
3	Carfilzomib Dexamethason	
1	Carfilzomib Dexamethason	Lenalidomid Prednisolon
1	Lenalidomid Bendamustin Dexamethason	
2	Bortezomib Dexamethason	
1	Bortezomib Doxorubicin Lenalidomid	Dexamethason
1	Bortezomib Lenalidomid Dexamethason	
18		

Tabelle 18: Therapieelemente der Patienten ohne Stammzelltransplantation
[eigene Darstellung]

Anhang

Patienten (i)		Nach Therapiewechsel			
Erstlinientherapie (A)		Nach Therapiewechsel			
HD-Chemotherapie mit autologer Tx (A2a)					
1	Lenalidomid Dexamethason				
5	Lenalidomid Doxorubicin Dexamethason				
2	Bortezomib Cyclophosphamid Dexamethason				
1	Bortezomib Cyclophosphamid				
9	Tandem Tx (A2b)				
3	Bortezomib Lenalidomid				
4	Lenalidomid Doxorubicin Dexamethason				
2	Bortezomib Lenalidomid				
1	Bortezomib Lenalidomid				
1	Bortezomib Lenalidomid				
4	Bortezomib Cyclophosphamid Dexamethason				
3	Lenalidomid Dexamethason				
2	Bortezomib Lenalidomid				
1	Bortezomib Thalidomid				
21					
Rezdiversituation (B)					
HD-Chemotherapie mit autologer Tx (B2a)					
1	Bortezomib Lenalidomid				
2	Bortezomib Thalidomid				
2	Bortezomib Cyclophosphamid				
1	Bortezomib Lenalidomid				
2	Bortezomib Lenalidomid				
8	Tandem Tx (B2b)				
1	Bortezomib Cyclophosphamid				
2	Ifosfamid Epirubicin Dexamethason				
1	Bortezomib Lenalidomid				
4	Allogene Tx (B2c)				
2	Bortezomib Lenalidomid				
1	Bortezomib Lenalidomid				
1	Bortezomib Cyclophosphamid				
4					
1					
5					
2					
1					
1					
4					

Tabelle 19: Therapieelemente der Patienten mit Stammzelltransplantation [eigene Darstellung]

Anhang

	Gesamtbetrachtung		Patienten mit Tandemtransplantation	
	p(t)	p(t-A/B)	p(t)	p(t-A/B)
<i>EORTC QLQ-MY20</i>				
Myelomass. Symptome	0,652	0,997	0,128	0,226
Therapieebenenwirkungen	0,002	0,552	0,013	0,209
Körperbild	0,002	0,876	0,007	0,099
Zukunftsperspektive	0,457	0,290	0,304	0,127
<i>EORTC QLQ-C30</i>				
<i>Symptomskalen/Items</i>				
Fatigue	0,302	0,461	0,240	0,065
Übelkeit und Erbrechen	0,099	0,347	0,155	0,236
Schmerzen	0,372	0,012	0,924	0,120
Atemnot	0,652	0,150	0,671	0,179
Schlaflosigkeit	0,760	0,191	0,449	0,139
Appetitlosigkeit	0,477	0,305	0,755	0,153
Obstipation	0,044	0,698	0,119	0,991
Diarrhoe	0,114	0,700	0,708	0,708
Finanzielle Probleme	0,064	0,743	0,075	0,242
<i>Allg. Lebensqualität</i>	0,915	0,034	0,882	0,220
<i>Funktionsskalen</i>				
Physische Funktion	0,635	0,546	0,979	0,468
Rollenfunktion	0,206	0,088	0,455	0,151
Emotionale Funktion	0,905	0,674	0,498	0,182
Kognitive Funktion	0,031	0,988	0,070	0,230
Soziale Funktion	0,112	0,832	0,400	0,684

Tabelle 20: p-Werte zur longitudinalen Betrachtung der Lebensqualität
[eigene Darstellung]

6.8. Diagramme

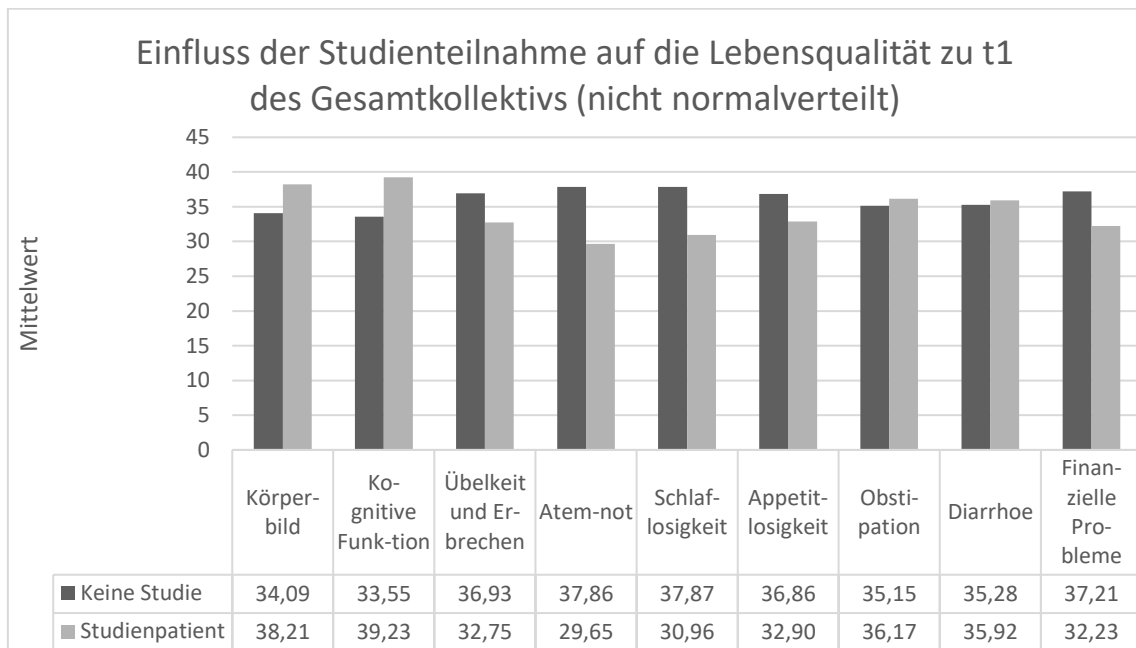


Abbildung 74: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs (nicht normalverteilt)

[eigene Darstellung]

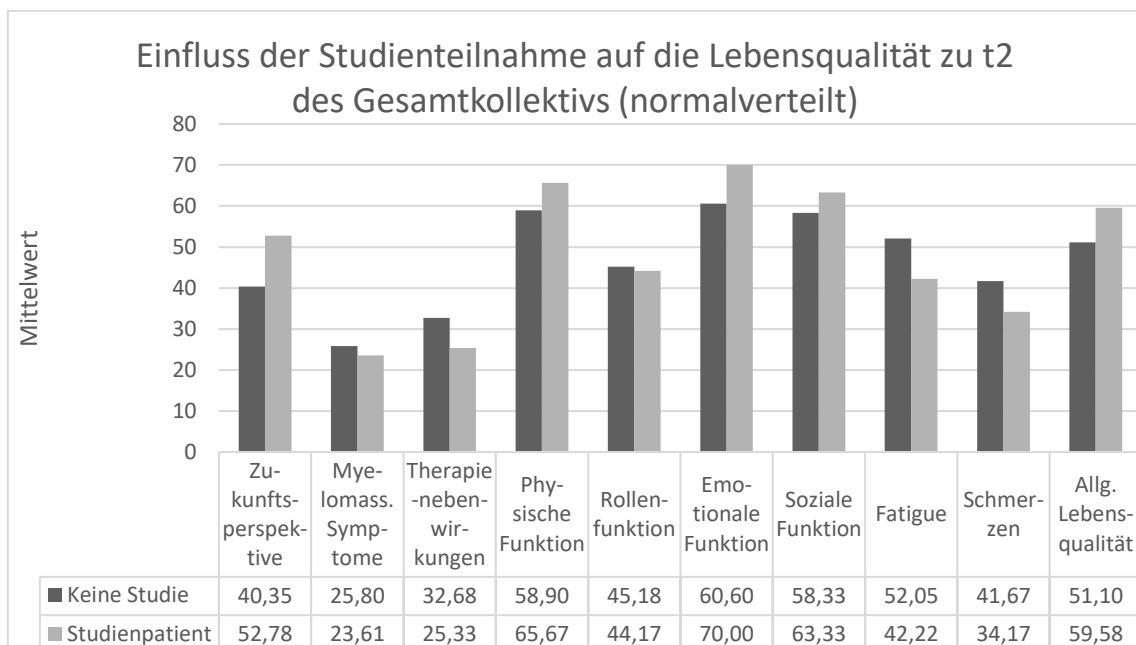


Abbildung 75: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t2 des Gesamtkollektivs (normalverteilt)

[eigene Darstellung]

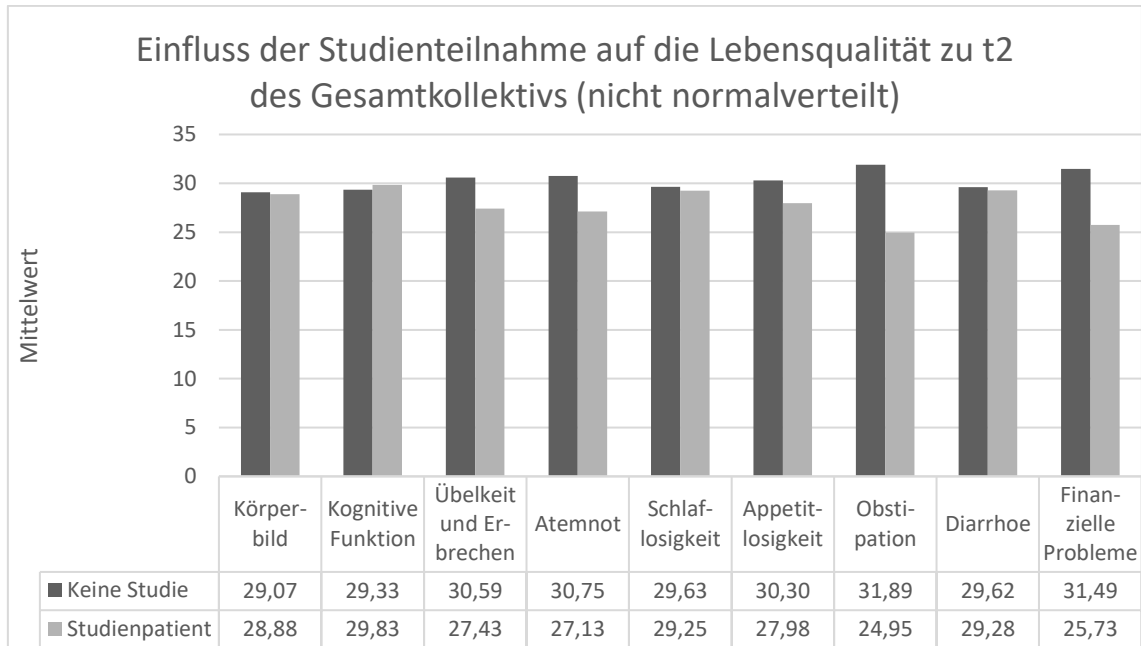
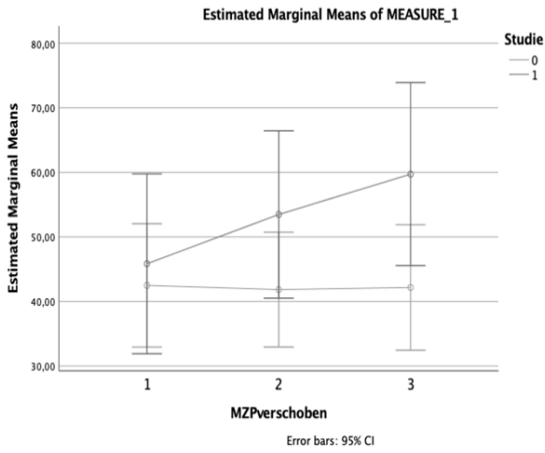
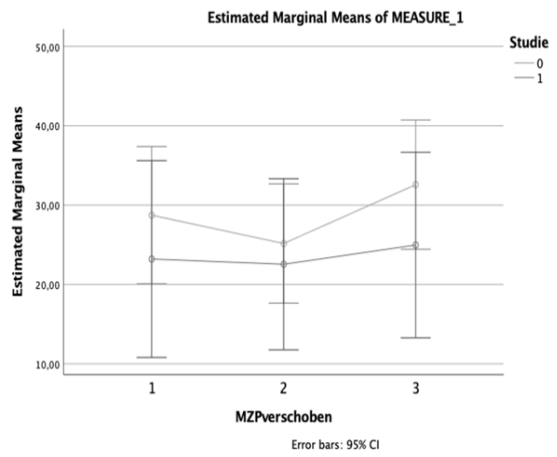


Abbildung 76: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t2 des Gesamtkollektivs (nicht normalverteilt)
[eigene Darstellung]

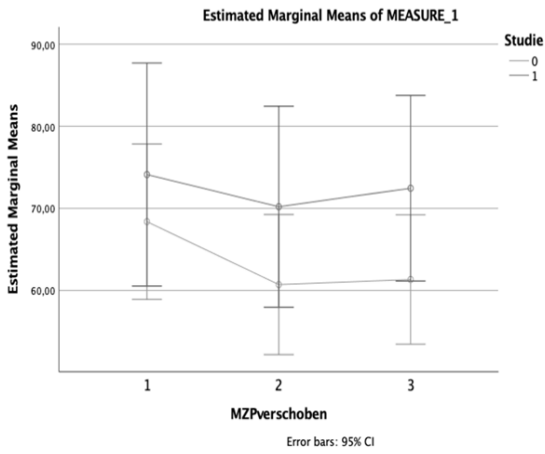
Zukunftsperspektive



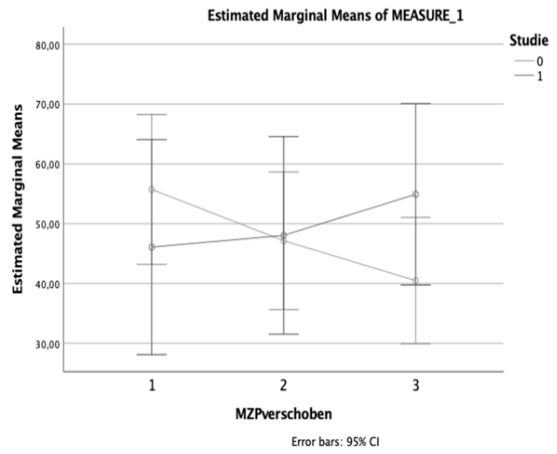
Myelomass. Symptome



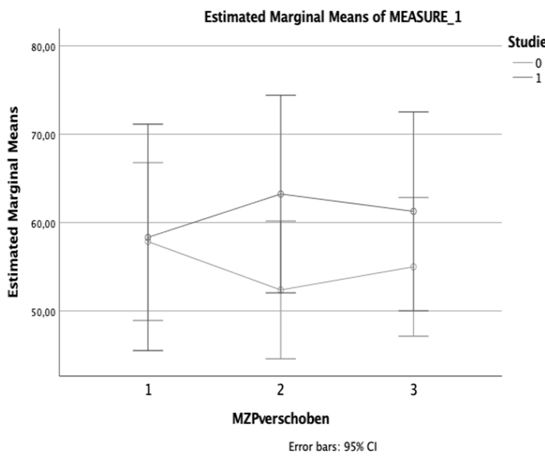
Physische Funktion



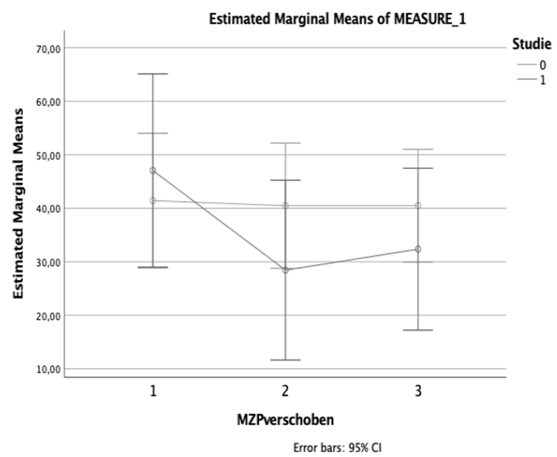
Rollenfunktion



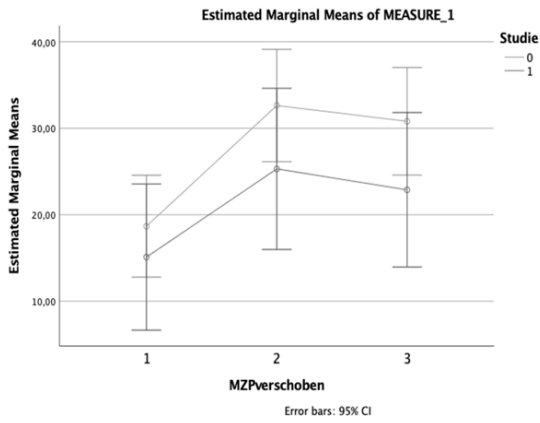
Allg. Lebensqualität



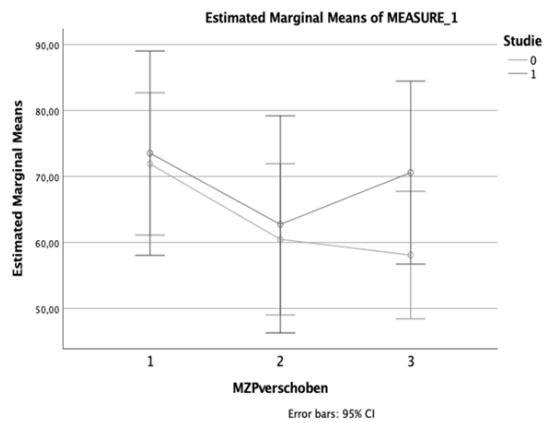
Schmerzen



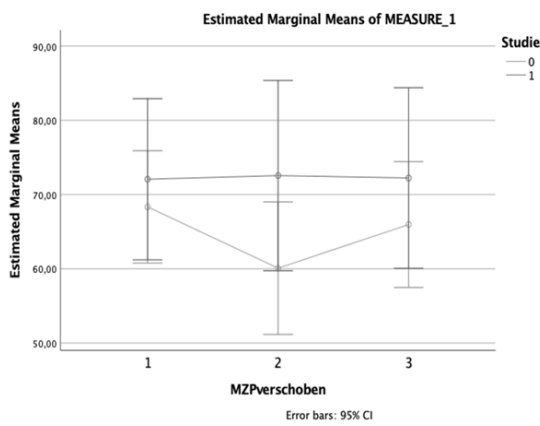
Therapieebenenwirkungen



Schlaflosigkeit



Emotionale Funktion



Fatigue

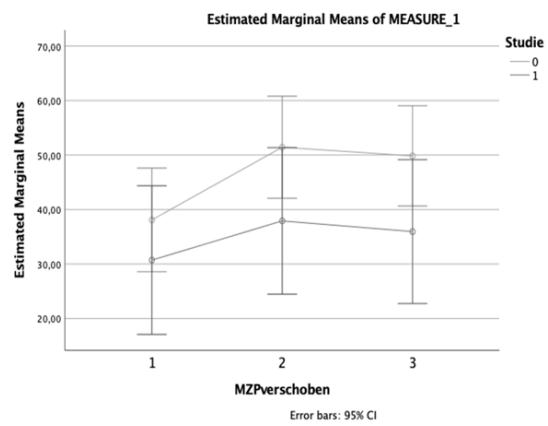


Abbildung 77: Einfluss der Studienteilnahme auf die Veränderung der einzelnen Lebensqualitätsparameter des Gesamtkollektivs über die Zeit (normalverteilt) [eigene Darstellung]

6.9. ECOG Performance-Status/Karnofsky Index

ECOG Performance Status		Karnofsky Index (%)	
0	Völlig uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
		90	Minimale Krankheitssymptome
1	Einschränkung bei körperlicher Aktivität, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich	80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
		70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich <u>alleine</u> versorgen
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	60	Gelegentliche fremde Hilfe
		50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
		30	Schwer krank, Krankenhauspflege erforderlich
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden	20	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
		10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
5	Tod	0	Tod

Tabelle 21: ECOG Performance Status/ Karnofsky Index
[197, 198]

7. Literaturverzeichnis

1. Nerlich, A.G., et al., *Malignant tumors in two ancient populations: An approach to historical tumor epidemiology*. *Oncol Rep*, 2006. **16**(1): p. 197-202.
2. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. *Blood*, 2008. **111**(6): p. 2962-72.
3. Macintyre, W., *Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter*. *Med Chir Trans*, 1850. **33**: p. 211-32.
4. Dalrymple, *On the microscopic character of 'mollities ossium*. *The Dublin Quarterly Journal of Medical Science*, 1846. **2**: p. 85-95.
5. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc*, 2003. **78**(1): p. 21-33.
6. Goldschmidt, H., *Das multiple Myelom (Plasmozytom) Diagnose und Therapie*. 2. Aufl. ed. 2011, Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl. 133 S.
7. Straka, C., *Multiples Myelom*. 2012, München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt.
8. S. H. Swerdlow, E.C., N. L. Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, J. W. Vardiman (Hrsg.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. . 4 ed. 2008, Lyon: IARC Press. 439.
9. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013*. 264. Aufl. 2014, Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH. 2320 S.
10. Kyle, R.A., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(13): p. 1362-9.
11. Zingone, A. and W.M. Kuehl, *Pathogenesis of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Progression to Multiple Myeloma*. *Seminars in Hematology*, 2011. **48**(1): p. 4-12.
12. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *The Lancet Oncology*, 2014. **15**(12): p. e538-e548.
13. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. *Br J Haematol*, 2003. **121**(5): p. 749-57.
14. Rajkumar, S.V., *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016. **35**: p. e418-23.
15. Garcia-Sanz, R., et al., *Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics*. *Blood*, 1999. **93**(3): p. 1032-7.
16. Kyle, R.A., J.E. Maldonado, and E.D. Bayrd, *Plasma cell leukemia. Report on 17 cases*. *Arch Intern Med*, 1974. **133**(5): p. 813-8.
17. ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN, G.D.E.K.I.D.E.V., *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019, Korrektur 2020. **12. Ausgabe**: p. 131.
18. Devesa, S.S., *Descriptive Epidemiology of Multiple Myeloma*, in *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*, G.I. Orams and M. Potter, Editors. 1991, Springer Berlin Heidelberg. p. 3-12.
19. Landgren, O., et al., *Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study*. *International Journal of Cancer*, 2006. **118**(12): p. 3095-3098.
20. Wallin, A. and S.C. Larsson, *Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies*. *European Journal of Cancer*, 2011. **47**(11): p. 1606-1615.
21. Alexander, D.D., et al., *Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature*. *Int J Cancer*, 2007. **120 Suppl 12**: p. 40-61.

22. Anderson, K.C. and R.D. Carrasco, *Pathogenesis of myeloma*. Annu Rev Pathol, 2011. **6**: p. 249-74.
23. Singhal, S. and J. Mehta, *Multiple myeloma*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(6): p. 1322-30.
24. Bianchi, G. and N.C. Munshi, *Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma*. Blood, 2015. **125**(20): p. 3049-3058.
25. Terpos, E., M.A. Dimopoulos, and J. Berenson, *Established role of bisphosphonate therapy for prevention of skeletal complications from myeloma bone disease*. Crit Rev Oncol Hematol, 2011. **77 Suppl 1**: p. S13-23.
26. Jacobson, D.R. and S. Zolla-Pazner, *Immunosuppression and infection in multiple myeloma*. Semin Oncol, 1986. **13**(3): p. 282-90.
27. Eby, C.S., *Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007: p. 158-64.
28. Zangari, M., et al., *The blood coagulation mechanism in multiple myeloma*. Semin Thromb Hemost, 2003. **29**(3): p. 275-82.
29. Hillengass, J., et al., *Prognostic Significance of Focal Lesions in Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients With Asymptomatic Multiple Myeloma*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(9): p. 1606-1610.
30. Durie, B.G. and S.E. Salmon, *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. Cancer, 1975. **36**(3): p. 842-54.
31. Greipp, P.R., et al., *International Staging System for Multiple Myeloma*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(15): p. 3412-3420.
32. Durie, B.G., et al., *Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation*. Hematol J, 2003. **4**(6): p. 379-98.
33. Hari, P.N., et al., *Is the international staging system superior to the Durie-Salmon staging system[quest] A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant*. Leukemia, 2009. **23**(8): p. 1528-1534.
34. Mesguich, C., et al., *State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings*. Eur J Radiol, 2014. **83**(12): p. 2203-2223.
35. Haferlach, T. and H. Loffler, *Prognostic factors in multiple myeloma: practicability for clinical practice and future perspectives*. Leukemia, 1997. **11 Suppl 5**: p. 5-9.
36. Bergsagel, P.L., et al., *Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma*. Blood, 2013. **121**(6): p. 884-92.
37. Fonseca, R., et al., *International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review*. Leukemia, 2009. **23**(12): p. 2210-21.
38. Munshi, N.C., et al., *Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2*. Blood, 2011. **117**(18): p. 4696-700.
39. Hiddemann, W., H. Huber, and C.R. Bartram, *-Die Onkologie*. Springer: Berlin [u.a.].
40. Gerecke, C., et al., *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Deutsches Arzteblatt international, 2016. **113**(27-28): p. 470-476.
41. Einsele, H., S. Knop, and C. Straka, *Progress in treating patients with multiple myeloma*. Der Onkologe, 2010. **16**(3): p. 263-273.
42. Palumbo, A., et al., *Bortezomib As Induction Before Autologous Transplantation, Followed by Lenalidomide As Consolidation-Maintenance in Untreated Multiple Myeloma Patients*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(5): p. 800-807.

43. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
44. Kumar, S., et al., *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. e328-e346.
45. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. American journal of hematology, 2018. **93**(8): p. 981-1114.
46. Palumbo, A., et al., *Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later*. Blood, 2008. **111**(8): p. 3968-3977.
47. van Rhee, F., et al., *Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy*. Blood, 2010. **116**(8): p. 1220-1227.
48. Rajkumar, S.V., et al., *Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial*. The Lancet Oncology, 2010. **11**(1): p. 29-37.
49. Palumbo, A., *Hematology: Is thalidomide combination a new option for myeloma?* Nat Rev Clin Oncol, 2010. **7**(8): p. 425-426.
50. Ludwig, H., et al., *Current Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents: A European Perspective*. The Oncologist, 2010. **15**(1): p. 6-25.
51. Raab, M.S., et al., *Multiple myeloma*. The Lancet. **374**(9686): p. 324-339.
52. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial*. J Clin Oncol, 2012. **30**(24): p. 2946-55.
53. Einsele, H., et al., *Response-adapted consolidation with bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma*. Leukemia, 2017. **31**(6): p. 1463-1466.
54. Kumar, S., et al., *Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens*. Blood, 2009. **114**(9): p. 1729-1735.
55. Fruehauf, S., et al., *A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study*. Cytotherapy, 2009. **11**(8): p. 992-1001.
56. Cremer, F.W., et al., *Leukapheresis products in multiple myeloma: lower tumor load after mobilization with cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone*. Exp Hematol, 1998. **26**(10): p. 969-75.
57. Wagstaff, A.J., *Plerixafor: in patients with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma*. Drugs, 2009. **69**(3): p. 319-26.
58. Klaus, J., et al., *Effect of CD34+ cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation*. European Journal of Haematology, 2007. **78**(1): p. 21-28.
59. Hohaus, S., et al., *Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF*. Exp Hematol, 1993. **21**(4): p. 508-14.
60. Femand, J.-P., et al., *High-Dose Therapy and Autologous Blood Stem-Cell Transplantation Compared With Conventional Treatment in Myeloma Patients Aged 55 to 65 Years: Long-Term Results of a Randomized Control Trial From*

- the Group Myelome-Autogreffe*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(36): p. 9227-9233.
61. Moreau, P., et al., *Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Franco...* Blood, 2002. **99**(3): p. 731-735.
 62. Facon, T., et al., *Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial*. The Lancet. **370**(9594): p. 1209-1218.
 63. Einsele, H., et al., *Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning*. Br J Haematol, 2003. **121**(3): p. 411-8.
 64. Lokhorst, H., et al., *International Myeloma Working Group Consensus Statement Regarding the Current Status of Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(29): p. 4521-4530.
 65. Corradini, P., et al., *Molecular and Clinical Remissions in Multiple Myeloma: Role of Autologous and Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Cells*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(1): p. 208.
 66. Montefusco, V., et al., *Bortezomib plus dexamethasone followed by escalating donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma relapsing or progressing after allogeneic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(3): p. 424-8.
 67. Crawley, C., et al., *Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning*. Blood, 2007. **109**(8): p. 3588-3594.
 68. Bladé, J., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010*. Blood, 2010. **115**(18): p. 3655-3663.
 69. San Miguel, J.F., *Relapse/Refractory Myeloma Patient: Potential Treatment Guidelines*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(34): p. 5676-5677.
 70. Barlogie, B., et al., *Total Therapy With Tandem Transplants for Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Blood, 1999. **93**(1): p. 55-65.
 71. Cavo, M., et al., *Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study*. Blood, 2017. **130**(Supplement 1): p. 401-401.
 72. Harousseau, J.L., et al., *Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(30): p. 4621-9.
 73. Naumann-Winter, F., et al., *First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. Cd004626.
 74. Chakraborty, R., et al., *Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation*. Leukemia, 2017.
 75. Sivaraj, D., et al., *Outcomes of Maintenance Therapy with Bortezomib after Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(2): p. 262-268.
 76. Plasswilm, L. and C. Belka, *Radiotherapy for myeloma*. Der Onkologe. **10**(8): p. 858-863.

77. Bullinger, M., *Lebensqualitätsforschung: Bedeutung - Anforderung - Akzeptanz*. 1997: Schattauer.
78. Isolde Daig, A.L., *Verfahren zur Messung der Lebensqualität* Zeitschrift für Medizinische Psychologie, 2007. **16**: p. 5-23.
79. Schumacher, J., *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. 2003, Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie. 329 S.
80. Andrews, F.M. and S.B. Withey, *Social indicators of well-being: Americans' perceptions of life quality*. 1976: Plenum Press.
81. Angus Campbell, P.E.C., Willard L. Rodgers, *The quality of American life: Perceptions, evaluations, and satisfactions*. . 1976, New York: Rusell Sage Foundation.
82. Glatzer, W., *Lebensqualität und subjektives Wohlbefinden. Ergebnisse sozialwissenschaftlicher Untersuchungen*, in *Glück und Zufriedenheit: Ein Symposium*, A. Bellebaum, Editor. 1992, VS Verlag für Sozialwissenschaften: Wiesbaden. p. 49-85.
83. *Lebensqualität in der Bundesrepublik : objektive Lebensbedingungen und subjektives Wohlbefinden*, ed. W. Glatzer, R. Berger, and W. Zapf. 1984: Frankfurt a.M. [u.a.] : Campus-Verl.
84. Zapf, W., *Social Reporting in the 1970s and in the 1990s*. Social Indicators Research. **51**(1): p. 1-15.
85. *Lebenslagen im Wandel : Sozialberichterstattung im Längsschnitt*, ed. W. Zapf, J. Schupp, and R. Habich. 1996: Frankfurt am Main [u.a.] : Campus-Verl.
86. Diener, E. and E. Suh, *MEASURING QUALITY OF LIFE: ECONOMIC, SOCIAL, AND SUBJECTIVE INDICATORS*. Social Indicators Research. **40**(1): p. 189-216.
87. Fuhrer, M.J., *Subjectifying quality of life as a medical rehabilitation outcome*. Disabil Rehabil, 2000. **22**(11): p. 481-9.
88. Joyce, C.R.B., H.M. McGee, and C.A. O'Boyle, *Individual Quality of Life: Approaches to Conceptualisation and Assessment*. 1999: Harwood Academic Publishers.
89. Bullinger, M. and U. Ravens-Sieberer, *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden, Anwendung*. 2000: Ecomed.
90. Bullinger, M., *[Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 1997. **47**(3-4): p. 76-91.
91. Bullinger, M., „Und wie geht es Ihnen?“ *Die Lebensqualität der Patienten als psychologisches Forschungsthema in der Medizin*. Handlungsfelder der psychosozialen Medizin., 2002: p. 308-329.
92. Gimmler, A., C. Lenk, and G. Aumüller, *Health and Quality of Life: Philosophical, Medical, and Cultural Aspects*. 2002: Lit.
93. Kind, P., *Measuring quality of life in evaluating clinical interventions: an overview*. Ann Med, 2001. **33**(5): p. 323-7.
94. Paul Schölmerich, G.T., *Lebensqualität als Bewertungskriterium in der Medizin* 1990, München: Elsevier. 320 S.
95. Bullinger, M., *Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen: Grundlagen, Messverfahren und Ergebnisse*. 1991: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
96. Coyne, K.S., et al., *Health-related quality of life in patients treated for hypertension: a review of the literature from 1990 to 2000*. Clin Ther, 2002. **24**(1): p. 142-69.
97. Kaplan, R.M., *Health-related quality of life in cardiovascular disease*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1988. **56**(3): p. 382-392.
98. Schandry, R. and H. Sporer, *Hypertonie und Lebensqualität: eine Analyse der Methoden und Ergebnisse*. 1993: Quintessenz.

99. Rodewald, G. and A.E. Willner, *Impact of Cardiac Surgery on the Quality of Life: Neurological and Psychological Aspects*. 1990: Plenum Press.
100. Katschnig, H., H. Freeman, and N. Sartorius, *Quality of Life in Mental Disorders*. 2 ed. 2006: Wiley. 351 S.
101. Katschnig, H. and P. König, *Schizophrenie und Lebensqualität*. 2013: Springer Vienna.
102. Levy, J.A., C. Jasmin, and G. Bez, *Cancer, AIDS, and Quality of Life*. 2013: Springer US.
103. Gimmmler, A., C. Lenk, and G. Aumuller, *Health and Quality of Life: Philosophical, Medical, and Cultural Aspects*. 2002: Lit.
104. Najman, J.M. and S. Levine, *Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: A review and critique*. Social Science & Medicine. Part F: Medical and Social Ethics, 1981. **15**(2–3): p. 107-115.
105. Stewart, A.L. and J.E. Ware, *Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach*. 1992: Duke University Press.
106. Schöffski, O. and J.M. Schulenburg, *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
107. Gold, M.R., *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. 1996: Oxford University Press, USA.
108. Chisholm, D., A. Healey, and M. Knapp, *QALYs and mental health care*. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. **32**(2): p. 68-75.
109. Loomes, G. and L. McKenzie, *The use of QALYs in health care decision making*. Social Science & Medicine, 1989. **28**(4): p. 299-308.
110. Schöffski, O. and W. Greiner, *Das QALY-Konzept zur Verknüpfung von Lebensqualitätseffekten mit ökonomischen Daten*, in *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, O. Schöffski and J.M.G. Schulenburg, Editors. 2000, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 367-399.
111. Wagstaff, A., *QALYs and the equity-efficiency trade-off*. Journal of Health Economics, 1991. **10**(1): p. 21-41.
112. Veenhoven, R., *The Four Qualities of Life*. Journal of Happiness Studies. **1**(1): p. 1-39.
113. Bullinger, M., *Lebensqualität – Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung*. 2000, ecomed: München.
114. Radoschewski, M., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 165-189.
115. King, C.R., *Quality of life - from nursing and patient perspectives <dt.> Lebensqualität Pflege- und Patientenperspektiven ; Theorie, Forschung, Praxis*. 2001, Bern [u.a.]: Huber.
116. Sprangers, M.A.G. and C.E. Schwartz, *Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model*. Social Science & Medicine, 1999. **48**(11): p. 1507-1515.
117. Coons, S.J., et al., *A comparative review of generic quality-of-life instruments*. Pharmacoeconomics, 2000. **17**(1): p. 13-35.
118. Patrick, D.L. and R.A. Deyo, *Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life*. Med Care, 1989. **27**(3 Suppl): p. S217-32.
119. Hunt, S.M., et al., *The Nottingham health profile: Subjective health status and medical consultations*. Social Science & Medicine. Part A: Medical Psychology & Medical Sociology, 1981. **15**(3): p. 221-229.
120. Ware, J.E., et al., *Comparison of Methods for the Scoring and Statistical Analysis of SF-36 Health Profile and Summary Measures: Summary of Results from the Medical Outcomes Study*. Medical Care, 1995. **33**(4): p. AS264-AS279.

121. Balestroni, G. and G. Bertolotti, *EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life*. Monaldi Archives for Chest Disease; Vol 78, No 3 (2012): Cardiac series, 2015.
122. Power, M., A. Harper, and M. Bullinger, *The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide*. Health Psychol, 1999. **18**(5): p. 495-505.
123. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
124. Ware, J.E., Jr., *Standards for validating health measures: definition and content*. J Chronic Dis, 1987. **40**(6): p. 473-80.
125. Gotay, C.C., et al., *The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials*. J Clin Oncol, 2008. **26**(8): p. 1355-63.
126. ISOQOL. *About ISOQOL*. 30.01.2018]; Available from: <http://www.isoqol.org/about-isoqol>.
127. EORTC. 27.01.2018]; Available from: <http://www.eortc.org/>.
128. Gulbrandsen, N., et al., *Health-related quality of life in multiple myeloma patients receiving high-dose chemotherapy with autologous blood stem-cell support*. Med Oncol, 2001. **18**(1): p. 65-77.
129. Gulbrandsen, N., M.J. Hjermstad, and F. Wisloff, *Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences*. Eur J Haematol, 2004. **72**(3): p. 172-80.
130. Santos, F.R., et al., *Psychosocial adaptation and quality of life among Brazilian patients with different hematological malignancies*. J Psychosom Res, 2006. **60**(5): p. 505-11.
131. Strasser-Weippl, K. and H. Ludwig, *Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2008. **81**(5): p. 374-9.
132. Berth, H., *Psychologische Tests für Mediziner [120 Tests verstehen & anwenden]*. 2003, Berlin [u.a.]: Springer. XII, 332 S.
133. *Klinische Interviews und Ratingskalen*. 2005.
134. Lowe, B., et al., *A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population*. J Affect Disord, 2010. **122**(1-2): p. 86-95.
135. Lowe, B., K. Kroenke K Fau - Grafe, and K. Grafe, *Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2)*. (0022-3999 (Print)).
136. Li, C., et al., *Validity of the Patient Health Questionnaire 2 (PHQ-2) in identifying major depression in older people*. (0002-8614 (Print)).
137. Bennett, I.M., et al., *Efficiency of a two-item pre-screen to reduce the burden of depression screening in pregnancy and postpartum: an IMPLICIT network study*. (1557-2625 (Print)).
138. Thombs, B.D., M.A. Ziegelstein Rc Fau - Whooley, and M.A. Whooley, *Optimizing detection of major depression among patients with coronary artery disease using the patient health questionnaire: data from the heart and soul study*. (1525-1497 (Electronic)).
139. Monahan, P.O., et al., *Validity/reliability of PHQ-9 and PHQ-2 depression scales among adults living with HIV/AIDS in western Kenya*. (1525-1497 (Electronic)).
140. Lowe, B., et al., *Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population*. (0025-7079 (Print)).
141. EORTC. *Questionnaires*. 2021 [cited 2021 21.08.2021]; Available from: https://qol.eortc.org/questionnaires/?search_phase=validated&search_category=Module.

142. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3 ed. 2001, Brüssel: QL Coordinator, Quality of Life Unit, EORTC Data Center. 78.
143. Stead, M.L., et al., *Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma*. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Br J Haematol, 1999. **104**(3): p. 605-11.
144. EORTC. *Multiple Myeloma*. 2021 [cited 2021 21.08.2021]; Available from: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-my20/>.
145. Cocks, K., et al., *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*. Eur J Cancer, 2007. **43**(11): p. 1670-8.
146. Osborne, T.R., et al., *What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools*. Eur J Haematol, 2012. **89**(6): p. 437-57.
147. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2013. **88**(3): p. 226-35.
148. Kudraß, T., *Taschenbuch Datenbanken*. 2015, München: Hanser. 1 Online-Ressource, 576 S.
149. Eirund, H. and U. Kohl, *Datenbanken - leicht gemacht*. 2010, Wiesbaden: Vieweg + Teubner. 156 S.
150. Poetzsch, E., *Information Retrieval*. 2006, Potsdam: Verl. für Berlin-Brandenburg. 360 S.
151. Swoboda, B. and S. Buhert, *Access 2013: Grundlagen für Datenbankentwickler : AACCC2013D*. 2013: Herdt-Verlag.
152. Theis, T., *Microsoft Access für Einsteiger*. 2016, Bonn: Rheinwerk Computing. 450 S.
153. Cohen, M.Z., et al., *Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. J Pain Symptom Manage, 2012. **44**(2): p. 168-80.
154. Wood, W.A., et al., *Feasibility of frequent patient-reported outcome surveillance in patients undergoing hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. **19**(3): p. 450-9.
155. Despiegel, N., et al., *Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019. **19**(1): p. e13-e28.
156. Nielsen, L.K., et al., *A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients*. Eur J Haematol, 2017. **99**(1): p. 3-17.
157. van der Poel, M.W., et al., *Elderly multiple myeloma patients experience less deterioration in health-related quality of life than younger patients compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry*. (1432-0584 (Electronic)).
158. Scott, K., et al., *Bortezomib for the treatment of multiple myeloma*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**: p. Cd010816.
159. Knop, S., et al., *Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial*. BMC Cancer, 2021. **21**(1): p. 659.
160. Ramsenthaler, C., et al., *Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Haematology, 2016. **97**(5): p. 416-429.
161. Kontodimopoulos, N., et al., *Reliability and validity of the Greek QLQ-C30 and QLQ-MY20 for measuring quality of life in patients with multiple myeloma*. ScientificWorldJournal, 2012. **2012**: p. 842867.

162. Fiteni, F., et al., *Health-related quality of life as an endpoint in oncology phase I trials: a systematic review*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 361.
163. Wisloff, F., et al., *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group*. Br J Haematol, 1996. **92**(3): p. 604-13.
164. Alobaidi, A., et al., *Depressive symptoms, mental health-related quality of life, and survival among older patients with multiple myeloma*. Support Care Cancer, 2019.
165. Shim, E.J., et al., *Prevalence, correlates, and impact of depressive and anxiety disorder in cancer: Findings from a multicenter study*. Palliat Support Care, 2018. **16**(5): p. 552-565.
166. Choi, S. and E. Ryu, *Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer*. Eur J Cancer Care (Engl), 2018. **27**(1).
167. White, A.J., et al., *Coexistence of urinary incontinence and major depressive disorder with health-related quality of life in older Americans with and without cancer*. J Cancer Surviv, 2014. **8**(3): p. 497-507.
168. Kroenke, K., F. Baye, and S.G. Lourens, *Comparative validity and responsiveness of PHQ-ADS and other composite anxiety-depression measures*. J Affect Disord, 2019. **246**: p. 437-443.
169. Robinson, D., Jr., et al., *The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials*. Br J Haematol, 2016. **174**(3): p. 368-81.
170. Jordan, K., et al., *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study*. Support Care Cancer, 2013.
171. Mols, F., et al., *Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry*. Eur J Haematol, 2012. **89**(4): p. 311-9.
172. Gay, F., et al., *Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2015. **16**(16): p. 1617-1629.
173. Barlogie, B., et al., *Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma*. Blood, 1997. **89**(3): p. 789-93.
174. van de Donk, N.W.C.J., et al., *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents*. Cancer Treatment Reviews, 2011. **37**(4): p. 266-283.
175. *Datenreport 2018 Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland*. 2018, Bonn Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB).
176. Bundesamt, S., in *Bildungsstand: Verteilung Der Bevölkerung In Deutschland Nach Altersgruppen Und Höchstem Schulabschluss (Stand 2018)*. Statista
177. Yong, K., et al., *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. British Journal of Haematology, 2016. **175**(2): p. 252-264.
178. Ebraheem, M.S., et al., *Trajectory of Symptoms in Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study of Patient-Reported Outcomes*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021. **21**(9): p. e714-e721.
179. Bundesamt, S. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht*.

- Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Statistisches Bundesamt 2017 20.04.2020 28.04.2020]; Available from: <http://www.gbe-bund.de>.
180. Kroenke, K., et al., *An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4*. Psychosomatics, 2009. **50**(6): p. 613-21.
 181. Kim, C., et al., *Patterns of bisphosphonate treatment among patients with multiple myeloma treated at oncology clinics across the USA: observations from real-world data*. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2018. **26**(8): p. 2833-2841.
 182. Orcutt, X., P. Barth, and A.J. Olszewski, *Prognostic significance of upfront radiation therapy in patients with multiple myeloma*. American Journal of Hematology, 2019. **94**(7): p. E190-E194.
 183. Picot, J., *The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Bortezomib and Thalidomide in Combination Regimens with an Alkylating Agent and a Corticosteroid for the First-Line Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Economic Evaluation*.
 184. Dhir, V., et al., *Quality of Life and Caregiver Burden in Patients and Their Caregivers Undergoing Outpatient Autologous Stem Cell Transplantation Compared to Inpatient Transplantation*. Blood, 2019. **134**(Supplement_1): p. 62-62.
 185. Uyl-de Groot, C.A., et al., *Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation*. Eur J Haematol, 2005. **74**(2): p. 136-43.
 186. Martino, M., et al., *Quality of life outcomes in multiple myeloma patients: a summary of recent clinical trials*. Expert Rev Hematol, 2019. **12**(8): p. 665-684.
 187. van Agthoven, M., et al., *A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study*. Eur J Cancer, 2004. **40**(8): p. 1159-69.
 188. Mian, H., et al., *Geriatric assessment and quality of life changes in older adults with newly diagnosed multiple myeloma undergoing treatment*. J Geriatr Oncol, 2020. **11**(8): p. 1279-1284.
 189. Bumedel I, F.E., Baumann P, Franke D, Schmidmaier R, Stuttmann I, Roehnisch T, Totok G, Straka C, Fischer N, Emmerich B, Oduncu F, *Does dose make a difference? Comparison of Melphalan 200mg/m² versus Melphalan 140mg/m² as high-dose chemotherapy and stemm cell transplantation for multiple myeloma patients*. Onkologie 30 (Suppl 3), 2007. **745**: p. 202.
 190. Delforge, M., et al., *Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide*. Haematologica, 2015. **100**(6): p. 826-33.
 191. Verelst, S.G., et al., *Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial*. Ann Hematol, 2011. **90**(12): p. 1427-39.
 192. Slovacek, L., et al., *Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis*. (0028-2685 (Print)).
 193. Wisloff, F., et al., *Quality of life may be affected more by disease parameters and response to therapy than by haemoglobin changes*. Eur J Haematol, 2005. **75**(4): p. 293-8.

194. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. . 2015, DGPPN, BÄK, KBV, AWMF für die Leitliniengruppe Unipolare Depression.
195. Allart, P., P. Soubeyran, and F. Cousson-Gelie, *Are psychosocial factors associated with quality of life in patients with haematological cancer? A critical review of the literature.* Psychooncology, 2013. **22**(2): p. 241-9.
196. Unutzer, J., et al., *Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders.* Int Psychogeriatr, 2000. **12**(1): p. 15-33.
197. D. A. Karnofsky, J.H.B., *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.* Columbia University Press, 1949: p. 196.
198. Verger, E., M. Salamero, and C. Conill, *Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?* Eur J Cancer, 1992. **28a**(8-9): p. 1328-30.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

15D	15-dimensionaler Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
A	Erstlinientherapie
A1	Induktion ohne Hochdosistherapie als Erstlinientherapie
A2	transplantationsbasierte Erstlinientherapie
A2a	einfache autologe Transplantation als Erstlinientherapie
A2b	Tandemtransplantation als Erstlinientherapie
A2c	allogene Transplantation als Erstlinientherapie
Abb.	Abbildung
a.e.	am ehesten
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AL-Amyloidose	Amyloidprotein-Leichtketten-Amyloidose
allo	allogen
allg.	allgemein
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
ANSI	American National Standards Institute
ap/AP	Appetite loss/Appetitlosigkeit
auto	autolog
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
B	Rezidivtherapie
B1	Rezidivtherapie ohne Hochdosistherapie
B2	transplantationsbasierte Rezidivtherapie
B2a	einfache autologe Transplantation als Rezidivtherapie
B2b	Tandemtransplantation
B2c	allogene Transplantation als Rezidivtherapie
B-Symptome	Trias aus Fieber>38°C, Nachtschweiß und Gewichtsverlust>10% in den letzten 6 Monaten
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD34	Cluster of Differentiation 34, hämatopoetische Stammzellen charakterisierendes Oberflächenantigen
cf/CF	Cognitive functioning/ Kognitive Funktion
co/CO	Constipation/Obstipation
CR	komplette Remission
CRAB	Hyperkalzämie (hypercalcaemia), Niereninsuffizienz (renal failure), Anämie (anemia) und Knochenläsionen (bone lesions)
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
d	Effektgröße
del	Deletion
di/DI	Diarrhoe
DLI	donor lymphocyte infusion, Spenderlymphozyteninfusion
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen
DSMM	Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom
dy/DY	Dyspnoe/Atemnot
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ef/EF	Emotional functioning/ Emotionale Funktion
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
etc.	et cetera
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, fünfdimensionaler Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität/des Gesundheitszustands
EuroQOL (Group)	Organisation, welche den EQ-5D entworfen hat
f.	folgende
fa/FA	Fatigue
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia, Zusatzmodul (zu FACT-G) zur Erfassung der Lebensqualität in Bezug auf Anämie und Fatigue bei Krebspatienten

	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation, Zusatzmodul (zu FACT-G) zur Erfassung der Lebensqualität in Bezug auf Knochenmarktransplantationen
ff.	fortfolgende
fi/FI	Financial difficulties/Finanzielle Probleme
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
FLC	free light chain, freie Leichtketten
FDG-PET	mittels radioaktiv markierter Fluordesoxyglucose durchgeführte Positronen-Emissions-Tomographie
GAD	Generalized Anxiety Disorder, Screening-Instrument zur Erfassung generalisierter Angststörungen
G-CSF	Granulocyten-Kolonie stimulierender Faktor
GEP	Genexpressionsanalyse
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin (in g/dl)
HD	Hochdosistherapie
HIV	Human immunodeficiency virus, Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leucocyte Antigen, Humane Leukozytenantigene
HRQOL	Health-Related Quality of Life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ID	Identifikator
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMiD	Immunomodulatory Drug, immunmodulierende Substanzen
IMWG	International Myeloma Working Group
ISOQOL	International Society for Quality of Life Research
ISS	International Staging System
KRD	Therapie bestehend aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
LDH	Laktatdehydrogenase
LIP	life ingredient profile

LQ	Lebensqualität
MAC	myeloablative Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation
M	Mittelwert
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
mono	
Transplantati on	einfache autologe Transplantation (A2a und B2a)
M- Protein	Monoklonales Protein
MR	Minimal Response
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
MYBI	Body Image/Körperbild
MYDS	Disease Symptoms/Myelomassoziierte Symptome
MYFP	Future Perspective/Zukunftsperspektive
MYSE	Side effects of treatment/Therapienebenwirkungen
n	Anzahl
NHP	Nottingham Health Profile, Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität/des Gesundheitszustands
NK-Zelle	natural killer cell, natürliche Killerzelle
nv/NV	Nausea/Vomiting/Übelkeit und Erbrechen
o.g.	oben genannt
p	p-Wert, Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
pa/PA	Pain/Schmerzen
PACS	Picture Archiving and Communication System, Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem auf der Basis digitaler Rechner und Netzwerke
PD	progrediente Erkrankung
PET-CT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und die Computertomographie
pf/PF	Physical functioning/Physische Funktion
PHQ	Patient Health Questionnaire, Gesundheitsfragebogen für Patienten
POEMS	Symptomkomplex aus Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie und Hautveränderungen (Skin)

PR	partielle Remission
PRO	Patient-reported Outcome, patientenberichtetes Ergebnis
QALY	quality-adjusted life year, qualitätskorrigiertes Lebensjahr, Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit
q/QL2/QoL	Global health status/Allgemeine Lebensqualität
QLI	Quality of Life Index, Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
QLQ-C30	Quality-of-life Questionnaire Core 30
QLQ-MY20	Quality-of-life Questionnaire Myeloma Module 20 (aus 20 Fragen bestehend)
QLQ-MY24	Quality-of-life Questionnaire Myeloma Module 24 (aus 24 Fragen bestehend)
QoL	Quality of life, Lebensqualität
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand, Protein, das wesentlich an der Regulation des Knochenbaus beteiligt ist
Rd	Therapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason
rf/RF2	Role functioning/ Rollenfunktion
RIC	dosisreduzierte Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation
s.	siehe
S.	Seite
SAP	Software zur Abwicklung sämtlicher Klinikprozesse (an der Universitätsklinik Würzburg wird das KIS von SAP mit den Hauptkomponenten SAP IS-H als zentralem Patientenverwaltungs- und Abrechnungssystem sowie i.s.h.med von Cerner als klinischem Arbeitsplatzsystem (KAS) verwendet)
SAS	ehem. Statistical Analysis System, vom SAS Institute entwickelte Statistik-Software
sCR	stringente komplette Remission
SD	Standardabweichung
SD	stabile Erkrankung
SEIQoL (-DW)	Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life: Direct Weighting, Fragebogen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität/des Gesundheitszustands
sf/SF	Social functioning/Soziale Funktion

SF-36 / -12 Short form 36/12 Items-Fragebogen zum Gesundheitszustand/zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SHA	Soarian Health Archive
sl/SL	Insomnia/Schlafstörungen/Schlaflosigkeit
SMM	Smouldering Myelom
sog.	sogenannt
SPARC	Standards Planning And Requirements Committee
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Software zur statistischen Analyse von Daten
STATA	Software for Statistics and Data Science, Statistik-Software
t	Translokation
t1	1. Befragung im Zeitraum von 4 Wochen vor Therapiebeginn
t2	2. Befragung ab der 4. Woche nach abgeschlossener Induktionstherapie bzw. Therapie
t3	3. Befragung im Zeitraum von 4 Wochen vor der geplanten 2. Autologen Tx, bzw. 3 Monate nach Therapieende
t4	4. Befragung 3 Monate nach Tx (nur bei Tandemtransplantation)
Tab.	Tabelle
Tx	Stammzelltransplantation
T-Zelle	T-Lymphozyten (T für Thymus)
VCD/VCd	Therapie bestehend aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason
vgl.	vergleiche
Vgl.	Vergleich
VGPR	sehr gute partielle Remission
VRD	Therapie bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
vs.	versus
VTD	Therapie bestehend aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
WHOQOL	WHO Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Historie.....	2
Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, Deutschland 1999-2016/2017, nach Geschlecht, ICD-10 C90, Prognose (Inzidenz) bis 2020	7
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten, Deutschland 2015–2016, nach Geschlecht, ICD-10 C90, je 100.000.....	7
Abbildung 4: Pathogenese.....	11
Abbildung 5: Pathophysiologie und Symptome	14
Abbildung 6: Diagnostik bei Erstmanifestation	16
Abbildung 7: Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose und Hochdosistherapieeignung..	25
Abbildung 8: Therapiealgorithmus bei Erstdiagnose ohne Eignung für Hochdosistherapie	26
Abbildung 9: Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	34
Abbildung 10: Lebensqualität nach Stammzelltransplantation.....	37
Abbildung 11: Unterschiede der Lebensqualität neu diagnostizierter Myelompatienten im Vergleich zur Referenzpopulation.....	38
Abbildung 12: Definition von Subgruppen	41
Abbildung 13: Erhebungszeitpunkte bei Erstlinientherapie.....	47
Abbildung 14: Erhebungszeitpunkte bei Rezidivtherapie.....	48
Abbildung 15: Übersicht Access-Datenbank	58
Abbildung 16: Beispiel-Tabelle der Access-Datenbank mit Primärschlüssel	59
Abbildung 17: Anteil exkludierter Patienten.....	67
Abbildung 18: Familienstand des Studienkollektivs.....	69
Abbildung 19: Berufsausbildung des Studienkollektivs.....	70
Abbildung 20: Altersverteilung bei Studieneinschluss	71
Abbildung 21: Altersverteilung in den Untergruppen A1/A2/B1/B2 bei Studieneinschluss	73
Abbildung 22: ECOG Status bei Studieneinschluss	75
Abbildung 23: ISS-Stadium bei Primärmanifestation	76
Abbildung 24: Anzahl der Komorbiditäten bei Primärmanifestation	77
Abbildung 25: Ängstlichkeit/Depressivität (PHQ-4-Summenwert) bei Studieneinschluss bei Gruppe A/B	79
Abbildung 26: Therapie zwischen t1 und t2.....	82

Abbildung 27: Vorangegangene autologe Stammzelltransplantationen der Patienten aus Gruppe B.....	83
Abbildung 28: Vortherapien der Patienten aus Gruppe B.....	84
Abbildung 29: Balkendiagramme PHQ<9 bzw. ≥9 bzw. PHQ<6 bzw. ≥6 in Bezug zum Bildungsstand	86
Abbildung 30: Balkendiagramme PHQ<9 bzw. ≥9 bzw. PHQ<6 bzw. ≥6 in Bezug zur Symptomanzahl	87
Abbildung 31: Balkendiagramme PHQ<6 bzw. ≥6 in Bezug zur Symptomanzahl unterteilt in Gruppe A/B.....	87
Abbildung 32: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t3 (nach Korrektur t3)	89
Abbildung 33: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t3 (nach Korrektur t3)	90
Abbildung 34: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t3 (nach Korrektur t3)	91
Abbildung 35: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t3 (nach Korrektur t3) ...	92
Abbildung 36: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)	94
Abbildung 37: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)	95
Abbildung 38: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)	96
Abbildung 39: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t4 (nur Patienten mit Tandemtransplantation)	97
Abbildung 40: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3).....	98
Abbildung 41: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t3 unterteilt in Untergruppe A1/A2/B1/B2 (nach Korrektur t3)	99
Abbildung 42: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3)	100
Abbildung 43: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3) (Teil 1)	101
Abbildung 44: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3) (Teil 2)	102
Abbildung 45: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t3 unterteilt in Gruppe A/B (nach Korrektur t3)	103

Abbildung 46: EORTC QLQ-C30 Allg. Lebensqualität von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation)	104
Abbildung 47: EORTC QLQ-MY20 von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation).....	105
Abbildung 48: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation) (Teil 1)	107
Abbildung 49: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Items von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation) (Teil 2)	108
Abbildung 50: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen von t1 bis t4 unterteilt in Gruppe A/B (nur Patienten mit Tandemtransplantation).....	110
Abbildung 51: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs (normalverteilt)	111
Abbildung 52: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t3 des Gesamtkollektivs (normalverteilt)	112
Abbildung 53: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t3 des Gesamtkollektivs (nicht normalverteilt)	113
Abbildung 54: Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs.....	117
Abbildung 55: Einfluss des Alters auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs	118
Abbildung 56: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<9 bzw. ≥9) auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs.....	121
Abbildung 57: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs.....	122
Abbildung 58: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t1 bei Gruppe A	123
Abbildung 59: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t1 bei Gruppe B	124
Abbildung 60: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Gruppe A	125
Abbildung 61: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Gruppe B	126
Abbildung 62: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t3 bei Gruppe A	127
Abbildung 63: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t3 bei Gruppe B	127

Abbildung 64: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t1 bei Patienten mit einer Stammzelltransplantation	129
Abbildung 65: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Patienten mit einer Stammzelltransplantation	130
Abbildung 66: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t2 bei Patienten mit Tandemtransplantation.....	131
Abbildung 67: Einfluss der Depressivität/Ängstlichkeit (PHQ<6 bzw. ≥6) auf die Lebensqualität zu t3 bei Patienten mit einer Stammzelltransplantation	132
Abbildung 68: Patienteninformation	203
Abbildung 69: Einverständniserklärung zur Studienteilnahme.....	205
Abbildung 70: Soziodemographischer Fragebogen.....	207
Abbildung 71: Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4).....	208
Abbildung 72: EORTC QLQ-C30	210
Abbildung 73: EORTC QLQ-MY20.....	212
Abbildung 74: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t1 des Gesamtkollektivs (nicht normalverteilt)	216
Abbildung 75: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t2 des Gesamtkollektivs (normalverteilt)	216
Abbildung 76: Einfluss der Studienteilnahme auf die Lebensqualität zu t2 des Gesamtkollektivs (nicht normalverteilt)	217
Abbildung 77: Einfluss der Studienteilnahme auf die Veränderung der einzelnen Lebensqualitätsparameter des Gesamtkollektivs über die Zeit (normalverteilt) .	219

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Smouldering Myeloma vs. Multiples Myelom	5
Tabelle 2: Risikofaktoren	9
Tabelle 3: Häufigkeit der Symptome bei Erstdiagnose	13
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon	18
Tabelle 5: International Staging System 2005	19
Tabelle 6: International Staging System 2016	20
Tabelle 7: Durie/Salmon-PLUS-Klassifikation	20
Tabelle 8: Prognosefaktoren	22
Tabelle 9: Responsekriterien	24
Tabelle 10: Effektgröße.....	44
Tabelle 11: Fallzahlen in Abhängigkeit von der Effektgröße beim Vergleich zweier Gruppen bzw. longitudinalen Vergleich	44
Tabelle 12: Fallzahlen in Abhängigkeit von der Effektgröße beim Vergleich zweier Merkmale	44
Tabelle 13: Aufbau EORTC QLQ-C30	52
Tabelle 14: Aufbau EORTC QLQ-MY20.....	54
Tabelle 15: Übersicht der Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	80
Tabelle 16: Kernaussagen	139
Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse	140
Tabelle 18: Therapieelemente der Patienten ohne Stammzelltransplantation	213
Tabelle 19: Therapieelemente der Patienten mit Stammzelltransplantation	214
Tabelle 20: p-Werte zur longitudinalen Betrachtung der Lebensqualität.....	215
Tabelle 21: ECOG Performance Status/ Karnofsky Index	220

IV. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Claudia Löffler. Danke für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die unzähligen und anhaltenden Hilfestellungen, für das geduldige Beantworten meiner vielen Fragen, für die Unterstützung bei der Postervorstellung und Publikation, sowie für den Einblick in die medizinische Forschung, der mir durch diese Arbeit gewährt wurde.

Außerdem gebührt mein Dank meinem Doktorvater Professor Dr. med. Stefan Knop für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Mein Dank geht aber auch insbesondere an all die Patienten, die an der Studie teilgenommen und mit so viel Mühe, Geduld und Freundlichkeit meine Fragen beantwortet haben.

Danken möchte ich Daniela Keller, Dr. Uwe Malzahn und Dr. Kirsten Haas für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller für die Unterstützung bei der Fallzahlkalkulation und Wahl der Messinstrumente/Fragebögen, sowie Dr. med. Sophia Danhof für die Ratschläge zum Aufbau der Studie und Herrn Professor Dr. Hermann Einsele für seine Unterstützung bei der Veröffentlichung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der IOT sowie der Stationen M41/M42/M43/M52 ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank geht an meine Familie, allen voran an meinen Ehemann und meine Eltern. Ich danke Euch für Eure Unterstützung in jeglicher Lebenslage. Danken möchte ich auch meinem Bruder Christian – Danke für Deine Kritik und konstruktiven Vorschläge. Judith Holzmeier danke ich für die vielen ermutigenden und produktiven Gespräche zu diesem Thema.

Mein Dank geht auch an all die anderen, die ich hier nicht einzeln nennen kann. Ich danke Euch für die vielen kleinen und großen Hilfen.

V. Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

Kongressteilnahme und Posterbeitrag mit dem Titel "*Evaluation of individual quality of life in patients diagnosed with multiple myeloma by using standardized questionnaires of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*" auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO, 2014, Hamburg)

Fischer J, Knop S, Danhof S, Einsele H, Keller D, Löffler C. *The influence of baseline characteristics, treatment and depression on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a prospective observational study.* BMC Cancer. 2022 Oct 3;22(1):1032. doi: 10.1186/s12885-022-10101-9. PMID: 36192719; PMCID: PMC9528097.

Metz C, Böckler J, Veldhoen S. *Maligner Keimzelltumor des kleinen Beckens nach Resektion einer Schwanzdarmzyste bei einem weiblichen Säugling.* Rofo. 2020.192(2):185-187.