

Effekte psychoonkologischer Interventionen auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität von PatientInnen unter Stammzelltransplantation

Dissertation

der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dipl.-Psych. Ursula Domann
aus Schalkendorf

Tübingen
2004

Tag der mündlichen Qualifikation: 19.01.2005

Dekan: Prof. Dr. Michael Diehl

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Hautzinger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Larbig

Vorwort

Für die erhaltene Unterstützung bei Erstellung der vorliegenden Dissertation möchte ich mich bei nachfolgenden Personen recht herzlich bedanken:

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Larbig und Herrn Prof. Dr. Martin Hautzinger, die mir diese Arbeit ermöglichten und mit ihrem kompetenten Rat zur Verwirklichung der Dissertation beigetragen haben.

Weiterhin möchte ich mich bei den ÄrztInnen und dem Pflegepersonal der KMT-Station und der Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen bedanken, die neben ihrer alltäglichen Arbeit stets als AnsprechpartnerInnen zur Verfügung standen.

Herr Christoph Meisner, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Tübingen, unterstützte mich insbesondere durch seine Beratungen bei der Anwendung statistischer Verfahren und der Auswertung der Daten.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Kollegen Herrn Dipl.-Psych. Dr. rer. soc. Uwe Prudlo bedanken, für seine Anregungen und Diskussionsbereitschaft.

Diese Arbeit wäre ohne die PatientInnen und deren Bereitschaft zur Teilnahme, auch unter schwierigen gesundheitlichen Bedingungen, nicht möglich gewesen. Daher gilt ihnen allen mein ganz besonderer Dank und meine Hochachtung.

Das Interesse der PatientInnen an psychoonkologischen Studien und ihre Erfahrungen mit der Teilnahme in dieser Studie geben nachfolgende Sätze eines Patienten exemplarisch wieder, die er auf die Rückseite eines Fragebogens geschrieben hat.

Seine Zustimmung bzw. die seiner Familie zu dieser Veröffentlichung liegt selbstverständlich vor.

Ich danke der Stiftung J. Carreras nicht finanziell nachzulassen, sondern im gleichen Sinne weiterzuarbeiten.

Ohne so Etwas wäre es kaum möglich diese Krankheit so wirkungsvoll zu bekämpfen. Hoffentlich hört diese finanzielle Hilfe bzw. Stiftung nie auf, denn es ermöglicht die einzige Chance der Transplantation wieder vollständig gesund zu werden. Und hoffentlich kommen durch solche Aktionen, Konzerte viele finanziellen Spenden zusammen, gerade aus der oben angeführten Chance zur KMT. Besonders die gesamten Ärzte, Pflege, Schwestern verdienen es besonders gelobt zu werden. Ohne sie und der Klinik wäre so ein Kampf gegen „so etwas“ kaum siegreich und gut zu bestehen.

Noch ein besonderes Lob meiner Familie „die sehr viel im positiven Sinne gleich welcher Art“ zu diesem „vorläufig guten Ergebnis“ beigetragen hat.

Alles Gute auf allen Wegen und Gottes Segen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	
Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	4
2. Theoretischer Hintergrund.....	6
2.1 Medizinische Parameter der Stammzelltransplantation	6
2.1.1 Definition der Stammzelltransplantation.....	6
2.1.2 Voraussetzungen	7
2.1.3 Indikationen.....	10
2.1.4 Klinischer Verlauf der Stammzelltransplantation.....	17
2.1.4.1 Prätransplantationsphase.....	17
2.1.4.2 Konditionierung	18
2.1.4.3 Transplantation.....	19
2.1.4.4 Posttransplantationsphase	20
2.1.4.5 Immunrekonstitution	20
2.1.5 Medizinische Probleme	21
2.1.5.1 Infektionen.....	21
2.1.5.2 Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)	21
2.1.5.3 Spättoxizität.....	22
2.1.5.4 Rezidive.....	23
2.1.6 Einflussfaktoren auf Outcome Variablen	23
2.2 Psychologische Parameter der Stammzelltransplantation	26
2.2.1 Psychologische Belastungen im Transplantationsverlauf	26
2.2.1.1 Prätransplantationsphase.....	27
2.2.1.2 Transplantation.....	27
2.2.1.3 Posttransplantationsphase	28
2.2.2 Einflussfaktoren auf Outcome Variablen.....	29
2.3 Lebensqualität	29
2.3.1 Definition von Lebensqualität	29
2.3.2 Dimensionen der Lebensqualität.....	30
2.3.3 Messung von Lebensqualität	32
2.3.4 Empirische Ergebnisse zur Lebensqualität bei Stammzelltransplantation.....	34

Inhaltsverzeichnis

2.4 Psychoonkologische Interventionen.....	36
2.4.1 Grundlegende Überlegungen.....	36
2.4.2 Interventionsarten	38
2.4.3 Effekte von Interventionen auf die Überlebenszeit.....	39
2.4.4 Effekte von Interventionen auf die Lebensqualität	40
3. Fragestellung und Hypothesen.....	42
3.1 Fragestellung.....	42
3.2 Hypothesen	43
4. Methoden.....	46
4.1 Studiendesign.....	46
4.1.1 Messzeitpunkte	47
4.1.2 Messinstrumente.....	48
4.1.3 Interventionen	49
4.2 Auswahl der Untersuchungsstichprobe und der Messmethoden	53
4.3 Statistische Auswertung	57
5. Ergebnisse.....	61
5.1 Deskription der Stichprobe	61
5.1.1 Medizinische und soziodemographische Variablen der Stichprobe.....	63
5.1.2 Beschreibung der psychoonkologischen Interventionen	66
5.2 Hypothesenprüfung	68
5.2.1 Überprüfung des Kontrollgruppendesigns.....	69
5.2.2 Effekte auf die Überlebenszeit	76
5.2.3 Effekte auf die Lebensqualität.....	99
6. Diskussion	109
6.1 Effekte auf die Überlebenszeit	109
6.2 Effekte auf die Lebensqualität.....	115
6.3 Methode	117
7. Zusammenfassung und Ausblick.....	120
Literaturverzeichnis.....	123
Anhang	137

Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	akute Graft-versus-Host-Disease (akute Transplantat gegen Wirt Erkrankung, tritt innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation auf)
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Disease (chronische Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung, tritt ab 100 Tagen nach Transplantation auf)
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
CML	chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie Virus
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GvL-Effekt	graft-versus-leukemia-effect (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt)
HL	Hodgkin Lymphom (Morbus Hodgkin, Lymphogranulomatose)
HLA	human lymphocyte antigen (Histokompatibilitätsantigen)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
KMT	Knochenmarktransplantation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
OMF	Osteomyelofibrose
PBSZT	periphere Blutstammzelltransplantation
QLQ	Quality of Life Questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SZT	Stammzelltransplantation
T1	Messzeitpunkt 1: vor der Transplantation nach Aufnahme auf Station
T2	Messzeitpunkt 2: nach Transplantation vor Entlassung von Station
Tx	Transplantation
ÜLZ	Überlebenszeit

1. Einleitung

Die allogene Stammzelltransplantation stellt für bestimmte Patientengruppen mit hämato-onkologischen Erkrankungen die einzige Option auf Heilung dar. Neben einer hohen Erwartungshaltung von betroffenen PatientInnen auf vollständige Genesung hat diese Art der Therapie auch gesundheitspolitische Relevanz, da durch eine eher geringe Anzahl von KarzinompatientInnen (ca. 2000 pro Jahr) extrem hohe Kosten für das Gesundheitssystem (ca. 50.000 Euro pro Patient ohne Nachsorge) entstehen.

Aufgrund medizinischer Fortschritte sind die Heilungsprognosen für PatientInnen in den letzten Jahren zwar beträchtlich gestiegen, dennoch liegt die Heilungsrate bei ca. 50% und auch Langzeitüberlebende leiden noch jahrelang an den Nebenwirkungen der Transplantation und können nur bedingt ihr früheres Alltagsleben wieder aufnehmen. Daher ist gerade bei diesen PatientInnen die Frage der erhaltbaren bzw. wieder zu gewinnenden Lebensqualität von allgemein zunehmendem Interesse. Die professionelle, psychologische Unterstützung der PatientInnen ist hierbei das Aufgabenfeld der Psychoonkologie, die vielfältige Studien zur Evaluation der Art und der Effekte psychoonkologischer Interventionen auf den Krankheitsverlauf und die Überlebenszeit von Krebskranken initiiert hat.

Eine prospektive, standardisierte Untersuchung zur Wirkung psychoonkologischer Interventionen unter Stammzelltransplantation auf die Überlebenszeit und Lebensqualität liegt bislang nicht vor und ist somit für die empirische Forschung in diesem Spezialgebiet von großer Bedeutung.

Ziel der Untersuchung ist die Evaluation psychoonkologischer Interventionen hinsichtlich Überlebenszeit und Lebensqualität von KMT-PatientInnen nach Stammzelltransplantation. In diesem interdisziplinären Forschungsansatz werden sowohl medizinisch, objektive Daten als auch psychologisch, subjektive Daten berücksichtigt, da nur die gleichzeitige Betrachtung beider Sichtweisen den Erfolg der Stammzelltransplantation umfassend abbilden kann und einem bio-psycho-sozialem Krankheitsmodell Rechnung trägt.

Die Untersuchung stützt sich auf Daten aus der Bicercenter-Studie „Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen bei Leukämiepatienten unter Blutstammzelltransplantation (SZT) - Eine kontrollierte Therapiestudie zur supportiven Behandlung krankheits- und therapiebedingter Nebenwirkungen zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung und der Lebensqualität" der Transplantationszentren der Uni-Kliniken Tübingen und Ulm, gefördert von der José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. (Fördernummern DJCLS-R15, DJCLS-R01/11f).

Medizinische sowie psychologische Daten, die mittels Fragebögen erhoben wurden, werden im Zeitraum von Aufnahme auf Station und im weiteren Verlauf bis 2 Jahre nach Transplantation ausgewertet. Im Mittelpunkt dieser Dissertation stehen Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe in der Überlebenszeit und in der Lebensqualität nach Transplantation.

Im zweiten Kapitel wird auf die medizinischen Grundlagen und Indikationen der allogenen Stammzelltransplantation eingegangen, um eine Einführung und einen schematischen Überblick über diese spezielle Therapieform zu geben. Weiterhin werden die psychologischen Belastungen unter Stammzelltransplantation beschrieben und die theoretischen Grundlagen zur Lebensqualitätsforschung sowie deren Ergebnisse, speziell unter Stammzelltransplantation, beleuchtet. Die unterschiedlichen Techniken psychoonkologischer Interventionen bei KMT-PatientInnen und weiterführend ihre Effekte auf definierte Outcome-Parameter (Überlebenszeit, Lebensqualität) werden abschließend aufgelistet und erläutert.

Im dritten Kapitel werden die Entwicklungen der Fragestellungen sowie die sich daraus ergebenden Hypothesen beschrieben.

Das vierte Kapitel bildet den Rahmen für die Erläuterungen des Studiendesigns und der statistischen Auswertungsgrundlagen.

Daran schließen sich im fünften Kapitel die Auswertungen der Ergebnisse und im sechsten Kapitel die Diskussion dieser Ergebnisse an.

Den Abschluss bilden im siebten Kapitel die Zusammenfassung der Ergebnisse und der Ausblick auf zukünftige Forschungsansätze.

2. Theoretischer Hintergrund

In den folgenden Kapiteln wird auf die medizinischen Voraussetzungen und Bedingungen bei allogener Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation eingegangen. Die Indikationen für eine Transplantation, der allgemeine Ablauf mit seinen möglichen Komplikationen und die Spätfolgen werden thematisiert.

2.1 Medizinische Parameter der Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation hat sich zu einem spezialisierten und etablierten Therapieverfahren entwickelt. Spezifische Fragestellungen werden in den entsprechenden Fachzeitschriften z.B. „Bone Marrow Transplantation“ diskutiert und Forschungsergebnisse und bewährte Vorgehensweisen, auch im Sinne des „Good Clinical Practice“ in Buchveröffentlichungen (Berger et al., 2002; Burt et al., 1996; Ostendorf & Seeber, 1997; Hoelzer, 1998; Apperley et al., 2000) vorgestellt. Weiterhin haben sich Ratgeber für Patienten (Delbrück, 2000; Begemann & Begemann-Deppe, 1994) entwickelt.

Die Transplantation ist mittlerweile zu einer weit verbreiteten Therapieoption bei differenzierten onkologischen Erkrankungen geworden. Dazu zählen u.a. akute und chronische Leukämien, Lymphome und Immundefizienzen. In Europa wurden 1999 ca. 21.000 Stammzelltransplantationen durchgeführt, wobei es sich bei ca. 18.000 Fällen um Ersttransplantationen handelte (Trenschel et al., 2001). Leukämien zählten mit insgesamt 6289 Fällen zu der Indikationsgruppe, die zu 70% allogenen transplantiert wurden. Maligne Lymphome mit 8219 Fällen wurden hingegen zu 96% autolog transplantiert (Trenschel et al., 2001). In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2001 1380 allogene und 2142 autologe Transplantationen durchgeführt (Hans-Ruland-Stiftung, 2003).

2.1.1 Definition der Stammzelltransplantation

Unter einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation versteht man den Ersatz von patienteneigenen hämatopoetischen Stammzellen durch „externe“ Spenderzellen. Dazu wird der Patient zunächst einem myeloablativen Verfahren

unterzogen, in dem seine eigenen, nicht funktionsfähigen Stammzellen zerstört und anschließend durch die Spenderzellen ersetzt werden (Martin, 1998).

Man unterscheidet verschiedene Arten der Transplantation:

Autologe Tx : die Spenderzellen stammen vom Patienten selbst

Allogene Tx : die Spenderzellen stammen von einer anderen Person

Syngene Tx : die Spenderzellen stammen vom eineiigen Zwilling

Xerogene Tx : die Spenderzellen stammen von einem Tier.

Diese Verfahren sind mit bestimmten Risiken verbunden, wobei nachfolgend auf die allogene Transplantation eingegangen wird.

2.1.2 Voraussetzungen

Stammzellquelle

Hämatopoetische Stammzellen zur allogenen Transplantation können auf dreierlei Arten gewonnen werden:

Knochenmark

Bis Anfang der 90er Jahre war die Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark des Spenders die etablierte Methode der Wahl (Einsele & Kanz, 1999). Dabei werden unter Vollnarkose multiple Punktionen des Beckenkammes vorgenommen. Diese Methode ist somit auch für den Spender mit einem gewissen gesundheitlichen Risiko verbunden, welches die Stammzellgewinnung zu einem recht aufwendigen medizinischen Verfahren machte.

Blutstammzellen

Im weiteren Verlauf kam die Gewinnung der Stammzellen aus dem peripheren Blut hinzu. In Deutschland wurden im Jahr 2000 bei den hämatologischen Transplantationen 80% Blutstammzellen verwendet (Trenschel et al., 2001). Dazu werden die Zellen, nach Mobilisation durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie z.B. Neupogen, mittels Leukapherese aus dem Blut des Spenders gewonnen.

Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass sie für den Spender schonender und schmerzfreier ist, da die Vollnarkose und die Beckenkammpunktionen entfallen.

Vorteile für den Empfänger bestehen darin, dass nach Blutstammzelltransplantation gegenüber der Knochenmarktransplantation die hämatologische und immunologische Rekonstitution rascher verläuft (Ottinger et al., 1996). Weiterhin ist die Aplasiephase für den Empfänger verkürzt und ebenso können eine geringere Infektanfälligkeit und Rezidivrate beobachtet werden. Dazu scheint der Transplantat-gegen-Leukämie Effekt ausgeprägter zu sein (Körbling & Anderlini, 2001; Heldal et al., 2003).

Jedoch wird eine erhöhte Inzidenz der akuten GvHD bei Blutstammzelltransplantationen diskutiert, da in diesen Transplantaten die Anzahl der T-Zellen bis zum 10-fachen höher sein kann als bei den Knochenmarktransplantationen. Durch die Gewinnung größerer Mengen an Stammzellen bei der peripheren Blutstammzellgewinnung können ergänzend Purgungsverfahren zum Einsatz kommen, die das Transplantat von unerwünschten Zellen z.B. T-Zellen reinigen. Zur Evaluation der Annahme, dass die akute GvHD bei peripherer Blutstammzelltransplantation ausgeprägter ist, müssten ebenfalls die Therapieregime zur GvHD Prophylaxe miteinander verglichen werden. Die vermehrte Ausbildung einer chronischen GvHD nach Blutstammzelltransplantation scheint sich hingegen in mehreren Studien abzuzeichnen (Russell et al., 1999; Flowers et al., 2002; Heldal et al., 2003).

Nabelschnurblut

Als dritte Stammzellquelle kann die Gewinnung aus dem Nabelschnurblut erwähnt werden. Da die erhaltene Stammzellmenge jedoch sehr gering ist, wird dieses Verfahren nur in Ausnahmefällen angewandt. Die Transplantatmenge ist hauptsächlich für Transplantationen bei Kindern ausreichend. Erst die fortschreitende in-vitro-Expansion der Stammzellen könnte dieses Verfahren für eine breitere Indikationslage interessant machen. Im Jahre 2000 fanden in Deutschland nur 3 derartige Transplantationen statt.

Vorteile bei dieser Stammzellquelle sind besonders die gefahrlose Gewinnung, das geringe Übertragungsrisiko für Infektionen und immunologische

Reaktivierungen d.h. geringere GvHD Ausprägungen. Damit könnte jedoch eine erhöhte Rezidivrate verbunden sein.

Spender

Als allogene Spender kommen sowohl Familienangehörige als auch Fremdspender in Betracht. Die HLA-Identität ist dabei zunächst das wichtigste Kriterium. Bei Fehlen eines HLA-identischen Spenders werden jedoch auch Diskrepanzen in bis zu 4 transplantationsrelevanten Antigenen des HLA-Systems (A,B,DR und DQ) toleriert. Bei den Familienspendern werden hauptsächlich die Geschwister der PatientInnen als Spender gewonnen, doch auch Eltern oder Verwandte 2. Grades können als Spender fungieren. Aufgrund der zunehmenden Verkleinerung der Durchschnittsfamilie kommen für viele PatientInnen nur Fremdspender in Betracht. Die Wahrscheinlichkeit, einen kompatiblen Spender zu finden, beträgt mittlerweile gut 70%, wobei die weltweite Registrierung in Knochenmarkspenderdateien diese hohe Rate erst ermöglicht hat. Allein in der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS) sind ca. 625.000 Spender registriert. Einzelaktionen von betroffenen PatientInnen, die auf einen Spender warten, heben die Notwendigkeit der Registrierung immer wieder ins Bewußtsein einer breiten Öffentlichkeit.

Konditionierungstherapie

Die Konditionierungstherapie umfasst eine hoch dosierte Radiotherapie (meistens wird eine Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gray durchgeführt) und/oder eine kombinierte Chemotherapie mit Endoxan / Busulfan.

Ziel dieser Konditionierung ist die Zerstörung der malignen Zellen im Knochenmark oder den Lymphbahnen und die Suppression des Immunsystems. Nach der Myeloablation sollen die Spenderzellen im Knochenmark des Empfängers anwachsen können. Noch verbliebene Tumorzellen hofft man durch den Transplantat-versus-Leukämie Effekt ausschalten zu können. Dabei greifen die immunkompetenten Spenderzellen die noch verbliebenen immunsupprimierten Empfängerzellen an und vernichten sie. Unterstützt werden kann dieser Effekt

dadurch, dass die GvHD Prophylaxe verkürzt und nach Transplantation Spenderlymphozyten gegeben werden können.

Große Hoffnungen setzte man in Konditionierungstherapien von reduzierter Intensität. Dabei wurden die Dosis der Ganzkörperbestrahlung (2 Gray) und die Immunsuppression reduziert. Indem somit die Akuttoxizität verringert werden konnte, war auch für ältere Patienten mit Begleiterkrankungen und für Patienten mit intensiveren Vortherapien die Möglichkeit einer allogenen Transplantation eröffnet. Limitierend für diese Therapieform blieben weiterhin die iatrogenen Komplikationen durch die Konditionierungstherapie wie sie sich in ausgeprägten GvHD Symptomen und andauernder Immundefizienz darstellen.

Die Ausbildung einer GvHD hoffte man durch das Verfahren der T-Zell-Depletion verhindern zu können. Dabei werden die T-Lymphozyten aus dem Transplantat entfernt, indem die hämatopoetischen Stammzellen mit monoklonalen Antikörpern positiv angereichert werden (CD34-Selektion) oder T-Zellen über T-Zell-spezifische Antigene depletiert werden. Der Nachteil dabei ist, dass der Graft-versus-Leukämie-Effekt verloren geht und klinische Langzeiteffekte teilweise schlechter ausfallen (Martin, 1998). Bei der autologen Transplantation stellt die Positivselektion von Stammzellen in-vitro über das CD34-Antigen eine Technik des Purgingverfahrens dar.

2.1.3 Indikationen

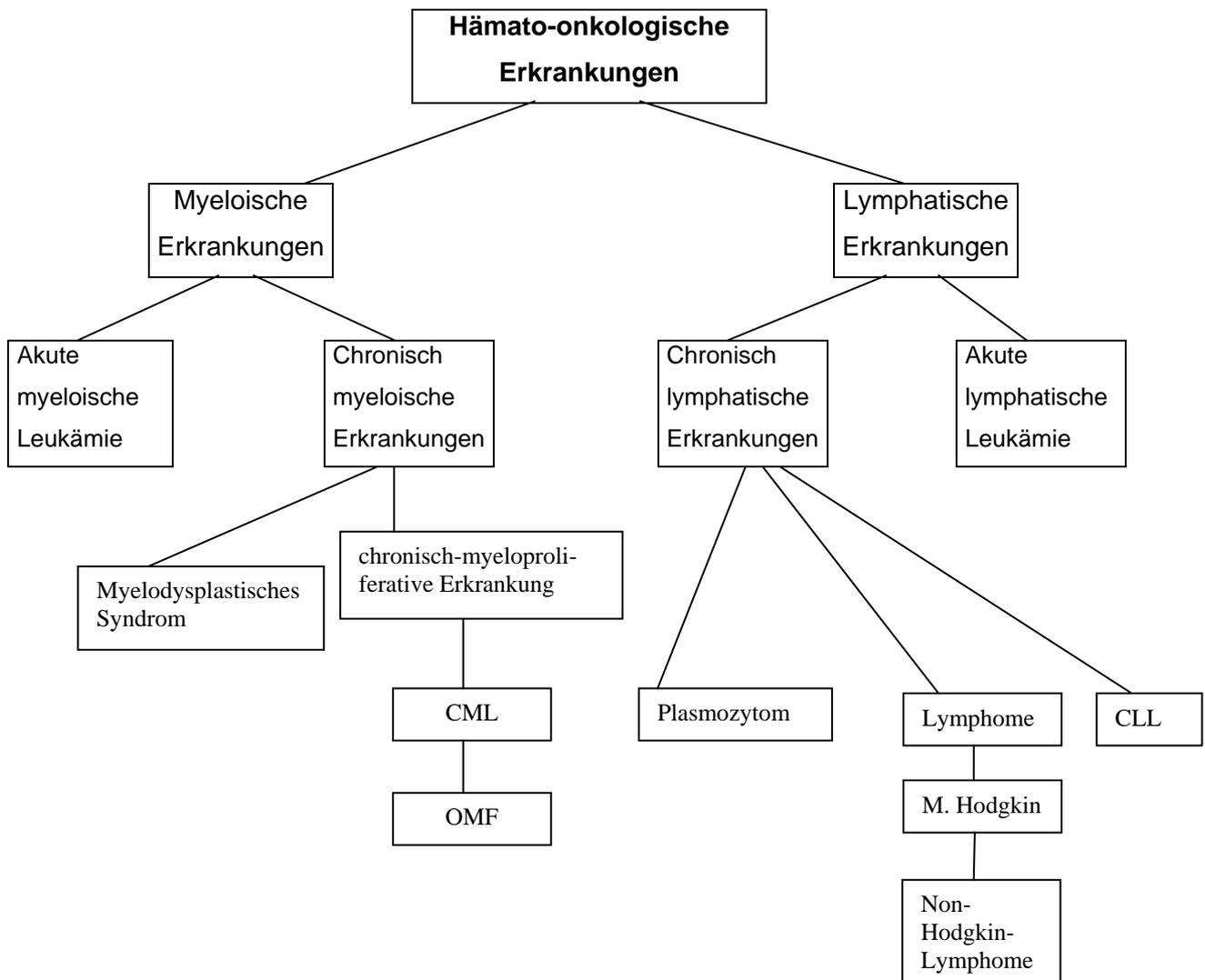
Die Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation ist für einige onkologische Erkrankungen wie z.B. hämato-onkologische Erkrankungen aber auch für solide Tumoren eine indizierte Therapiemöglichkeit.

Nachfolgend werden die indizierten hämato-onkologischen Erkrankungen in einem Überblick dargestellt.

Hämato-onkologische Erkrankungen:

Hämatologische Neoplasien sind Erkrankungen des Blutsystems. Man unterscheidet myeloische und lymphatische Erkrankungen, je nach Entstehungs-ort der Krankheit. Weiterhin werden sie in akute und chronische Verlaufsformen unterteilt.

Abb. 2.1 Hämato-onkologische Erkrankungen:



Anm: CML = chronisch myeloische Leukämie, CLL = chronisch lymphatische Leukämie,
 M. Hodgkin = Morbus Hodgkin, OMF = Osteomyelofibrose

Zur Darstellung der unterschiedlichen Erkrankungen wird auf die Ausarbeitungen von Dold et al. (1993) und Senn et al. (1998) zurück gegriffen.

Leukämien:

Leukämien sind maligne klonale Neoplasien blutbildender Zellen des Knochenmarks. Die differenzierte Diagnose erfolgt aufgrund des Blutbildes und des Knochenmarkausstriches. Untergruppierungen werden durch morphologische, immunologische und zytogenetische Techniken festgelegt und haben prognostisch und therapeutisch unterschiedliche Verläufe.

Akute Leukämien

Die akute Leukämie ist dadurch gekennzeichnet, dass unreife Blutstammzellen aus dem Knochenmark in parenchymatösen Organen wie Leber, Milz und Lymphknoten angesiedelt und auch in die Blutbahn ausgeschüttet werden. Im Knochenmark wird die normale Hämatopoese durch das expansive Wachstum der Tumorzellen verdrängt. In der Blutbahn und den Organen erfolgt aufgrund ihres Reifungsdefektes ein rascher Ausfall der normalen Zellfunktionen verbunden mit einer Verminderung der Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten.

Klinische Symptome sind z.B. Müdigkeit und Schwäche (Anämie), Infektionen (Granulozytopenie), Lymphknotenschwellungen, Einblutungen in die Haut und Zahnfleischbluten (Thrombozytopenie), Leber- und Milzschmerzen.

AML (akute myeloische Leukämie)

Die AML ist eine Leukämie mit Blasten, Promyelozyten oder anderen myeloischen Zellen. Sie kommt überwiegend im Erwachsenenalter vor, wobei Männer etwas häufiger daran erkranken als Frauen. Mittels zytostatischer Chemotherapie ist eine Vollremission bei 80% der PatientInnen möglich, die Langzeitremission liegt jedoch nur bei 20%. Daher wird eine Stammzelltransplantation in 1. kompletter Remission empfohlen, außer bei günstigen Subtypen. Bei HochrisikopatientInnen d.h. bei ungünstigen Subtypen und bei höherem Rezidivrisiko wird eine Stammzelltransplantation auch in höherem Krankheitsstadium empfohlen.

ALL (akute lymphatische Leukämie):

Die ALL ist meist eine kleinzellige Leukämie, die häufig Thymus oder Mediastinum mit einbezieht. Sie kommt überwiegend im Kindesalter, bei Jugendlichen und selten im Erwachsenenalter vor. Unbehandelt beträgt die mittlere ÜLZ 2-4 Monate. Bei den behandelten PatientInnen beträgt bei Jugendlichen und Erwachsenen die 5-Jahres Überlebenszeit 60%. PatientInnen mit ungünstigen prognostischen Parametern wie einer initialen Leukozytenzahl größer 30.000 pro μl Blut, Nachweis des Philadelphia-Chromosoms der Translokation t(4;11) oder keiner kompletten Remission nach Induktionstherapie sind KandidatInnen für eine allogene Stammzelltransplantation (Einsele & Kanz, 1999).

Chronische Leukämien

Sie sind durch die chronische Verlaufsform gekennzeichnet.

CML (chronisch myeloische Leukämie)

Die CML ist eine myeloproliferative Erkrankung. Es sind primär alle myelopoetischen Zellen außer der Erythropoese betroffen. Die Granulozyten sind immunkompetent. In 90% der Fälle wird ein Philadelphia-Chromosom diagnostiziert d.h es liegt eine Chromosomentranslokation zwischen den Chromosomen t(18/22) vor. Der Altersgipfel liegt im 5. Lebensjahrzehnt, hat jedoch eine große Streubreite. Der Beginn der Erkrankung verläuft meistens symptomlos und erst die Entdeckung der Leukozytose führt zur Diagnose.

Die CML verläuft in 3 Phasen:

Chronische Phase: Sie kann lange Jahre klinisch unauffällig sein, der Median liegt bei ca. 4 Jahre.

Akzeleration: Es ist die Übergangsphase von chronischer Phase zur Blastenkrise. Sie dauert wenige Monate.

Blastenkrise: Sie verläuft wie eine akute Leukämie. Es erfolgt eine Ausschwemmung von Myeloblasten in die Blutbahn, sodass der Anteil dieser Zellen im peripheren Blut über 30% ausmachen kann. Die mittlere ÜLZ beträgt 2 - 3 Monate.

Eine Stammzelltransplantation mit HLA-identem Familienspender sollte möglichst im ersten Jahr nach Diagnosestellung erfolgen, da zu einem späteren Zeitpunkt die Ergebnisse der Transplantation signifikant schlechter sind. Auch in den anderen Phasen ist eine Stammzelltransplantation indiziert, je nach Ansprechen der PatientInnen auf die vorangegangene Therapie.

Zur Zeit befindet sich die Therapie der CML mit dem Thyrosinkinaseinhibitor STI 571 in einer Testphase, der möglicherweise die Transplantation langfristig ersetzen könnte. Aussagen über die Effizienz dieses Medikamentes sind aufgrund der kurzen Katamnesezeiten noch nicht möglich.

CLL (chronisch lymphatische Leukämie)

Sie ist eine Leukämieform des höheren Lebensalters (45 - 85 Jahre) und eine der häufigsten Entitäten der Non-Hodgkin-Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad (Dold et al, 1993). Die Erkrankung beginnt langsam und symptomlos. Ubiquitäre Lymphknotenschwellungen treten fast regelmäßig auf. Für PatientInnen unter 55 Jahre mit einem HLA-identen Familienspender und sonst rasch rezidivierendem Verlauf ist die Stammzelltransplantation empfohlen.

MDS (Myelodysplastisches Syndrom)

Es ist gekennzeichnet durch eine ineffektive Proliferation hochgradig reifungsgestörter Blutstammzellen, wobei besonders die Erythropoese betroffen ist. Diese Erkrankung des Erwachsenenalters besitzt steigende Inzidenz im 7. und 8. Lebensjahrzehnts. Diagnosen im Frühstadium sind meist Zufallsbefunde. Das klinische Bild besteht in Müdigkeit, Infektions- und Blutungsneigung. Die MDS kann in eine AML übergehen. Die Stammzelltransplantation mit HLA-identem Familienspender ist hier die Behandlung der Wahl und kann im Frühstadium auch ohne Vorbehandlung durchgeführt werden.

Schwere Aplastische Anämie

Unter einer Aplastischen Anämie versteht man eine Anämie mit Panzytopenie und hypoplastischem Knochenmark, das weitgehend durch Fettmark ersetzt ist. Synonyme für die Aplastische Anämie sind Panmyelophthie und primäre refraktäre

Anämie. Klinische Symptome wie Müdigkeit, Fieber, Infektionen, Hämatome und Petechien sind Folge des Mangels an funktionsfähigen Blutzellen, die durch die Schädigung der multipotenten Stammzelle entstehen. Ist ein geeigneter Spender vorhanden, ist die allogene Transplantation die Therapie der Wahl und mit 70-80% Langzeitüberleben verbunden.

Lymphome

Die malignen Lymphome umfassen Erkrankungen, die aus dem Lymphgewebe entstehen. Man unterteilt sie in den Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose) und in die Non-Hodgkin-Lymphome, zu denen auch das multiple Myelom (Plasmozytom) gezählt wird. Die Non-Hodgkin-Lymphome sind eine sehr heterogene Gruppe von Systemerkrankungen, die im Krankheitsverlauf zwischen sehr kurzen, rasch progredienten und jahrelangen Verläufen variieren können. Insgesamt zählen die malignen Lymphome zu den eher seltenen Fällen von Krebserkrankungen. Beim Morbus Hodgkin und bei den Non-Hodgkin-Lymphome werden bevorzugt jüngere PatientInnen allogene transplantiert, die nach einer autologen Transplantation rezidivieren. Aber auch PlasmozytompatientInnen unter 55 Jahre können transplantiert werden, wenn die vorausgegangenen Chemotherapien angesprochen haben oder aber die Erkrankung weiterhin progredient ist. Therapien mit reduzierter Intensität der Konditionierung eröffnen dabei auch für ältere PatientInnen oder bei protrahierten Krankheitsverläufen höhere Prognoseoptionen.

Folgende Indikationen zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei hämato-onkologische Erkrankungen werden unterschieden (Einsele & Kanz, 1999; Trenschele et al., 2001).

Tabelle 2.1 Indikationen hämato-onkologischer Erkrankungen zur Stammzelltransplantation:

Grunderkrankung	Stadium	Allogene SZT	
		Familie	Fremd
AML	1.cr	E	S
	2.cr	E	E
CML	chronische Phase	E	E
	akzelerierte Phase	E	E
	Blastenkrise	NE	NE
ALL	1.cr (Hochrisiko)	E	S
	ab 2.cr	E	E
CLL		S	NE
Morbus Hodgkin	ab 1.cr	NE	NE
	refraktär	S	NE
NHL			
hochmaligne	lymphoblastische	E	S
niedrigmaligne	1.cr	S	S
	2.cr, Rezidiv	S	NE
Schwere Aplastische Anämie	Alter bis 45 Jahre	E	N
MDS	insgesamt	E	E
Plasmozytom bzw.	Stadium I	S	NE
Multiple Myelome	Stadium II/III	S	NE

Anm.: E=etablierte bzw. empfohlene Indikation, S=Studienprotokoll, NE=nicht empfohlen, cr=complete remission

Die Überlebensrate nach allogener Transplantation wird maßgeblich vom Krankheitsstadium mitbestimmt d.h. je weiter die Krankheit fortgeschritten ist, je mehr Therapien stattgefunden haben und dem entsprechend viele Remissionen erfolgt sind, desto geringer ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für die PatientInnen. Nachfolgende Tabelle (Ostendorf et al., 1997) gibt einen Überblick über diesen Sachverhalt.

Tabelle 2.2 Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Langzeitüberlebens nach allogener Knochenmarktransplantation

	Krankheitsfreies Langzeitüberleben	Rezidiv
Akute nicht-lymphozytische Leukämie		
1. komplette Remission	50 – 60%	20 – 30%
2. komplette Remission	25 – 35%	40 – 50%
Endstadium	ca. 10%	> 60%
Chronisch myeloische Leukämie		
chronische Phase	55 – 70%	15 – 20%
akzelerierte Phase	20 – 30%	40 – 50%
Blastenkrise	5 – 15%	> 70%
Schwere aplastische Anämie		
	70 – 80%	< 10%
Lymphome		
2. Remission/ 1. Rezidiv	30 – 50%	40%
Therapieresistenz und Rezidiv	5 – 15%	> 65%

2.1.4 Klinischer Verlauf der Stammzelltransplantation

Zur Darstellung des Transplantationsverlaufs werden die Ausarbeitungen von Ehninger et al. (1993) herangezogen.

Der Verlauf der Stammzelltransplantation kann in unterschiedliche Phasen aufgeteilt werden, deren jeweilige Länge zwischen den einzelnen PatientInnen erheblich differieren kann.

2.1.4.1 Prätransplantationsphase

Bei gestellter Indikation für eine Transplantation sind vor der stationären Aufnahme eine Reihe von Untersuchungen und Maßnahmen zu beachten. Dazu zählen u.a. ein ausführliches Aufklärungsgespräch (informed consent) über KMT bezogene Risiken und Chancen, alternative Therapieoptionen sowie das Einholen des schriftlichen Einverständnisses des Patienten zur KMT. Weiterhin ist die Möglichkeit von bestehenden Entzündungsherden im Körper z.B. im Zahnbereich

abzuklären, und diese Herde sind zu entfernen. Um einen intravenösen Zugang mit reduziertem Infektionsrisiko und einer patientenschonenden Möglichkeit der Verabreichung einer Vielzahl von Medikamenten zu ermöglichen, wird die Implantation eines untunnelten Subclavia-Katheters („Hickmann“) vorgenommen. Dazu ist ein kurzzeitiger stationärer Aufenthalt nötig.

Die Besichtigung der KMT-Station und die erste Kontaktaufnahme mit dem Pflegepersonal sind weitere wichtige Punkte zur Vorbereitung für die Transplantation.

2.1.4.2 Konditionierung

Mit der Konditionierung beginnt quasi die Stammzelltransplantation.

Durch diese Hochdosistherapie wird das patienteneigene Immunsystem weitestgehend zerstört und der Organismus gerät in die Aplasiaphase, die mit einer erhöhten Infektgefährdung einhergeht. Wenn die Leukozytenzahl unter einen kritischen Wert fällt (weniger als 500 Granulozyten/ μ l Blut) wird der Patient in eine sterile LAF-Einheit („Zelt“) verlegt. Mittlerweile wurden diese „Zelte“ durch großzügige Zimmer mit separatem Sanitärbereich abgelöst, die den PatientInnen auch während der Isolationszeit einen größeren Bewegungsspielraum ermöglichen. Die Vorschriften der „Umkehr-Isolation“ d.h. ein empfängliches Individuum wird vor einer infektiösen Umwelt geschützt, müssen auch weiterhin strikt eingehalten werden, um die PatientInnen in der bestehenden Immundefizienz nicht zu gefährden.

Durch die Hochdosistherapie werden Gewebe mit hoher Proliferationsrate wie Schleimhäute, Haarzellen und Samenepithel des Hodens in Mitleidenschaft gezogen.

Ausdruck dieser direkten zytotoxischen Organzellschädigungen sind:

- Muko- und Stomatitis (Schleimhautentzündungen in Mund- und Speiseröhre)
- Nausea (Übelkeit)
- Emesis (Erbrechen)
- (reversible) Alopezie (Haarausfall)

- Müdigkeit, Schlappeheit, Kopfschmerzen
- Parotis-Beschwerden
- Temperaturanstieg und Tachykardie
- Irreversible Sterilität

Weitere unerwünschte Wirkungen der Konditionierung und anderer notwendiger ergänzender Medikamente wie z.B. Cyclosporin A (Sandimmun) zeigen sich durch Schädigungen in :

- kleinen Gefäßen (capillary-leak-Syndrom)
- der Leber (VOD)
- der Blase (Zystitiden)

Eine Manifestation der Toxizität kann die Ausbildung eines „capillary-leak“-Syndromes sein, wobei es durch Schädigung der Endothelien kleiner Gefäße zu erhöhter Ödemneigung bis hin zum Lungenödem kommen kann.

Eine weitere Komplikation ist die Veno-occlusive-disease (VOD), ein konzentrischer nicht-thrombotischer Verschluss kleinster hepatischer terminaler Venen, in deren Folge es klinisch u.a. zu Ödemneigung bzw. Aszites, Lebervergrößerung, Bilirubinanstieg und Thrombopenie kommt. Die Inzidenzrate wird zwischen 1% und 50% angegeben und die durchschnittliche Mortalität liegt bei 30% (Ribaud, 2000).

Nach der Gabe von Cyclophosphamid (Endoxan) können hämorrhagische Zystitiden auftreten, wenn die Blasenschleimhaut bei nicht ausreichender Diurese (Harnausscheidung) geschädigt wird, die bis zu einem Blasenverschluss durch die abgelöste Schleimhaut führen können. Diese Zystitiden sind mit starken Schmerzen verbunden.

2.1.4.3 Transplantation

Die Transplantation selbst verläuft dem äußeren Eindruck nach recht unspektakulär und steht zu der subjektiven Bedeutung, die sie für die PatientInnen hat, in keiner Relation. Sie erscheint wie eine Bluttransfusion, die scheinbar ohne besondere zu ergreifende Maßnahmen abläuft. Von den PatientInnen wird sie

meistens komplikationslos vertragen. Bei Transfusion von aufgetautem Transplantat kann es bedingt durch das DMSO (Dimethylsulfoxid: eine kryoprotektive Substanz) zu Übelkeit, Erbrechen, Flush, Dyspnoe, Änderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks kommen, weshalb eine spezielle medizinische Überwachung der PatientInnen notwendig ist. Das DMSO wird über die Ausatemluft sowie über die Haut und die Schleimhäute innerhalb einiger Stunden eliminiert (Ehninger et al., 1993).

2.1.4.4 Posttransplantationsphase

Diese Phase ist für die PatientInnen hoch belastend, da sie sich in kompletter Immunsuppression befinden, dadurch das Zimmer nicht verlassen dürfen und die Isolationsbedingungen beachten müssen z.B. eine bestimmte Körperpflege einhalten und soziale Einschränkungen hinnehmen müssen. Massive körperliche Beschwerden wie erosiv-ulcerative Mukositis, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen können sich manifestieren. Im weiteren Verlauf können Sorgen und Befürchtungen über das Anwachsen des Transplantats auftreten, besonders wenn die hierfür vorgesehene Zeit überschritten wird. Andererseits kann auch eine stark ausgeprägte akute GvHD erhebliche Beschwerden verursachen.

2.1.4.5 Immunrekonstitution

Die Kinetik der Immunrekonstitution ist von verschiedenen Parametern abhängig. Dazu zählen in erster Linie die Transplantationsmodalitäten wie Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen zwischen Empfänger und Spender sowie der Stammzell- und T-Zell-Gehalt im Transplantat (Ottinger et al., 1996). Doch auch die Art der Grunderkrankung und das Ausmaß der Toxizität der Vorbehandlung mitbestimmen die Schnelligkeit der Immunrekonstitution. Bei der allogenen Blutstammzelltransplantation besteht ein protrahierter und ausgeprägterer Immundefekt auch über die neutropene Phase hinaus, da das Transplantat T-Zell depletiert ist und ein lang anhaltender kombinierter T- und B-Zell-Defekt besteht.

2.1.5 Medizinische Probleme

Die Blutstammzelltransplantation ist von einer Reihe medizinischer Probleme begleitet, die nachfolgend aufgelistet und näher beschrieben werden. Sie treten in bestimmten Phasen der Transplantation auf und können unterschiedlich stark ausgeprägt sein.

2.1.5.1 Infektionen

In Abhängigkeit von der Immunrestitution ist das Infektionsrisiko der PatientInnen mehr oder weniger hoch angelegt. Die damit verbundenen Komplikationen stellen einen Großteil der Ursachen dar, die für die Morbidität und Mortalität der PatientInnen nach KMT mitverantwortlich sind. Ein Symptom der Infektion ist das Fieber. Dieses kann bedingt sein durch bakterielle, virale oder mykotische Infektionen sowie durch die Wirkungen der Konditionierung d.h. durch die zytotoxischen Wirkungen und damit den erhöhten Zellzerfall nach Zytostatikagabe und Bestrahlung. Außerdem kann die GvHD mit erhöhten Temperaturen einhergehen.

In Abhängigkeit von den Transplantationsphasen (Aplasie, frühe Phase bis ca. 3 Monate nach KMT und Spätphase ab 3 Monate nach KMT) und damit von den Risikofaktoren, wie Ausmaß der Neutropenie und Manifestation von akuter oder chronischer GvHD mit T-Zell- bzw. B- und T-Zell-Defizit, wird die Art der Infektion bestimmt. In der ersten Neutropenie muss bevorzugt an bakterielle Infektionen gedacht werden, die mittels Antibiose behandelt werden. Aber auch virale Infektionen z.B. CMV-Pneumonie und mykotische Infektionen sind denkbar. In der Spätphase werden bevorzugt pulmonale Infektionen beobachtet, die durch eine CMV-Reaktivierung oder durch Aspergillus-Spezies induziert werden und mit hoher Letalität einhergehen können (50-90%) (Einsele & Kanz, 1999). Jedoch noch Monate und Jahre nach Transplantation können lebensbedrohliche Infektionen auftreten.

2.1.5.2 Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)

Die GvHD ist die Hauptkomplikation nach allogener KMT/PBSZT. Man unterscheidet eine akute und eine chronische GvHD. Unterscheidungsmerkmal ist

dabei die Zeitspanne nach KMT, in der sich die GvHD manifestiert. Man bezeichnet sie als chronische GvHD, wenn klinische Symptome erst nach Ablauf der ersten 100 Tage nach KMT auftreten. Es wird eine primäre chronische GvHD, die sich ohne vorherige Zeichen einer akuten GvHD entwickelt, von einer sekundären chronischen GvHD, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer vorausgegangenen akuten GvHD steht, unterschieden (Ehninger et al., 1993).

Die GvHD beschreibt die Symptome, die sich bei Transfer von immunkompetenten Zellen eines Spenders in einen immundefizienten Wirt zeigen (Einsele & Kanz, 1999). Sie ist die Folgeerscheinung der Aktivierung von Spender T-Zellen gegen Wirts-Antigene. Bestimmte Organe wie Haut, Leber und Darm sind besonders von dieser Reaktion betroffen, die sich in Exanthenen bis hin zur Epidermiolyse (Hautablösung), im Bilirubinanstieg und in Diarrhöen bis hin zum Ileus manifestieren kann. Risikofaktoren für die Ausbildung einer GvHD sind mismatch in der HLA-Identität zwischen Empfänger und Spender, auch im Minor-Histokompatibilitätskomplex, Geschlechtsunterschied zwischen Empfänger und Spender (weiblicher Spender für männlichen Empfänger), Alter des Empfängers, Stammzellquelle und Höhe der Dosis der Konditionierung besonders der Bestrahlung (Apperley et al., 2000).

2.1.5.3 Spättoxizität

Durch die Hochdosistherapie ist bevorzugt die reproduktive gonadale Funktion der PatientInnen beeinträchtigt. Bei Patientinnen kommt es zu Ovarialinsuffizienzen, die meist irreversibel sind und auch mit menopausalen Symptomen verbunden sein können. Andererseits ist jedoch auch immer wieder von komplikationslosen Schwangerschaften und Geburten zu berichten. Bei den Patienten tritt eine meist irreversible Azoospermie auf.

Eine weitere Spätkomplikation kann eine endokrine Beeinträchtigung des Organismus sein, wie sie sich in Form einer Hypothyreose darstellen kann.

Aufgrund der Steroidbehandlung der PatientInnen und auch in Abhängigkeit von der Ganzkörperbestrahlung kann es zu Kataraktbildungen am Auge und zu Nekroseerscheinungen am Knochen bevorzugt im Bereich der großen Gelenke kommen.

Mit längerer Überlebenszeit der PatientInnen wird zunehmend auch das Auftreten von sekundären Malignomen beschrieben, die um den Faktor 8,3 höher als in der Normalbevölkerung liegen (Einsele & Kanz, 1999).

2.1.5.4 Rezidive

Rezidive der malignen Grunderkrankung stellen die häufigste Ursache des Therapieversagens nach Stammzelltransplantation dar. Die Rezidivrate liegt bei Transplantation in einem frühen Stadium bei ca. 10 - 30% (CML, AML in 1. kompletter Remission) und steigt bei fortgeschrittenen Stadien auf ca. 30 - 70% an.

Die allogene Stammzelltransplantation ist im Unterschied zur autologen Transplantation mit einer initial höheren transplantationsbedingten Mortalität und geringerer Überlebenszeit und symptomfreien Zeit verbunden. Dies wird kompensiert durch eine spätere geringere Rezidivrate im Vergleich zur autologen Transplantation, da es bei autologer Transplantation zu keinem Graft-versus-Leukämie Effekt kommen kann (Nordlander et al., 2004). Ein Rezidiv kann auftreten, wenn im Empfänger nicht alle malignen Zellen durch die Konditionierung eliminiert werden konnten und/oder wenn im Transplantat maligne Zellen vorhanden sind.

Sollte es zu einem Rezidiv kommen, so ist die weitere Prognose vom Zeitintervall zwischen Transplantation und Rückfall wesentlich mitbestimmt. Bei einem Rezidiv innerhalb eines Jahres ist die Prognose meist infaust. Liegt mehr als ein Jahr dazwischen, kann mit einer weiteren Chemotherapie oder einer 2. Transplantation eine Remission induziert werden. Alternativen bestehen, je nach Grunderkrankung und Krankheitsstadium, in der Reduktion der Immunsuppression oder dem erneuten Transfer von Spender-T-Zellen. Damit konnten bei CML und Plasmozytom - PatientInnen Remissionsraten zwischen 38 – 88% erzielt werden (Einsele & Kanz, 1999).

2.1.6 Einflussfaktoren auf Outcome Variablen

Im Laufe der letzten Jahre, nachdem sich die Stammzelltransplantation zu einem effektiven kurativen Verfahren in der Hämatologie entwickelt hat, ist das Interesse

am Wissen über die wichtigsten Faktoren, die die Resultate der PBSZT beeinflussen, stark gewachsen (Gratwohl & Hermans, 2000). Die Evaluation der Effektivität von Prozeduren der PBSZT ist dabei ein wichtiges Kriterium des Qualitätsmanagements im Gesundheitssystem.

Um Vergleiche zwischen PatientInnen anstellen zu können, müssen daher die relevanten Daten definiert werden.

Die EBMT (European Group for BMT) und die IBMTR (International BMT Registry) haben sich über einen Kerndatensatz geeinigt, die Minimal Essential Dates (MED).

Dazu zählen Daten über

- den Patienten
- den Spender
- Transplantationsart
- Überlebenszeit
- rezidivfreie Zeit
- transplantationsassoziierte Mortalität

Viele Faktoren beeinflussen die Ergebnisse einer SZT d.h. die Mortalität und rezidivfreie Zeit. Es gibt solche, die vor der Transplantation bestehen und somit unbeeinflussbar sind durch die Transplantation selbst. Diese Faktoren sind z.B.

- Alter
- Stadium der Erkrankung
- Erkrankungszustand bei Transplantation
- begleitende Organdysfunktion
- Zeit zwischen Diagnose und Transplantation
- Virusstatus
- Spenderart
- Anzahl vorheriger Transplantationen
- Histokompatibilität
- Geschlechterkombination von Spender und Empfänger

Transplantationsbezogene und somit variierbare Faktoren sind z.B.

- Konditionierungsintensität
- Stammzelldose
- GVHD Prävention

Nachfolgend werden daher zum besseren Überblick nochmals die relevanten medizinischen Variablen mit Einfluss auf die Überlebenszeit und Rezidivrate zusammengefasst.

Tabelle 2.3 Faktoren, die die transplantationsbezogene Mortalität und Rezidivrate beeinflussen (modifiziert nach Apperley et al., 2000, S. 113)

Unabhängige Variablen	Transplantationsbezogene Mortalität	Rezidivrate
Alter	+++	-
Gesundheitszustand	++	-
Krankheitsstadium	++	+++
Zeit Diagnose-Tx	++	++
Spenderart(Fam./Fremd)	+++	+++
Anzahl von Transplantationen	++	++
Histokompatibilität	+++	+++
Transplantationsart (KMT/PBSCT)	+?	?
Intensive Konditionierung	↑	↓
Reduzierte GvHD Prävention	↑	↓

Anm.: Die Kreuze geben die Relevanz für die Überlebenszeit und Rezidivrate wieder; die Pfeile geben die Richtung des Einflusses auf die Überlebenszeit und Rezidivrate wieder, Tx=Transplantation.

Die Variablen mit dem stärksten Einfluss auf die Überlebenszeit sind:

- Lebensalter
- Krankheitsstadium (Risiko)
- Spenderart (Familie-/Fremdspender)
- frühere Transplantationen
- Zeit zwischen Diagnosestellung und Transplantation
- Histokompatibilität

Der wichtigste Faktor, der die Outcomerate der Transplantation bestimmt, unabhängig von Diagnose, Spenderart, Stammzellquelle oder Alter, ist das Krankheitsstadium bei Transplantation. Dieses beeinflusst sowohl die transplantationsbedingte Mortalität als auch das rezidivfreie Intervall. Ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium ist mit einer höheren Mortalitäts- und Rezidivrate gekoppelt.

Der zweitwichtigste Faktor in allen o.g. Kategorien ist das Alter der PatientInnen bei Transplantation. Dieses beeinflusst die transplantationsbedingte Mortalität, jedoch nicht die Rezidivrate.

Aus diesen genannten Faktoren, ergänzt durch die Spender-Empfänger-Geschlechterkombination und die Zeit von Diagnosestellung bis zur Transplantation, wurde für CML-Patienten unter allogener KMT ein Risikoscore erstellt (Gratwohl et al, 1998). Risikoscores für andere hämato-onkologische Erkrankungen sind in Arbeit.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die unterschiedlichsten Faktoren das Ergebnis der Transplantation bestimmen. Gleiche Ausgangsdaten sollten zu ähnlichen Ergebnissen führen, wobei einige dieser Faktoren gut definiert, andere hingegen (psychosoziale Faktoren, Transplantationsort) immer noch wenig transparent sind (Bolwell, 2003).

2.2 Psychologische Parameter der Stammzelltransplantation

In den nachfolgenden Kapiteln wird auf die psychologischen Parameter der Stammzelltransplantation näher eingegangen und die spezifischen Belastungen in den Transplantationsphasen werden beschrieben.

2.2.1 Psychologische Belastungen im Transplantationsverlauf

Die Stammzelltransplantation ist ein komplexes medizinisches Geschehen, das ein großes Potenzial psychosozialer Komorbiditäten beinhalten kann. So beschreiben mehrere Autoren (Weis & Köchlin, 1993; Andrykowski & McQuellon, 1998; Schulz-Kindermann et al., 1998) sowohl die medizinischen Besonderheiten

der Stammzelltransplantation als auch die relevanten psychosozialen und behavioralen Komponenten derselben.

Die psychologischen Belastungen der PatientInnen werden dabei maßgeblich von den Transplantationsphasen mitbestimmt, die sich wiederum unterteilen lassen in:

- die Prätransplantationsphase (Entscheidung zur Tx, stationäre Aufnahme, Konditionierung)
- die Transplantations- und Aplasiaphase
- die Phase nach Transplantation (Immunrekonstitution, Nachsorge)

2.2.1.1 Prätransplantationsphase

Diese Phase ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Entscheidung für oder gegen die Transplantation getroffen werden muss. Dies kann besonders bei PatientInnen mit Erkrankungen wie z.B. einer CML oder einer Aplastische Anämie zu einem Dilemma führen, da die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Transplantation höher sein kann als mit Transplantation (Weis & Köchlin, 1993). Ist die Entscheidung für die Transplantation gefallen, beginnt die Suche nach einem geeigneten Spender, die sich besonders bei Fremdspendern über einen längeren Zeitraum hinziehen kann und mit nervenaufreibendem Warten verbunden ist. Mitunter greifen PatientInnen zur Selbsthilfe, indem sie über die Medien Aufrufe zur Knochenmarktypisierung starten.

Sind diese Hürden überwunden, beginnt die Vorbereitung auf die Transplantation, die mit der Hickman-Katheter-Implantation und der Konditionierung beginnt. Die massiven Nebenwirkungen der medizinischen Therapie bestimmen die Aufmerksamkeit der PatientInnen und können zu Hilflosigkeits- und Abhängigkeitsgefühlen führen (Schulz-Kindermann et al., 1998; Molassiotis et al., 1996).

2.2.1.2 Transplantation

Die Transplantation selbst wird von den meisten PatientInnen als medizinisch unspektakulär erlebt (Weis & Köchlin, 1993). Im Gegensatz dazu steht die „subjektive“ Bedeutung, die dieser Vorgang für die PatientInnen hat. Viele

beschreiben es wie eine zweite Geburt, eine zweite Lebenschance, die emotional als tief berührend empfunden wird.

2.2.1.3 Posttransplantationsphase

An diese Transplantationsphase schließt sich die Aplasiaphase an, die bestimmt ist durch die Nebenwirkungen der Konditionierung und die einschränkenden Isolationsbedingungen. An psychischen Belastungen können Angst, Depression, starke Anspannungen und Erschöpfung auftreten (Neuser, 1997; Molassiotis et al., 1996).

Diese Symptome können sich verstärken, wenn sich der erwartete Zellanstieg und damit der Erfolg der Transplantation verzögern. Dies kann zu Apathie und Regression führen (Weis & Köchlin, 1993), die wiederum Auswirkungen auf die Familie des/der PatientIn und auf das medizinische Personal haben können. Eine erste Entlastung tritt ein, wenn die Leukozytenzahl ansteigt und damit auch die Isolationszeit dem Ende zugeht. Der erweiterte Bewegungsspielraum läßt wiederum die entwickelte körperliche Schwäche deutlich hervortreten, die für die meisten PatientInnen doch recht überraschend ist (Schulz-Kindermann et al., 1998). Weitere Belastungen können entstehen, wenn der Entlasstermin aufgrund schwerer GvHD-Symptome oder Infektionen hinausgeschoben werden muss.

Nach erfolgreicher Immunrestitution und medizinischer Befundfreiheit werden die PatientInnen nach Hause entlassen und kommen die erste nachstationäre Zeit zu engmaschigen Kontrollen in die Ambulanz. Diese Phase ist einerseits durch die Erleichterung gekennzeichnet, „es“ überstanden zu haben, wieder in die gewohnte Umgebung heimkehren zu können und andererseits mit neuen Befürchtungen verbunden, die durch das Verlassen des geschützten Raumes der Transplantationseinheit, mit seiner schnellen Erreichbarkeit pflegerischer und ärztlicher Unterstützung, entstehen können. Ängste vor den Symptomen der möglicherweise chronisch werdenden GvHD und vor einem Rezidiv können auftreten. Weitere Befürchtungen können sich auf die Bewältigung des Alltags im häuslichen und später beruflichen Bereich richten.

Das Selbst- und Körperbild muss sich neu konstituieren und gelebt werden.

Generell muss gesagt werden, dass diese vielfältigen Herausforderungen von den PatientInnen hervorragend gemeistert werden und psychisch/psychiatrische Auffälligkeiten eher selten vorkommen (Weis & Köchlin, 1993).

2.2.2 Einflussfaktoren auf Outcome Variablen

In manchen psychoonkologischen Studien und Artikeln (Hasenbring, 1992; Faller et al., 1997; Sullivan et al., 1999; Sehlen et al., 2003) wird auf den Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Überlebenszeit von Krebspatienten fokussiert. Dabei stehen besonders die Faktoren Angst, Depression (Colón et al., 1991; Andrykowski et al., 1994; Broers et al., 1998), Lebensqualität (Andrykowski et al., 1994; Broers et al., 1998) und Coping (Molassiotis et al., 1997; Tschuschke et al., 2001) im Mittelpunkt des Interesses. Ein systematisches Review von Hoodin et al. (2003), das den Einfluss psychosozialer Faktoren auf das Überleben nach Knochenmarktransplantation beschreibt, kann keinen eindeutigen Effekt der psychosozialen Faktoren nachweisen. Es besteht die nicht unberechtigte Vermutung, dass dieser Einfluss zwar besteht, doch steht der Nachweis eines Zusammenhangs von medizinischen, psychologischen und sozialen Faktoren, ebenso von Faktoren der Compliance oder psychiatrischer Komorbiditäten noch aus, die als konfundierende Variablen das Überleben mitbestimmen könnten.

2.3 Lebensqualität

Nachfolgend werden die Dimensionen der Lebensqualität, ihre Erfassungsmöglichkeiten und ihre Effekt bei der Stammzelltransplantation, mit deren vielfältigen Bedingungen und Wirkungen auf die PatientInnen und das Fachpersonal, beschrieben.

2.3.1 Definition von Lebensqualität

Dabei handelt es sich um einen sehr weit gespannten Begriff, der zuerst in der sozialwissenschaftlichen Wohlfahrtsforschung thematisiert wurde (Glatzer & Zapf, 1984) und als ein Maß der Kongruenz von objektiven Lebensstandards und subjektiver Bewertung derselben in dadurch gekennzeichneten Bevölkerungsgruppen verwandt wurde. Im medizinischen Bereich spricht man von der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da den gesundheitlichen Einschränkungen und Belastungen eine besondere Gewichtung zukommt. Obwohl in der Forschung noch kein Konsens über die gesamte Dimensionalität des Konstruktes "Lebensqualität" vorliegt, herrscht weitgehende Einigkeit darüber, dass es physische, psychische und soziale Faktoren mit abbilden sollte (Bullinger et al., 2000). Dieser Ansatz wird in der Definition von Gesundheit der WHO miteingefasst.

Die Definition des Begriffs „Gesundheit“ der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization Constitution, 1948) lautet: "Gesundheit ist nicht allein Abwesenheit von Krankheit, sondern ein Zustand vollkommenen sozialen, physischen und psychischen Wohlbefindens".

Es bleibt zu konstatieren, dass eine einheitliche allgemeine Konzeptualisierung und Definition des Begriffs "Lebensqualität" bislang nicht gelungen ist. Der übergeordnete Begriff "Lebensqualität" erscheint eher unpräzise definiert und empirische Überprüfungen der Zusammenhänge von Dimensionen der Lebenszufriedenheit und globaler Lebensqualität sind kaum vorhanden (Rose et al., 2000).

Wissenschaftlicher Konsens besteht hingegen darin, dass Lebensqualität in mehreren Subdimensionen abgebildet werden und die alltagsrelevanten Erfahrungen von PatientInnen widerspiegeln sollte.

2.3.2 Dimensionen der Lebensqualität

Der Begriff „Lebensqualität“ benennt ein multidimensionales Konstrukt, dessen Schwerpunkt in Abhängigkeit vom Fokus der Untersuchungsintention definiert wird und keiner eindeutigen Definition unterliegt.

Weitgehende Einigkeit hinsichtlich der Beachtung bestimmter Dimensionen der Lebensqualität besteht in der Literatur bezüglich folgender Inhalte:

Die Lebensqualität (Rehse, 2001) lässt sich differenzieren in:

- einen **physischen Bereich** (Beschwerden, körperliche Mobilität, Vitalität)
- einen **psychischen Bereich** (emotionale, kognitive und motivationale Aspekte)
- einen **funktionellen Bereich** in Alltag und Beruf (Alltagsroutine, Freizeitaktivitäten)

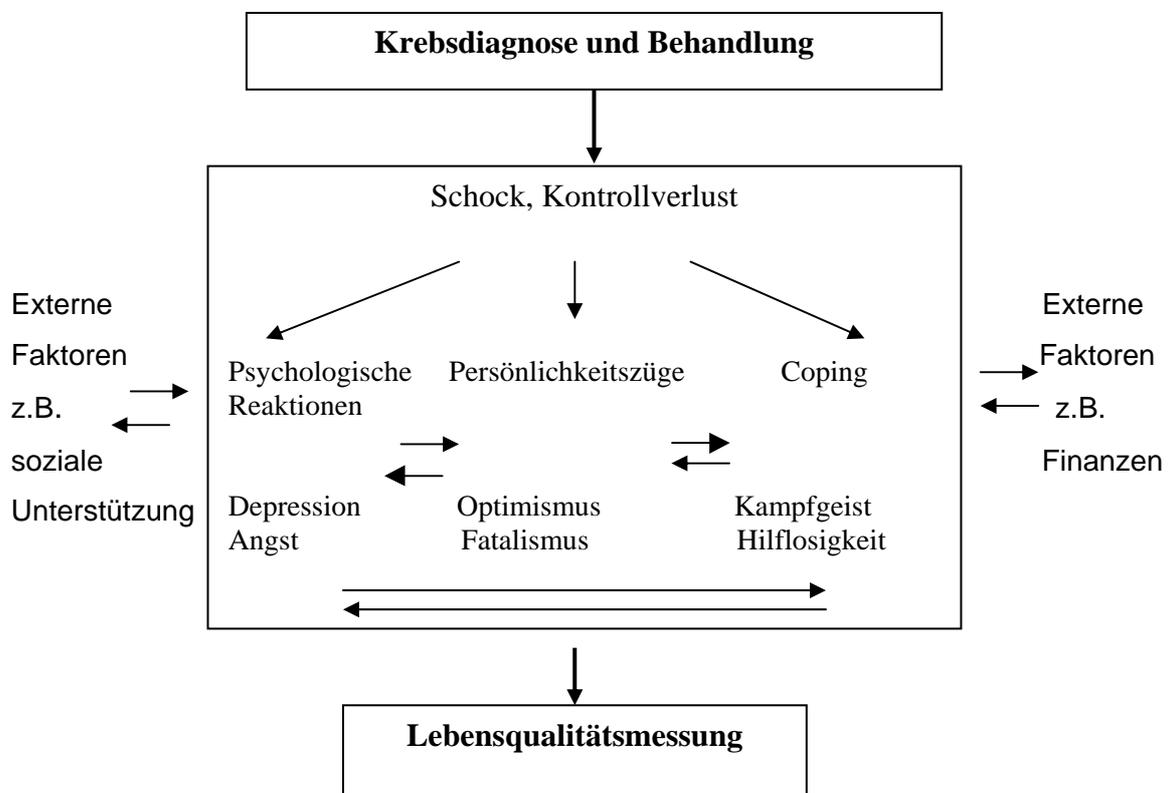
- einen **sozialen Bereich** (Anzahl und Güte der Beziehungen zu anderen Menschen im familiären und gesellschaftlichen Kontext)

Diese Dimensionen lassen sich noch hinsichtlich einer objektiven Funktionalität und einer subjektiven Befindlichkeit (Pukrop, 1997) differenzieren.

Bullinger (1991) schlägt weitere Dimensionen vor (Zufriedenheit, Wichtigkeit, Veränderungswunsch und Veränderungsglauben), um die individuellen subjektiven Bewertungskriterien zur Lebensqualität zu erfassen. Damit sollte der Einfluss individueller Bewertungskriterien mehr Beachtung finden, die als Erklärungsansatz verstanden werden können, um Befunde, dass kranke Menschen ihre LQ höher einschätzen als Gesunde (Muthny et al., 1990; Pukrop, 2003) interpretieren zu können.

Grumann & Schlag (2001) stellen ein erweitertes Modell zur Lebensqualität bei KrebspatientInnen vor, in dem Faktoren wie Bewältigungsmechanismen, Persönlichkeitszüge und sozioökonomische Bedingungen das Zustandekommen eines psychometrischen Lebensqualitätswertes beschreiben.

Abb. 2.2 Lebensqualitätsmodell nach Grumann & Schlag (2001)



Meistens wird Lebensqualität über vier Hauptdimensionen (physical, role, mental und social functioning) abgebildet. Einer weiteren Dimension, dem „spiritual functioning“, kam in jüngerer Zeit zunehmendes Interesse entgegen.

Insgesamt sei darauf hingewiesen, dass viele interagierende Faktoren das Messergebnis „Lebensqualität“ beeinflussen können. Sowohl interne als auch externe Faktoren sind maßgeblich am erzielten Messwert beteiligt und sollten bei der Interpretation von Messergebnissen Beachtung finden.

Bei der Messung von Lebensqualität ist daher zu klären, welche Fragen mit welchem Messinstrument sinnvoll beantwortet werden können, welches die Ziele der Untersuchung sind und wie die Lebensqualitätsmessung ins Studiendesign eingebunden ist.

Im onkologischen Bereich z.B. konnte in den letzten Jahrzehnten die Effektivität der kurativen Therapiemöglichkeiten derart optimiert werden, dass die Mortalitätsraten kontinuierlich gesunken sind. Der Schwerpunkt des Interesses von Studien verlagerte sich zunehmend auf die Messung der Lebensqualität, wobei die Qualität der Krebsbehandlung nicht nur an den traditionellen Outcome-Variablen wie Überlebenszeit oder Rezidivfreiheit gemessen wurde, sondern funktionale, psychische und soziale Aspekte der PatientInnen zunehmend größeren Eingang in die Therapieevaluationen fanden.

Durch das gestiegene Interesse von PatientInnen an ihrer Mitbestimmung im Behandlungsablauf, vertreten durch Patientenorganisationen und in Selbsthilfegruppen differenzierter Erkrankungen, rückt die Lebensqualität ebenfalls in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit der Forscher. Nicht therapieren um jeden Preis ist gewünscht, sondern so zu therapieren, dass die Lebensqualität erhalten bleibt, ist der Auftrag der PatientInnen an die ÄrztInnen.

2.3.3 Messung von Lebensqualität

Mittlerweile existieren eine Vielzahl von Messinstrumenten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bekannte Beispiele sind das Sickness Impact Profile (Bergner et al., 1981), das SF-36 Health Survey (Ware, 1996), der Functional Living Index for Cancer (Schipper et al, 1984) und der EORTC-Quality

of Life Questionnaire (Aaronson et al., 1993) der Arbeitsgruppe "Lebensqualität" der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

In Abhängigkeit von den zu untersuchenden Zielvariablen kann das Interesse eher auf den Symptom- oder eher auf den Befindlichkeitsdimensionen liegen. Bei bevorzugt subjektiven Befindlichkeitseinschätzungen sind daher die Mental Adjustment to Cancer Scale (Greer & Watson, 1987) oder das Profile of Moods States (McNair, Lorr und Doppelman, 1971) eingesetzt worden.

Ein weiteres Element ist die Frage der Beurteilerinstanz d.h. es wird zwischen Selbstratings der PatientInnen und Fremdratings des medizinischen Personals oder einer nahestehenden Person unterschieden. Im medizinischen Bereich stellt der Karnofsky-Index (Symptombeschreibung durch den Arzt) ein weitverbreitetes Maß für den Gesundheitszustand der PatientInnen dar. Nach der Karnofsky Performance Status Scale (Berger, 2002) zeigen 100% normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Krankheitssymptome, 50% erhebliche Unterstützung und Pflege, erforderliche ärztliche Hilfe und 0% den Tod der PatientInnen an. Bei den Fremdratings bleibt die subjektive Einschätzung der PatientInnen unberücksichtigt. Selbstbeurteilungsmessinstrumente kommen dem Konstrukt der Qualität des Lebens näher und sind die Methode der Wahl innerhalb der Forschungsansätze zur Lebensqualitätsbestimmung.

Dabei findet der EORTC-QLQ-C30, der spezifischen Belastungen Krebskranker Rechnung trägt, indem mehrere Subdimensionen erfasst werden, weite Verbreitung in klinischen Studien zur Therapieevaluation.

Der EORTC-QLQ-C30 setzt sich zusammen aus:

sechs Funktionsskalen zur physischen, kognitiven, emotionalen, sozialen, globalen Lebensqualitäts- und Rollenfunktion, und

drei Symptomskalen zur Müdigkeit, Schmerzen, Übelkeit / Erbrechen und

sechs Einzelitemfragen zur Atemnot, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall und finanziellen Sorgen.

Die standardisierten Werte liegen im Bereich von 0 - 100, wobei höhere Werte in den Funktions- und Globalskalen höherer Lebensqualität entsprechen. Zusätzlich zum Kernfragebogen können tumor- oder therapiespezifische Fragebogenmodule eingesetzt werden.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass die Lebensqualitätsmessung eine Momentaufnahme des Befindens der PatientInnen ist, welches sich im zeitlichen Verlauf verändern kann. Daher wird der Begriff des "response shift" im Hinblick auf die Evaluation der Lebensqualitätsmessung diskutiert. Unter "response shift" versteht man den Sachverhalt, "...dass ein und dieselbe Person im zeitlichen Verlauf eine Neugewichtung ihrer Bewertungsmaßstäbe vornimmt und damit, bei entsprechender Wiederholungsmessung, dass Messergebnis im strengen Sinn nicht mehr vergleichbar ist" (Bullinger et al., 2000, S.16). Es wird jedoch angenommen, dass dieser Messfehler nicht so stark ins Gewicht fällt, er sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben.

2.3.4 Empirische Ergebnisse zur Lebensqualität bei Stammzelltransplantation

Mittlerweile existieren eine große Anzahl von Studien, die sich mit der Lebensqualität von PatientInnen unter Stammzelltransplantation beschäftigen (Andrykowski, 1994a, 1994b; Baker et al., 1994; Bush et al., 1995; Broers et al., 2000; Heinonen et al., 2001, Neitzert et al., 1998). Wie oben beschrieben, ist Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt, das sich auf unterschiedliche Lebensbereiche bezieht. Besonders unter Transplantationsbedingungen kann einzelnen Dimensionen z.B. der physischen Funktionalität oder den eingesetzten Coping-Strategien (Gulke et al., 1998) mehr Gewichtung zukommen als anderen Dimensionen. Daher sind Studien zu diesem Themenbereich dahingehend einzuordnen und zu interpretieren, aufgrund welcher Dimensionen die Lebensqualität der PatientInnen bestimmt wird. Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt besteht darin, dass aufgrund der medikamentösen Weiterentwicklung zur Beherrschung der unerwünschten Wirkungen der invasiven Therapie die Belastungen der PatientInnen unter KMT verringert werden konnten, sodass Studien mitunter nur bedingt vergleichbar sind. Andererseits hat sich das Indikationsspektrum erweitert und auch die Altersgrenze wurde zu den höheren Lebensjahren hin verschoben. Daher sind gut kontrollierte und prospektive Studien notwendig, wie es von Hjerstad und Kaasa (1995) schon damals in ihrem Review gefordert wurde.

Die Mehrzahl der Studien beschäftigt sich bevorzugt mit psychosozialen Variablen, doch werden zunehmend medizinisch/somatische Variablen ergänzend beschrieben (Syrjala et al, 1995; Rodrigue et al., 1999; Schulz-Kindermann et al., 2002). Auch hier ist zu unterscheiden zwischen Ergebnissen, die die stationäre oder die nachstationäre Zeit betrachten. Während der stationären Zeit ist die Lebensqualität in hohem Maße durch die medizinische Therapie mit ihren begleitenden somatischen Nebenwirkungen determiniert und erheblich eingeschränkt (Redaelli et al., 2004). Nachstationär können zusätzliche soziale und finanzielle Beeinträchtigungen auftreten.

Mehrere Studien (Fife et al., 2000; Lesko,1993) belegen, dass der größte emotionale Disstress nach Aufnahme auf Station und vor Transplantation messbar ist. Angst und Depression nehmen eine Woche nach Transplantation ab, während die körperlichen Belastungen und Einschränkungen in dieser Phase gleichzeitig ansteigen. Während der Transplantationszeit korrelieren psychische Symptome wie Angst und Depression nicht mit physischen Symptomen.

Nach Entlassung von Station verringern sich Angst und Unsicherheit parallel mit der Abnahme der belastenden Symptome. Zwölf Monate und später nach Transplantation zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Symptomkomplexen, den emotionalen und physischen Variablen (Syrjala et al., 2004). Am deutlichsten und stringentesten korrelieren persönliche Kontrolle und emotionale Variablen. Je höher die eingeschätzte persönliche Kontrolle ist, desto geringer wird die emotionale Belastung eingeschätzt (Fife et al., 2000).

Phasen des niedrigsten emotionalen Disstresses werden drei Monate und auch ein Jahr nach Transplantation gemessen. Syrjala et al. (1993) erhoben in einer prospektiven Studie Daten zur physischen und psychosozialen Funktionalität von KMT-PatientInnen. Die physische Funktionsfähigkeit erreichte bei den meisten PatientInnen ca. ein Jahr nach Transplantation das Ausgangsniveau vor Transplantation. Die psychosoziale Funktionalität blieb über die drei Messzeitpunkte (vor Tx, 90 Tage, 1 Jahr nach Tx) hinweg stabil. Kopp et al. (1998) beschreiben, dass die Lebensqualität im ersten Jahr nach Transplantation signifikant vermindert ist und der Zeitfaktor eine wichtige Rolle spielt. Auch Socié et al. (2001) berichten von signifikanten Funktionsbeeinträchtigungen noch ein

Jahr nach Transplantation. Ein eigenes Untersuchungsfeld stellen hierbei die Untersuchungen zur Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden dar d.h. bei PatientInnen, die mehr als 5 Jahre nach Transplantation überlebt haben (Gotay & Muraoka, 1998, Haberman et al., 1993, Bush et al., 1995). Hier ist besonders auf das Alter, Langzeittherapien und Sekundärmalignome zu achten. Andrykowski et al. (1995) berichten, dass eine geringere Lebensqualität bei KMT-PatientInnen mit höherem Alter, niedrigerem Bildungsstand und fortgeschrittenerem Krankheitszustand einher geht. Jordhøy et al. (2001) beschreiben den Einfluss soziodemographischer und medizinischer Faktoren auf die Lebensqualität von PatientInnen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen. Dabei fällt der Befund ins Auge, dass ältere PatientInnen geringere Schlafstörungen, weniger Schmerzen und besseres emotionales Befinden berichten.

Generell ist zu sagen, dass sich die Lebensqualität bei den Langzeitüberlebenden mit zeitlichem Abstand zur Transplantation verbessert, obwohl Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen und Ängste vor einem Rezidiv persistieren können (Andrykowski et al., 1999).

2.4 Psychoonkologische Interventionen

In diesem Kapitel wird der Einsatz von psychoonkologischen Interventionen bei Krebserkrankungen, ihre Indikationen und Zielrichtungen sowie die Effekte auf Überlebenszeit und Lebensqualität dargestellt. Besondere Betonung liegt auf Studien bei KMT-PatientInnen, doch stellen sie von den Interventionsstudien eine eher geringere Gruppe dar.

2.4.1 Grundlegende Überlegungen

Vorausschickend muss erwähnt werden, dass sich KrebspatientInnen von PsychotherapiepatientInnen unterscheiden, da sich bei diesen erst durch die Krebserkrankung, die als lebensbedrohlich empfunden wird, psychische Belastungen ausbilden können. Vormalig vorhandene psychische Vulnerabilitäten können sich verstärken, sind jedoch auch im Zusammenhang mit der somatischen Erkrankung zu beurteilen. Die spezifischen Belastungen von KrebspatientInnen bestehen darin, dass sie mit einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung

konfrontiert sind, durch die medizinische Therapie tiefgreifende Veränderung im Körperbild und in sozialen Rollen erleben und eine anhaltende Ungewissheit über den weiteren Krankheitsverlauf ertragen (Keller, 2001). Neben der Bearbeitung der häufigsten Belastungen steht auch immer die Stärkung der verfügbaren Ressourcen im Zentrum der Interventionen.

Schulz et al. (2001) benennen 7 Bereiche, die, bei Bedarf, mittels psychonkologischer Interventionen modifiziert werden könnten.

Diese Bereiche umfassen:

- Körperliche Probleme (Symptome, Schmerz)
- Aktivität
- Familiäres Wohlbefinden
- Zufriedenheit mit der Behandlung
- Sexualität / Intimität
- soziale Partizipation

Weiterhin kommt der aktuellen Phase des Krankheitsverlaufs der PatientInnen entscheidende Bedeutung zu. Sie bestimmt, welche Interventionen momentan sinnvoll sind. So können z.B. in frühen Krankheitsphasen eher Kriseninterventionen und supportive, informative Techniken zum Einsatz kommen, während im Verlauf der Chemo- oder Bestrahlungstherapie Entspannungsverfahren zu bevorzugen sind. Im weiteren Krankheitsverlauf sind psychoedukative, verhaltenstherapeutische Einzel- oder Gruppeninterventionen möglich und bei Auftreten eines Rezidivs oder in der terminalen Phase sind einzelpsychotherapeutische oder auch pharmakotherapeutische Behandlungen zu präferieren (Tschuschke, 2003).

Fawzy (1999) beschreibt fünf Phasen des „Krebserlebens“:

1. Erfahren der Diagnose
2. Medizinische Behandlung
3. Erholungsphase
4. Eventuelles Auftreten eines Rezidivs
5. Terminal-palliative Phase

Entsprechend diesen Phasen sollten die passenden Interventionen angewendet und auf die Fähigkeiten und Motivationen der PatientInnen abgestimmt werden (Sourkes et al., 1998).

Mit den Interventionen sollen bestimmte Ziele für die PatientInnen erreicht werden, die sich wie folgt beschreiben lassen:

Ziele der Interventionen

- Reduzierung von Angst, Verzweiflung, Depression
- Hilfestellung zur Klärung von Fehlinformationen und Missverständnissen
- Verringerung der Gefühle von Hilf- und Hoffnungslosigkeit und Isolierung
- Ermutigung zu mehr Selbstverantwortung im Therapieverlauf
- Verbesserung der Compliance mit der medizinischen Behandlung
- Verbesserung der Lebensqualität

(in Anlehnung an: Tschuschke, 2002, S. 120)

Psychoonkologische Interventionen zielen daher sowohl auf eine somatische und psychische Symptomverbesserung supportiv zur medizinischen Versorgung als auch auf eine effektivere Krankheitsbewältigung und Steigerung der Lebensqualität (Fawzy & Fawzy, 1998).

2.4.2 Interventionsarten

Verschiedene Arten der Interventionen werden bevorzugt angewendet und haben sich bewährt:

- Entspannungs- und imaginative Verfahren
- psychoedukative, informative Verfahren
- Kriseninterventionen
- verhaltenstherapeutische Verfahren z.B. kognitive Umstrukturierung, Stressmanagement
- psychodynamisch orientierte Ansätze
- supportive Konzepte

Dabei kann zwischen Einzel- oder Gruppentherapien unterschieden werden, die jeweils spezifische Vor- und Nachteile haben.

Eine Einführung in psychoonkologische Interventionen, das therapeutische Vorgehen und die Ergebnisse geben Larbig & Tschuschke (2000).

2.4.3 Effekte von Interventionen auf die Überlebenszeit

Allgemeiner Konsens und empirische Evidenz besteht hinsichtlich des positiven Effektes psychosozialer Interventionen auf die Lebensqualität von KrebspatientInnen (Meyer & Mark, 1995), doch hinsichtlich der Effekte derselben auf die Überlebenszeit ist die Befundlage weniger eindeutig, da sich signifikante (Spiegel et al., 1989; Fawzy et al., 1993; Kuchler et al., 1999) wie nicht signifikante (Cunningham et al., 1998; Edelman et al., 1999; Goodwin et al., 2001) Ergebnisse gegenüber stehen und bislang keine empirische Evidenz zur generell positiven Beantwortung dieser Frage besteht (Chow et al., 2004; Spiegel, 2001).

Studien, die wegweisend bei der Erforschung der Bedeutsamkeit psychologischer Parameter hinsichtlich der Überlebenszeit von Krebserkrankten waren, werden nachfolgend kurz skizziert.

Spiegel et al. (1989) untersuchten zwei Gruppen von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. Die Interventionsgruppe erhielt eine supportiv-expressive Gruppentherapie zusätzlich zur medizinischen Regelversorgung. Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe lebten im Schnitt 18 Monate länger (d.h. doppelt so lange) als die Kontrollgruppenteilnehmerinnen. Kritikpunkte ergaben sich an der randomisierten Zuweisung der Patientinnen zu den Gruppen und an der Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich des Tumorstadiums und Prognose. Es wurde angenommen, dass die Interventionsgruppe eher repräsentativ für die Brustkrebserkrankten war und in der Kontrollgruppe Patientinnen mit schlechterer Prognose überrepräsentiert waren.

Goodwin et al. (2001) konnten in einer Replikation der Spiegelstudie diesen Überlebensvorteil nicht nachweisen, doch auch hier lagen die methodischen Schwächen in der Ungleichheit medizinischer Größen.

In der Studie von Fawzy et al. (1993) wurden MelanompatientInnen einer Kontrollgruppe und einer Interventionsgruppe zugeteilt, die ein zusätzliches

Gruppeninterventionsprogramm und edukative, supportive Techniken erhielt. Das Bemerkenswerte an der Arbeit ist der Nachweis von Zusammenhängen zwischen Intervention, Immunreaktion, Überlebenszeit bzw. rezidivfreiem Überleben und Coping-Verbesserung. Kritikpunkt ist die Stichprobengröße: ein verstorbener Patient mehr in der Kontrollgruppe würde zur Nicht-Signifikanz der Ergebnisse führen.

Richardson et al. (1990) untersuchten PatientInnen mit hämatologischen Krebserkrankungen. Die PatientInnen der edukativ-informativ betreuten Interventionsgruppe hatten im sechs Monats Follow-up einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Dieser Effekt wird jedoch einer verbesserten Compliance zugeschrieben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einfluss psychoonkologischer Interventionen auf die Überlebensdauer vor Krebserkrankten nicht eindeutig definierbar ist. Die Schwierigkeit des Nachweises eines Effektes besteht bevorzugt in methodenkritischen Gesichtspunkten, neben den existierenden eher geringen Effektstärke psychologischer Variablen gegenüber den Effektstärken medizinischer Variablen.

Tschuschke (2003, S.107) benennt z.B. folgende methodische Mängel an Interventionsstudien:

- zu geringe Stichprobenumfänge
- häufig mangelnde Vergleichbarkeit von Kontroll- und Interventionsgruppe
- unzureichende Auflistung medizinischer Daten bzgl. Grunderkrankung, Behandlung und Verlauf
- zu geringe Interventionsdauer, unklare Interventionsart

Nachfolgende Studien sollten daher diese Faktoren mit in Betracht ziehen, wobei stets die Brücke zwischen wissenschaftlichen Vorgaben und klinischer Realität zu schlagen ist.

2.4.4 Effekte von Interventionen auf die Lebensqualität

Die Effekte von psychoonkologischen Interventionen bei KrebspatientInnen sind Gegenstand vielfacher Reviews und Veröffentlichungen, da das Interesse an

diesen Interventionen zunahm und eine kritische Analyse und Zusammenschau dieser Therapiemöglichkeiten, ihrer Themen und settings notwendig wurde (Fawzy et al., 1995; Larbig, 1998; Larbig & Tschuschke, 2000; Tschuschke, 2002). Es ist mittlerweile unbestritten, dass sich positive Effekte auf die Lebensqualität durch psychoonkologische Interventionen nachweisen lassen. Meyer & Mark (1995) beschreiben in ihrer Metaanalyse Effektstärken im Bereich von 0.24 bis 0.28 für Verbesserungen durch psychosoziale Interventionen in der emotionalen Anpassung, im behandlungsbedingten Symptombereich und bei globalen Messungen. Eine Zusammenfassung des aktuellen Stand des Wissens findet sich bei Keller (2004).

Ebenso haben Syrjala et al. (1995) die positive Wirkung von Entspannung, Imagination und kognitiv-behavioralem Training auf Schmerzen bei KMT beschrieben. Ein Maximum der Einschränkungen findet sich ca. 90 Tage nach Transplantation (Syrjala et al., 2004), wobei der physische Regenerationsvorgang gegenüber der psychischen Genesung rascher voranschreitet, jedoch können noch Jahre nach Transplantation Einschränkungen bestehen.

Ebenfalls lässt sich die Wirkung psychologisch/psychotherapeutischer Interventionen hinsichtlich der Reduzierung von Angst, Depression, Schmerzen und der Erhöhung der Lebensqualität (Greer et al., 1992; Fawzy et al., 1995; Syrjala et al., 1995) belegen.

Interventionsstudien, die auf die allgemeine Verbesserung der Lebensqualität bzw. der Anpassung an die Krankheit abzielen, sind in den Behandlungszielen breiter gefasst und bestehen aus einer Kombination verschiedener therapeutischer Elemente (Schulz et al., 2001, Grulke, 1997). Ziele der Interventionen richten sich dabei bevorzugt auf die Stärkung von günstigen Copingstrategien wie kognitive Neubewertung der Krankheitssituation, Informationssuche, Ausbau sozialer Unterstützung und kämpferischer Umgang mit der Erkrankung.

Kurzzeitige Interventionsstudien, die von Greer et al. (1992), Kuchler et al. (1999) und Edelman et al. (1999) durchgeführt wurden, erzielten Verbesserungen hinsichtlich der Lebensqualität und der Stimmung.

3. Fragestellung und Hypothesen

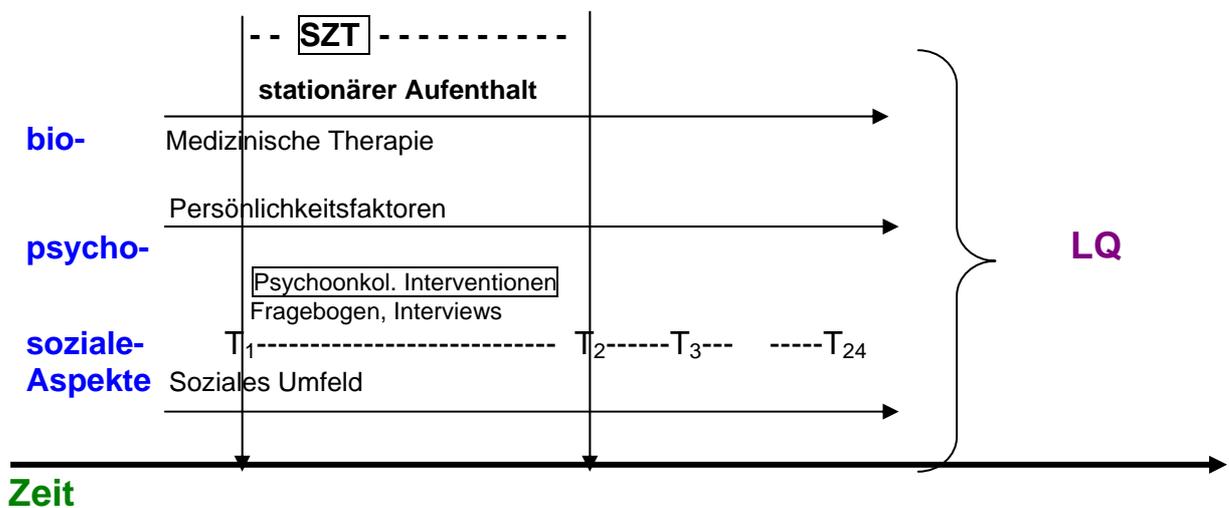
Ausgehend von der bisherigen Literatur dieses Themenbereiches werden in diesem Kapitel spezifische Fragestellungen entwickelt und daraus ableitbare Hypothesen dargestellt.

3.1 Fragestellung

Wie in den obigen Kapiteln beschrieben, ist die SZT ein komplexes biopsychosoziales Geschehen unter hoch invasiver medizinischer Therapie, das in dieser Studie durch psychoonkologische Interventionen und Evaluationen ergänzt wird.

Nachfolgende Grafik soll diese Dimensionen nochmals veranschaulichen.

Abb. 3.1
Einflüsse auf die Lebensqualität



Der Einfluss psychoonkologischer Interventionen auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität bei Krebskranken unterschiedlicher Diagnosen war mehrfach Gegenstand früherer Studien (s. Kapitel 2.4.3 und Kapitel 2.4.4). Die Gruppe der Stammzelltransplantierten stellt dabei ein separates Untersuchungsfeld dar. Während der Effekt von Interventionen auf somatische Beschwerden bei dieser

Gruppe belegt ist (Syrjala et al., 1993), stehen Studien zur Evaluation von Effekten psychoonkologischer Interventionen auf die Überlebenszeit von KrebspatientInnen unter Stammzelltransplantation derzeit noch aus. Da nach dem biopsychosozialen Krankheitsmodell (Syrjala & Chapko, 1995) medizinische Faktoren allein den Krankheitsverlauf nicht ausreichend genug aufklären, sollten zusätzlich Lebensqualitätsparameter miterfasst werden, um mögliche Konfundierungen aufzuzeigen. Auch von medizinischer Seite erfahren diese Outcome-Variablen zunehmende Beachtung, da die Überlebenszeiten kontinuierlich gestiegen sind, daraus folgernd die erreichbare Lebensqualität größere Beachtung erfährt und die SZT eine hohe ökonomische Investition zur Herstellung der Gesundheit der PatientInnen beinhaltet, die einer Evaluation zugänglich gemacht werden sollte.

Schlussfolgernd bezieht sich die Hauptfragestellung dieser Untersuchung darauf, den günstigen Einfluss psychoonkologischer Interventionen auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität dieser PatientInnengruppe aufzuzeigen.

3.2 Hypothesen

Aus dieser Fragestellung werden folgende spezifische Hypothesen abgeleitet und untersucht :

Hypothesen zur Überlebenszeit:

Die Interventionsgruppe profitiert hinsichtlich der Überlebenszeit gegenüber der Kontrollgruppe

Hypothese 1:

Die Interventionsgruppe überlebt signifikant länger als die Kontrollgruppe.

Einige psychoonkologische Interventionsstudien belegen einen Überlebensvorteil für TeilnehmerInnen in einer Interventionsgruppe (Spiegel et al., 1989; Fawzy et al., 1993). Dabei handelt es sich im einen Fall um Brustkrebspatientinnen und im anderen Fall um MelanompatientInnen. In dieser Studie soll überprüft werden, ob sich dieser Effekt auch bei PatientInnen unter Stammzelltransplantation

nachweisen lässt und die Interventionsgruppe einen Überlebensvorteil gegenüber der Kontrollgruppe zeigt.

Hypothese 2:

Die Interventionsgruppe hat unter Kontrolle der genannten medizinischen Variablen (Risiko, Lebensalter, Spenderart, frühere Transplantationen, Zeit zwischen Diagnosestellung und Transplantation, Transplantationsart, Rezidivrate) und der Lebensqualitätseinschätzung zu T1 eine signifikant längere Überlebenszeit als die Kontrollgruppe.

In der medizinischen (Apperley et al., 2000; Einsele & Kanz, 1999) und psychoonkologischen (Broers et al., 1998; Tschuschke et al., 2001; Hoodin et al., 2003) Literatur werden die o.g. Variablen als wichtige Variablen mit Einfluss auf die Outcome-Variablen Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit benannt. Das Auftreten eines Rezidivs ist die häufigste Komplikation nach einer Stammzelltransplantation und geht mit einer erhöhten Mortalität der PatientInnen einher und wird daher miterfasst. Auch in der psychoonkologischen Literatur werden diese Parameter in Studien zur SZT entsprechend berücksichtigt (Tschuschke et al., 2001). Der Überlebensvorteil der Interventionsgruppe muss daher unter Kontrolle der medizinischen und auch der psychosozialen Variablen vor Transplantation nachweisbar sein.

Hypothesen zur Lebensqualität:

Die Interventionsgruppe profitiert hinsichtlich der Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe.

Hypothesen 3:

Zum Zeitpunkt T2 (bei Entlassung) hat die Interventionsgruppe eine signifikant höhere Lebensqualität (Global- und Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30) als die Kontrollgruppe.

Studien (Syrjala et al., 1993; Luebbert et al., 2001) konnten zeigen, dass mittels psychoonkologischer Interventionen in der stationären Zeit weniger Schmerzen auftreten und die Lebensqualität besser ist. Die psychoonkologischen

Interventionen könnten auch in dieser Studie dazu beitragen, dass die Lebensqualität in der Interventionsgruppe bei Entlassung höher eingeschätzt wird als in der Kontrollgruppe. Da die Interventionen kurzfristig d.h. nur auf die stationäre Zeit angelegt sind, sollten sich positive Effekte bevorzugt zum Zeitpunkt T2 (bei Entlassung) zeigen.

Hypothese 4:

Die Lebensqualität (Global- und Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30) verbessert sich signifikant in der Interventionsgruppe von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station) gegenüber der Kontrollgruppe.

Da die Interventionen vom Gesundheitszustand der PatientInnen mitbestimmt werden, müssen die Effekte der Interventionen unter Berücksichtigung der Lebensqualität bei Aufnahme auf Station beschrieben werden.

Die Interventionsgruppe sollte, wie oben beschrieben, besonders im stationären Verlauf von den psychoonkologischen Interventionen profitieren und bei Entlassung von Station eine höhere Lebensqualität haben als die Kontrollgruppe, im Vergleich zu den Ausgangswerten bei Aufnahme auf Station.

4. Methoden

In den folgenden Kapiteln wird sowohl das Design der Studie vorgestellt als auch explizit dargestellt, welche Bereiche daraus für die hier vorgelegte Dissertation ausgewählt wurden.

4.1 Studiendesign

Bei dieser Studie, die von der José Carreras Leukämie-Stiftung (Fördernummer: DJCLS-R15 und DJCLS-R 01/11f) unterstützt wird, handelt es sich um eine kontrollierte, quasi-experimentelle, prospektive, psychoonkologische Interventionsstudie mit PatientInnen, die sich einer KMT oder PBSZT unterziehen müssen. Ziel des Forschungsvorhabens ist es, die Effektivität eines zusätzlich zur medizinischen Regelversorgung durchgeführten psychologischen Interventionsprogramms zu untersuchen. Die Studie wird an den Transplantationszentren der Uni-Kliniken in Tübingen und Ulm durchgeführt, um somit eine ausreichend große Anzahl an PatientInnen im vorgegebenen Zeitraum von ca. 2 Jahren rekrutieren zu können. Möglicherweise auftretende Inhomogenitäten der Stichproben in den beiden Transplantationszentren z.B. bedingt durch unterschiedliche Konditionierungsregime oder supportive Medikamente wird durch statistische Kontrolle dieser modulierenden Parameter Rechnung getragen.

Die PatientInnen werden einer Kontrollgruppe (A) und einer Interventionsgruppe (B) zugeteilt. Dabei wird ein ABBA-Design gewählt, um Zeiteffekte kontrollieren und in den angegebenen Zeitintervallen allen PatientInnen einer Transplantations-einheit die gleichen Versuchsbedingungen anbieten zu können. Dies ermöglicht eine transparente und organisatorisch sinnvolle Einbindung des psychoonkologischen Studiendesigns in den sehr differenzierten und arbeitsintensiven Ablauf einer hämato-onkologischen Intensivstation und kann zur Erhöhung der Akzeptanz und Kooperation des medizinischen Personals beitragen.

Die Kontrollgruppe erhält die medizinische Behandlung as usual ohne psychoonkologische Interventionen.

4.1.1 Messzeitpunkte

Mit den PatientInnen werden, nach dem informed consent und schriftlicher Einwilligung in die Studie, zu definierten Zeitpunkten standardisierte Interviews geführt und ihnen werden zudem mehrere Fragebögen ausgehändigt. Dieses Vorgehen ist in der Kontroll- und Interventionsgruppe identisch.

Weiterhin werden Fremdratings von den behandelnden Stationsärzten und der Pflege erhoben.

Die Messzeitpunkte und die dabei jeweils eingesetzten Fragebögen für Patient, Arzt und Pflege werden in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1 Messzeitpunkte und Messinstrumente

MZP	Patient	Arzt	Pflege
T1 (vor Tx)	Interview; Fragebogen	Einschätzung Prognose	
Stationär zur Tx	Tagebuch: 13 Items; 2 x wöchentlich Kurzinterview 1x wöchentlich: HADS, POMS	Einschätzung Bewältigung Patient, Versorgungsaufwand 2 x wöchentlich: 13 Items	Einschätzung Bewältigung Patient, Versorgungsaufwand 2 x wöchentlich: 13 Items
T2 (Entlassung)	Interview; Fragebogen	Einschätzung Bewältigung, Prognose	Einschätzung Bewältigung, Prognose
T3 (3 Monate nach Tx)	Interview; Fragebogen	Einschätzung Bewältigung, Prognose	
T6 (6 Monate nach Tx)	Interview; Fragebogen	Einschätzung Bewältigung, Prognose	
T9 (9 Monate)	Fragebogen		
T12 (12 Monate)	Interview; Fragebogen	Einschätzung Bewältigung, Prognose	
T15 (15 Monate)	Fragebogen		
T18 (18 Monate)	Fragebogen		
T21 (21 Monate)	Fragebogen		
T24 (24 Monate)	Interview; Fragebogen	Einschätzung Bewältigung, Prognose	

Anm.: Tx=Transplantation

Interview = standardisiertes Interview, das auf Audiokassette mitgeschnitten wird

Tagebuch = tägliche Selbsteinschätzung des Patienten zur Bewältigung und Beschwerden (13 Items)

Fragebogen = PAT, EORTC-QLQ-C30, HDC-19, HADS, POMS, FEMKO, MACS (Beschreibung der Fragebögen erfolgt unter 4.1.2 Messinstrumente);

Einschätzung Bewältigung = Fremdeinschätzung wie der Patient seine Situation bewältigt und wie hoch der Versorgungs- und Betreuungsaufwand ist (13 Items)

Einschätzung Prognose = Fremdeinschätzung zur Prognose und Komplikationen (4 Items)

4.1.2 Messinstrumente

Die eingesetzten standardisierten Fragebögen, jeweils in deutscher Übersetzung, sind nachfolgend aufgelistet und beschrieben. Zusätzlich zu den standardisierten Fragebögen wurden ein Fragebogen zu patientenspezifischen Daten (PAT) und ein Fragebogen zur Interventionsevaluation konstruiert, die von den PatientInnen ausgefüllt werden. Ebenfalls kamen für die PatientInnen selbstkonstruierte Fragebögen zum Einsatz, die ihr tägliches physisches und psychisches Befinden erfragen. Zweimal wöchentlich wurden die PatientInnen mit einem standardisierten Kurzinterview befragt. Angaben zu medizinischen Daten der PatientInnen wurden den Patientenakten und der Dokumentation der KMT-Station entnommen.

Bei den eingesetzten standardisierten Fragebögen handelt es sich um folgende:

HADS Hospital Anxiety and Depression Scale - Dt. Version (Herrmann, Buss & Snaith, 1995)
psychische Beeinträchtigung bei Patienten mit primär somatisch wahrgenommenen Beschwerden; 14 Items, je 7 für Angst und Depression

POMS Profile of Mood States (McNair et al., 1981)
vorübergehende, wechselnde Stimmungszustände; 35 Items; 4 Skalen: Niedergeschlagenheit (14 Items), Müdigkeit (7), Tatendrang (7), Missmut (7)

EORTC-QLQ-C30 EORTC-Quality of Life Questionnaire (Aaronson et al., 1993)
gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebserkrankten; 30 Items; 1 Skala zum globalen Gesundheitszustand (2 Items), 5 funktionelle Skalen: physisch (5), rollenbezogen (2), emotional (4), kognitiv (2), sozial (2); 9 Symptomskalen: Müdigkeit (3), Übelkeit und Erbrechen (2), Schmerz (2), Atemnot, Schlafschwierigkeiten, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhöe, finanzielle Schwierigkeiten (je 1)

HDC-19 High Dose Chemotherapy module
Symptome und psychische Probleme, die nicht über den EORTC-QLQ-C30 erfasst werden; 19 Items

MACS Mental Adjustment to Cancer Scale (Watson, Greer & Bliss, 1989)
Dt. Version in der Übersetzung von Hubertz et al. (o.J.)
Reaktionen auf die Krebserkrankung; 39 Items; 5 Skalen: 'fighting spirit' (16), Hilf-/Hoffnungslosigkeit (6), ängstliche Besorgtheit (8), Fatalismus (8), Vermeidung (1)

FEMKO Fragebogen zur Emotionskontrolle (Traue, o.J.)
Ambivalenz gegenüber emotionaler Expressivität; 18 Items; 2 Skalen:
Abneigung / Effektambivalenz (10 Items; negative Gefühle könnten gezeigt werden, negative Konsequenzen hindern daran), Zuneigung / Kompetenzambivalenz (8; positive Gefühle können nicht ausgedrückt werden)

PAT Fragen zur aktuellen und bisherigen Lebenssituation
(Eigenentwicklung)
erkrankungsbezogene Fragen zu Veränderungen in den sozialen Beziehungen, belastenden Faktoren und Bewältigung (9 Fragen)

4.1.3 Interventionen

Wie oben beschrieben, handelt es sich bei der SZT um eine höchst invasive und belastende Therapieform. Daher orientieren sich die Kontakte, Gespräche und psychologischen Interventionen mit den PatientInnen in ihrem Inhalt und ihrer Dauer primär an den aktuellen Belastungen und Einschränkungen der PatientInnen sowie an deren vorrangigen Interessen und Bedürfnissen. Es zeigen sich dabei im KMT-Verlauf unterschiedliche Themenschwerpunkte und die Interventionstechniken beziehen sich entsprechend auf die verschiedenen Ebenen des Befindens und Erlebens, die sich aus physiologischen, emotionalen und kognitiven Komponenten zusammensetzen.

Auf den beschriebenen Ebenen kommen folgende Interventionstechniken zum Einsatz:

physiologische Ebene

- Entspannungsverfahren z.B. Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Imaginative Verfahren (Phantasiereisen) oder Hypnose

emotionale Ebene

- Aufmerksamkeitslenkung, Defokussierung, supportive Gespräche, Empathie

kognitive Ebene

- Informationsvermittlung, Psychoedukation, Problemlösetechniken, Stressbewältigung

Methoden

Diese Techniken orientieren sich an etablierten Verfahren wie z.B.

Progressive Muskelrelaxation: Jacobson (1938)

Hypnose: Bongartz & Bongartz (1998)

Stressbewältigung, Emotionslenkung: Meichenbaum (1979)

Kognitive Umstrukturierung, rational-emotive Therapie: Beck et al. (1981)

Schmerzbewältigung: Gate-Control-Theorie nach Melzack & Wall (1965).

Im zeitlichen Verlauf der KMT bilden sich spezifische Schwerpunkte der Belastungen für die PatientInnen und damit der Einsatz gezielter Interventionen heraus. Es sind im zeitlichen Verlauf folgende Schwerpunkte, die mit Interventionsbeispiele beschrieben werden:

Aufnahme auf Station und Vorbereitung zur KMT

- Information über die Studie (Transparenz), Nutzen psychologischer Methoden
- Vermittlung psychologischer Erklärungsmodelle (z.B. Denken beeinflusst Fühlen; Beherrschen z.B. einer Entspannungstechnik ermöglicht Kontrolle)
- Antizipation und somit Möglichkeiten der Vorbereitung auf bevorstehende Stressoren ("Fahrplan für den stationären Aufenthalt")
- Erlernen eines Entspannungsverfahrens (z.B. Progressive Muskelentspannung nach Jacobson) und tägliches Praktizieren, gestützt durch Aufnahmen der Übungen auf Audiocassette
- Informationen über den Einsatz von Aufmerksamkeitslenkung und von Selbstverbalisationen

Isolationsphase (Konditionierung, Transplantation, Aplasiaphase)

- Entspannungsverfahren
- Erlernen von Techniken zur Defokussierung von aversiven Reizen z.B. durch Phantasiereisen, Tranceinduktionen und andere hypnotherapeutische Interventionen, rezeptive Musiktherapie
- supportive Gespräche
- Selbstmotivation, Stressmanagement

 Rekonstitutionsphase (Entisolierung bis Entlassung)

- Gespräche über "Zukunftsthemen"
- Erarbeiten von Strategien zur Bewältigung des Alltags
- Problemlösen

Die angewendeten Interventionen werden in Kategorien zusammengefasst, um eine Vergleichbarkeit und statistische Auswertung zu ermöglichen.

Interventionskategorien:

Studienbezogene Informationsgabe	Aufklärungsgespräch und Erklärung der Studieninhalte, Beschreibung der Fragebögen, Anleitung zur Bearbeitung, Hilfen bei Schwierigkeiten beim Ausfüllen.
Eduktion	Dem Pat. werden psychologische Zusammenhänge und Prinzipien erklärt z.B. die Gate-Control-Theorie oder Prinzipien des Zusammenhangs von Kognition und Emotion.
Übung	Entspannungsübung, imaginative Übung, Hypnose etc. die mit dem Pat. zum Erlernen oder zur Anwendung durchgeführt wurde.
Kognitive Techniken	Durchführung, Eduktion und Einübung von kognitiven Umstrukturierungen, Veränderung innerer Monologe, Vermittlung von rationalem Denken, etc...
Problemlösung	Alltagsplanung, Konfliktmanagement, Planungen für die Zeit nach dem Krankenhausaufenthalt
Informationsgabe	Allgemeine Informationsgaben, Ratschläg und Tips. Immer wenn Informationen gegeben werden, die aber nicht so spezifisch sind, dass sie in anderen Kategorien unterkommen. Quasi eine Art Restkategorie.
Krisenintervention	Es liegen besondere Umstände vor, der Pat. ist in einer Krise, das Thema der Stunde wird möglicherweise mehr durch die akuten Notwendigkeiten bestimmt und die Intervention wird spontan gewählt.
Gespräche mit Angehörigen	Man spricht nur mit den Angehörigen.
Empathische Anteilnahme	Die Stunde wird weniger durch gezielte verbale Interventionen getragen, als durch die teilnehmende Anwesenheit und Begleitung des Pat. In der Gesprächsführung haben Elemente wie „Spiegeln“ und das akute Management von Emotionen den Vorrang
Fachgespräch über den Pat. mit anderen Fachpersonen	Gespräch über den psychischen Zustand des Pat. und Abstimmung von Vorgehensweisen mit Arzt, Pflege, Pfarrer

Methoden

Nachfolgend wird dargelegt, welche Indikationen und Inhalte den einzelnen Interventionen zugeordnet werden können.

Entspannungstechniken

Diese kommen zum Einsatz bei Ängsten und körperlichen Beschwerden wie Schmerzen oder Übelkeit. Eingesetzt werden Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Vokalatmung, imaginative Verfahren und Hypnose.

Kognitive Interventionen

Diese Techniken werden bei depressiven Stimmungslagen, Ängsten sowie körperlichen Beschwerden wie Schmerzen oder Übelkeit angeboten. Hinzu kommen Interventionen zur Emotionslenkung und Stressbewältigung nach Meichenbaum, rationale Diskussion von Kognitionen nach Ellis und Techniken der kognitiven Therapie nach Beck.

Aufmerksamkeitslenkung und Defokussierung

Techniken der Aufmerksamkeitslenkung kommen zum Einsatz um körperlichen Beschwerden mit psychologischen Mitteln zu begegnen, aber auch um emotionsregulierend einzuwirken. Hierfür werden imaginative Verfahren (z.B. Phantasieren) verwendet und Verhaltensweisen angeregt, die ein hohes Ablenkungspotential beinhalten: z.B. soziale Kontakte, Computerspiele, rezeptive Musiktherapie etc.

Informationsvermittlung, Aktivitätsplanung und Problemlösung

Zur Reduktion von Ängsten erhält der Pat. zusätzlich eine von uns ausgearbeitete Informationsbroschüre („Fahrplan“), die den Ablauf des stationären Aufenthalts aus einer psychologischen Sicht beschreibt. Anhand dieses Fahrplans soll es dem Pat. möglich sein aufkommende Belastungsphasen zu antizipieren und planend zusammen mit dem Therapeuten deren Bewältigung anzugehen. Eine Aktivitätsplanung und Hinweise zur Strukturierung und Organisation des Krankenhausaufenthalts sollen Langeweile und dem „Krankenhauskoller“ bei unerwartet längeren Aufenthaltsdauern bewältigen helfen.

Krankheitsverarbeitung

Krankheitsverarbeitung oder Coping bedeutet eine Anpassung an krankheitsbedingte Veränderungen. Der Pat. versucht dadurch psychologisch vitale Aspekte wie Aufrechterhaltung eines emotionalen Gleichgewichts (z.B. Angstbewältigung), Aufrechterhaltung der persönlichen Handlungsfähigkeit (z.B. Reduzierung des Erlebens von Kontrollverlusten) und Aufrechterhaltung eines positiven Selbstbildes vor dem Hintergrund körperlichen Abbaus zu erlernen. Dabei kommen diskrete einzelne Verhaltensweisen oder übergeordnete Verhaltensstrategien zum Einsatz, wie sie dem Pat. spontan zur Verfügung stehen. Er verhält sich passiv oder aktiv, er resigniert oder kämpft, er vermeidet oder sucht Informationen. Zunächst werden Bewältigungsstrategien identifiziert, wie sie der Pat. typischerweise einsetzt (semistrukturiertes Interview, Fragebogen MAC). Diese sowie weitere Strategien werden in die Therapie mit einbezogen.

4.2 Auswahl der Untersuchungsstichprobe und der Messmethoden

Einschlusskriterien für die Studienteilnahme sind:

- geplante Durchführung einer allogenen KMT oder PBSZT
- Diagnose einer hämato-onkologischen Erkrankung z.B. myeloische oder lymphatische Leukämie
- Alter über 18 Jahre
- gute Deutschkenntnisse in Wort und Schrift, da mehrere Fragebögen und ein psychoonkologisches Therapieprogramm verwendet werden

Zur Berechnung der Überlebenszeit und der Lebensqualität werden die Patientenakten mit den medizinischen Daten und die Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 herangezogen.

Einteilung in Risikogruppen

Die Angaben zur Diagnose und zum Krankheitsstadium der PatientInnen werden zu einer Risikodefinition (Niedrig- vs. Hoch-Risiko) zusammengefasst. Diese entspricht annähernd der hämato-onkologischen Prognoseeinschätzung bei KMT-Indikation wie sie auch in der Meta-Analyse von Horan et al. (2003) beschrieben wird und lehnt sich an die Definition von Syrjala & Chapko (1995) an.

Niedrig-Risiko:

AML,ALL in 1.completter Remission

CML in chronischer Phase

MDS, Aplastische Anämie, OMF

Hoch-Risiko:

AML,ALL in 2. oder späterer Remission oder in partieller Remission

CML in acczelerierter Phase oder Blastenschub

Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Plasmozytom

Einschätzung der körperlichen Beschwerden Stomatitis und akute GvHD

Die Gradeinteilung der Stomatitis richtet sich nach den Richtlinien der American Oncology Nursing Association, dargestellt in Senn et al. (1998, S.146):

Tabelle 4.2 Gradeinteilung der Stomatitis

Grad	Befunde
I	Rötung der Mundschleimhaut
II	Vereinzelte kleine Ulzerationen oder weiße Flecken Keine wesentlichen Probleme beim Essen und Trinken
III	Ineinanderfließende Ulzerationen/weiße Flecken >25% Pat.kann nur noch flüssige Nahrung zu sich nehmen
IV	Blutende Ulzerationen, >50% der Mundschleimhaut Pat.kann weder essen noch trinken

Die Gradeinteilung der akuten GvHD erfolgt je nach Ausmaß der Befunde in den beteiligten Organen Haut, Leber und Darm (Apperley et al., 2000, S.138f). Die Einzelbefunde werden zu einer allgemeinen Gradeinteilung der aGvHD zusammen gefasst.

Tabelle 4.3 Gradeinteilung der akuten GvHD in den Organen

Grad	Haut	Leber	Darm
0	Kein Ausschlag	Bilirubin <2mg/dl	<500ml diarrhoe/Tag
+	Ausschlag <25% Körperoberfläche	Bili. 2-3 mg/dl	>500ml diarrhoe/Tag
++	Ausschlag 25-50% Körperoberfläche	Bili.3-6mg/dl	>1000 diarrhoe/Tag
+++	Generalisiertes Erythem	Bilir. 6-15 mg/dl	>1500 diarrhoe/Tag
++++	Desquamation und Ablösungen	Bilir. >15mg/dl	Ileus

Tabelle 4.4 Allgemeine Gradeinteilung der akuten GvHD

Grad aGvHD	Haut	Leber	Darm
I (gering)	+ bis ++	0	0
II (mittel)	+ bis +++	+	+
III (schwer)	++ bis +++	++ bis +++	++ bis +++
IV (lebensbedrohlich)	++ bis ++++	++ bis ++++	++ bis ++++

EORTC-QLQ-C30

Als psychologische Daten werden Angaben zur Lebensqualität herangezogen, die mittels EORTC-QLQ-C30 erhoben werden. In nachfolgender Tabelle wird nochmals veranschaulicht, mit welchen Items die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebildet werden. Der abgefragte Zeitraum bezieht sich "auf die letzte Woche". Außer dem Item zur globalen Lebensqualität sind bei allen anderen Items vierstufige Antwortmöglichkeiten von 1 = "überhaupt nicht" bis 4 = "sehr" angegeben. Das Globalitem ist mit einer siebenstufigen Antwortmöglichkeit bezeichnet, die von 1 = "sehr schlecht" bis 7 = "ausgezeichnet" reicht. Die Skalen können nach den entsprechenden Umrechnungen Werte zwischen 0 und 100 annehmen.

Tabelle 4.5 Skalen-Items des EORTC-QLQ-C30

Skala	Items
Funktionalitätsskalen	
Globale Lebensqualität 2 Items	Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen? Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?
Körperliche Funktionalität 5 Items	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?) Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen? Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen? Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen? Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?

Methoden

Rollen- funktionalität 2 Items	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt? Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?
Kognitive Funktionalität 2 Items	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen? Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?
Emotionale Funktionalität 4 Items	Fühlten Sie sich angespannt? Haben Sie sich Sorgen gemacht? Waren Sie reizbar? Fühlten Sie sich niedergeschlagen?
Soziale Funktionalität 2 Items	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt? Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?
Symptomskalen	
Müdigkeit 3 Items	Mußten Sie sich ausruhen? Fühlten Sie sich schwach? Waren Sie müde?
Übelkeit, Erbrechen 2 Items	War Ihnen übel? Haben Sie erbrochen?
Schmerzen 2 Items	Hatten Sie Schmerzen? Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?
Symptomitems (jeweils ein Item)	
Kurzatmigkeit	Waren Sie kurzatmig?
Schlafstörungen	Hatten Sie Schlafstörungen?
Appetitlosigkeit	Hatten Sie Appetitmangel?
Verstopfung	Hatten Sie Verstopfung?
Diarrhoe	Hatten Sie Durchfall?
Finanzielle Probleme	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

4.3 Statistische Auswertung

Die rechnerische Auswertung der Daten erfolgt mit dem Computerprogramm SPSS 11.5 für Windows.

Die PatientInnen werden entsprechend der „intention-to-treat“ Methode ausgewertet.

Nominal- und ordinalskalierte Daten werden mittels Kreuztabellen auf mögliche Zusammenhänge hin geprüft. Dazu wird der Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Test verwendet, der prüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden. Er überprüft die Unabhängigkeit der beiden Variablen und damit indirekt den Zusammenhang zwischen ihnen. Wenn die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten übereinstimmen, gelten die beiden Variablen als voneinander unabhängig.

Die Stärke und Richtung des Zusammenhangs wird mittels der Korrelations- bzw. Assoziationsmaße bestimmt. Bei ordinalen Daten wird der Spearman'sche Korrelationskoeffizient eingesetzt, bei intervallskalierten und normalverteilten Variablen der Pearson'sche Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient. Bei nominalskalierten Variablen mit zwei Ausprägungen (dichotom) kann der Phi-Koeffizient berechnet werden.

Bei Werten des Korrelationskoeffizienten von 0 bis 0,5 spricht man einer sehr geringen bis geringen Korrelation, bei Werten von 0,5 bis 1,0 von mittlerer bis sehr hoher Korrelation.

Mittelwertvergleiche bei parametrischen Daten werden mit dem t-Test berechnet. Die Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen wird mittels Kolmogorof-Smirnov-Anpassungstest überprüft. Bei Normalverteilung wird mittels t-Test geprüft, ob sich die Gruppen signifikant voneinander unterscheiden (p-Wert kleiner 0,05). Liegt keine Normalverteilung vor, kommt der verteilungsfreie Mann-Whitney U-Test zum Einsatz.

Da es sich um eine Verlaufsstudie mit Messwiederholungen handelt, werden Veränderungen in den Messwerten mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung untersucht.

Ein wichtiges Maß zur Bestimmung der praktischen Bedeutsamkeit eines Unterschiedes zwischen Kontroll- und Experimentalgruppe ist die Effektstärke oder Effektgröße. Werte von 0.2 bezeichnen geringe Effektstärken, Werte von 0.5 mittlere Effektstärken und Werte von 0.8 hohe Effektstärken. Die klinische Bedeutsamkeit der erreichten Effektstärken durch Interventionen ist jeweils von der Fragestellung abhängig.

Die Berechnung der Effektstärken erfolgt mittels online-Programm:

<http://www.phil.uni-sb.de/~jakobs/seminar/vpl/bedeutung/effektstaerketool.htm>
created 6.6.2003; Bernhard Jacobs, b.jacobs@mx.uni-saarland.de

Die eingesetzten Formeln lauten:

Effektstärke in der Population

$$d = \frac{\mu_{EG} - \mu_{KG}}{\sigma}$$

Effektstärke- (schätzung auf der Basis der Stichprobenkennwerte)

$$d = \frac{\bar{X}_{EG} - \bar{X}_{KG}}{s}$$

wobei als Streuung s zugrunde gelegt wird:

- $s = s_{KG}$ bzw.

- $s = \sqrt{\frac{s_{EG}^2 + s_{KG}^2}{2}}$

Als Streuung wird hier die Standardabweichung der KG bzw. die Standardabweichung der Messwerte vor Intervention herangezogen, entsprechend der obigen Formel nach Bortz & Döring (1995).

Da es sich bei der Lebensqualitätsanalyse um Messwiederholung in je einer Gruppe handelt, wird die korrigierte Effektstärke berechnet. Sie berücksichtigt die Unterschiedlichkeit der Gruppen zum Zeitpunkt T1 d.h. im „Vortest“.

$$d_{\text{korr}} = d_{\text{Nachtest}} - d_{\text{Vortest}}$$

Als Streuung dient die gepoolte Streuung s_p aus beiden Gruppen nach der Formel:

$$s_p = \sqrt{\frac{(N_{EG} - 1) \cdot s_{EG}^2 + (N_{KG} - 1) \cdot s_{KG}^2}{N_{EG} + N_{KG} - 2}}$$

Kritische Betrachtungen zu Hypothesenprüfungen und Effektstärkevarianten finden sich bei Cohen (1994) und Maier-Riehle & Zwingmann (2000).

Die Überlebenszeitanalysen werden für nominalskalierte, dichotome Variablen mittels der Kaplan-Meier Berechnung und der Cox-Regression durchgeführt. Bei diesen Überlebensdatenanalysen geht es darum, zu berechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Ereignisse im zeitlichen Verlauf auftreten oder nicht (Bühl & Zöfel, 2002). Das Ereignis ist in diesem Fall der Tod des Patienten.

Das Charakteristikum dieser Methode besteht darin, dass die Berechnung auch in Anwesenheit zensierter Fälle stattfinden kann. Unter zensierten Fällen versteht man diejenigen Beobachtungen bei Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt, zu dem das vorher definierte Ereignis (hier: Tod des Patient) nicht oder noch nicht eingetreten ist.

Bei der Kaplan-Meier Analyse werden die Überlebenswahrscheinlichkeit sowie weitere Maße z.B. Mittelwert und Median der Überlebenszeiten und Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen errechnet. Wenn der Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe (Faktoren) mit Beachtung angegebener Schichten z.B. Risiko der Erkrankung, Alter, u.a. erfolgt, werden die Faktorenvergleiche gemeinsam über die Schichten berechnet, zumal es sich um eher geringe Stichprobengröße handelt und die Fallzahlen bei mehreren Subgruppenbildungen sehr klein werden.

Da jedoch die Ursache solcher Unterschiede und somit der Einfluss der unabhängigen Variablen bzw. Kovariaten auf die Überlebenszeit von Interesse ist, wird die Cox-Regressionsanalyse angewandt. Sie ist eine der multiplen Regressionsanalyse verwandte Methode, die auch die Einbeziehung zensierter Fälle gestattet (Bühl & Zöfel, 2002).

Methoden

Die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt (t) errechnet sich nach folgender Formel:

$$S(t) = S_0(t)^p$$

$S_0(t)$ = basale Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt (t)

Exponent $p = e^{b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n}$

Zunächst werden alle interessierenden unabhängigen Variablen univariat analysiert. Die signifikanten Variablen werden dann daraufhin überprüft, ob sie miteinander korrelieren. Die nicht korrelierenden Variablen werden anschließend in eine multivariate Cox-Regression eingesetzt, wobei eine schrittweise Rückwärtsregression von Goldschmidt (1996) präferiert wird.

5. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse hinsichtlich der Stichprobe, der Homogenität von Kontroll- und Interventionsgruppe und der Hypothesenprüfung dargestellt.

5.1 Deskription der Stichprobe

Wie oben beschrieben stellt die untersuchte Stichprobe eine Auswahl aus allen PatientInnen dar, die sich im beschriebenen Zeitraum einer allogenen Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation unterzogen haben und einer zusätzlichen psychologischen Studie zugestimmt haben. Es werden nur die Daten der Transplantationseinheit Tübingen ausgewertet, da nur für diese die Überlebenszeitdaten vorliegen.

Der Rekrutierungszeitraum lässt sich wie folgt aufteilen:

KG 1 (Kontrollgruppe)	20.09.1999 bis 31.03.2000
IG 1 (Interventionsgruppe)	01.04.2000 bis 31.10.2000
IG 2 (Interventionsgruppe)	01.11.2000 bis 31.05.2001
KG 2 (Kontrollgruppe)	01.06.2001 bis 31.12.2001

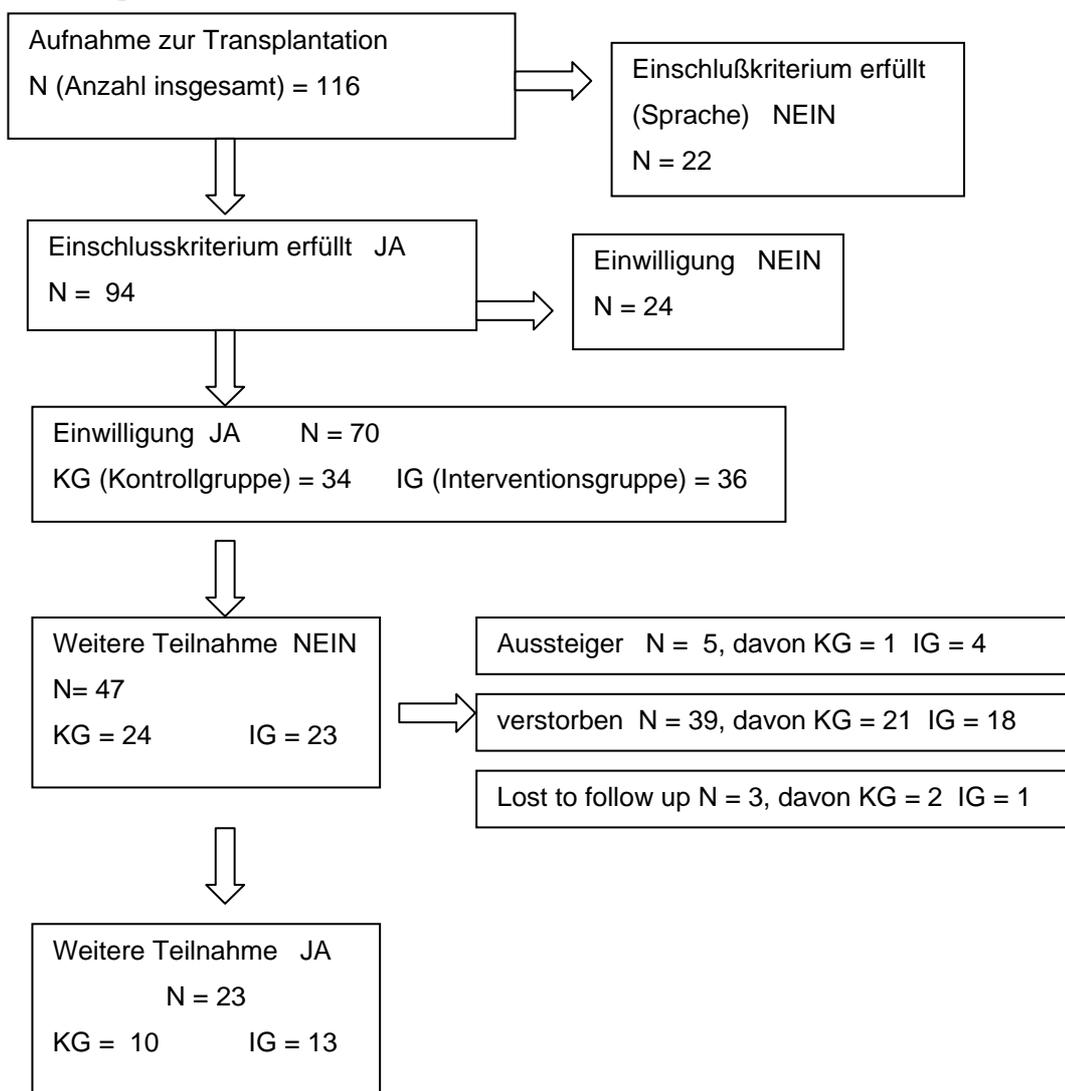
Insgesamt wurden von September 1999 bis Dezember 2001 116 PatientInnen zur allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation auf der Station aufgenommen. Davon konnten 94 (81,0%) PatientInnen für die Studie angesprochen werden, da sie die Einschlusskriterien erfüllten d.h. andererseits waren 22 (19,0%) PatientInnen fremdländischer Herkunft und der deutschen Sprache nicht ausreichend mächtig.

Von den 94 angesprochenen PatientInnen lehnten 24 (25,5%) PatientInnen die Teilnahme an der Studie ab. Sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe war der Ablehneranteil gleich hoch.

Insgesamt konnten 70 PatientInnen (74,5% aller potenziellen StudienteilnehmerInnen) für die Studie rekrutiert werden.

Im Laufe des follow-up (bis 31.12.2003) verstarben von diesen 39 (55,71%) PatientInnen, 5 (7,14%) lehnen nach anfänglicher Zusage und Ausfüllen der Fragebögen zum Zeitpunkt T1 (vor Transplantation) die weitere Teilnahme ab und 3 (4,28%) PatientInnen sind im follow-up Zeitraum nicht mehr erreichbar (lost to follow-up). Das reguläre Studienende (2 – Jahres follow-up für alle PatientInnen) ist am 31.12.2003 erreicht worden. Zu diesem Zeitpunkt haben insgesamt 23 PatientInnen (32,86%) das Studienende regulär erreicht.

Abb. 5.1
Rekrutierungsverlauf



Nachfolgende Tabelle zeigt die Mortalitätsrate im zeitlichen Verlauf.

Tabelle 5.1 Anzahl der Personen (aktiv versus verstorben) im Studienverlauf

	T1 Aufnahme	T2 Entlass- ung	T3 Nach 3 Monaten	T6 Nach 6 Monaten	T9 Nach 9 Monaten	T12 Nach 12 Monaten	T24 Nach 24 Monaten	Nach T24 länger als 24 Monate
Teilnehmer (Anzahl)	70	58	52	45	43	40	34	31
Verstorben (Anzahl)	0	12	18	25	27	30	36	39
Prozent von N=70	0	17,1	25,7	35,7	38,6	42,9	51,4	55,7

5.1.1 Medizinische und soziodemographische Variablen der Stichprobe

Nachfolgend werden die Variablen der untersuchten Stichprobe beschrieben.

Der Altersdurchschnitt der Stichprobe liegt bei 40,5 Jahren mit einer Streubreite von 18,7 bis 58,9 Jahren. Von den 70 TeilnehmerInnen sind 33 (47,1%) Frauen und 37 (52,9 %) Männer.

Die häufigsten Diagnose sind die akuten Leukämien mit 24 (34,3%) Fällen von akuter myeloischer Leukämie und 7 (10,0 %) Fällen von akuter lymphatischer Leukämie. Gefolgt werden sie von jeweils 11 (15,7%) Fällen von CML und Plasmozytomen und 7 (10,0%) Fällen von Myelodysplastischen Syndrom. Eher seltene Diagnosen sind die Non-Hodgkin-Lymphome mit 3 (4,3%) Fällen, jeweils 2 (2,9%) Fällen von Aplastischer Anämie, Hodgkin Lymphome und Osteomyelofibrose und 1 (1,4%) Fall einer chronisch lymphatischen Leukämie.

36 (51,4%) PatientInnen haben ein niedrigeres Risiko der Erkrankung d.h. sie befinden sich im Stadium 1 (1.complete Remission, 1.chronische Phase bei CML, MDS, Aplastische Anämie, Osteomyelofibrose) und 34 (48,6%) PatientInnen haben ein hohes Risiko der Erkrankung d.h. sie sind im Stadium 2 (höher als 1. Remission oder chronische Phase, Plasmozytom, HL, NHL).

Ergebnisse

HLA-identisch sind 64 (91,4%) PatientInnen und nur bei 6 (8,6%) PatientInnen liegt ein HLA-mismatch vor.

Für 53 (75,7%) PatientInnen ist es die erste allogene Transplantation und 17 (24,3%) sind vorher schon autolog transplantiert worden.

Die Hälfte der PatientInnen (jeweils 35 Fälle) erhält eine Knochenmarktransplantation und die andere Hälfte eine periphere Blutstammzelltransplantation.

Eine Bestrahlung (TBI = Total Body Irradiation) erhalten 53 (75,7%) PatientInnen und 17 (24,3%) werden ohne vorherige Bestrahlung transplantiert.

Zur Konditionierung werden als erstes Chemotherapeutikum Endoxan (47,1%), Busulfan (22,9%), Fludarabin (20,0%) oder V16/Etoposid (10,0%) eingesetzt und bei Kombinationstherapien (N= 36) als Zweitwirkstoff Endoxan (94,4%), Melphalan (2,8%) oder Thiotepa (2,8%). Das Immunsuppressivum ATG kommt in 58,6% der Fälle zum Einsatz.

Die Zeit von Diagnosestellung bis Transplantation beträgt im Mittel 19,5 Monate, mit einer Streubreite von 2 bis 94 Monaten.

Verheiratet sind 42 (60,0%) PatientInnen, ledig 21 (30,0%) und 7 (10,0%) sind geschieden.

18 (26,1%) PatientInnen haben die Hauptschule, 27 (39,1%) die Realschule und 24 (34,8%) das Gymnasium absolviert. Kein Studium sondern eine Lehre oder ähnliches haben 51 (72,9%) PatientInnen absolviert und 19 (27,1%) haben ein Studium absolviert.

Diese Angaben werden in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 5.2 Stichprobevariablen

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	Gesamtzahl
Anzahl	34	36	70
Alter			
Mittelwert	39,4	41,6	40,5
Min – Max	18,7– 57,6	19,1 – 58,9	18,7– 58,9
SD	12,1	11,2	11,6
Geschlecht			
Weiblich	17 (50%)	16 (44,4%)	33 (47,1%)
Männlich	17 (50%)	20 (55,6%)	37 (52,9%)
Diagnosen			
ALL	4 (11,8%)	3 (8,3%)	7 (10,0%)
AML	11 (32,4%)	13 (36,1%)	24 (34,3%)
CML	7 (20,6%)	4 (11,1%)	11 (15,7%)
Aplast.Anämie	1 (2,9%)	1 (2,8%)	2 (2,9%)
MDS	3 (8,8%)	4 (11,1%)	7 (10,0%)
Plasmozytom	6 (17,6%)	5 (13,9%)	11 (15,7%)
NHL	1 (2,9%)	2 (5,6%)	3 (4,3%)
CLL	0 (0%)	1 (2,8%)	1 (1,4%)
HL	1 (2,9%)	1 (2,8%)	2 (2,9%)
Osteomyelofibrose	0 (0%)	2 (5,6%)	2 (2,9%)
Risiko-Erkrankung			
niedrig	17 (50 %)	19 (52,8%)	36 (51,4%)
hoch	17 (50 %)	17 (47,2%)	34 (48,6%)
HLA-Ident.			
Ja	28 (82,4%)	36 (100 %)	64 (91,4%)
Nein	6 (17,6%)	0	6 (8,6%)
Frühere Tx			
NEIN	27 (79,4%)	26 (72,2%)	53 (75,7%)
JA	7 (20,6%)	10 (27,8%)	17 (24,3%)
KMT-Art			
KMT	19 (55,9%)	16 (44,4%)	35 (50,0%)
PBSCT	15 (44,1%)	20 (55,6%)	35 (50,0%)
TBI			
nein	9 (26,5%)	8 (22,2%)	17 (24,3%)
Ja	25 (73,5%)	28 (77,8%)	53 (75,7%)
Konditionierung			
Chemo 1			
Endoxan	16 (47,1%)	17 (47,2%)	33 (47,1%)
Busulfan	8 (23,5%)	8 (22,2%)	16 (22,9%)
Fludarabin	7 (20,6%)	7 (19,4%)	14 (20,0%)
V16/Etoposid	3 (8,8%)	4 (11,1%)	7 (10,0%)
Chemo 2	N = 18	N = 18	N = 36
Thiotepa	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (2,8%)
Endoxan	16 (88,9%)	18 (100%)	34 (94,4%)
Melphalan	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (2,8%)
ATG			
Nein	17 (50%)	12 (33,3%)	29 (41,4%)
ja	17 (50%)	24 (66,7%)	41 (58,6%)
Monate seit Erstdiag.			
Mittelwert	20,1	18,9	19,5
Min – Max	2,0 – 94,0	2,0 – 94,0	2,0 – 94,0
SD	22,9	20,4	21,5
Familienstand			
Ledig	12 (35,3%)	9 (25,0%)	21 (30,0%)
Verheiratet	16 (47,1%)	26 (72,2%)	42 (60,0%)
geschieden	6 (17,6%)	1 (2,8%)	7 (10,0%)
Anzahl Kinder			
Mittelwert	1,17	1,33	1,26
Median	1,0	1,0	1,00
Min - Max	0 - 3	0 - 4	0 - 4
Schulbildung			
Hauptschule	9 (27,3%)	9 (25,0%)	18 (26,1%)
Realschule	13 (39,4%)	14 (38,9%)	27 (39,1%)
Gymnasium	11 (33,3%)	13 (36,1%)	24 (34,8%)
Beruf			
Kein Studium	24 (70,6%)	27 (75,0%)	51 (72,9%)
Studium	10 (29,4%)	9 (25,0%)	19 (27,1%)

Anm.: Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gruppe (Kontrollgruppe, Interventionsgruppe, Gesamtzahl). SD=Standardabweichung.

5.1.2 Beschreibung der psychoonkologischen Interventionen

Die angewandten psychoonkologischen Interventionen lassen sich in folgende Kategorien unterteilen:

EM = empathische Anteilnahme

IN = Informationsgabe

ST = Studienbezogene Informationsgabe

ED = Edukation

ÜB = Übung (Entspannungsübung)

KT = Kognitive Techniken

PL = Problemlösung

KR = Krisenintervention

GA = Gespräch mit Angehörigen allein

FG = Fachgespräch mit Fachpersonal

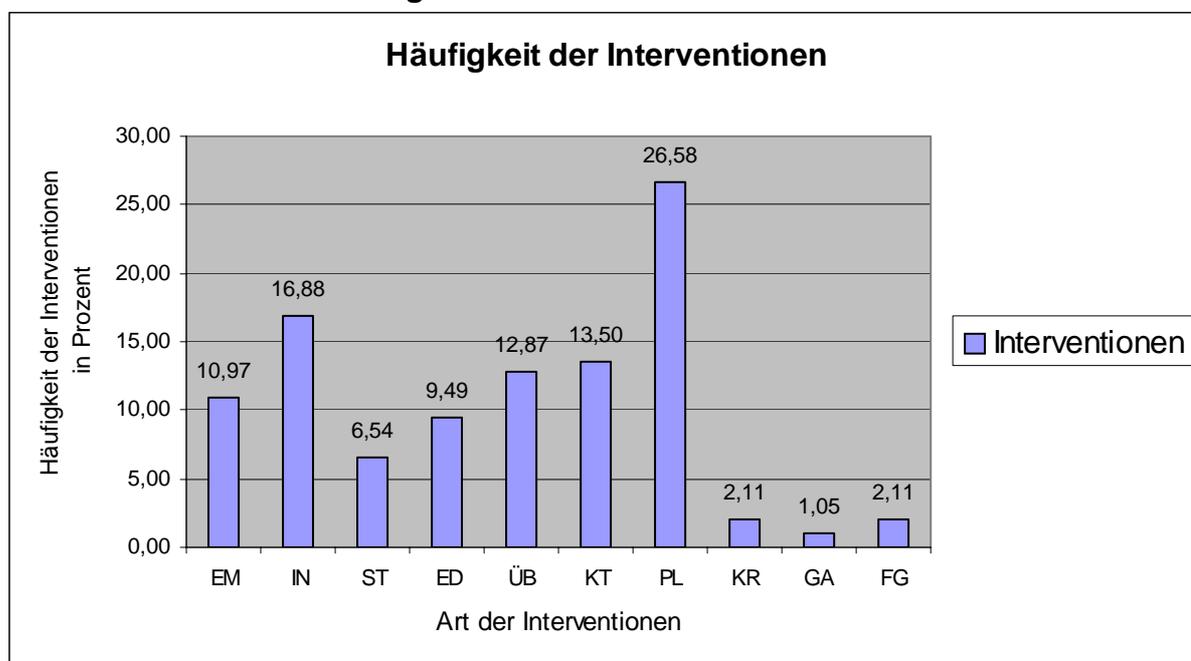
Nachfolgend werden die einzelnen Kategorien zum besseren Verständnis nochmals näher erläutert:

Studienbezogene Informationsgabe	Aufklärungsgespräch und Erklärung der Studieninhalte, Beschreibung der Fragebögen, Anleitung zur Bearbeitung, Hilfen bei Schwierigkeiten beim Ausfüllen.
Edukation	Dem Pat. werden psychologische Zusammenhänge und Prinzipien erklärt z.B. die Gate-Control-Theorie oder Prinzipien des Zusammenhangs von Kognition und Emotion.
Übung	Entspannungsübung, imaginative Übung, Hypnose etc. die mit dem Pat. zum Erlernen oder zur Anwendung durchgeführt wurde.
Kognitive Techniken	Durchführung, Edukation und Einübung von kognitiven Umstrukturierungen, Veränderung innerer Monologe, Vermittlung von rationalem Denken, etc.
Problemlösung	Alltagsplanung, Konfliktmanagement, Planungen für die Zeit nach dem Krankenhausaufenthalt
Informationsgabe	Allgemeine Informationsgaben, Ratschläg und Tipps. Immer wenn Informationen gegeben werden, die aber nicht so spezifisch sind, daß sie in anderen Kategorien unterkommen. Quasi eine Art Restkategorie.
Krisenintervention	Es liegen besondere Umstände vor, der Pat. ist in einer Krise, das Thema der Stunde wird möglicherweise mehr durch die akuten Notwendigkeiten bestimmt und die Intervention wird spontan gewählt.
Gespräche mit Angehörigen Empathische Anteilnahme	Man spricht nur mit den Angehörigen. Die Stunde wird weniger durch gezielte verbale Interventionen getragen, als durch die teilnehmende Anwesenheit und Begleitung des Pat. In der Gesprächsführung haben Elemente wie „Spiegeln“ und das akute Management von Emotionen den Vorrang
Fachgespräch über den Pat. mit anderen Fachpersonen	Gespräch über den psychischen Zustand des Pat. und Abstimmung von Vorgehensweisen mit Arzt, Pflege, Pfarrer

Die eingesetzten Interventionen werden nach Art und Dauer dokumentiert. Es kommen immer mehrere Interventionskategorien zum Einsatz, die sich am Bedarf und an der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit des/der PatientIn orientieren. Da der Schwerpunkt dieser Dissertation auf der Überlebenszeit und der Lebensqualität liegt, wird auf die Interventionen nur kurz eingegangen und sie werden nur in ihrer Häufigkeit und Dauer der Anwendung dargestellt.

Es hat sich gezeigt, dass in dieser Studie hauptsächlich Interventionen zum Einsatz kommen, die die kognitive Ebene betreffen. Dabei handelt es sich um Problemlösetechniken (26,58%), Informationsgaben (16,88%), kognitive Techniken (13,50%), Edukation (9,49%) und studienbezogene Information (6,54%) – die Zahlen in den Klammern sind Prozentangaben der spezifischen Interventionen im Verhältnis zur Gesamtsumme aller eingesetzten Interventionen. Entspannungsübungen wurden zu 12,87% und supportive Gespräche, die durch empathische Anteilnahme dominiert waren, zu 10,97% eingesetzt. Kriseninterventionen (2,11%), Gespräche mit Angehörigen (1,05%) und mit Fachpersonal (2,11%) waren selten.

Abb. 5.2 Prozentuale Häufigkeiten der Interventionsarten



Anm.: EM=empathische Anteilnahme, IN=Informationsgabe, ST=Studienbezogene Informationsgabe, ED=Edukation, ÜB=Übung, KT=Kognitive Techniken, PL=Problemlösetechniken, KR=Kriseninterventionen, GA=Gespräche mit Angehörigen, FG=Fachgespräche mit anderem Fachpersonal.

Insgesamt ergibt sich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit, Dauer und Intensität des Kontaktes, der sich folgendermaßen darstellen lässt:

Tabelle 5.3: Kontakthäufigkeit und Kontaktdauer der Therapeuten/Interviewer mit den PatientInnen in Kontroll- und Interventionsgruppe. Vergleich dieser Variablen mittels t-Test.

	KG	IG	df	p-Wert (t-Test)
Aufenthaltsdauer der Pat. in Tagen			66	0,334
Mittelwert	41,3	37,5		
Standardabweichung	19,1	12,6		
Minimum	21,0	17,0		
Maximum	111,0	70,0		
Kontakt pro Woche in Tagen			66	0,000**
Mittelwert	1,97	2,44		
Standardabweichung	0,33	0,47		
Dauer Kontakt pro Woche in Min.			65	0,000**
Mittelwert	34,1	73,5		
Standardabweichung	12,7	25,9		
Dauer Einzelkontakt in Min.			65	0,000**
Mittelwert	17,9	29,8		
Standardabweichung	8,8	8,2		
Min. Einzelkontakt in Min.			66	0,987
Mittelwert	8,5	8,5		
Standardabweichung	5,5	7,8		
Max. Einzelkontakt in Min.			66	0,000**
Mittelwert	35,8	60,1		
Standardabweichung	19,0	19,8		
Kontakt insgesamt in Tagen			66	0,235
Mittelwert	11,5	12,9		
Standardabweichung	5,4	4,2		
Minimum	5,0	6,0		
Maximum	33,0	23,0		
Kontakt insgesamt in Stunden			65	0,000**
Mittelwert	6,4	16,4		
Standardabweichung	3,7	9,6		
Minimum	1,3	4,6		
Maximum	20,5	43,4		

Anm.: KG = Kontrollgruppe, IG = Interventionsgruppe, df = Freiheitsgrade, * = signifikanter p-Wert ($p < 0.05$), ** = hoch signifikanter p-Wert ($p < 0.01$)

5.2 Hypothesenprüfung

In diesem Abschnitt werden die aufgestellten Hypothesen mittels statistischer Verfahren überprüft. Dazu werden im ersten Schritt die Kontroll- und Interventionsgruppe bei Studienbeginn (Zeitpunkt T1= Aufnahme auf Station, vor Transplantation) miteinander verglichen, um die Prätestäquivalenz festzustellen.

Diese ist Voraussetzung für die nachfolgenden Rechenoperationen und Interpretationen der Ergebnisse. Anschließend werden die möglichen Effekte der Interventionen, durch Einteilung der PatientInnen in Kontroll- und Interventionsgruppe operationalisiert, dargestellt, jeweils getrennt nach den Effekten auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität.

5.2.1 Überprüfung des Kontrollgruppendesigns

In einem ersten Schritt werden die medizinischen und soziodemographischen Patientenvariablen zum Zeitpunkt T1 (vor Transplantation) aufgeführt. Sie werden für die Kontroll- und Interventionsgruppe separat aufgelistet.

Es zeigt sich, dass Kontroll- und Interventionsgruppe in fast allen Variablen homogen sind. Ausnahme bilden die Variablen HLA-Identität (p-Wert = 0,01) und Familienstand (p-Wert = 0,042). Bezüglich der HLA-Identität werden alle mismatch- Fälle in der Kontrollgruppe gefunden. Dies könnte Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und die Nebenwirkungen der Therapie haben. Bei bestimmten Fragestellungen wie Therapieergebnis und Überlebenszeit, möglicherweise auch Lebensqualität bei Entlassung von Station, muss diese Variable kontrolliert werden.

Es zeigt sich, dass in der Interventionsgruppe mehr PatientInnen (72,2%) verheiratet sind als in der Kontrollgruppe (47,1%) und dem gegenüber in der Kontrollgruppe mehr PatientInnen (17,6%) geschieden sind als in der Interventionsgruppe (2,8%). Betrachtet man die Variable „partnerschaftliche Situation“, die Hinweis auf den social support der PatientInnen geben könnte, gleichen sich Kontroll- und Interventionsgruppe wieder an und es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Einen Ehepartner oder festen Partner haben in der Kontrollgruppe 25 (73,5%) PatientInnen und in der Interventionsgruppe 32 (88,9%) PatientInnen.

Es ist festzuhalten, dass das Kontrollgruppendesign die Gleichheit von Kontroll- und Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T1 d.h. bei Aufnahme auf Station darlegt, mit Ausnahme der HLA-Identität, die bei speziellen Fragestellungen beachtet werden sollte.

Ergebnisse

Tabelle 5.4 Vergleich der medizinische und soziodemographische Variablen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe mittels t-Test, X²-Test oder Fisher-Test.

	Kontrollgruppe	Interventions-Gruppe	P – Wert
Anzahl	34	36	
Alter Mittelwert Minimum – Maximum SD	39,4 18,7 – 57,6 12,1	41,6 19,0 – 58,9 11,2	0,433 (t-Test)
Geschlecht Weiblich Männlich	17 (50%) 17 (50%)	16 (44,4%) 20 (55,6%)	0,642 (X ²)
Diagnosegruppen MDS,AA CML,OMF Plasmo,CLL,NHL,HL AML,All	4 (11,8%) 7 (20,6%) 8 (23,5%) 15 (44,1%)	5 (13,9%) 6 (16,7%) 9 (25,0%) 16 (44,4%)	0,974 (X ²)
Risiko Erkrank. Niedrig hoch	17 (50%) 17 (50%)	19 (52,8%) 17 (47,2%)	0,816 (X ²)
HLA-Ident. Ja Nein	28 (82,4%) 6 (17,6%)	36 (100%) 0 (0%)	0,008** (Fisher-Test)
Frühere Tx NEIN JA	27 (79,4%) 7 (20,6%)	26 (72,2%) 10 (27,8%)	0,483 (X ²)
Spender Familie Fremd	13 (38,2%) 21 (61,8%)	14 (41,2%) 21 (58,3%)	0,770 (X ²)
KMT-Art KMT PBSCT	19 (55,9%) 15 (44,1%)	16 (44,4%) 20 (55,6%)	0,339 (X ²)
TBI Nein Ja	9 (26,5%) 25 (73,5%)	8 (22,2%) 28 (77,8%)	0,679 (X ²)
Monate seit Erstdiagnose Mean Minimum – Maximum SD	20,1 2,0 – 94,0 22,9	18,9 2,0 – 94,0 20,4	0,809 (t-Test)
Familienstand Ledig Verheiratet Geschieden	12 (35,3%) 16 (47,1%) 6 (17,6%)	9 (25,0%) 26 (72,2%) 1 (2,8%)	0,042* (X ²)
Partnerschaftliche Situation Kein Partner Ehepartner Fester Partner	9 (26,5%) 17 (50,0%) 8 (23,5%)	4 (11,1%) 26 (72,2%) 6 (16,7%)	0,133(X ²)
Schulbild. Hauptschule Realschule Gymnasium	9 (27,3%) 13 (39,4%) 11 (33,3%)	9 (25,0%) 14 (38,9%) 13 (36,1%)	0,964(X ²)
Berufsausbildung Kein Studium Studium	24 (70,6%) 10 (29,4%)	27 (75,0%) 9 (25,0%)	0,678 (X ²)

Anm.: Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gruppe. SD = Standardabweichung, X² = Chi-Quadrat-Test.

Da es bei der Fragestellung um die Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bzgl. der Überlebenszeit und der Lebensqualität geht, die

auch von transplantationsimmanenten Variablen wie aGvHD, Mukositis und Schmerzmittelgabe mitbestimmt werden, sollen diese Variablen hier ebenfalls dokumentiert werden. Um bei den geringen Patientenzahlen eine Berechnung durchführen zu können, werden die Werte bei der aGvHD und der Mukositisausprägung dichotomisiert, wobei der cut-off zwischen der leichteren und schwereren Symptomausprägung trennt. Es zeigt sich, dass die Ausprägung einer leichteren akuten GvHD (Grad 0-I) im Verhältnis einer schwereren akuten GvHD (Grad II - IV) signifikant häufiger ($p=0,030$) in der Interventionsgruppe vorhanden ist. Bezüglich Mukositis und Schmerzmittelgabe unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander, jedoch werden in der Interventionsgruppe weniger Schmerzmittel verbraucht.

Eine weitere wichtige Variable ist das Auftreten eines Rezidivs. Diese beeinflusst das Mortalitätsrisiko und muss bei Vergleich von Kontroll- und Interventionsgruppe miterfasst werden. Es zeigt sich, dass sich die Gruppen hinsichtlich dieser Variablen nicht signifikant voneinander unterscheiden, jedoch ist die Rückfallrate in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe geringer ausgeprägt (30,6% vs. 38,2%).

Tabelle 5.5 T-Test Berechnung zwischen KG und IG hinsichtlich der medizinischen Variablen im stationären und nachstationären Verlauf

	Kontrollgruppe	Interventions-Gruppe	P – Wert
Anzahl	34	36	
aGvHD			0,030* (X ²)
Grad 0-I	17 (50%)	27 (75%)	
Grad II - IV	17 (50%)	9 (25%)	
Mukositis			0,361 (X ²)
Grad 0-1	20 (62,5%)	18 (51,4%)	
Grad 2-4	12 (37,5%)	17 (48,6%)	
Morphin	(N = 31)	(N = 35)	0,472 (t-Test)
Mean	219,03	177,29	
Minimum – Maximum	0 – 1130,00	0 – 625,00	
SD	277,94	170,58	
Rezidiv			0,499 (X ²)
Nein	21 (61,8%)	25 (69,4%)	
Ja	13 (38,2%)	11 (30,6%)	

Anm.: Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gruppe. SD = Standardabweichung, X² = Chi-Quadrat-Test.

Bei den StudienteilnehmerInnen handelt es sich um eine Stichprobe aus der Grundgesamtheit der transplantierten PatientInnen der KMT-Station der Uni-Klinik Tübingen im Zeitraum September 1999 bis Dezember 2001. AblehnerInnen allgemein und AusländerInnen, die der deutschen Sprache nicht ausreichend mächtig waren, werden daher in der Studie nicht untersucht. Um einen selection-bias hinsichtlich wichtiger Grundvariablen wie Alter, Geschlecht und Diagnosegruppen aufdecken zu können, werden diese Variablen ergänzend geprüft.

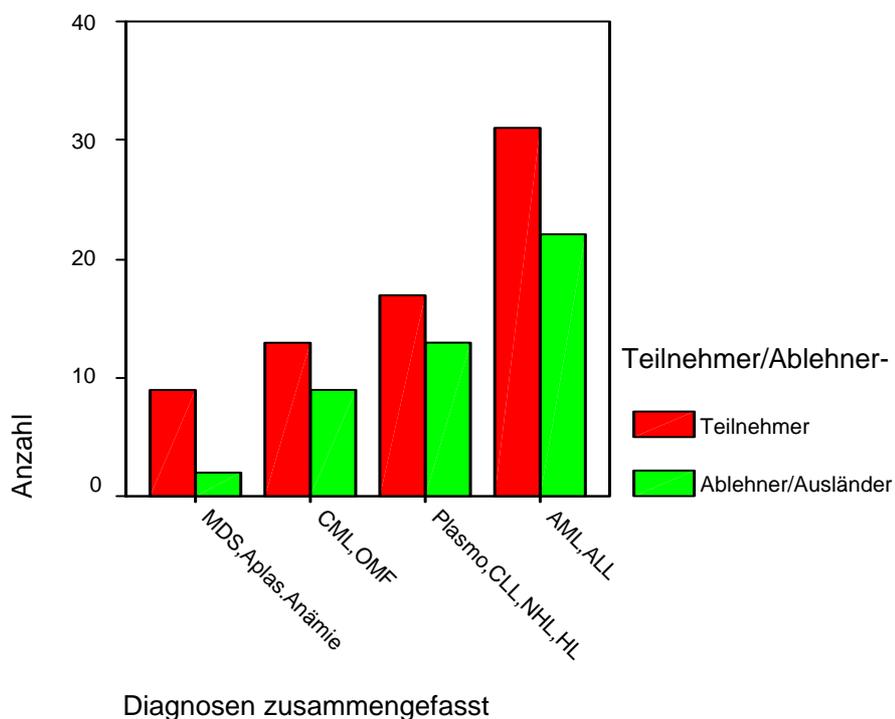
Es lässt sich feststellen, dass es sich bei den TeilnehmerInnen an der Studie bzgl. der genannten Grundvariablen Alter, Geschlecht und Diagnosegruppen um eine repräsentative Stichprobe handelt. Die TeilnehmerInnen und Nicht-TeilnehmerInnen (Ausländer/Ablehner) unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 5.6 Vergleich der soziodemographische und medizinische Variablen zwischen TeilnehmerInnen und Nicht-TeilnehmerInnen mittels t- Test, X²-Test oder Fisher-Test.

	Teilnehmer	Nicht-Teilnehmer	Gesamt	p-Wert
Anzahl	70	46	116	
Alter				0,391 (t-Test)
Mittelwert	40,5	42,5	41,3	
Standardabw.	11,6	13,7	12,5	
Geschlecht				0,763 (X ²)
Weiblich	33 (47,1%)	23 (50.0%)	56 (48,3%)	
Männlich	37 (52,9%)	23 (50,0%)	60 (51,7%)	
Diagnosegruppen				0,497 (X ²)
MDS,AA	9 (12,9%)	2 (4,3%)	11 (9,5%)	
CML,OMF	13 (18,6%)	9 (19,6%)	22 (19,0%)	
Plasmo, CLL,	17 (24,3%)	13 (28,3%)	30 (25,9%)	
NHL,HL				
AML,ALL	31 (44,3%)	22 (47,8%)	53 (45,7%)	

Anm.: Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gruppe (Teilnehmer, Nicht-Teilnehmer, Gesamt). AA=Aplastische Anämie, ALL=Akute lymphatische Leukämie, AML=Akute myeloische Leukämie, CLL=Chronisch lymphatische Leukämie, CML= Chronisch myeloische Leukämie, HL= Hodgkin Lymphom, MDS= Myelodysplastisches Syndrom, NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, OMF= Osteomyelofibrose, Plasmo= Plasmozytom.

Abb. 5.3 Graphische Darstellung der Anzahl der Diagnosen auf TeilnehmerInnen und Nicht-TeilnehmerInnen verteilt.



In einem zweiten Schritt werden die psychologischen Patientenvariablen zum Zeitpunkt T1 (vor Transplantation) d.h. bei Aufnahme auf Station, miteinander verglichen, um die Prätestäquivalenz zu prüfen. Die Variablen werden für die Kontroll- und Interventionsgruppe separat aufgelistet.

Es zeigt sich, dass sich Kontroll- und Interventionsgruppe bei Aufnahme auf Station in den psychologischen Variablen nicht signifikant voneinander unterscheiden. Sie können als homogene Gruppen angesehen werden.

Ergebnisse

Die nachfolgenden Tabellen geben die Werte der Kontroll- und der Interventionsgruppe hinsichtlich der Auswertungen des EORTC-QLQ-C30 wieder. Der Übersichtlichkeit halber werden die Funktionalitätsskalen und die Symptomskalen getrennt dargestellt.

Tabelle 5.7a
Ergebnisse t-Test zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe für Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 zum Zeitpunkt T1 (Aufnahme auf Station)

Variable	KG	IG	df (N)	p-Wert
global health			66	0,420 t-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	63,4	58,8		
SD	25,3	21,1		
Minimum - Maximum	16,67-100	25 - 100		
physical functioning			67	0,106 t-Test
Anzahl Personen	33	36		
Mittelwert	71,7	79,6		
SD	22,6	17,4		
Minimum - Maximum	6,67 - 100	40 - 100		
role functioning			67	0,656 t-Test
Anzahl Personen	33	36		
Mittelwert	55,6	58,8		
SD	26,6	33,0		
Minimum - Maximum	16,67-100	0 - 100		
emotional function.			66	0,617 t-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	56,8	54,0		
SD	25,0	20,2		
Minimum - Maximum	8,33-100	0 - 91,67		
social functioning			66	0,666 t-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	56,1	52,9		
SD	29,4	31,4		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100		
cognitive function.			66	0,783 t-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	79,3	77,6		
SD	23,9	25,9		
Minimum - Maximum	16,67-100	0 - 100		

Anm.: SD=Standardabweichung; KG=Kontrollgruppe; IG=Interventionsgruppe; (N)=Anzahl, der in den Test eingegangenen Personen; df=Freiheitsgrade

Abschließend gibt die nachfolgende Tabelle einen Überblick über die Werte für Kontroll- und Interventionsgruppe in den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30.

Tabelle 5.7b
Ergebnisse t-Test zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe für Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 zum Zeitpunkt T1 (Aufnahme auf Station)

Variable	KG	IG	df (N)	p-Wert
Fatigue			67	0,819 t-Test
Anzahl Personen	33	36		
Mittelwert	44,4	43,1		
SD	26,4	24,0		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100		
Nausea			(68)	0,305 MW-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	5,6	8,6		
SD	15,4	17,8		
Minimum - Maximum	0 - 66,67	0 - 66,67		
Pain			((68)	0,611 MW-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	27,3	19,5		
SD	33,8	23,0		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 83,33		
Dyspnoe			(69)	0,650 MW-Test
Anzahl Personen	33	36		
Mittelwert	36,4	39,8		
SD	33,7	33,6		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100		
Insomnia			(69)	0,286 MW-Test
Anzahl Personen	33	36		
Mittelwert	37,4	26,9		
SD	37,0	28,5		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100		
Appetite loss			(68)	0,339 MW-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	17,2	14,3		
SD	26,5	29,5		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100		
Constipation			(68)	0,956 MW-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	9,1	10,5		
SD	20,9	26,5		
Minimum - Maximum	0 - 66,67	0 - 100		
Diarrhoea			(68)	0,189 MW-Test
Anzahl Personen	33	35		
Mittelwert	8,1	14,3		
SD	22,1	24,6		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 66,67		
Financial difficulties			(67)	0,669 MW-Test
Anzahl Personen	33	34		
Mittelwert	28,3	34,3		
SD	30,2	37,1		
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100		

Anm.: SD=Standardabweichung; KG=Kontrollgruppe; IG=Interventionsgruppe; (N)=Anzahl, der in den Test eingegangenen Personen; df=Freiheitsgrade; MW-Test=Mann-Whitney-U-Test

Da die Symptomskalen und -items einzelne Unterbereiche der Lebensqualität abfragen und gerade zum Zeitpunkt T1(vor Transplantation) stark vom jeweiligen Zeitpunkt im Konditionierungsverlauf abhängen, somit nur bedingt miteinander

vergleichbar sind, werden zur weiteren Auswertung nur die Global- und Funktionalitätsskalen herangezogen.

5.2.2 Effekte auf die Überlebenszeit

Die Hypothesen zur Überlebenszeit besagen, dass die Interventionsgruppe hinsichtlich der Überlebenszeit gegenüber der Kontrollgruppe profitiert.

Hypothese 1:

Die Interventionsgruppe überlebt signifikant länger als die Kontrollgruppe.

Die Berechnung der Überlebenszeiten beider Gruppen und Überprüfung auf signifikante Unterschiede wird mittels Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Wie aus Tabelle 5.9 ersichtlich ist, unterscheiden sich die Gruppen bzgl. der Überlebenszeit nicht signifikant voneinander d.h. die Variable „Treat“ diskriminiert nicht zwischen längerem oder kürzerem Überleben.

Der Exponent (B) zeigt jedoch an, dass die Interventionsgruppe einen Überlebensvorteil von ca. 25% gegenüber der Kontrollgruppe hat.

Tabelle 5.8 Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeiten von Kontroll- und InterventionsgruppepatientInnen

Unabhängige Variable	Überlebenszeit in Tagen				p-Wert (LogRank-Test)
	MW	MD	Konfidenzintervall 95% untere G.	obere G.	
Treat					0,359
Kontrollgruppe	728	650	511	945	
Interventionsgruppe	775	678	600	951	

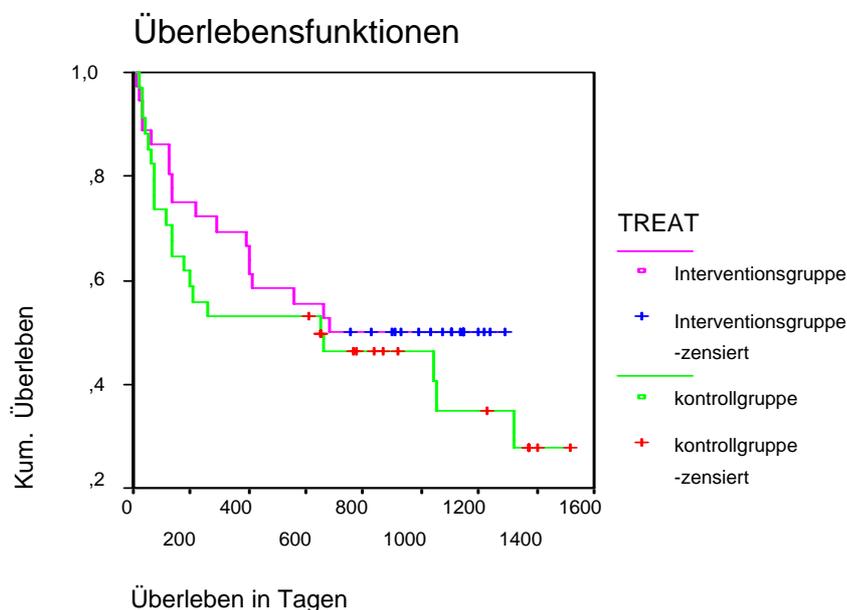
Anm.:MW=Mittelwert, MD=Median, G.=Grenze

Tabelle 5.9 Cox-Regressionsanalyse für „Treat“ als Prädiktor der Überlebenszeit

Prädiktorvariablen	Chi-Quadrat	B	Standardfehler	Wald	df	Exp(B)	95%Konfidenzintervall für Exp(B)		Signifikanz
							untere	obere	
Treat KG= 0 IG = 1	0,839	-,297	0,326	0,833	1	0,743	0,393	1,406	0,361

Abb. 5.4 Kaplan-Meier-Analyse.

Überlebenszeit (in Tagen) in Abhängigkeit von der Variable Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe). Der p-Wert des LogRank-Test beträgt 0,359 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

**Ergebnis Hypothese 1:**

Es zeigt sich, dass die Variable "Treat" keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hat d.h. die Interventionsgruppe überlebt nicht signifikant länger als die Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppe hat in dieser Stichprobe jedoch einen prozentualen Überlebensvorteil von ca. 25%.

Hypothese 2:

Die Interventionsgruppe hat unter Kontrolle der medizinischen Variablen (Risiko, Lebensalter, Spenderart, frühere Transplantationen, Zeit zwischen Diagnosestellung und Transplantation, HLA-Identität, Transplantationsart und Rezidivrate) und der Lebensqualität zu T1 eine signifikant längere Überlebenszeit als die Kontrollgruppe.

Zur größeren Übersichtlichkeit und Strukturierung werden die medizinischen Variablen und die Variablen der Lebensqualität zunächst getrennt voneinander aufgelistet und ihre Relevanz als Prädiktoren der Überlebenszeit wird einzeln mittels Cox-Regression berechnet. Anschließend wird ihre Multikollinearität geprüft und sie werden in eine gemeinsame Cox-Regression eingeschlossen.

Ergebnisse

Es zeigt sich, dass alle genannten Faktoren außer den Variablen „Treat“, „HLA-Identität“ und „Transplantationsart“ einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit haben.

Tabelle 5.10
Cox-Regressions-Analyse der unabhängigen (medizinischen) Variablen. Testung der Signifikanz dieser Prädiktoren auf die Überlebenszeit.

Prädiktorvariablen	Chi-Quadrat	B	Standardfehler	Wald	df	Exp(B)	95%Konfidenzintervall für Exp(B)		Signifikanz
							untere	obere	
Treat 0= KG 1= IG	0,839	-,297	0,326	0,833	1	0,743	0,393	1,406	0,361
Risiko 1=niedrig 0=hoch	5,399	-,745	0,328	5,164	1	0,475	0,250	0,903	0,023*
Alter dichotom 1=Alter<40 J. 0=Alter>40 J.	5,357	-,742	0,328	5,127	1	0,476	0,250	0,905	0,024*
donor 1=Fam. 0=Fremd.	6,136	-,865	0,360	5,786	1	0,421	0,208	0,852	0,016*
fTx 1=Nein 0=Ja	5,306	-,774	0,344	5,055	1	0,461	0,235	0,905	0,025*
Zeit D-Tx 1=unter 10,5 0=über 10,5	5,311	-,743	0,330	5,077	1	0,475	0,249	0,908	0,024*
HLA-ident 1=ja 0=nein	1,179	-,572	0,533	1,149	1	0,565	0,198	1,606	0,284
Transpl.art 1=PBST 0=KMT	0,023	-,049	0,321	0,023	1	0,952	0,508	1,788	0,880
Rezidiv 1=Nein 0=Ja	7,591	-,880	0,329	7,148	1	0,415	0,218	0,791	0,008**

Anm.:Prädiktorvariablen: Wert=1 ist Indikatorparameter, *=Wert zeigt Signifikanz ($p < 0,05$) an, **=Wert zeigt hohe Signifikanz ($p < 0,01$) an; fTx = frühere Transplantationen, KG = Kontrollgruppe, IG = Interventionsgruppe, J.= Jahre, Tanspl.art = Transplantationsart, Zeit D-Tx = Zeit Diagnose bis Tx (in Monaten), Tx = Transplantation.

Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich der Überlebenszeit, unter Kontrolle der medizinischen Variablen, werden mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Es zeigt sich, dass sich die Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Der Faktorenvergleich erfolgt gemeinsam über die Schichten, da die Anzahl der Fälle in jeder Untergruppe so gering werden, dass fundierte Berechnungen und Interpretationen nicht möglich sind.

(Anm.: Bei Knochenmarktransplantation zeigt sich für die Interventionsgruppe ein Überlebensvorteil (LogRank-Test: $p=0,0453^*$) gegenüber der Kontrollgruppe. Dieser ist jedoch durch die Anzahl fast aller HLA-mismatch-Fälle ($n=5$) in dieser Untergruppe (Kontrollgruppe/KMT-Transplantation) bedingt. Die Berechnung der Kaplan-Meier-Kurven mit Ausschluss der HLA-mismatch-Fälle erbrachte keine Signifikanz mehr zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bei KMT-Transplantation. Diese Auswertungen sind daher nicht explizit aufgelistet)

Tabelle 5.11

Überlebenszeiten und LogRank-Test für Kontroll- und Interventionsgruppe in Abhängigkeit von den medizinischen Variablen. Faktorenvergleich (KG versus IG) gemeinsam über Schichten (dichotome unabhängige Variablen).

Unabhängige Variable	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				p-Wert (LogRank) KG vs. IG
	MW	MD	Konfidenzintervall 95%		MW	MD	Konfidenzintervall 95%		
Risiko niedrig hoch	930 501	1056 139	625 235	1234 767	883 634	- 412	657 384	1109 884	0,366
Alter dichotom <40 Jahre >40 Jahre	835 546	1039 179	558 256	1111 836	989 536	- 397	783 304	1196 768	0,348
Spender Familie Fremd	1036 511	- 139	754 260	1318 763	888 673	- 558	626 453	1149 893	0,294
fTx nein Ja	829 265	1039 77	586 38	1072 492	861 523	- 285	659 236	1063 809	0,235
Zeit D-Tx < 10,5 Mon. > 10,5 Mon.	946 538	- 116	626 282	1266 795	883 634	- 402	657 384	1110 883	0,376
HLA-Identität Ja nein	734 561	663 58	517 17	951 1104	775 ----	678 ----	600 ----	951 ----	-----
Transpl.art KMT PBSCT	603 873	198 1318	334 562	873 1184	919 621	- 402	670 407	1167 836	0,378
Rezidiv Nein Ja	966 358	1318 198	679 161	1252 555	811 624	- 412	599 366	1022 882	0,259

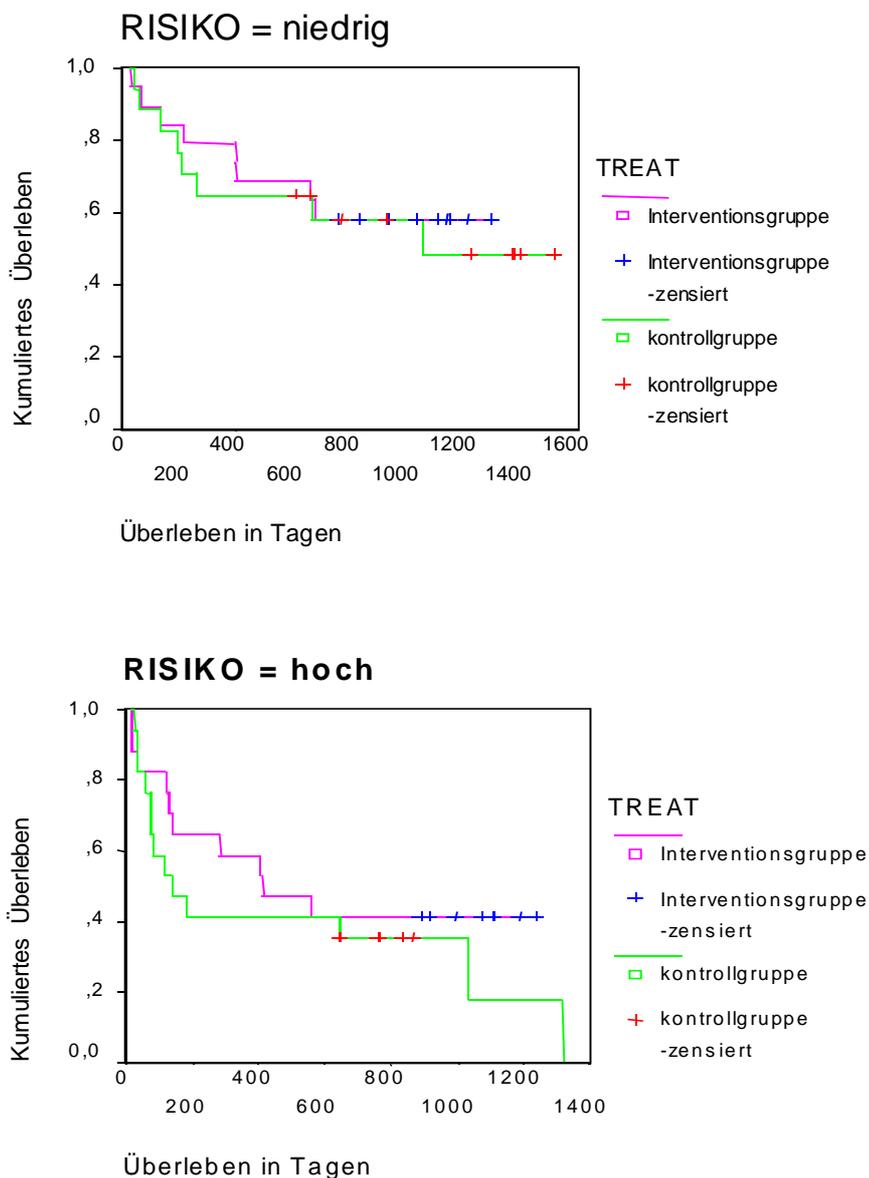
Anm.: Die Zahlen in den Feldern geben die Überlebenszeiten in Tagen an. MW = Mittelwert, MD = Median, fTx = frühere Transplantationen, KG = Kontrollgruppe, IG = Interventionsgruppe, Tanspl.art = Transplantationsart, Zeit D-Tx = Zeit Diagnose bis Tx, Tx = Transplantation.

Detaillierte Angaben zur Kaplan-Meier-Analyse z.B. Anzahl der Fälle in jeder Gruppe finden sich im Anhang (Anhang IV - XI, S. 142 - 149).

Ergebnisse

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sehen wie folgt aus:

Abb. 5.5 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach Risikoeinteilung (niedrig vs. hoch). Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,366 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).



Anm: Risiko = niedrig: AML, ALL in 1.completter Remission, CML in chronischer Phase, Myelodysplastisches Syndrom, Aplastische Anämie, Osteomyelofibrose. Risiko = hoch: AML, ALL in 2. oder späterer Remission oder in partieller Remission, CML in accelerierter Phase oder Blastenschub, Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Plasmocytom.

Abb. 5.6 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach Alter (jünger oder älter als 40 Jahre). Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,348 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

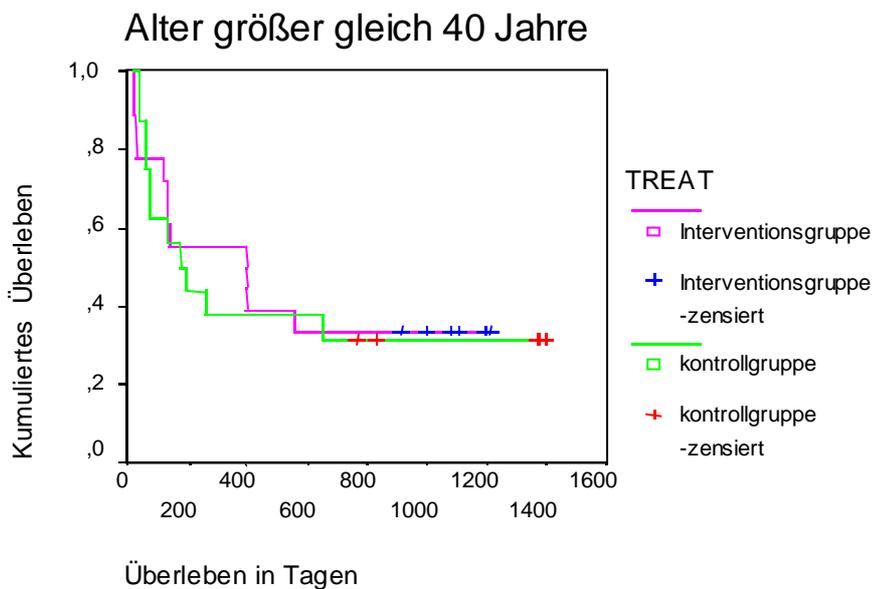
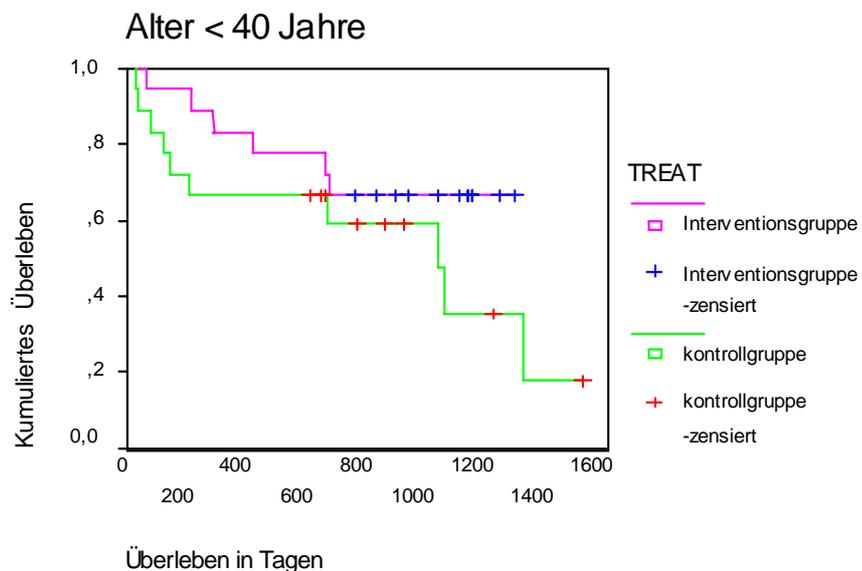


Abb. 5.7 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach donor (Familien- oder Fremdspender). Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,294 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

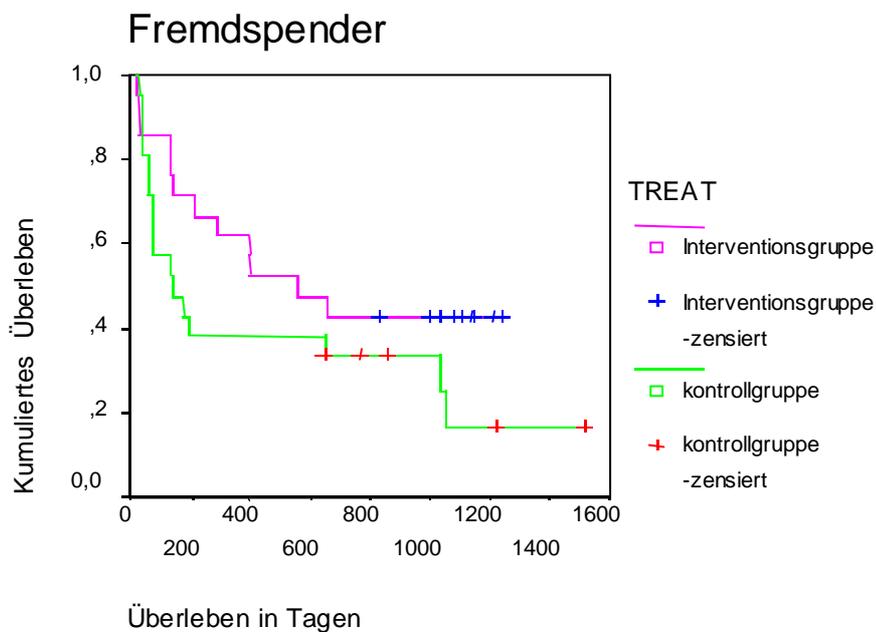
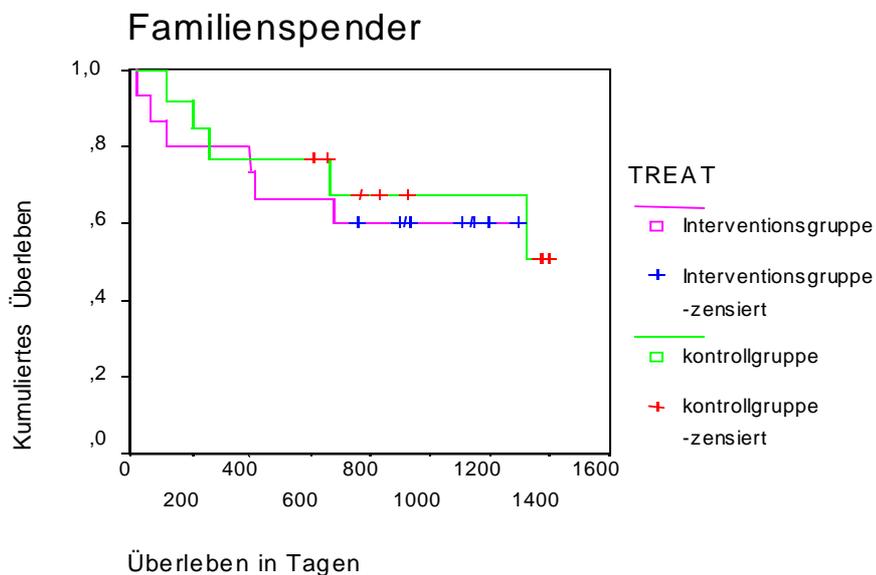
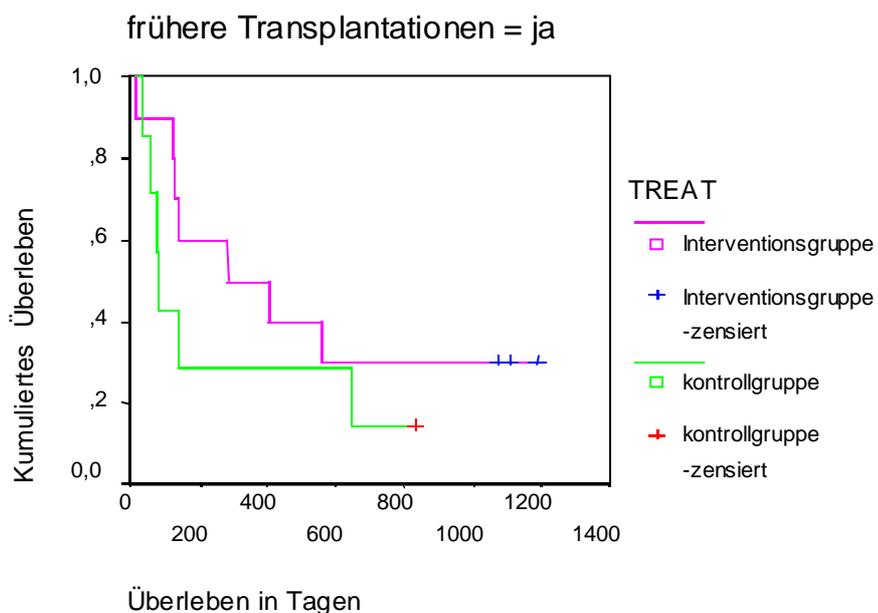
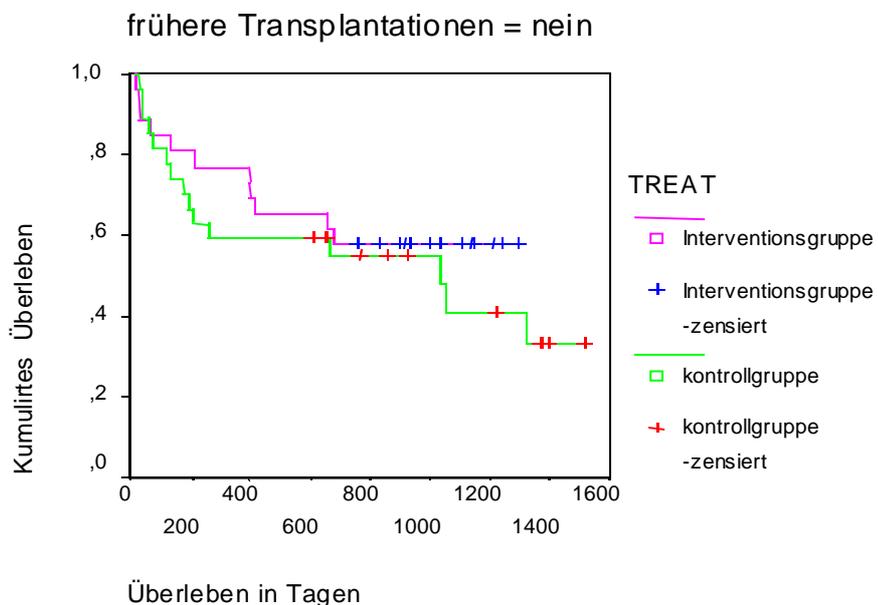


Abb. 5.8 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach früheren Transplantationen (nein versus ja). Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,235 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).



Ergebnisse

Abb. 5.9 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach Zeitspanne (in Monaten) zwischen Diagnose und Transplantation. Der cut-off für die Zeitspanne liegt bei 10,5 Monaten. Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,376 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

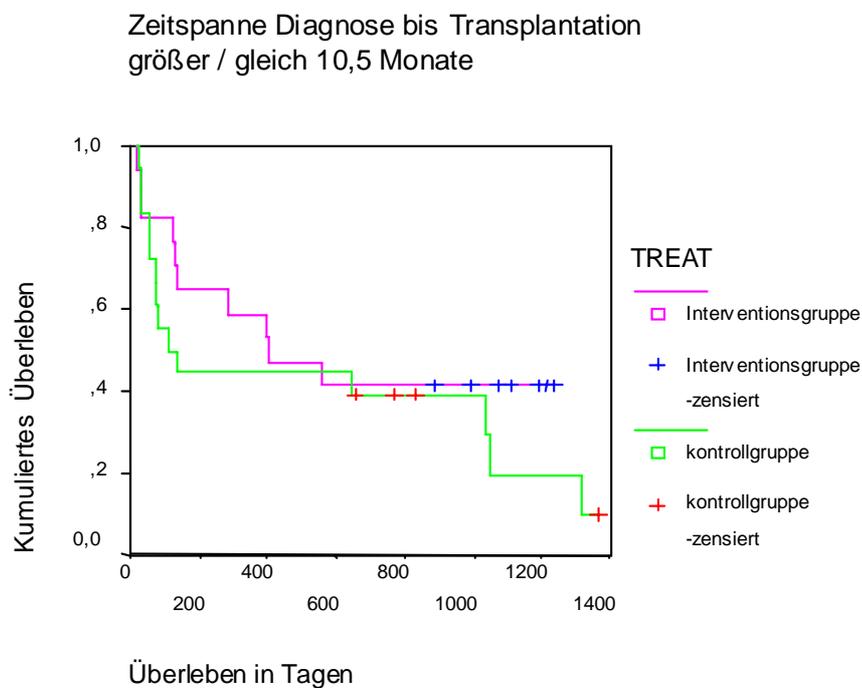
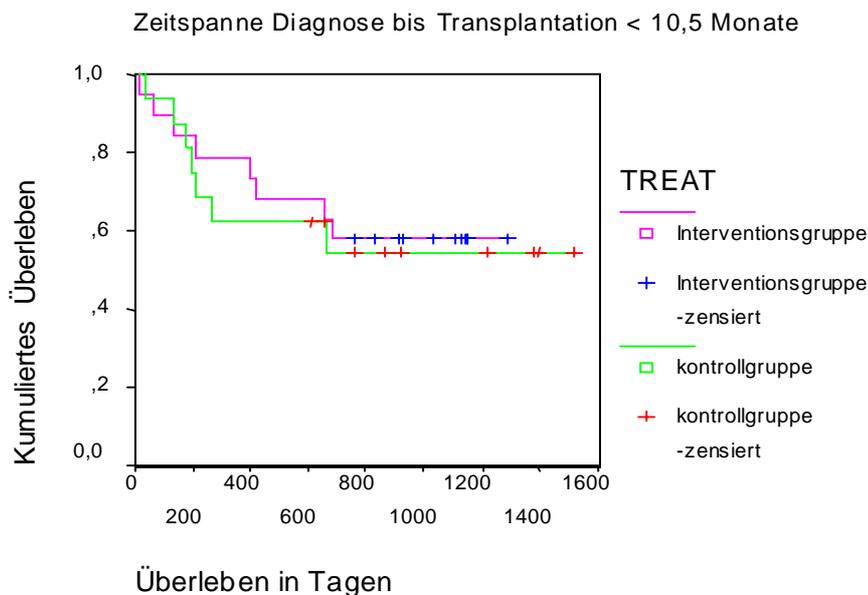


Abb. 5.10 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach HLA-Identität von Spender und Empfänger (identisch versus mismatch). Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben.

Der p-Wert des LogRank-Tests kann nicht angegeben werden, da sich alle mismatch-Fälle nur in der Kontrollgruppe befinden.

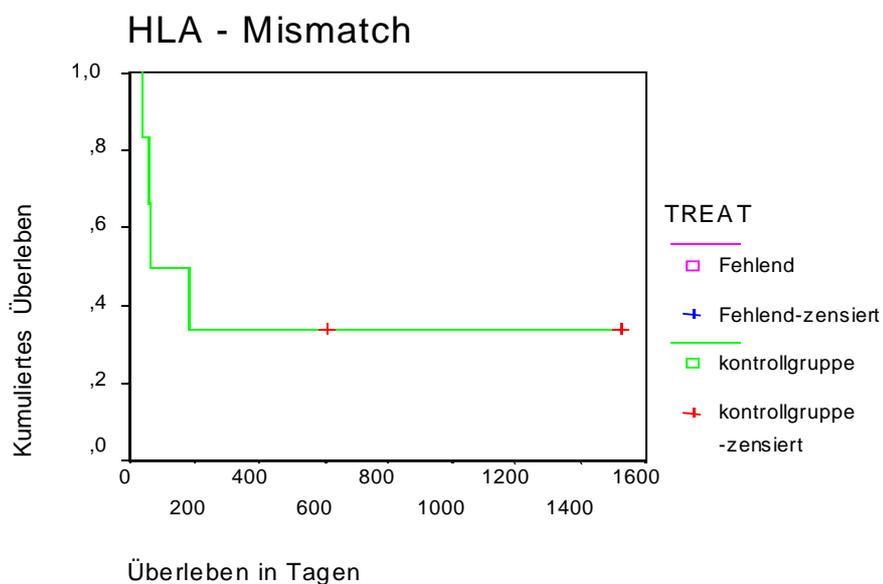
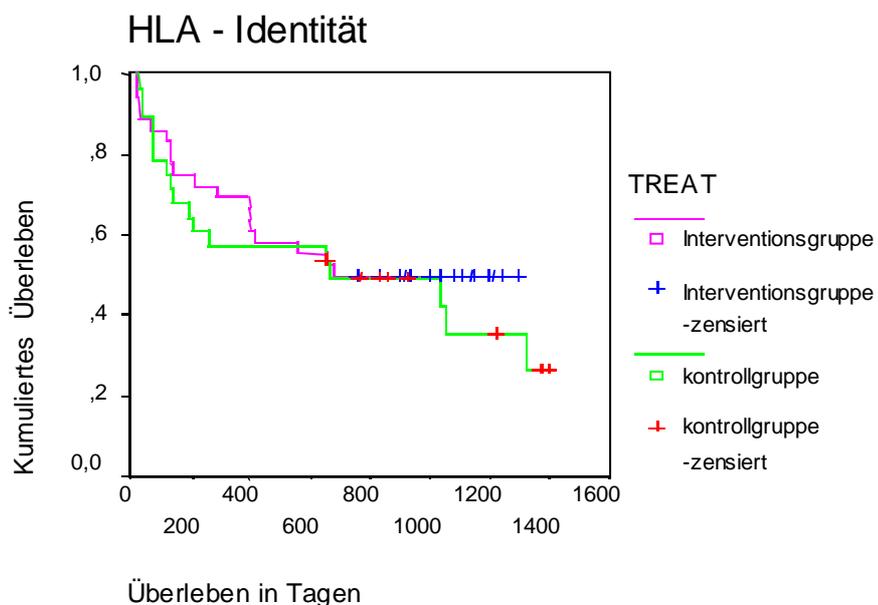


Abb. 5.11 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach Transplantationsart: KMT (Knochenmarktransplantation) versus PBSZT (Periphere Blutstammzelltransplantation). Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,378 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

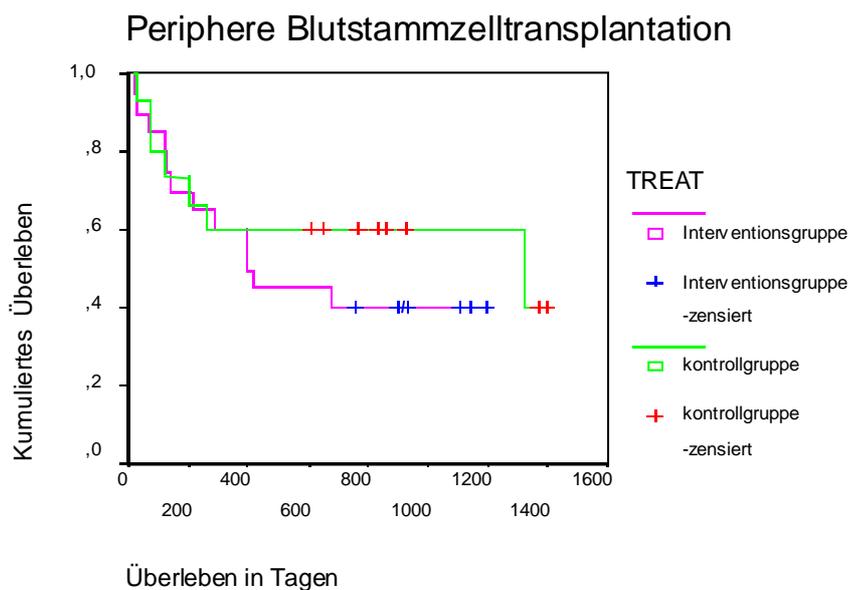
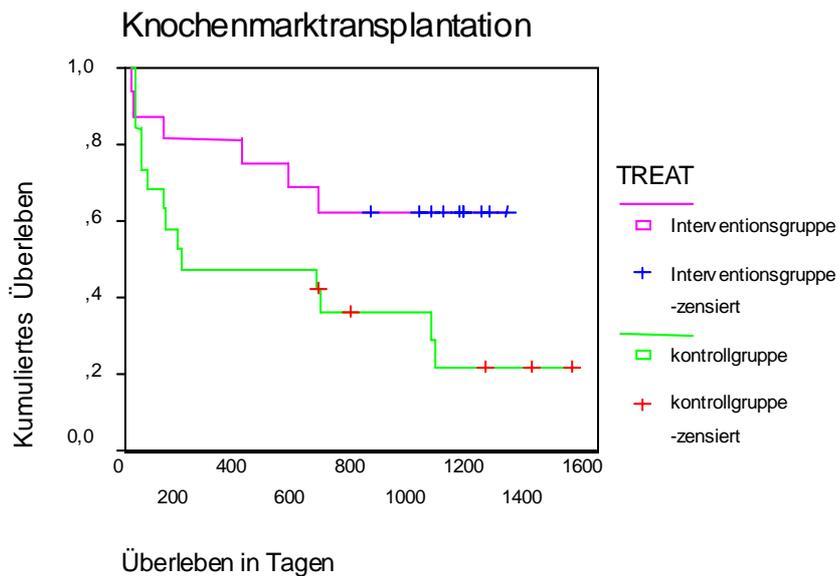
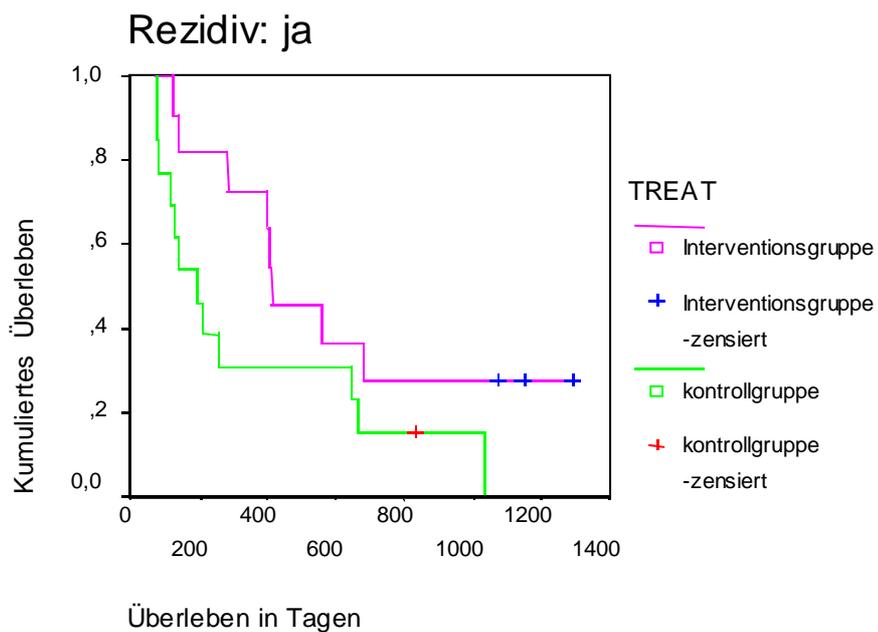
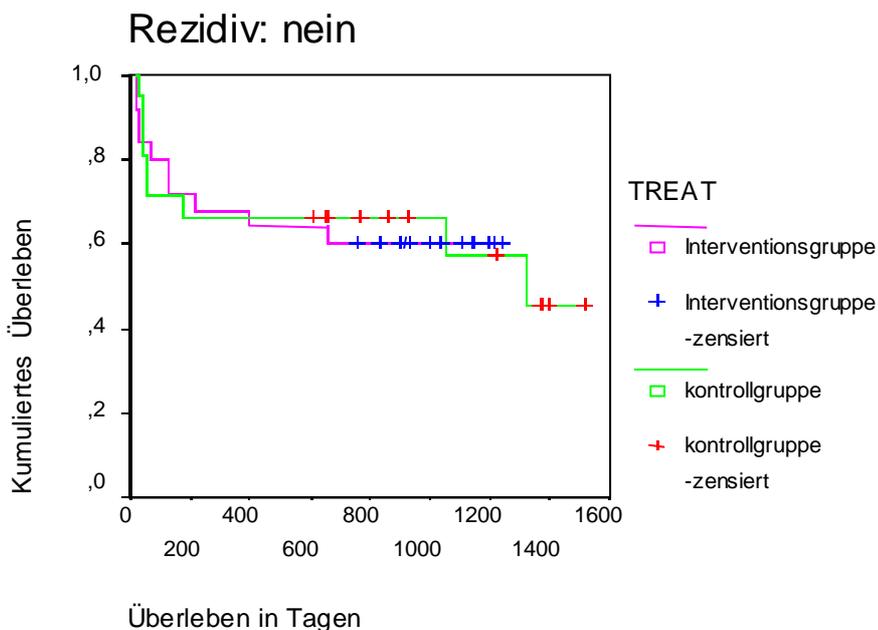


Abb. 5.12 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach Auftreten eines Rezidivs nach Transplantation (nein versus ja). Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben.

Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,259 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).



Lebensqualität

Zunächst werden die unabhängigen Variablen mittels Cox-Regressions-Analyse untersucht. Die genannten Variablen werden einzeln in das Modell aufgenommen.

Indikatorvariable ist der Wert über dem cut-off d.h. die höhere Lebensqualität.

Bei der Auswertung der Lebensqualitätsskalen stellt sich die Variable „role functioning“ als signifikanter Prädiktor für die Überlebenszeit heraus.

Tabelle 5.12 Cox-Regressions-Analyse der Prädiktorvariablen „Lebensqualität“. Testung der Signifikanz dieser Prädiktoren auf die Überlebenszeit.

Prädiktorvariablen	Chi-Quadrat	B	Standardfehler	Wald	df	Exp(B)	95%Konfidenzintervall für Exp(B)		Signifikanz
							untere G.	obere G.	
Global health 1= > 67 0= <= 67	1,652	-,449	0,352	1,625	1	0,638	0,320	1,273	0,202
Physical f. 1= > 80 0= <= 80	2,687	-,547	0,338	2,622	1	0,579	0,229	1,122	0,105
Role f. 1= > 50 0= <= 50	10,632	-1,130	0,364	9,651	1	0,323	0,158	0,659	0,002**
Emotional f. 1= > 54 0= <= 54	0,035	0,062	0,329	0,035	1	1,064	0,558	2,029	0,851
Social f. 1= > 50 0= <= 50	2,736	-,556	0,340	2,668	1	0,574	0,294	1,118	0,102
Cognitive f. 1= > 83 0= <= 83	2,256	-,498	0,335	2,211	1	0,608	0,315	1,172	0,137

Anm.: Prädiktorvariablen: Wert 1 ist Indikatorparameter der Cox-Regressions-Analyse, * = Wert zeigt Signifikanz ($p < 0,05$) an, f. = functioning, > bzw. < gibt Werte über/unter dem jeweiligen cut-off (=Median) der Funktionalitätsskala an.

Im zweiten Schritt erfolgt, getrennt nach Kontroll- und Interventionsgruppe, die Überlebenszeitberechnung (in Tagen) in Abhängigkeit von der Lebensqualität, die aus den Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 berechnet wird. Anschließend wird der LogRank-Test für Kontroll- und Interventionsgruppe berechnet, um Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit auf statistische Signifikanz zu prüfen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und um eine Berechnung mittels Kaplan-Meier durchführen zu können, werden die Variablen dichotomisiert. Der cut-off liegt jeweils beim Median

der Variablen in der Gesamtstichprobe. Die Werte über dem cut-off identifizieren die höhere Lebensqualität.

Bei der Auswertung mittels Kaplan-Meier-Analyse wird ersichtlich, dass sich Kontroll- und Interventionsgruppe, unter Kontrolle der psychologischen Variablen, hinsichtlich der Überlebenszeit nicht signifikant voneinander unterscheiden.

(Anm.: Bei „role functioning“ > 50 zeigt sich für die Interventionsgruppe ein Überlebensvorteil (LogRank-Test: $p=0,030^*$) gegenüber der Kontrollgruppe. Er bleibt nicht signifikant, wenn nach „physical functioning“ (größer/kleiner 80) untergliedert wird. Es sind dann nur noch wenige Fälle in jeder Subgruppe vorhanden, die eine statistische Auswertung nur unter Vorbehalt ermöglichen)

Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Überlebenszeiten und statistischen Auswertungen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe.

Tabelle 5.13 Überlebenszeiten und LogRank-Test für Kontroll- und Interventionsgruppe geschichtet nach der unabhängigen Variablen „Lebensqualität“. Faktorenvergleich (KG versus IG) gemeinsam über Schichten (dichotome unabhängige Variablen).

Unabhängige Variable (Zahlenwert= MD der Skala)	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				p-Wert (LogRank) KG vs. IG
	MW	MD	Konfidenz- intervall 95%		MW	MD	Konfidenz- intervall 95%		
Global health									
> 67	827	1039	521	1134	991	-	692	1290	0,259
< = 67	644	262	352	936	661	558	466	855	
Physical f.									
> 80	854	1056	468	1240	905	-	691	1119	0,685
< = 80	668	650	422	914	590	402	343	837	
Role f.									
> 50	842	1056	506	1177	1117	-	933	1301	0,739
< = 50	642	262	376	909	431	397	252	610	
Emotional f.									
> 54	733	650	438	1027	747	678	506	988	0,408
< = 54	704	663	406	1001	787	-	538	1036	
Social f.									
> 50	875	1039	581	1169	924	-	659	1189	0,290
< = 50	584	208	296	871	643	558	430	857	
Cognitive f.									
> 83	842	1056	556	1127	856	-	648	1064	0,507
< = 83	569	208	269	870	600	558	318	881	

Anm.: Die Zahlen in den Feldern unter Kontroll- und Interventionsgruppe geben die Überlebenszeiten in Tagen an. MW = Mittelwert, MD = Median, f.= functioning

Detaillierte Angaben zur Kaplan-Meier-Analyse z.B. Anzahl der Fälle in jeder Gruppe finden sich im Anhang (Anhang XII – XVII, S. 150 – 155).

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sehen wie folgt aus:

Abb. 5.13 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach cut-off = 67 der Lebensqualitätsvariablen „global health“. Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,259 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

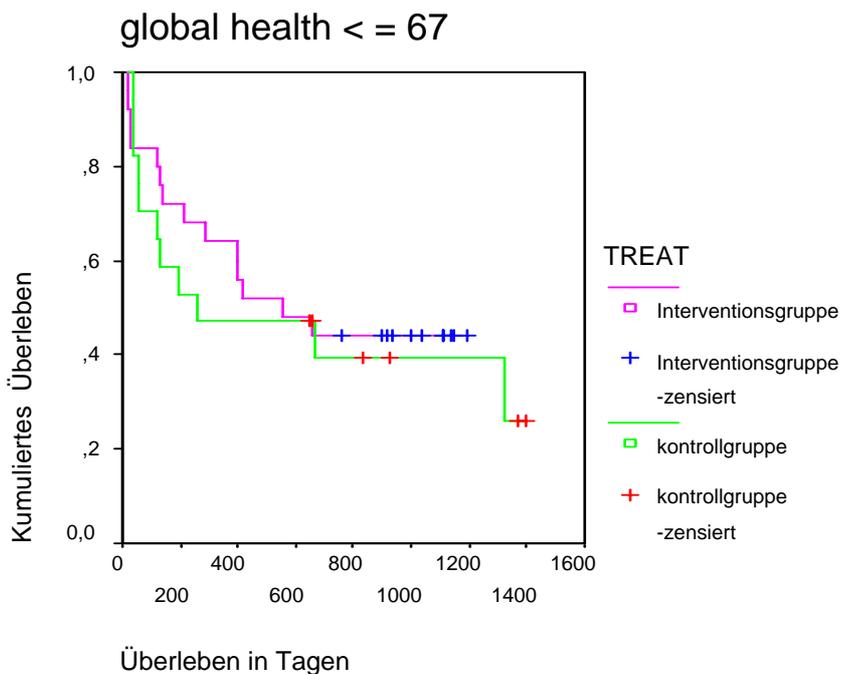
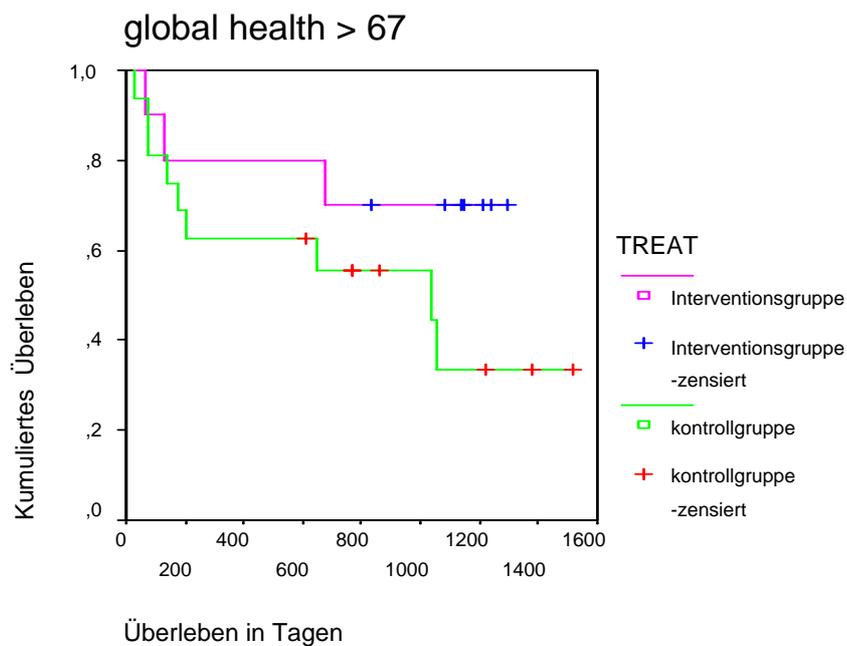


Abb. 5.14 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach cut-off = 80 der Lebensqualitätsvariablen „physical functioning“. Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,685 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

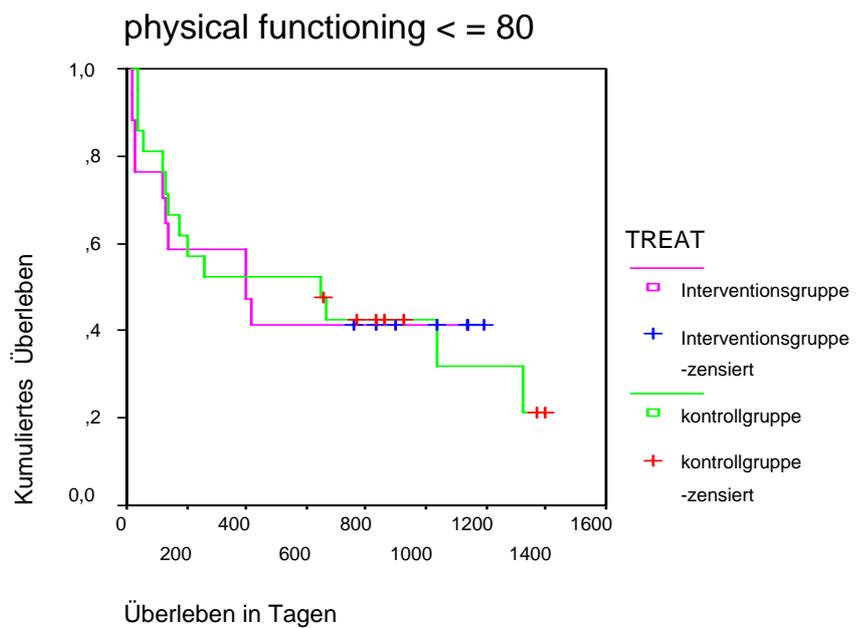
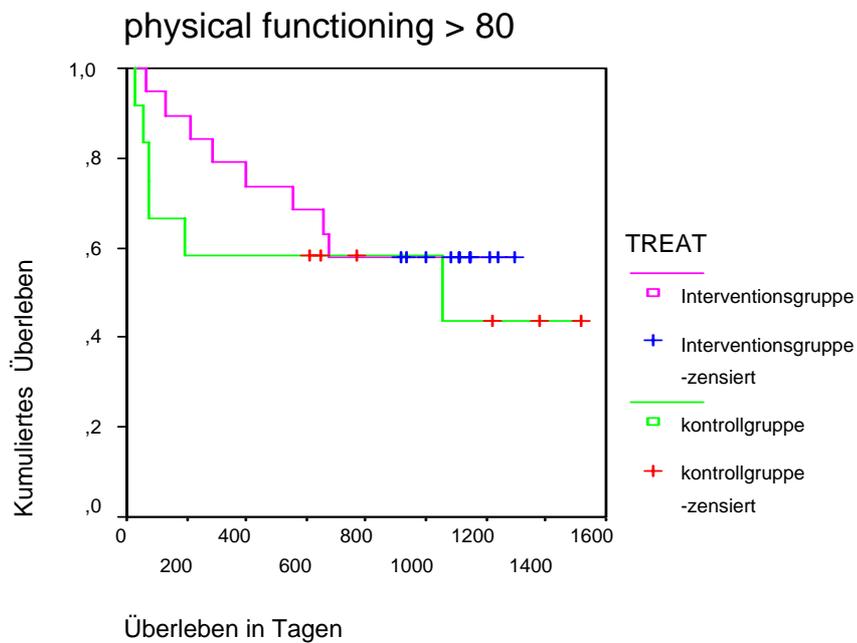


Abb. 5.15 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach cut-off = 50 der Lebensqualitätsvariablen „role functioning“. Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,739 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

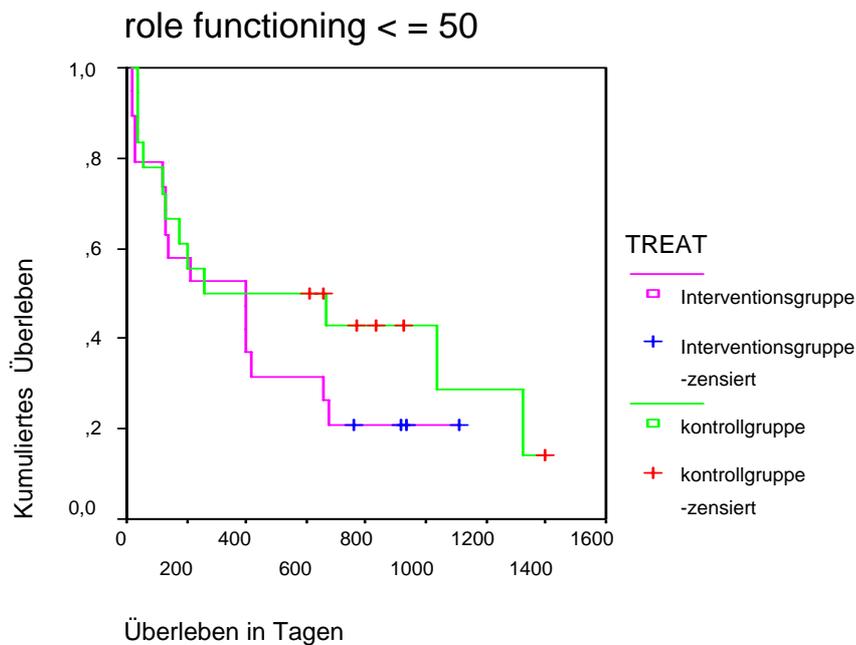
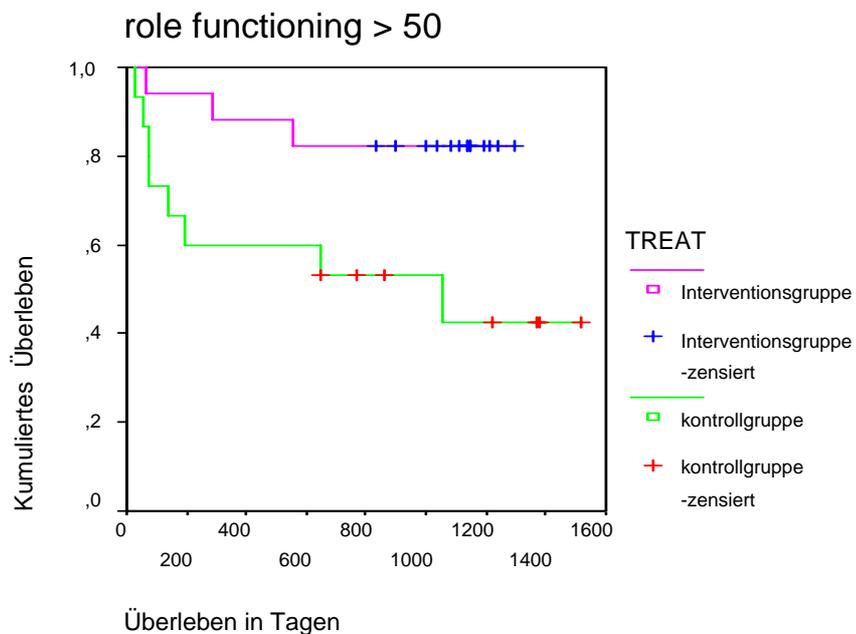


Abb. 5.16 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach cut-off = 54 der Lebensqualitätsvariablen „emotional functioning“. Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,408 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

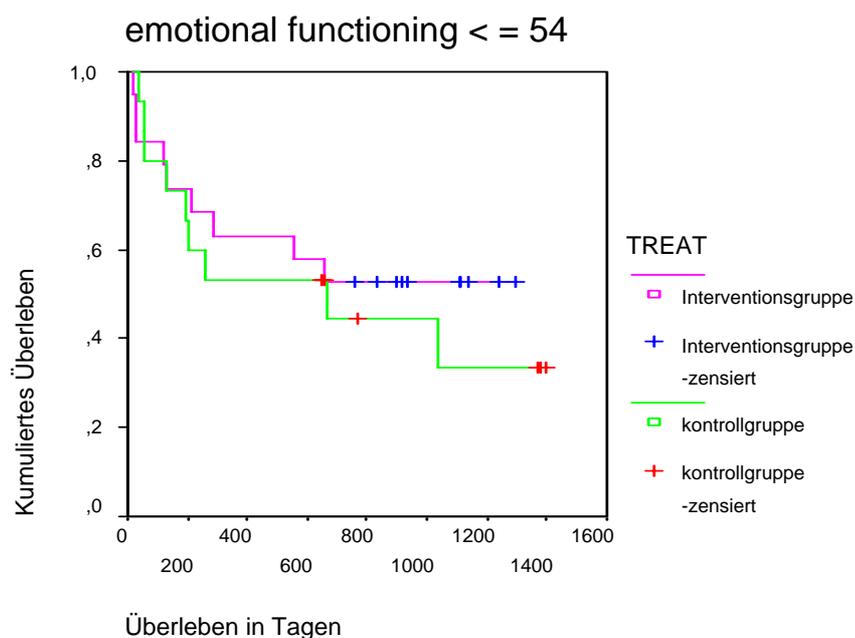
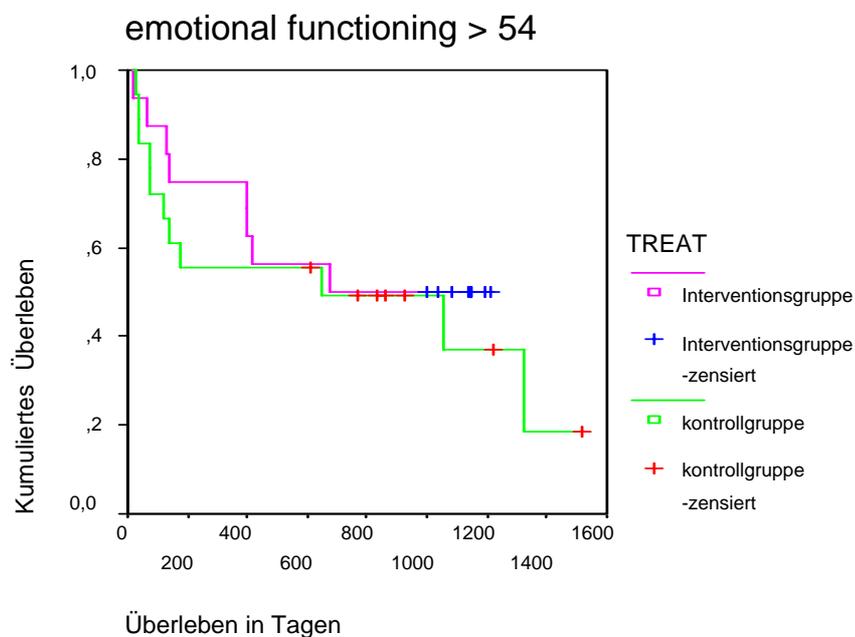


Abb. 5.17 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach cut-off = 50 der Lebensqualitätsvariablen „social functioning“. Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,290 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).

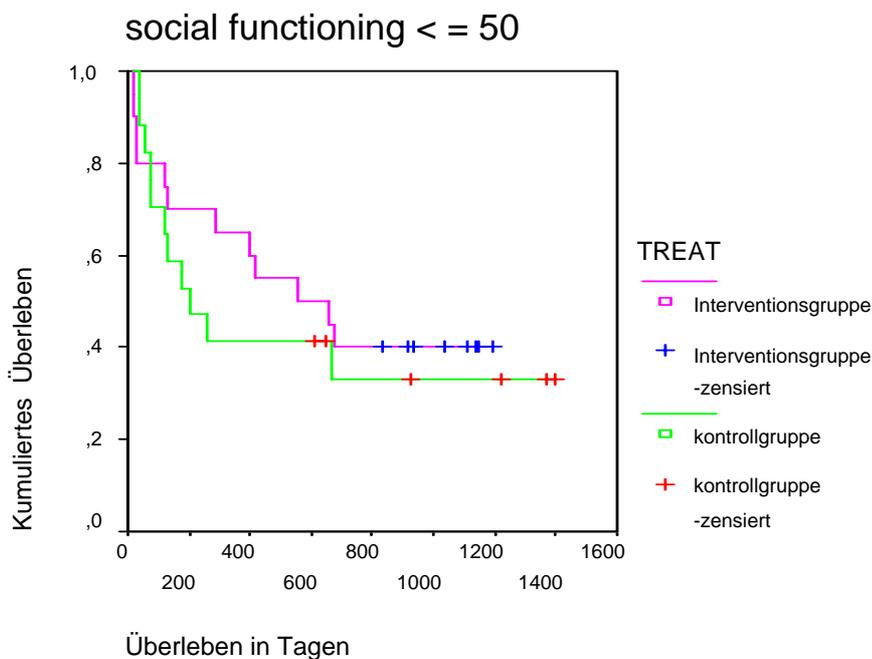
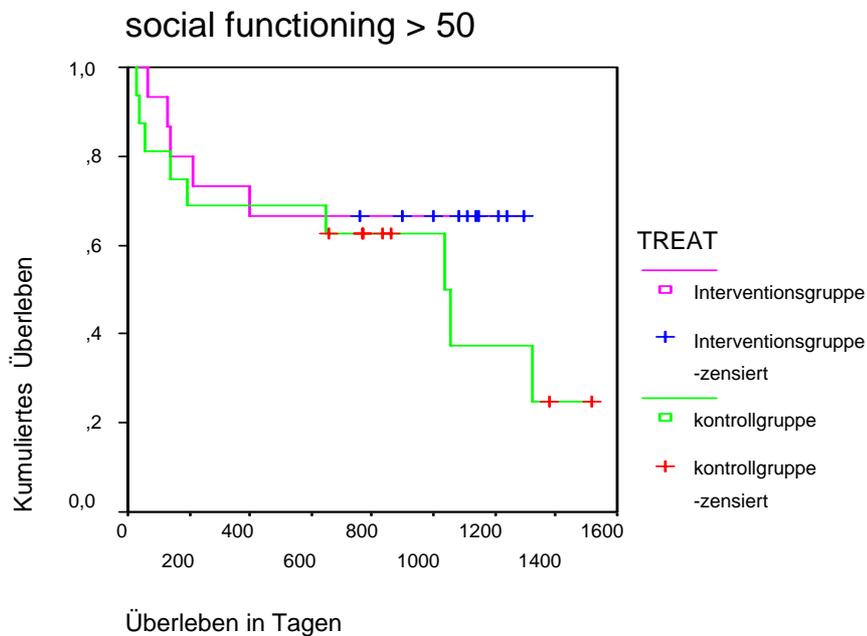
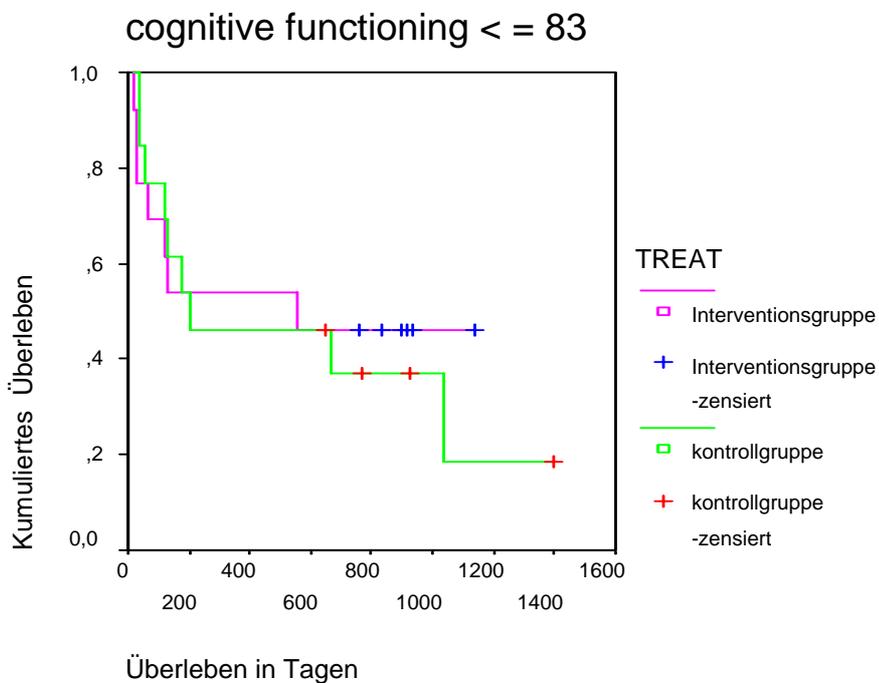
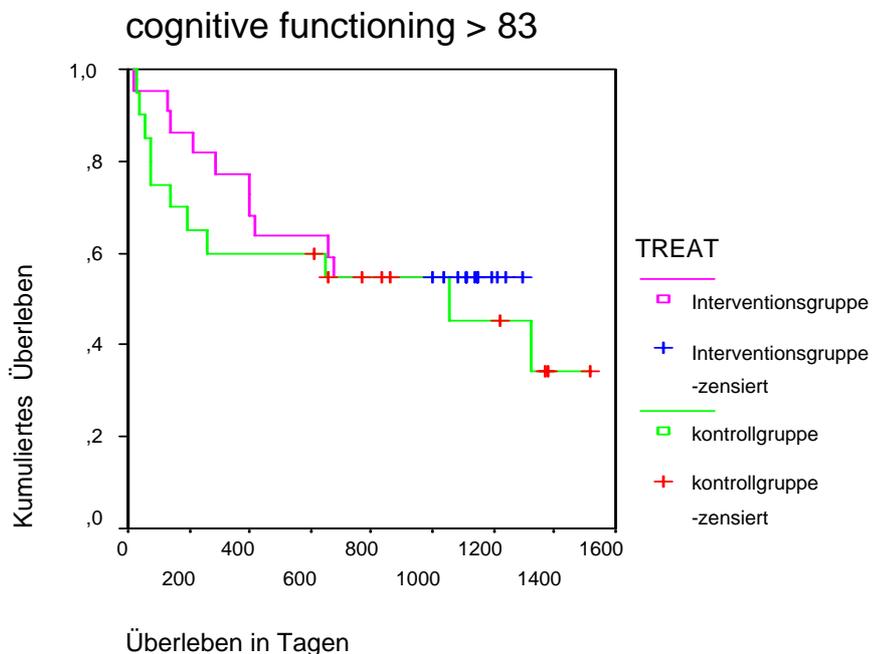


Abb. 5.18 Kaplan-Meier-Kurven für Kontroll- und Interventionsgruppe, getrennt nach cut-off = 83 der Lebensqualitätsvariablen „cognitive functioning“. Die Überlebenszeiten sind in Tagen angegeben. Der p-Wert des LogRank-Tests von KG und IG beträgt 0,507 (kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen).



Ergebnisse

In einem weiteren Schritt soll überprüft werden, ob die ausgewählten medizinischen und psychosozialen Variablen miteinander korrelieren, um sie in eine multivariate Cox-Regressionsanalyse einbeziehen zu können (Goldschmidt, 1996).

Nachfolgend werden diese Variablen, der Übersichtlichkeit halber, aufgelistet:

Medizinische Variablen:

Treat (Kontroll- oder Interventionsgruppe)

Risiko (frühes oder fortgeschrittenes Krankheitsstadium)

donor (Familie- oder Fremdspender)

FTx (Frühere Transplantationen ja/nein)

HLA-Identität (ja/nein)

Rezidiv (Auftreten nach Tx :Ja/nein)

Alter bei Tx (dichotom, cut-off bei 40 Jahren)

Zeit zwischen Diagnose und Tx (dichotom, cut-off bei 10,5 Monaten)

Soziodemographische Variablen

Die folgenden Variablen werden mitgeprüft, haben jedoch keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Die Cox-Regression ergibt keine signifikanten Ergebnisse für diese Variablen:

Geschlecht

Partnerschaftliche Situation (Ehepartner/fester Partner versus kein Partner)

Schulbildung (Studium/ kein Studium)

Psychologische Variablen:

Global health

Physical functioning

Role functioning

Emotional functioning

Social functioning

Cognitive functioning

Insgesamt lässt sich sagen, dass die einbezogenen Variablen schwache bis mittlere Korrelationen miteinander aufweisen, wobei die medizinischen Variablen eher im mittleren Wertebereich und die psychologischen Variablen eher im schwachen Korrelationsbereich liegen. Eine Ausnahme bildet bei den

psychologischen Variablen die Korrelation zwischen der emotionalen Funktionalität und der kognitiven Funktionalität. Weiterhin ist die Korrelation von „Risiko“ und „emotional functioning“ zu beachten, die sicherlich manche klinischen Eindrücke bestätigt. Auch die Korrelation von „Alter“ und „global health“ ist von Bedeutung.

Die Variablen „donor“, „HLA-Identität“, „Geschlecht“, „partnerschaftliche Situation“ und „Berufsausbildung“ korrelieren nicht mit den anderen Variablen und sind daher hier nicht dokumentiert.

Tabelle 5.14 Korrelationen der medizinischen und psychologischen Variablen.

Variable 1 dichotom	Variable 2 dichotom	Korrelationsmaß Wert (Spearman)	Korrelationsmaß Signifikanz p-Wert
Risiko Niedrig/ hoch	Alter	0,257*	0,032
	Frühere Tx	0,583**	0,000
	Zeit Diagnose-Tx	0,514**	0,000
	emotional functioning	- 0,265*	0,029
Alter cut-off=40 Jahre	Frühere Tx	0,316**	0,008
	Zeit Diagnose-Tx	0,286*	0,016
	Global health	0,257*	0,035
Frühere Tx Ja/nein	Zeit Diagnose-Tx	0,500**	0,000
	Rezidiv	0,363**	0,002
global health cut-off = 67	physical functioning	0,313**	0,009
	role functioning	0,410**	0,001
	emotional functioning	0,363**	0,002
	social functioning	0,373**	0,002
	cognitive functioning	0,245*	0,044
physical funct. cut-off = 80	role functioning	0,445**	0,000
	cognitive functioning	0,416**	0,000
role functioning cut-off = 50	social functioning	0,320**	0,008
	cognitive functioning	0,378**	0,001
emotional funct. cut-off = 54	cognitive functioning	0,484**	0,000
social funct. Cut-off = 50	cognitive functioning	0,356**	0,003

Anm.: * = p-Wert < 0,05(signifikant), ** = p-Wert < 0,01(hoch signifikant).

Ergebnisse

In die multiple Cox-Regressionsanalyse werden die Variablen „Treat“, „Risiko“, „donor“, „Rezidiv“ und „role functioning“ aufgenommen. Die Auswahl kommt zum einen aufgrund der Fragestellung des Vergleichs von Kontroll- und Interventionsgruppe (Treat) als auch aufgrund der Signifikanz der Einzelprädiktoren (donor, Rezidiv, role functioning) auf die Überlebenszeit zustande. Die Variable „Risiko“ wurde ergänzend gewählt, da sie unter den miteinander korrelierenden medizinischen Variablen die größte Signifikanz zeigt und aufgrund der Korrelationen mit „Alter“, „fTx“ und „Zeit Diagnose bis Tx“ Elemente des Krankheitsstadiums und der patienteneigenen Risikofaktoren vor Transplantation widerspiegelt.

Die Berechnung der multiplen Cox-Regressionsanalyse erfolgt nach der schrittweisen Rückwärtsmethode, wie von Goldschmidt (1996) empfohlen.

Es zeigt sich, dass die Variablen „donor“, „Rezidiv“ und „role functioning“ die stärksten Prädiktoren für die Überlebenszeit darstellen.

(Anm. Auch bei der schrittweisen Vorwärtsregression zeigen sich die gleichen Ergebnisse. Sie werden nicht explizit aufgelistet).

Block 1: Methode = Rückwärts schrittweise (Wald)

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

Schritt	-2 Log-Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenen Schritt			Änderung aus vorangegangenen Block		
		Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1 ^a	259,072	30,424	5	,000	30,529	5	,000	30,529	5	,000
2 ^b	259,387	30,100	4	,000	,315	1	,575	30,213	4	,000
3 ^c	261,610	26,419	3	,000	2,223	1	,136	27,991	3	,000

a. Variable(n) eingegeben in Schritt Nr. 1: TREAT RISIKO DONOR REZIDIV RF01_N

b. Variable entfernt in Schritt Nr. 2: TREAT

c. Variable entfernt in Schritt Nr. 3: RISIKO

d. Anfangsblocknummer 0, anfängliche Log-Likelihood-Funktion: -2 Log-Likelihood: 289,601

e. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Rückwärts schrittweise (Wald)

Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1	TREAT	-,188	,334	,315	1	,575	,829
	RISIKO	-,527	,362	2,115	1	,146	,591
	DONOR	-1,195	,381	9,815	1	,002	,303
	REZIDIV	-,571	,360	2,510	1	,113	,565
	RF01_N	-1,422	,376	14,331	1	,000	,241
Schritt 2	RISIKO	-,539	,362	2,211	1	,137	,583
	DONOR	-1,179	,380	9,649	1	,002	,308
	REZIDIV	-,578	,361	2,559	1	,110	,561
	RF01_N	-1,437	,375	14,714	1	,000	,238
Schritt 3	DONOR	-1,263	,377	11,235	1	,001	,283
	REZIDIV	-,796	,333	5,727	1	,017	,451
	RF01_N	-1,420	,375	14,305	1	,000	,242

Ergebnis Hypothese 2:

Die Interventionsgruppe überlebt nicht signifikant länger als die Kontrollgruppe. Unter Kontrolle der medizinischen und psychologischen Variablen zeigen sich in den Subgruppen (jüngere PatientInnen, Fremdspender, Knochenmarktransplantation, Auftreten eines Rezidives, höherer „global health“, höheres „role functioning“) Überlebensvorteile für die PatientInnen der Interventionsgruppe.

Die Variablen „Rezidiv“ ($p=0,024$), „donor“ ($p=0,005$) und „role functioning“ ($p=0,002$) stellen die stärksten Prädiktoren für die Überlebenszeit dar, wobei die psychologische Variable die größte Vorhersagekraft von allen hat.

5.2.3 Effekte auf die Lebensqualität

In diesem Abschnitt werden die Effekte der Interventionen auf die Lebensqualität untersucht.

Die dazu aufgestellten Hypothesen lauten:

Hypothesen 3:

Zum Zeitpunkt T2 (bei Entlassung) hat die Interventionsgruppe eine signifikant höhere Lebensqualität (Global- und Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30) als die Kontrollgruppe.

Ergebnisse

Die Auswertung erfolgt mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Auch hier werden die Variablen zuvor auf Normalverteilung überprüft, um den t-Test oder bei Vorliegen von Nicht-Normalverteilung den Mann-Whitney-Test anwenden zu können.

Da sich die psychoonkologischen Interventionen nur auf die stationäre Zeit beziehen, wird der Messzeitpunkt T2 gewählt, da sich hier am ehesten Effekte zeigen könnten und auch eine genügend große Anzahl von Versuchspersonen zur Verfügung steht.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es von T1 zu T2 eine hohe drop-out Rate gibt. Sie ist sowohl bedingt durch die Versterberate als auch durch die Abbruchrate der Versuchspersonen. Nachfolgende Tabelle veranschaulicht diese Veränderungen:

Tabelle 5.15 Anzahl der Abbrecher und Versterber in KG und IG während der stationärer Zeit (d.h. vor T2)

	KG (N=34=100%)	IG (N=36=100%)
Abbruch	1 (2,9 %)	1 (2,8 %)
Verstorben	7 (20,6 %)	5 (13,9 %)
aktiv	26 (76,5 %)	30 (83,3 %)

Anm.: KG=Kontrollgruppe, IG=Interventionsgruppe, N=Anzahl

Damit sind zum Zeitpunkt T2 noch ca. 80% der TeilnehmerInnen aktiv und nur von diesen ist die Varianzanalyse mit Messwiederholung (Hypothese 4) durchführbar.

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die rechnerische Überprüfung der Hypothese 3.

Tabelle 5.16 Ergebnisse t-Test für unabhängige Stichproben zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T2 bzgl. der Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30.

Variable	KG	IG	T	df	p-Wert
global health					
Anzahl Personen	25	28			
Mittelwert	59,7	63,7			
SD	20,6	16,2			
Minimum - Maximum	16,67-100	33,33-100			
			-,793	51	0,431 t-Test
physical funct.					
Anzahl Personen	25	27			
Mittelwert	64,3	70,9			
SD	21,1	13,5			
Minimum - Maximum	6,67-100	40-93,33			
			-1,355	50	0,181 t-Test
role funct.					
Anzahl Personen	25	27			
Mittelwert	38,7	40,7			
SD	26,2	29,0			
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100			
			-,270	50	0,788 t-Test
emotional funct.					
Anzahl Personen	25	28			
Mittelwert	64,3	72,0			
SD	23,6	22,7			
Minimum - Maximum	0 - 100	16,67-100			
			-1,207	51	0,233 t-Test
social funct.					
Anzahl Personen	25	27			
Mittelwert	48,0	48,1			
SD	30,6	25,5			
Minimum - Maximum	0 - 100	16,67-100			
			-,019	50	0,985 t-Test
cognitive funct.					
Anzahl Personen	25	28			
Mittelwert	72,0	76,8			
SD	27,5	26,2			
Minimum - Maximum	0 - 100	0 - 100			
			-,648	51	0,520 t-Test

Anm.:SD=Standardabweichung, funct.=functioning,KG=Kontrollgruppe,IG= Interventionsgruppe, df=Freiheitsgrade,

Wie weiter oben dargestellt ist, kann die Lebensqualität zu T2 durch mannigfache Faktoren, neben dem Faktor „Treat“, mitbestimmt sein. Dazu zählen u.a. die Ausprägung der aGvHD, der Mukositis und die Schmerzmittelgabe. Diese sind wiederum Folge der Art und Dosis der Konditionierung, der HLA-Identität, der Immunsuppression, der Ausprägung von Infekten und der Intensität von Komplikationen. Wie im Prä-Test beschrieben ist, unterscheiden sich Kontroll- und Interventionsstudie in der Art der eingesetzten Konditionierung nicht signifikant voneinander. An dieser Stelle soll ein punktueller Vergleich zwischen Kontroll- und

Interventionsgruppe hinsichtlich der Variablen aGvHD, Mukositis und Schmerzmittelgabe erfolgen, um mögliche Konfundierungen aufzuzeigen. Genauere Auswertungen der gesamten komplexen Zusammenhänge wäre Thema weiterer Studien.

Kontroll- und Interventionsgruppe unterscheiden sich hinsichtlich der Variablen aGvHD signifikant voneinander. Dies ist höchst wahrscheinlich durch die Fälle von HLA-mismatch in der Kontrollgruppe bedingt, da eine Korrelationsberechnung von HLA-Identität und Ausprägung einer aGvHD den hoch signifikanten Zusammenhang (Korrelationsmaß = 0,862** und p=0,000) beider Variablen zeigte. Die Partialkorrelation von „Treat“ (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) und „aGvHD“ (dichotom d.h. leichte versus schwere Ausprägung) unter Kontrolle der HLA-Identität (HLA-identisch versus HLA-mismatch) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mehr von „Treat“ und „aGvHD“. In den Variablen Mukositis und Morphingabe unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander, jedoch ist die Schmerzmittelgabe in der Interventionsgruppe erniedrigt .

Tabelle 5.17 Ergebnisse t-Test und Chi-Quadrat-Test zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bzgl. der medizinische Variablen aGvHD, Mukositis und Morhingabe im stationären Verlauf.

	Kontrollgruppe	Interventions-Gruppe	P – Wert
Anzahl	34	36	
aGvHD			0,030* (X ²)
Grad 0-I	17 (50%)	27 (75%)	
Grad II - IV	17 (50%)	9 (25%)	
Mukositis	(N = 32)	(N = 35)	0,361 (X ²)
Grad 0-1	20 (62,5%)	18 (51,4%)	
Grad 2-4	12 (37,5%)	17 (48,6%)	
Morphingabe (in mg)	(N = 31)	(N = 35)	0,472 (t-Test)
MW	219,03	177,29	
Minimum – Maximum	0 – 1130,00	0 – 625,00	
SD	277,94	170,58	

Anm.: Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die jeweilige Gruppe. aGvHD=akute Graft-versus-Host-Disease, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, X²= Chi-Quadrat-Test, *=signifikanter Wert (p< 0,05).

Ergebnis Hypothese 3:

Die Interventionsgruppe zeigt im Durchschnitt eine höhere Lebensqualität, jedoch wird der Unterschied zwischen den Gruppen in keiner Subskala signifikant. Die Hypothese kann daher nicht bestätigt werden.

Hypothese 4:

Die Lebensqualität (Global- und Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30) verbessert sich signifikant in der Interventionsgruppe von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station) gegenüber der Kontrollgruppe.

Die Interventionsgruppe sollte besonders im stationären Verlauf von den psychoonkologischen Interventionen profitieren und bei Entlassung von Station eine höhere Lebensqualität haben als die Kontrollgruppe.

Zur rechnerischen Auswertung wird die univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung herangezogen. Dabei wird die Einteilung in Kontroll- oder Interventionsgruppe durch die Zwischensubjektvariable "Treat" gekennzeichnet und die Veränderung in den Subskalen von T1 zu T2 durch die Innersubjektvariable „Zeit“ definiert.

Es bleibt zu bemerken, dass sich die Mittelwerte der Lebensqualitätsitems zu T1, die für die Varianzanalyse mit Messwiederholung angegeben sind, von den Mittelwerten der Gesamtstichproben zu T1 unterscheiden d.h. in einem eher höheren Wertebereich angesiedelt sind und daher ein selektiver drop-out anzunehmen ist. Da aus den Ergebnissen in Hypothese 2 ersichtlich ist, dass höheres Risiko und damit auch höheres Alter, Spenderart und Rezidivrate Prädiktoren für das Überleben sind, wird auf die Berechnung der Variablen für selektiven drop-out verzichtet, da anzunehmen ist, dass es sich um dieselben Variablen handelt. Dies wird auch in einer weiteren Teilauswertung der Studie (Kraus, 2003) bestätigt.

Ergänzend wird jedoch berechnet, inwieweit es Korrelationen (d.h. Hinweise auf Prädiktoren) zwischen den Werten der Lebensqualitätsitems von T1 zu T2 gibt. Alle Items, außer „role functioning“, korrelieren schwach (Werte um 0,33) aber signifikant miteinander.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigen für die Variablen „physical -, role -, emotional functioning“ einen signifikanten Zeiteffekt. Hinsichtlich der Variablen „global health“ wird ein Trend Richtung ZeitXTreat sichtbar, der bei $p = 0,056$ liegt und auf einen positiven Effekt in der Interventionsgruppe hinweisen könnte.

Tabelle 5.18 Mittelwerte und Standardabweichungen der Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 in Kontroll- und Interventionsgruppe, bei univariater Varianzanalyse mit Messwiederholung.

	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe			
	T1		T2		T1		T2	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
global health	67,0 (25)	25,1	59,7 (25)	20,6	57,7 (28)	21,4	63,7 (28)	16,2
physical functioning	73,1 (25)	20,6	64,3 (25)	21,1	82,2 (27)	14,8	70,9 (27)	13,5
role functioning	56,7 (25)	27,2	38,7 (25)	26,2	62,3 (27)	32,9	40,7 (27)	29,0
emotional functioning	57,3 (25)	23,9	64,3 (25)	23,6	54,2 (28)	20,6	72,0 (28)	22,7
social functioning	58,7 (25)	30,9	48,0 (25)	30,6	54,3 (27)	30,2	48,1 (27)	25,5
cognitive functioning	81,3 (25)	21,7	72,0 (25)	27,5	77,4 (28)	27,7	76,8 (28)	26,2

Anm.: T1= Messzeitpunkt T1(Aufnahme auf Station), T2 = Messzeitpunkt T2 (Entlassung von Station), MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Die Werte in den Klammern () geben die Anzahl der Personen in den Gruppen an, die in die Berechnung einbezogen werden konnten.

Tabelle 5.19 Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Variablen der Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station).

Variable	F-Wert	p-Wert
global health	(1;51)	
Zeit	0,041	0,839
Treat	0,316	0,577
ZeitXTreat	3,836	0,056
physical functioning	(1;50)	
Zeit	12,335	0,001**
Treat	3,918	0,053
ZeitXTreat	0,199	0,658
role functioning	(1;50)	
Zeit	14,459	0,000**
Treat	0,398	0,531
ZeitXTreat	0,120	0,731
emotional functioning	(1;51)	
Zeit	11,165	0,002**
Treat	0,204	0,653
ZeitXTreat	2,130	0,151
social functioning	(1;50)	
Zeit	3,523	0,066
Treat	0,096	0,758
ZeitXTreat	0,251	0,619
cognitive functioning	(1;50)	
Zeit	1,465	0,232
Treat	0,005	0,943
ZeitXTreat	1,135	0,292

Anm.: Zeit (Innersubjektvariable) = Veränderung T1 zu T2, Treat (Zwischensubjekt-Variable) = Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe, **= p<=0,01.

Graphisch lassen sich die Veränderungen in der Lebensqualität von T1 nach T2 wie folgt darstellen:

Abb. 5.19 Veränderungen der Variablen „global health“ von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station), getrennt für Kontroll- und Interventionsgruppe:

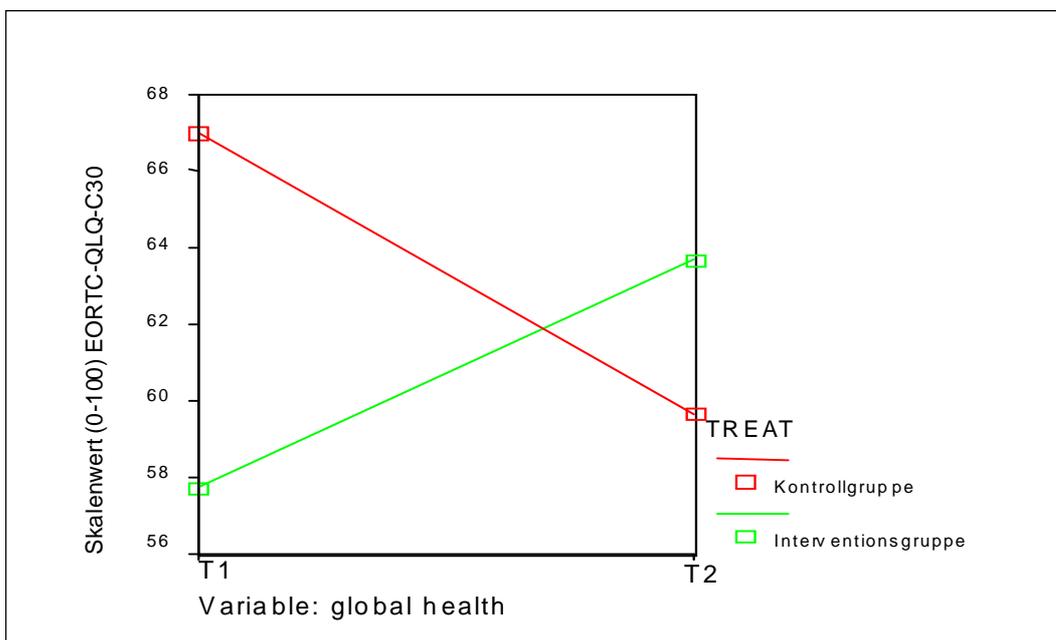


Abb. 5.20 Veränderungen der Variablen „physical functioning“ von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station), getrennt für Kontroll- und Interventionsgruppe:

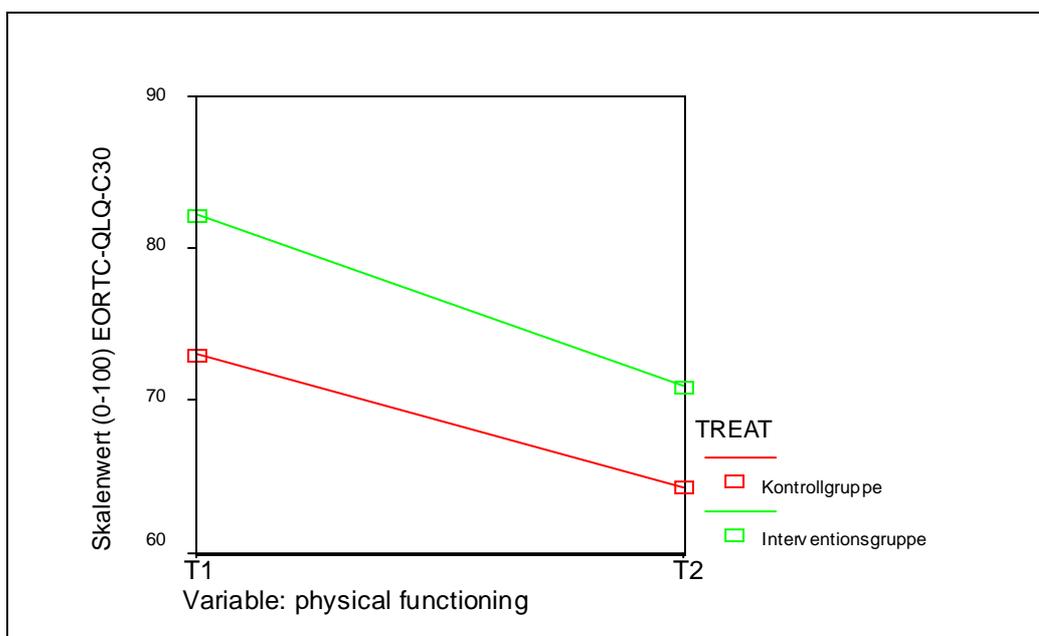


Abb. 5.21 Veränderungen der Variablen „role functioning“ von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station), getrennt für Kontroll- und Interventionsgruppe:

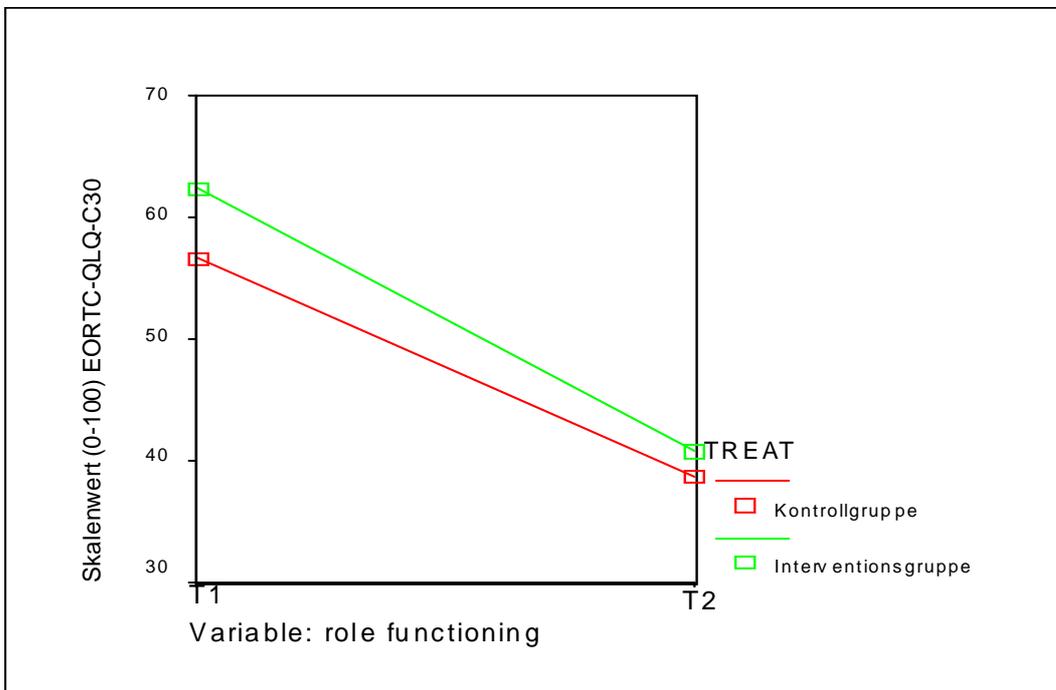


Abb. 5.22 Veränderungen der Variablen „emotional functioning“ von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station), getrennt für Kontroll- und Interventionsgruppe:

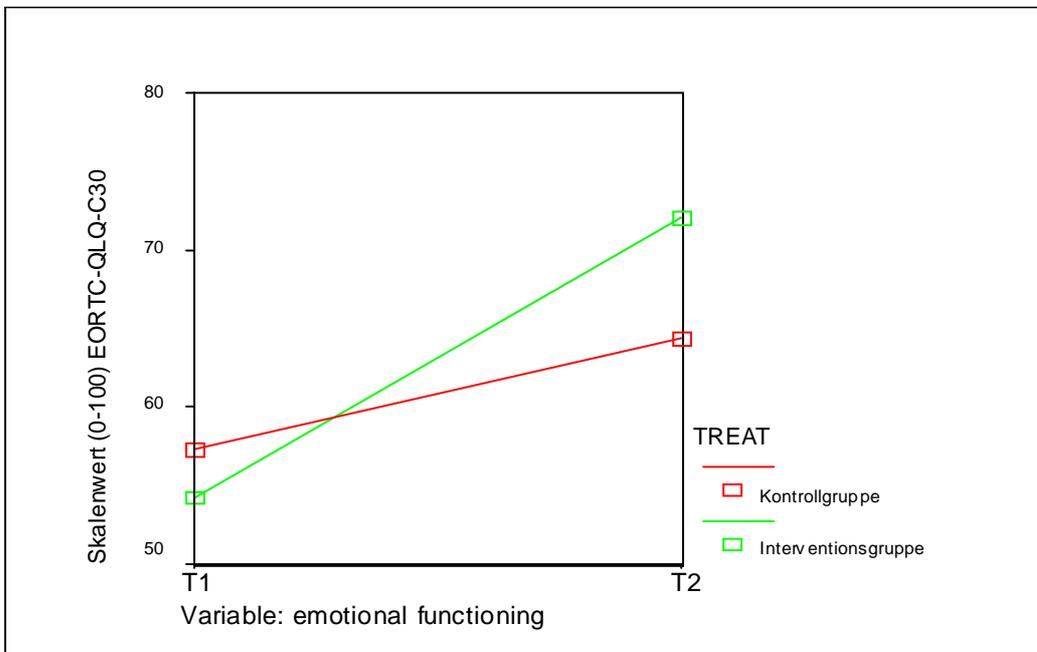


Abb. 5.23 Veränderungen der Variablen „social functioning“ von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station), getrennt für Kontroll- und Interventionsgruppe:

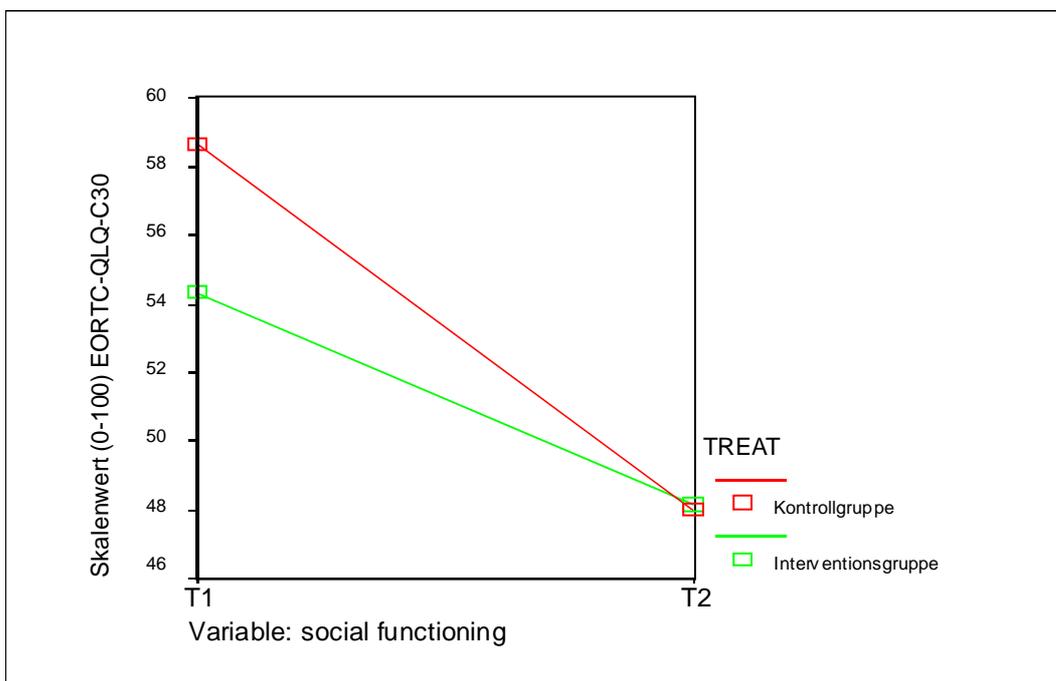
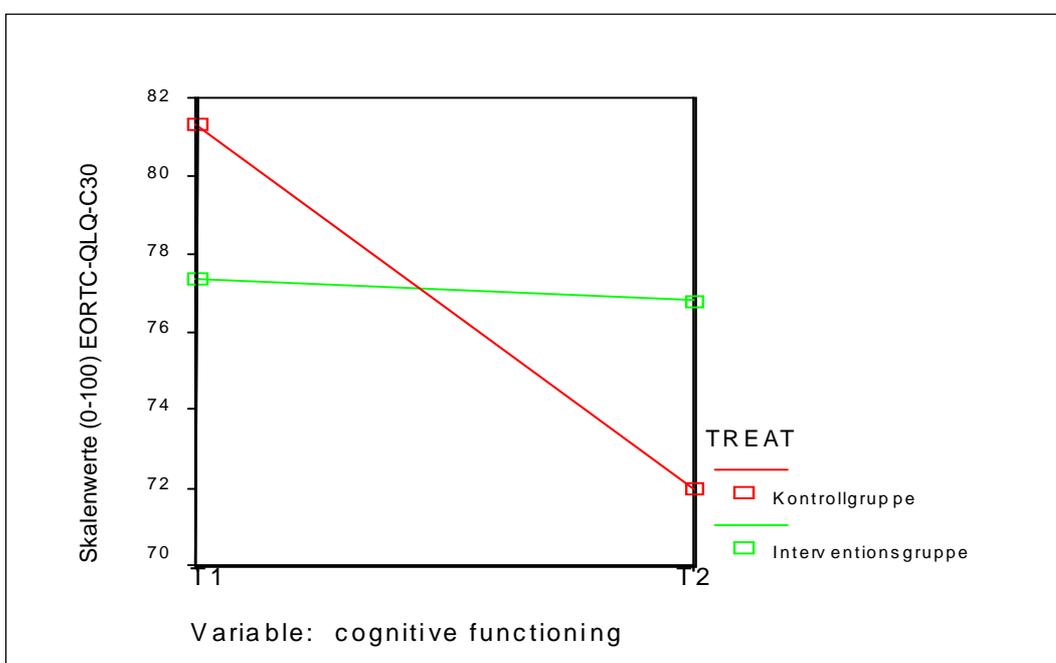


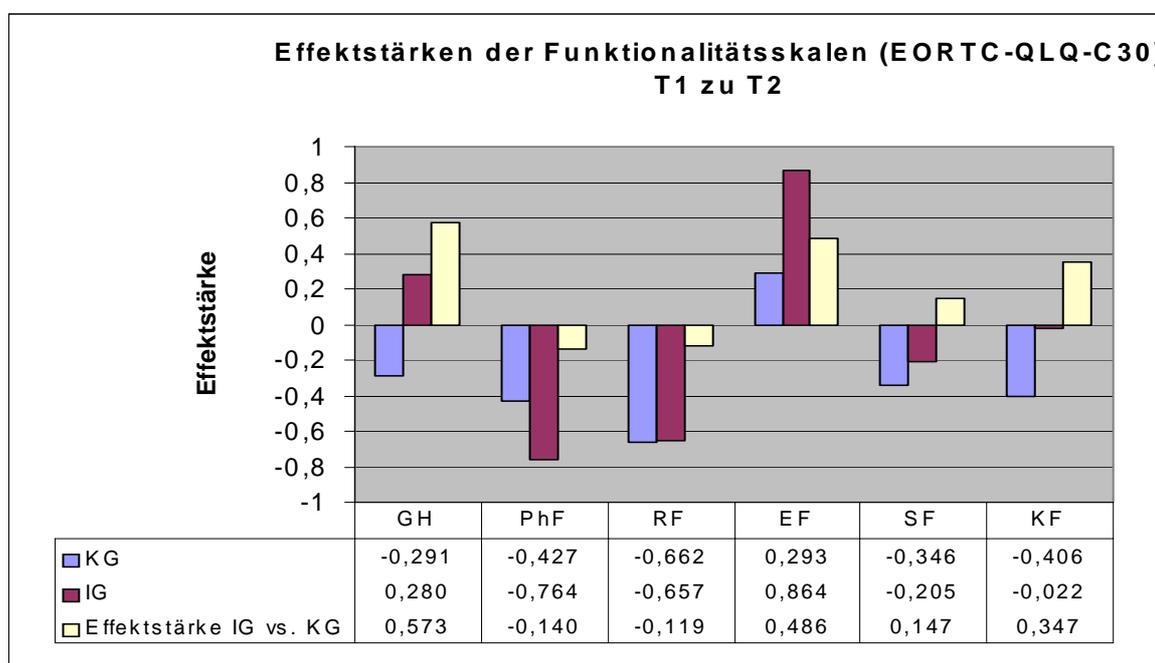
Abb. 5.24 Veränderungen der Variablen „cognitive functioning“ von T1 (Aufnahme auf Station) zu T2 (Entlassung von Station), getrennt für Kontroll- und Interventionsgruppe:



Eine weitere Darstellung der Interventionseffekte lässt sich aufzeigen, wenn die Effektstärken in den Funktionalitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 für Kontroll- und Interventionsgruppe berechnet werden.

Dabei wird deutlich, dass die Interventionsgruppe in den Skalen „global health“, „emotional-, social- und cognitiv functioning“ größere Verbesserungen erzielt als die Kontrollgruppe. In den Subskalen „physical- und role functioning“ verschlechtern sich die Werte von T1 zu T2, wobei in der Interventionsgruppe größere Differenzen gemessen werden als in der Kontrollgruppe.

Abb. 5.25: Effektstärken in den Funktionalitätsskalen von T1 zu T2 für Kontroll- und Interventionsgruppe getrennt und im Vergleich der Gruppen zueinander



Anm.: GH=global Health, PhF=physical functioning, RF=role functioning, EF=emotional functioning, SF=social functioning, KF=cognitive functioning, KG=Kontrollgruppe, IG=Interventionsgruppe.

Ergebnis Hypothese 4:

In der Skala „global health“ zeigt sich eine Tendenz hinsichtlich eines Interventionseffektes zwischen den Gruppen. In den Subskalen kann dieser Unterschied nicht weiter untermauert werden. Es zeigen sich zwar Hinweise in die Richtung, dass sich die Interventionsgruppe von T1 zu T2 mehr verbessert, diese werden jedoch nicht signifikant.

Die Effektstärkenberechnung zeigt für die Skalen „global health“, „emotional-, social- und cognitive functioning“ geringe bis mittlere Effekte für die Interventionsgruppe.

6. Diskussion

In diesem Kapitel werden die gefundenen Ergebnisse in Zusammenhang mit der vorliegenden Literatur diskutiert und kritisch beleuchtet. Sie werden getrennt nach Interventionseffekten auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität ausgewertet. Die abschließende Beurteilung erfolgt dann im Kapitel 7 „Zusammenfassung und Ausblick“.

6.1 Effekte auf die Überlebenszeit

Diese Studie konnte die Hypothese, dass die Interventionsgruppe eine signifikant längere Überlebenszeit hat als die Kontrollgruppe nicht bestätigen, wobei der implizite kausale Zusammenhang von psychologischer Intervention und Überleben gesondert zu diskutieren ist. Damit kann sich diese Studie zwar nicht in die Ergebnisse von Spiegel et al. (1989, 1999) und Fawzy et al. (1993, 2003) einreihen, die einen signifikanten Überlebensvorteil der Interventionsgruppe beschrieben haben, dennoch zeichnet sich in dieser Stichprobe ein Überlebensvorteil von 25% für die Interventionsgruppe ab, der mit einer größeren Stichprobe zu verifizieren wäre. In weiteren Studien wie z.B. bei Goodwin et al. (2001) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ebenfalls nicht nachgewiesen werden, doch gibt es bislang keine Interventionsstudien dieser Zielrichtung bei KMT - PatientInnen.

Die Stammzelltransplantation ist ein hoch komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren unter denen besonders den medizinischen Aspekten besondere Bedeutung zukommt.

Medizinische Variablen

Diese Studie bestätigt eindrücklich die Angaben der IBMTR (Apperley et al., 2000) hinsichtlich derjenigen Variablen, die vor Transplantation gegeben sind und die Überlebenszeit bei Stammzelltransplantation beeinflussen. Besonders die Spenderart (Familien- oder Fremdspender), das Stadium der Erkrankung (hier: Risiko) und das Alter beeinflussen diesen Outcome-Parameter und

stellen sich auch in dieser Studie als signifikante Prädiktoren für das Überleben dar.

Spenderart (Familie-, Fremdspender)

In der multiplen Cox-Regresionsanalyse bleibt die Variable „donor“ der stärkste Prädiktor. Diese Befunde stehen im Einklang mit Apperly et al. (2000), die einen Überlebensvorteil für Familienspender beschreiben.

Risiko

Das Krankheitsstadium, hier als Risiko kodiert, stellt sich ebenfalls als signifikanter Prädiktor für das Überleben dar, ist jedoch bei der multiplen Cox-Regression nicht mehr hoch gewichtet.

Tschuschke et al. (2001) fanden für die Variable „stage of disease“ einen signifikanten Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebenszeit. Sie untersuchten dabei eine homogene Gruppe von PatientInnen mit akuten oder chronischen Leukämien. In der hier vorliegenden Studie ist die Stichprobe hinsichtlich der Diagnosen weit heterogener zusammengesetzt, sodass auch das Krankheitsstadium in den Diagnosekategorien mitabgebildet wird. Der Einfluss der Diagnosen auf die Überlebenszeit wird bei Loberiza et al. (2002) beschrieben, der besonders bei den Hodgkin/Non-Hodgkin- Erkrankungen und den Multiplen Myelomen negativ zum Ausdruck kommt, wie es sich auch hier replizieren lässt. Je höher das Risiko ist, desto geringer ist die Überlebenszeit. Remberger et al. (2001) bestätigten in einer multivariaten Analyse, dass ein frühes Krankheitsstadium, aGvHD Grad 0 bis I und das Auftreten einer cGvHD als unabhängige Faktoren mit einem besseren krankheitsfreiem Überleben assoziiert waren. Kiehl et al. (2004) konnten in ihrer Studie ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Krankheitsstadiums bei Transplantation auf das krankheitsfreie Überleben von ALL-PatientInnen nachweisen.

Alter

Das Alter und damit einhergehend die Diagnose (Multiple Myelome finden sich z.B. ausschließlich bei älteren PatientInnen) beeinflusst ebenfalls entscheidend

den Outcome hinsichtlich der Überlebenszeit wie es auch bei Apperley et al. (2000) beschrieben wird. Auch Aaronson et al. (1993) finden in der Variable „Alter“ einen Prädiktor für höheren drop-out im Studienverlauf und ebenso ist bei Fawzy et al. (2003) diese Variable mit kürzerem Überleben assoziiert, wobei zu beachten ist, dass es sich bei den Diagnosen in diesen Studien nicht immer um hämatologische Erkrankungen handelt. Dennoch können sie zur erhellenden Betrachtung dieses Themenbereiches miteinbezogen werden.

Gomez-Nunez et al. (2004) beschreiben, dass höheres Alter (über 60 Jahre) und vorangegangene autologe Transplantationen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Für die PatientInnen in der Multicenterstudie Tübingen und Ulm wird dieser Zusammenhang von Alter und Überlebenszeit von Kraus (2003) ebenfalls beschrieben. Damit werden die bisherigen Erkenntnisse über den Zusammenhang von Überlebenszeit bei Krebserkrankungen und höherem Alter durch die hier gefundenen Ergebnisse bestätigt.

Transplantationsart

In dieser Studie lässt sich zeigen, dass die Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Eine Meta-Analyse von Horan et al. (2003) beschreibt die Einschränkung des Überlebensvorteils der Blutstammzelltransplantation gegenüber der Knochenmarktransplantation für Studien, in denen PatientInnen in frühem oder eher fortgeschrittenem Krankheitsstadium untersucht wurden. Studien, in denen die fortgeschrittenen Krankheitsstadien über 25% aller Stadien lagen, zeigen einen Überlebensvorteil. Bei einem geringeren Anteil lässt er sich nicht nachweisen. Diesen Vorteil für PatientInnen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium konnten auch Körbling & Anderlini (2001) finden. Im Vergleich der Transplantationsarten, KMT oder PBSCT, konnte in der Studie von Remberger et al. (2001), die nur Fremdspender einschloß, kein Unterschied in der Ausprägung der GVHD, der Rezidivrate und des Überlebens gefunden werden, wie es auch bei Apperley et al. (2000) angedeutet und von Heldal et al. (2003) für die Überlebenszeit und das leukämiefreie Überleben beschrieben wird. Die Transplantationsart ist demnach kein Prädiktor für die Überlebenszeit, wie es auch in dieser Studie aufgezeigt ist.

HLA-Identität

Diese Variable ist hier besonders zu beachten, da sich nur in der Kontrollgruppe die HLA-mismatch PatientInnen befinden und daraus eine geringere Überlebenszeit resultieren könnte (wie es in der Untergruppe „Kontrollgruppe/ Knochenmarktransplantation“ der Fall war). Für die Variable „HLA-Identität“ konnte der Zusammenhang, HLA-mismatch geht mit geringerer Überlebenszeit einher, nicht repliziert werden, jedoch handelt es sich nur um wenige PatientInnen in der Stichprobe, sodass sich signifikante Werte eher nicht nachweisen lassen. Eine Berechnung der Prädiktoren für die Überlebenszeit bei ausschließlich HLA-identen PatientInnen kommt zu den gleichen Ergebnissen wie in der Gesamtstichprobe (die Ergebnisse werden daher nicht explizit dargestellt).

Rezidiv

Als stärkster medizinischer Prädiktor ist auch hier die Variable „Rezidiv“ identifiziert, die die häufigste Komplikation nach SZT ist, die die Mortalität beeinflusst und zu den Variablen gehört, die sich erst nach Transplantation bestimmen lassen. Die Rezidivrate beträgt zwischen 10% und 70%, in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium, der Konditionierung und der Entwicklung einer GvHD. In dieser Studie ist die Rezidivrate in Kontroll- und Interventionsgruppe annähernd gleich groß, wobei sich in der Interventionsgruppe eine geringere Rate (30,6%) zeigt als in der Kontrollgruppe (38,2%), obwohl die anderen medizinischen Parameter in den Gruppen gleich verteilt sind. Ein Unterschied in den Rezidivraten wurde bei Fawzy et al. (1993) beschrieben, der darin den Überlebensvorteil für die Interventionsgruppe definierte. Tschuschke et al. (2001) konnten keinen signifikanten aber tendenziellen Unterschied in diesem Parameter zwischen Überlebenden und Versterbern finden.

Psychologische Variablen

Die Variable „role functioning“ zeigte sich im Bereich der Lebensqualität als stärkster Prädiktor der Überlebenszeit. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Studien von Andrykowski et al. (1994), Rodrigue et al. (1999) und Hoodin & Weber

(2003), in denen geringere Lebensqualität in affektiven, funktionalen und emotionalen Bereichen vor SZT signifikante Prädiktoren der Überlebenszeit waren. Pinto & Maruyama (1999) haben ebenfalls darauf hingewiesen, dass bei KrebspatientInnen nach Diagnose und Behandlung das „role functioning“ erniedrigt ist und nach Hjerstad et al. (1999b) finden sich ein Jahr nach Transplantation besonders in den Variablen soziale- und Rollenfunktionalität hoch signifikante Einschränkungen gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Bei dieser Variable ist weiterhin zu beachten, dass die Lebensqualitätsskalen untereinander korrelieren und psychologische Dimensionen ebenfalls somatische Befunde mit abbilden. So variieren „global-, physical- und role functioning“ je nach Gesundheitszustand (Karnofsky-Index) der PatientInnen (Aaronson et al, 1993). Eine Korrelation von 0.57 zwischen „physical functioning“ und „role functioning“ (in dieser Studie beträgt die Korrelation 0.445 d.h. sie ist hoch signifikant) wird von Aaronson et al. (1993) beschrieben, ebenso wie die Höhe der Korrelationen der anderen Variablen untereinander. Es wurde von ihnen darauf hingewiesen, dass die Variable „role functioning“ die schwächste Reliabilität aufweist, dennoch recht valide ist. Worel et al. (2002) haben gezeigt, dass PatientInnen mit cGvHD erniedrigte Werte im „physical-, role- und social functioning“ aufweisen. Loberiza et al. (2002) beschreiben, dass Vitalität, „role- und emotional functioning“ sowie „mental functioning“ zwischen Depressiven und Nicht-Depressiven vor Transplantation diskriminiert.

Diese Variable kann daher sowohl Hinweis auf die körperlichen Einschränkungen der PatientInnen sein als auch Hinweis auf die subjektiven Einschätzungen und Bewertungen dieser Einschränkungen durch die PatientInnen geben, die von momentanen Stimmungen mitbeeinflusst werden und daher die schwache Reliabilität ausmachen können.

Weiterhin korrelieren diese Variablen mit medizinischen und sozioökonomischen Daten. So ist der Zusammenhang der Variablen „Risiko“, die eine eher gute oder eher schlechte Prognose widerspiegelt, und der Variablen „emotional functioning“ zu beachten. Wie erwartet geht niedrigeres Risiko mit hohem „emotional functioning“ einher und hohes Risiko mit niedrigem „emotional functioning“.

„Emotional functioning“ allein stellt wiederum keine Prädiktorvariable für die Überlebenszeit dar.

Interventionen

Die Auswertung der Daten kann einen Überlebensvorteil (25%) für die TeilnehmerInnen der Interventionsgruppe belegen, der jedoch nicht signifikant wird. Da die allogene Knochenmarktransplantation eine äußerst invasive und lebensbedrohliche Therapieform ist, ist zu erwarten, dass sich diese Effekte in eher subtilen Verbesserungen zeigen. In dieser Studie unterscheiden sich Kontroll- und Interventionsgruppe nicht hinsichtlich der medizinischen Variablen, mit Ausnahme der HLA-Identität, deren Auswirkungen weiter oben erläutert werden. Betrachtet man medizinische Untergruppen (donor, KMT, Rezidivauftreten) verändert sich für die Interventionsgruppe der Überlebensvorteil verstärkt zum Positiven im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Untergruppen, die mit schlechteren Prognosen vergesellschaftet sind wie z.B. Fremdspender, Rezidivauftreten, könnten besonders von den Interventionen profitieren, worauf die Ergebnisse dieser Studie hinweisen.

Bei den SZT-PatientInnen variiert die Interventionshäufigkeit und Dauer interindividuell beträchtlich, abhängig vom Gesundheitszustand und der Motivation der PatientInnen, sodass Effekte möglicherweise nivelliert werden. Vorhandene Effekte lassen sich voraussichtlich eher belegen, wenn die Interventionsdauer nach der Inanspruchnahme der Interventionen (niedrig versus hoch Inanspruchnahme) durch die PatientInnen getrennt würde. Auch hier müssten die jeweiligen medizinischen Parameter wie Transplantationsmodalitäten, aGvHD, Mukositis, Schmerzmittelgabe mitberücksichtigt werden.

Interventionsstudien, die auf die Überlebenszeit bei SZT-PatientInnen fokussieren, liegen bislang nicht vor, sodass im Literaturvergleich auf Studien mit PatientInnen solider onkologischer Erkrankungen zurückgegriffen werden muss. Diese Patientengruppen sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, sowohl im Hinblick auf die Bedeutung einer generalisierten Krebserkrankung für die PatientInnen als auch hinsichtlich der anschließenden medizinischen Therapie. Dennoch ist dieses Thema des Einflusses psychosozialer Interventionen auf den

Krankheitsverlauf von KrebspatientInnen von gleich bleibend hohem Interesse, sowohl im Hinblick auf Outcome-Parameter als auch hinsichtlich modulierender Faktoren wie die Compliance von PatientInnen (Fawzy et al., 1995; Classen et al., 1998).

Signifikante Überlebensvorteile durch psychoonkologische Interventionen werden von Spiegel et al. (1989, 1999) und Fawzy et al. (1993) beschrieben. Dabei ist zu beachten, dass es sich neben den Diagnosen solider Tumoren um psychoonkologische Interventionen handelt, die für einen bedeutend längeren Zeitrahmen konzipiert sind. Bei Spiegel et al. (1989, 1999) sind die Gruppeninterventionen langfristig d.h. über Monate und Jahre angelegt, mit supportiv-expressivem Hintergrund und additivem Gruppeneffekt. Fawzy et al. (1993) beschreiben ein Design, dem eine 6-wöchige Intervention zugrunde liegt. In ihrer Untersuchung erheben sie ebenfalls die Rezidivrate, die bei ihnen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ausmacht.

6.2 Effekte auf die Lebensqualität

Die Interventionsgruppe profitiert in einigen Subskalen der Lebensqualität („global health“, „emotional-, social- und cognitive functioning“) gegenüber der Kontrollgruppe. Dabei zeigt sich in der Variablen „global health“ ein annähernd signifikanter Interventionseffekt ($p=0,056$). Verbesserungen in diesen Subskalen sind in der Interventionsgruppe stärker ausgeprägt, sodass darauf zu schließen sein könnte, dass die Belastungen in ihrer subjektiven Bedeutung abgemildert werden und somit eine allgemeine höhere Lebensqualität ermöglicht wird. Diesbezügliche Effekte von psychoonkologischen Interventionen werden von Meyer & Mark (1995), Newell et al. (2002) und Rehse & Pukrop (2003) in Meta-Analysen eindrücklich bestätigt, wobei die hier gefundenen Effektstärken höher ausfallen als die in der Literatur beschriebenen Effekte.

Zum Zeitpunkt T2 sind besonders „physical-, role-, social- und cognitive functioning“ vermindert, wie es durch die invasive Therapieform einleuchtend zu erklären ist. Die Verminderung der Lebensqualität in diesen Bereichen, außer bei „cognitive functioning“, verläuft in beiden Gruppen annähernd parallel.

Beide Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Ausprägungsgrades einer Mukositis, dennoch ist für die Interventionsgruppe die Morphingabe zur Linderung der Beschwerden erniedrigt. Entspannungsverfahren und kognitiv-behaviorale Interventionen in der Interventionsgruppe könnten hierbei positive Effekte auf die Schmerzwahrnehmung haben und geringere Schmerzmedikation notwendig machen wie es z.B. auch bei Devine (2003) in ihrer Meta-Analyse psychoedukativer Interventionen auf die Schmerzlinderung bei KrebspatientInnen beschrieben wird. Zur genaueren Analyse des Zusammenhangs von psychonkologischen Interventionseffekten und geringerer Schmerzmedikation müssten auch Schmerzen in anderen Organen z.B. Kopfschmerzen oder eine detaillierte Beschreibung der Manifestationen der aGvHD miterfasst werden. So zeigt sich in dieser Untersuchung z.B. im Grad der aGvHD ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei die Kontrollgruppe stärkere Beschwerden als die Interventionsgruppe manifestiert. Dieser Unterschied lässt sich auf die HLA-mismatch-Fälle in der Kontrollgruppe zurückführen, jedoch müssten zur Bestimmung weiterer Einflüsse auf die Ausprägung der aGvHD u.a. die transplantierten Zellzahlen, die Aufbereitung des Transplantates sowie die Dosis der Immunsuppression (z.B. bei Cyclosporin A, Kortison, Anti-Thymozyten-Globulin) und der Konditionierung geprüft werden, welches den Rahmen dieser Studie überschreiten würde.

Es bleibt festzuhalten, dass die stationäre Zeit mit einschneidenden somatischen Beschwerden einhergeht, die in den Gruppen fast gleich hoch ausgeprägt sind und höchst wahrscheinlich einen bedeutenden Anteil an der erniedrigten Lebensqualität ausmachen.

Die Verminderung der Lebensqualität von T1 zu T2 wird bei Aaronson et al. (1993) und McQuellon et al. (1998) beschrieben. Auch ein Jahr nach Transplantation lassen sich noch signifikant erniedrigte Werte der Lebensqualität nachweisen, wobei Unterschiede zwischen autologer und allogener Transplantation bestehen (Hjermstad et al., 1999a). Zittoun et al. (1999) weisen darauf hin, dass sich die Werte zur Entlassung hin verbessern, nachdem sie ca. 10 Tage nach Konditionierung einen Tiefpunkt erreicht haben. Sie konstatieren gleichfalls, dass die globale Lebensqualität mit Fatigue und emotionalen Belastungen korreliert,

jedoch nicht mit somatischen Symptomen. Damit können sich die hier gefundenen Ergebnisse in die Beobachtungen einreihen, dass die globale Lebensqualität sowohl physische als auch psychische Befundlagen widerspiegelt.

Goodwin et al. (2001) beschreiben, dass Patientinnen mit niedrigeren Werten in der emotionalen Anpassung mehr von den Interventionen profitieren als Patientinnen mit höheren Ausgangswerten. Hier könnte sich ein möglicher Deckeneffekt zeigen, der Hinweis darauf gibt, dass relativ gut angepasste Patientinnen nicht weiter verbessert werden können und sich Effekte eher bei weniger angepassten Patientinnen aufdecken lassen. In die gleiche Richtung weisen Ergebnisse von Newell et al. (2002), deren Teilergebnisse besagen, dass psychologisch belastete PatientInnen eher von Interventionen profitieren als nicht Belastete, und dass Interventionen von mehr als acht Stunden Dauer deutlichere Effekte zeigen als kürzere Interventionen. Auch Rehse & Pukrop (2003) beschreiben den positiven Einfluss einer längeren Interventionsdauer auf den Therapieerfolg. Bei ihnen handelt es sich jedoch um Zeiträume von ca. 12 Wochen, die bei KMT-PatientInnen in der Akutphase nicht angesetzt werden können, jedoch für eine psychologische Nachbetreuung sprechen.

Der Einfluss medizinischer Parameter (Alter, donor, Rezidiv) auf Interventionseffekte lässt sich ansatzweise in dieser Studie darstellen, die somit auch Hinweise auf die Diagnostik von PatientInnen zur psychoonkologischen Begleitung ermöglichen. Damit könnten medizinische Parameter psychosozialem Screening ergänzend angefügt werden.

6.3 Methode

Stichprobengröße

Generell ist festzuhalten, dass die Stichprobengröße dieser Studie eher gering ist und gerade Berechnungen zur Überlebenszeit, die wenigstens 10 Fälle im zu untersuchenden Ereignis beinhalten sollten, nicht immer zu erreichen sind. Daher sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar und bedürfen der Replikation mit höheren Patientenzahlen. Bei kleinen Patientenzahlen müssen Effekte sehr groß werden, um überhaupt signifikant zu werden. Auch dieser Zusammenhang

könnte die fehlende Signifikanz ausmachen. Weiterhin wurden zahlreiche Mehrfachtestungen vorgenommen, die eine Zunahme des Alpha-Fehlers nach sich ziehen und somit eine äußerst zurückhaltende Interpretation der Ergebnisse notwendig machen. Auch der Beta-Fehler sollte bei weiteren Interpretationen mitberücksichtigt werden.

Stichprobenparameter

Die Diskussion der vorliegenden Ergebnisse muss vor dem Hintergrund folgender Darstellungen erfolgen. Bei den untersuchten PatientInnen handelt es sich um eine Stichprobe aus den PatientInnen, die im Untersuchungszeitraum für die Studienteilnahme gewonnen werden konnten. Dies waren insgesamt 74,5 % der PatientInnen, die sich einer allogenen Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation unterzogen haben.

Es besteht die berechtigte Frage, ob es sich bei diesen Personen um eine gewisse Selbstselektion von Versuchspersonen handelt, die aufgrund ihrer Persönlichkeit und/oder ihres momentanen Befindens einer psychologischen Interventionsstudie zugestimmt haben. Eine andere Frage könnte sich daraus ergeben, ob es Unterschiede zwischen den AblehnerInnen der Kontroll- und der Interventionsgruppe gibt d.h. ob die Teilnahme auch abgelehnt worden wäre, wenn sich die Personen in der Kontrollgruppe befunden hätten und somit keine zusätzliche psychologische Intervention erhalten hätten (manche TeilnehmerInnen der Interventionsgruppe nahmen nicht alle angebotenen Interventionen wie Entspannung, Imagination und intensivere Gespräche an.)

Gründe für ein Ablehnen der Teilnahme an der Studie lassen sich in zwei Hauptkategorien aufteilen. Auf der einen Seite werden die Gründe damit beschrieben, dass es für die Patienten eine zusätzliche Belastung darstellt, neben der Transplantation an einer Studie teilzunehmen, dass sie ihre Kräfte für die Transplantation benötigen und nicht zusätzlich mit Fragen nach ihrem psychischen Befinden konfrontiert werden wollen. Auf der anderen Seite liegen die Gründe darin, dass sich die Patienten sicher sind, dass sie die Transplantation gut überstehen werden, gute eigene Ressourcen und soziale Unterstützung besitzen und somit keiner psychologischen Intervention bedürfen. Das Befassen mit dem

eigenen psychologischen Befinden ist nicht von Interesse. Es wäre zu diskutieren, ob es sich dabei um Abwehr- oder Verleugnungsstrategien handelt.

Diese Beweggründe zur Ablehnung der Studienteilnahme stimmen teilweise mit den gefundenen Gründen von Worden und Weisman (1984) überein. „Die Patienten, die das Angebot zurückwiesen, hatten eine optimistische Haltung, bagatellisierten die Implikationen ihrer Diagnose und sahen das psychotherapeutische Angebot als eine Bedrohung ihres emotionalen Gleichgewichtes an, weil die Möglichkeit eines weiteren Distresses durch das Herauslassen unterdrückter Gefühle befürchtet wurde“ (Tschuschke, 2002, S.98). Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei den Patienten von Worden und Weisman um neu diagnostizierte KrebspatientInnen handelt, die nur mit Vorbehalt mit den PatientInnen der hier beschriebenen Stichprobe vergleichbar sind. Dennoch kann die Übereinstimmung der Ablehnungsgründe Hinweise auf weitere notwendige Studien geben, die die Identifikation psychologisch behandlungsbedürftiger KrebspatientInnen zum Thema haben.

Treatmentgruppen

Die InterventionsgruppenpatientInnen erhalten signifikant mehr Zeit, Aufmerksamkeit und Interventionen als die KontrollgruppenpatientInnen. Dennoch erhalten auch letztere durch die wöchentlichen Interviews mehr „Intervention“ als eine Patientengruppe, die nur die medizinische Therapie as usual bekommen würde. Weis & Köchlin (1993) beschreiben diesen positiven Effekt kontinuierlicher Betreuung. Klinische Eindrücke und die Rückmeldungen der PatientInnen (s.a. das Zitat im Vorwort dieser Arbeit) erhärten diese Beobachtungen und sollten in ihrer Wirkung auf die Nivellierung der Effekte in den Vergleichsgruppen nicht vernachlässigt werden. Um diesen Effekt möglichst auszuschließen, dürften die PatientInnen z.B. nur bei Aufnahme und Entlassung von Station durch die behandelnden Ärzte oder die Pflege befragt werden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Studie wird in einem prospektiven, quasi-randomisierten Design der Effekt psychoonkologischer Interventionen auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität von PatientInnen unter Stammzelltransplantation untersucht. Dabei werden PatientInnen im Zeitraum September 1999 bis Dezember 2003 in der Uniklinik Tübingen (KMT-Station) rekrutiert und in einem insgesamt 2-Jahres Follow-up ausgewertet. Es werden sowohl medizinische als auch psychologische Daten aus Patientenakten und mittels Patientenfragebögen erhoben. Im Mittelpunkt der Untersuchung stehen Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe in der Überlebenszeit und in der Lebensqualität nach Transplantation.

Diese Studie konnte zeigen, dass die PatientInnen von dem supportiven Angebot profitieren und die Interventionen möglicherweise positive Effekte auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität (bei Entlassung von Station) haben.

Hinsichtlich der Überlebenszeit kann für die Interventionsgruppe ein Überlebensvorteil von 25% aufgezeigt werden, der jedoch keine Signifikanz zwischen den Gruppen ausmacht. In den Subgruppen Fremdspender, Alter unter 40 Jahren, Knochenmarktransplantation, Rezidiventwicklung und höheres „role functioning“ deuten sich Überlebensvorteile für die Interventionsgruppe an.

In Bezug auf die Lebensqualität im stationären Verlauf zeigen sich in den Subskalen „global health“, „emotional functioning“ und „social functioning“ Interventionseffekte mittlerer Effektstärken, die sich deutlicher abzeichnen als in Meta-Analysen beschrieben wird. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Interventionen unter Stammzelltransplantation innerhalb eines kürzeren Zeitrahmens und unter schwierigen körperlichen Belastungen für die PatientInnen erfolgen. Vorhandene Interventionseffekte ließen sich möglicherweise deutlicher hervorheben, wenn sich die Interventionsdauer auch auf die nachstationäre Zeit ausdehnen würde und den PatientInnen eine psychosoziale Nachsorge angeboten werden könnte.

Bedingt durch die kleine Anzahl von Versuchspersonen und durch die geringere Wirkung psychologischer Interventionen gegenüber der medizinischen Therapie bei einer Stammzelltransplantation werden die Interventionseffekte jedoch nicht signifikant. Weiterhin können diese dadurch nivelliert worden sein, dass auch KontrollgruppenpatientInnen kontinuierliche Zuwendung und Aufmerksamkeit durch die wöchentlichen Interviews erhielten. Eine deutlichere Trennung der Gruppen könnte durch ausschließliche Befragung der PatientInnen durch das medizinische Personal gelingen.

Die Frage, welche PatientInnen von welchen Interventionen am meisten profitieren, war nicht Gegenstand der Untersuchung, doch zeigen sich Hinweise darauf, dass besonders psychoedukative und problemlösende Interventionen gewünscht sind. Entspannungsverfahren lassen sich besonders dann nutzen, wenn die PatientInnen schon vorher in diesen Verfahren geübt sind. Bei diesem Patientenkollektiv ist weiterhin besonders zu beachten, dass die Interventionsdauer und Intensität immer durch den aktuellen Gesundheitszustand der PatientInnen limitiert wird, dem oberste Priorität zukommt. Gerade die spezifischen psychoonkologischen Qualifikationen des/der Therapeuten sowie die Empathie und Anleitung der PatientInnen sind hier gefragt.

Bei der Diagnose von PatientInnen, für die psychoonkologische Interventionen besonders angeraten wären, sollten auch die medizinischen Parameter größere Beachtung finden, da sie das Überleben und die Lebensqualität entscheidend mitbestimmen. In vielen Studien wird zwar auf eine möglichst homogene Studienpopulation verwiesen, doch lassen sich bei diesem Studiendesign gerade die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht auffinden. Daher ist der Vergleich von Subgruppen zu empfehlen.

Bemerkenswert ist, dass sich die Variable „role functioning“ neben den medizinischen Variablen als stärkster Prädiktor für die Überlebenszeit erweist. Sie könnte die zentrale Variable sein, die sowohl somatische Parameter als auch psychologische Parameter vereint und die Bedeutung, die die Erkrankung und die

damit einhergehenden Beschränkungen für die einzelnen PatientInnen hat, zusammenfasst. Bei Aufnahme auf Station könnte die Messung der Lebensqualität Hinweis darauf geben, welchen PatientInnen ein supportives Programm besonders anzuraten wäre. Um diese Hypothesen zu prüfen, müsste eine prospektive Studie mit Fallzahlenberechnung zur Bestimmung der nötigen Testpower durchgeführt werden, die zukünftigen Forschungszielen überlassen bleibt. Erst die Beachtung der multiplen Faktoren der medizinischen, psychologischen und sozialen Parameter ermöglicht eine umfassende und befriedigende Unterstützung der PatientInnen, gerade in der doch lebensbedrohlichen Situation einer Stammzelltransplantation.

Mit dieser Studie erfährt das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell weitere Unterstützung, da die psychologische Variable neben den medizinischen Variablen die Überlebenszeit am besten vorhersagt.

Wie wichtig psychoonkologische Unterstützung ist, lässt sich daran ablesen, dass sie rechtlich verankerter Bestandteil einer KMT-Station ist und bei nicht Erfüllen dieses Tatbestandes mitunter finanzielle Abschläge zu erwarten sind. Vor dem Hintergrund der neuen Abrechnungssysteme der Akutkliniken und der Neuorganisationen im Gesundheitswesen erhalten diese Themen neues Gewicht, zumal eine Transplantation äußerst kostenintensiv ist und die Maximierung der Outcome-Parameter wie Überlebenszeit, rezidivfreie Zeit, Lebensqualität und Wiedereingliederung in das gewohnte Alltagsumfeld das zu erreichende Ziel darstellt.

Es wird die Aufgabe nachfolgender, äußerst notwendiger Studien sein, diese Effekte multipler Variablen weiter zu spezifizieren, in ihrer Wechselwirkung zu untersuchen und gezielte Hinweise darauf zu geben, auf welche Weise der größt mögliche Benefit für PatientInnen unter Stammzelltransplantation zu erzielen ist.

Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M. & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institut*, 85 (5), 365-376.
- Andrykowski, M. A. (1994a). Psychiatric and psychosocial aspects of bone marrow transplantation. *Psychosomatics*, 35(1), 13-24.
- Andrykowski, M. A. (1994b). Psychosocial factors in bone marrow transplantation: a review and recommendations for research. *Bone Marrow Transplantation*, 13(4), 357-375.
- Andrykowski, M. A., Brady, M. J. & Henslee-Downey, P. J. (1994) Psychosocial factors predictive of survival after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Psychosomatic Medicine*, 56(5), 432 - 439.
- Andrykowski, M. A., Greiner, C. B., Altmaier, E. M., Burish, T. G., Antin, J. H., Gingrich, R., McGarigle, C. & Henslee-Downey, P. J. (1995). Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *British Journal of Cancer*, 71(6), 1322-1329.
- Andrykowski, M. A. & McQuellon, R. P. (1998) Bone Marrow Transplantation. In J. Holland (Hrsg.) *Psycho-Oncology* (S. 289 - 299). New York : Oxford University Press
- Andrykowski, M. A., Cordova, M. J., Hann, D. M., Jacobsen, P. B., Fields, K. K. & Phillips, G. (1999). Patients' psychosocial concerns following stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 24(10), 1121 – 1129.
- Apperley, J. F., Gluckman, E. & Gratwohl, A. (2000). *Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook 2000 Revised Edition*. Paris: European School of Haematology.
- Baker, F., Wingard, J. R., Curbow, B., Zabora, J., Jodrey, D., Fogarty, L. & Legro, M. (1994). Quality of life of bone marrow transplant long-term survivors. *Bone Marrow Transplantation*, 13(5), 589 -596.

Literaturverzeichnis

- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F. & Emery, G. (1981). *Kognitive Therapie der Depression*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Begemann, M. & Begemann-Deppe, M. (1994). *Leben mit Leukämie*. Stuttgart: Thieme.
- Berger, D. P. (2002). Allgemeinzustand von Tumorpatienten („Performance Status Scales“). In D. P. Berger, R. Engelhardt & R. Mertelsmann (Hrsg.). *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie* (S. 31 – 32). Landsberg: ecomed.
- Berger, D. P., Engelhardt, R. & Mertelsmann, R. (2002). *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*. Landsberg: ecomed.
- Bergner, M., Bobbitt, R. A., Carter, W. B. & Gilson, B. S. (1981). The Sickness Impact Profile. Development and final revision of a health status measure. *Medical Care*, 19(8), 787 – 805.
- Bolwell, B. J. (2003). Are predictive factors clinically useful in bone marrow transplantation ? *Bone Marrow Transplantation*, 32(9), 853 – 861.
- Bongartz, W. & Bongartz, B. (1998). *Hypnosetherapie*. Göttingen : Hogrefe.
- Bortz, J. & Döring, N. (1995). *Forschungsmethoden und Evaluation*. Berlin : Springer.
- Broers, S., Hengeveld, M. W., Kaptein, A. A., Le Cessie, S., van de Loos, F. & de Vries, T. (1998). Are pretransplant psychological variables related to survival after bone marrow transplantation? A prospective study of 123 consecutive patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(4), 341 - 351.
- Broers, S., Kapstein, A. A., Le Cessi, S., Fibbe, W. & Hengeveld, M. W. (2000). Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow-up study. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(1), 11-21.
- Bühl, A. & Zöfel, P. (2002). *SPSS Version 11 – Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows* (8. überarb. und erw. Aufl.). München: Addison Wesley.
- Bullinger, M. (1991). Lebensqualität unter antihypertensiver Therapie: konzeptionelle, methodische, und praktische Aufgaben. In M. Bullinger, M. Ludwig & N. von Steinbüchel (Hrsg.), *Lebensqualität bei kardiovaskulären Erkrankungen. Grundlagen, Meßverfahren und Ergebnisse* (S. 4 – 13). Göttingen: Hogrefe.

- Bullinger, M. (1997). Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 47(3-4), 76 – 91.
- Bullinger, M., Ravens-Sieberer, U. & Siegrist, J. (2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin – eine Einführung. In E. Brähler, M. Bullinger, H. P. Rosemeier & B. Strauß (Hrsg.), *Jahrbuch der Medizinischen Psychologie, Bd. 18: Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und –soziologischer Perspektive* (S. 11 - 21). Göttingen: Hogrefe.
- Burt, R. K., Deeg, H. J., Lothian, S. T. & Santos, G. W. (1996). *Bone Marrow Transplantation*. Austin: Landes Bioscience.
- Bush, N. E., Haberman, M., Donaldson, G. & Sullivan, K. M. (1995). Quality of life of 125 adults surviving 6–8 years after bone marrow transplantation. *Social Science & Medicine*, 40(4), 479 - 490.
- Chow, E., Tsao, M. N. & Harth, T. (2004). Does psychosocial intervention improve survival in cancer? A meta-analysis. *Palliative Medicine*, 18(1), 25 – 31.
- Classen, C., Sephton, S. E., Diamond, S. & Spiegel, D. (1998) Studies of life-extending psychosocial interventions. In J. Holland (Hrsg.) *Psycho-Oncology* (S. 730 - 742). New York: Oxford University Press
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press
- Cohen, J. (1994). The earth is round ($p < .05$). *American Psychologist*, 49(12), 997 – 1003.
- Colón, E. A, Callies, A. L, Popkin, M. K. & McGlave, P. B. (1991). Depressed mood and other variables related to bone marrow transplantation survival in acute leukemia. *Psychosomatics*, 32(4), 420 – 425
- Cunningham, A. J., Edmonds, C. V. I., Jenkins, G. P., Pollak, H., Lockwood, G. A. & Warr, D. A. (1998). A randomized controlled trial of the effects of group psychological therapy on survival in women with metastatic breast cancer. *Psycho-Oncology*, 7(6), 508 – 517.
- Delbrück, H. (2000). *Knochenmark- und Stammzelltransplantation nach Krebs: Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige*. Stuttgart: Kohlhammer.

Literaturverzeichnis

- Devine, E. C. (2003). Meta-Analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. *Oncology Nursing Forum*, 30(1), 75 – 89.
- Dold, U., Hermanek, P., Höffken, K. & Sack, H. (1993). *Praktische Tumorthherapie. Die Behandlung maligner Organumoren und Systemerkrankungen*. Stuttgart: Thieme
- Edelman, S., Lemon, J., Bell, D. R. & Kidman, A. D. (1999). Effects of group CBT on the survival time of patients with metastatic breast cancer. *Psycho-Oncology*, 8(6), 474 – 481.
- Ehninger, G., Heissig, B. & Klingebiel, T. (1993). *Leitfaden zur Knochenmarktransplantation*. Unveröffentlichtes Skript KMT-Station. Tübingen.
- Einsele, H. & Kanz, L. (1999). Allogene Stammzelltransplantation. *Internist*, 40(12), 1249 - 1256.
- Faller, H., Bülzebruck, H., Schilling, S., Drings, P. & Lang, H. (1997). Beeinflussen psychologische Faktoren die Überlebenszeit bei Krebskranken? II: Ergebnisse einer empirischen Untersuchung mit Bronchialkarzinomkranken. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 47(6), 206 – 218.
- Fawzy, F. I. (1999). Psychosocial interventions for patients with cancer: what works and what doesn't? *European Journal of Cancer*, 35(11), 1559 – 1564.
- Fawzy, F. I. & Fawzy, N. W. (1998). Psychoeducational Interventions. In J. C. Holland (Hrsg.), *Psycho-oncology* (S. 676 – 693). New York: Oxford.
- Fawzy, F. I., Fawzy, N. W., Hyun, C. S., Elashoff, R., Guthrie, D., Fahey, J. L. & Morton, D.L. (1993). Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 Years later. *Archives of General Psychiatry*, 50(9), 681 - 689.
- Fawzy, F. I., Fawzy, N. W., Arndt, L. A. & Pasnau, R. O. (1995). Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Archives of General Psychiatry*, 52(2), 100 – 113.
- Fawzy, F. I., Canada, A. L. & Fawzy, N. W. (2003). Malignant melanoma: Effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 100 – 103.

- Fife, B. L., Huster, G. A., Cornetta, K. G., Kennedy, V. N., Akard, L. P. & Broun, E. R. (2000). Longitudinal study of adaption to the stress of bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 18(7), 1539 - 1549.
- Flowers, M. E. D., Parker, P. M., Johnston, L. J., Matos, A. V. B., Storer, B., Bensinger, W.I., Storb, R., Appelbaum, F. R., Forman, S. J., Blume, K. G. & Martin, P. J. (2002). Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*, 100(2), 415 - 419.
- Glatzer, W. & Zapf, W. (1984). *Lebensqualität in der Bundesrepublik. Objektive Lebensbedingungen und subjektives Wohlbefinden*. Frankfurt: Campus.
- Goldschmidt, A. J. W. (1996). *Medizinische Statistik. Klinische Forschung: Von der Idee zum Ergebnis*. Berlin: Springer
- Gomez-Nunez, M., Martino, R., Caballero, M. D., Perez-Simon, J. A., Canals, C., Mateos, M. V., Sarra, J., Leon, A., Solano, C., Moraleda, J. M., Urbano-Ispizua, A., Besalduch, J., Miguel, J., S. & Sierra, J. (2004). Elderly age and prior autologous transplantation have a deleterious effect on survival following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results from the Spanish multicenter prospective trial. *Bone Marrow Transplantation*, 33(5),477 – 482.
- Goodwin, P., Leszcz, M., Ennis, M., Koopmans, J., Vincent, L., Guther, H., Drysdale, E., Hundleby, M., Chochinov, H. M., Navarro, M., Specia, M. & Hunter, J. (2001). The effect in group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer . *New England Journal of Medicine*, 345(24), 1719 - 1726.
- Gotay, C. C. & Muraoka, M. Y. (1998). Review. Quality of Life in Long-Term Survivors of Adult-Onset Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(9), 656 – 667.
- Gratwohl, A., Hermans, J., Goldman, J.M., Arcese, W., Carreras, E., Devergie, A. Frassoni, F., Gahrton, G., Kolb, H-J., Niederwieser, D., Ruutu, T., Vernant, J.P., de Witte, T. & Aplerley, J. (1998). Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, 352(9134), 1087 – 1092.

- Gratwohl, A. & Hermans, J. (2000). Outcome of blood and marrow transplants. In J. F. Apperley, E. Gluckman & A. Gratwohl (Hrsg.). *Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook 2000 Revised Edition*. Paris: European School of Haematology.
- Greer, S., Moorey, S., Baruch, J. D. R., Watson, M., Robertson, B. M., Mason, A., Rowden, L., Law, M. G. & Bliss, J. M. (1992). Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: a prospective randomised trial. *British Medical Journal*, 304(6828), 675 - 680.
- Greer, S. & Watson, M. (1987). Mental adjustment to cancer: its measurement and prognostic importance. *Cancer Surveys*, 6(3), 439 – 453.
- Gulke, N. R. (1997). *Psychologische Schmerztherapie bei Patienten unter Knochenmarkstransplantation: Eine kontrollierte klinische Studie zur Wirksamkeit differentieller psychologischer Interventionen*. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
- Gulke, N., Bailer, H., Tschuschke, V., Bunjes, D., Arnold, R., Hertenstein, B., Kächele, H. (1998). Coping strategies, changes in coping intensity during bone marrow transplantation, and relationship with long-term survival results of a prospective study. *Psycho-oncology*, 7(4), Supplement, Nr.3.
- Grumann, M. & Schlag, P.M. (2001) Assessment of quality of life in cancer patients: Complexity, criticism, challenges. *Onkologie*, 24(1), 10 –15.
- Haberman, M., Bush, N., Young, K. & Sullivan, K. M. (1993). Quality of life of adult long-term survivors of bone marrow transplantation: a qualitative analysis of narrative data. *Oncology Nursing Forum*, 20, 1545 – 1553.
- Hans-Ruland-Stiftung (2003). *"Onkologie 2007: Aussichten und Hoffnungen für die nächste Legislaturperiode"*. Schriftenreihe der Hans-Ruland-Stiftung für Präventions- und Rehabilitationsforschung, Band 15. Weingarten: Gablenz.
- Hasenbring, M. (1992). Was kann die Psychologie leisten? Der Einfluß psychischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf von Tumorpatienten. In W. Fichten & G. Lauth (Hrsg.) *Perspektiven einer ganzheitlich-patientenorientierten Krebsbehandlung* (S. 43 – 59). Oldenburg: BIS.
- Heinonen, H., Volin, L., Uutela, A., Zevon, M., Barrick, C. & Ruutu, T. (2001). Quality of life and factors related to perceived satisfaction with quality of life after allogeneic bone marrow transplantation. *Annals of Hematology*, 80(3), 137-143.

- Heldal, D., Brinch, L., Tjønnfjord, G., Solheim, B. G., Egeland, T., Albrechtsen, D., Aamodt, G. & Evensen, S.A. (2003). Peripheral Blood Stem Cells: Fewer relapses and increased chronic GVHD in patients transplanted with blood stem cells: a 5-year follow-up in a single centre study. *Bone Marrow Transplantation*, 32(3), 257 – 264.
- Herrmann, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (1995). *HADS-D: Hospital anxiety and depression scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Testdokumentation und Handanweisung*. Bern: Huber.
- Hjermstad, M. J. & Kaasa, S. (1995). Quality of life in adult cancer patients treated with bone marrow transplantation – a review of the literature. *European Journal of Cancer*, 31A (2), 163 – 173.
- Hjermstad, M. J., Evensen, S. A., Kvaløy, S. O., Fayers, P. M. & Kaasa, S. (1999a). Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: A prospective study. *Journal of Clinical Oncology*, 17(2), 706 – 718.
- Hjermstad, M. J., Holte, H., Evensen, S. A., Fayers, P. M. & Kaasa, S. (1999b). Do patients who are treated with stem cell transplantation have a health-related quality of life comparable to the general population after 1 year? *Bone Marrow Transplantation*, 24(8), 911- 918.
- Hoelzer, D. (1998). *Leukämitherapie*. Bremen: UNI-MED.
- Hoodin, F. & Weber, S. (2003). A systematic Review of psychosocial factors affecting survival after bone marrow transplantation. *Psychosomatics*, 44(3), 181 – 195.
- Horan, J.T., Liesveld, J.L., Fernandez, I.D., Lyman, G.H., Phillips, G. L., Lerner, N. B. & Fisher, S.G. (2003). Allografting: Survival after HLA-identical allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone Marrow Transplantation*, 32(3), 293 – 298.
- Jacobson, E. (1938). *Progressive Relaxation*. Chicago: University Press.
- Jordhøy, M. S., Fayers, P., Loge, J. H., Saltnes, T., Ahlner-Elmqvist, M. & Kaasa, S. (2001). Quality of life in advanced cancer patients: the impact of sociodemographic and medical characteristics. *British Journal of Cancer*, 85(10), 1478 – 1485.
- Keller, M. (2001). Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und Krankheitsverlauf von Krebspatienten. Stand des Wissens. *Onkologe*, 7(2), 133 – 142.

- Keller, M. (2004). Lebensqualität und Krankheitsverlauf von Krebspatienten. Stand des Wissens zur Wirksamkeit psychosozialer Interventionen. *Psychoneuro*, 30(4), 210 – 214.
- Kiehl, M. G., Kraut, L., Schwerdtfeger, R., Hertenstein, B., Remberger, M., Kroeger, Stelljes, M., Bornhaeuser, M., Martin, H., Scheid, C., Ganser, A., Zander, A. R. Kienast, J., Ehninger, G., Hoelzer, D., Diehl, V., Fauser, A. A. & Ringden, O. (2004). Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 2816 – 2825.
- Körbling, M. & Anderlini, P. (2001). Peripheral blood stem cell versus bone marrow allo-transplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*, 98(10), 2900-2908.
- Kopp, M., Schweigkofler, H., Holzner, B., Nachbaur, D., Niederwieser D., Fleischhacker, W. W. & Sperner-Unterweger, B. (1998). Time after bone marrow transplantation as an important variable for quality of life: results of a cross-sectional investigation using two different instruments for quality-of-life assessment. *Annals of Hematology*, 77(1-2), 27 – 32.
- Kraus, S. (2003). *Depressivität als Prädiktor für gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten nach Knochenmarktransplantation*. Eine prospektive Studie. Diplomarbeit, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
- Kuchler, T., Henne-Bruns, D., Rappat, S., Graul, J., Holst, K., Williams, J. I. & Wood-Dauphinee, S. (1999). Impact of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial. *Hepato-Gastroenterology*, 46(25), 322 – 335.
- Larbig, W. (1998). Psychoonkologische Interventionen – Kritisches Review. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 48(9-10), 381 - 389.
- Larbig, W. & Tschuschke, V. (2000). *Psychoonkologische Interventionen: therapeutisches Vorgehen und Ergebnisse*. München: Reinhard
- Lesko, L. M. (1993). Psychiatric aspects of bone marrow transplantation: Part I. Special issues during pre-transplant assessment and hospitalization. *Psychooncology*, 2, 161 – 183.

- Loberiza, F. R., Rizzo, Jr. J. D., Bredeson, C. N., Antin, J. H., Horowitz, M. M., Weeks, J. C. & Lee, S. J. (2002). Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 20(8), 2118-2126.
- Luebbert, K., Dahme, B. & Hasenbring, M. (2001). The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psycho-Oncology*, 10(6), 490 – 502.
- Maier-Riehle, B. & Zwingmann, C. (2000). Effektstärkevarianten beim Eingruppen-Prä-Post-Design: Eine kritische Betrachtung. *Rehabilitation*, 39, 189 – 199.
- Martin, H. (1998). Knochenmark-/Stammzelltransplantation bei Leukämien. In D. Hoelzer (Hrsg.), *Leukämietherapie* (S. 93-111). Bremen: UNI-MED.
- McNair, D., Lorr, M. & Doppleman, L. F. (1971). *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego: Educational and Industrial Testing Service.
- McQuellon, R. P., Russell, G. B., Rambo, T. D., Craven, B. L., Radford, J., Perry, J. J., Cruz, J. & Hurd, D. D. (1998). Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the „time trajectory“ to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplantation*, 21(5), 477 – 486.
- Meichenbaum, D. W. (1979). *Kognitive Verhaltensmodifikation*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150(699), 971 – 979.
- Meyer, T. M. & Mark, M. M. (1995). Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: A meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychology*, 14(2), 101 – 108.
- Molassiotis, A., van den Akker, O. B. A., Milligan, D. W., Goldman, J. M. & Boughton, B. J. (1996). Psychological adaption and symptom distress in bone marrow transplant recipients. *Psycho-Oncology*, 5(1), 9 -22.
- Molassiotis, A., van den Akker, O. B. A., Milligan, D. W. & Goldman, J. M. (1997). Symptom distress, coping style and biological variables as predictors of survival after bone marrow transplantation. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(3), 275 – 285.

- Muthny, F. A., Koch, U. & Stump, S. (1990). Quality of life in oncology patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 54(2-3), 145 - 160.
- Neitzert, C. S., Ritvo, P., Dancey, J., Weiser, K., Murray, C. & Avery, J. (1998). The psychosocial impact of bone marrow transplantation: a review of the literature. *Bone Marrow Transplantation*, 22(5), 409 – 422.
- Neuser, J. (1997). Knochenmarktransplantation aus psychologischer Perspektive. In E. Brähler, M. Bullinger, H. P. Rosemeier & B. Strauß (Hrsg.), *Jahrbuch der Medizinischen Psychologie, Bd. 13: Transplantationsmedizin aus psychologischer Perspektive* (S. 109-125). Göttingen: Hogrefe.
- Newell, S. A., Sanson-Fisher, R. W. & Savolainen, N. J. (2002). Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(8), 558 – 584.
- Nordlander, A., Mattsson, J., Ringden, O., Leblanc, K., Gustafsson, B., Ljungman, P., Svenberg, P., Sventnilson, J. & Remberger, M. (2004). Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 10(3), 195 – 203.
- Ostendorf, P.C. & Seeber, S. (1997). *Hämatologie, Onkologie*. München: Urban & Schwarzenberg.
- Ostendorf, P. C. & Schaefer, U. W. & Zander, A. R. (1997). Knochenmarktransplantation. In P. C. Ostendorf & S. Seeber (Hrsg.), *Hämatologie, Onkologie* (S. 222-236). München: Urban & Schwarzenberg.
- Ottinger, H. D., Beelen, D. W., Scheulen, B., Schaefer, U. W. & Grosse-Wilde, H. (1996). Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood*, 88(7), 2775 - 2779.
- Pinto, B. M. & Maruyama, N. C. (1999). Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 8(3), 191 – 206.
- Pukrop, R. (1997). *Theoretische Explikation und empirische Validierung des Konstruktes Lebensqualität unter besonderer Berücksichtigung psychopathologischer Subgruppen und facettentheoretischer Methodik*. Dissertation, Universität Bielefeld.

- Pukrop, R. (2003). Subjektive Lebensqualität. Kritische Betrachtung eines modernen Konstrukts. *Nervenarzt*, 74(1), 48 – 54.
- Redaelli, A., Stephens, J. M., Brandt, S., Botteman, M. F. & Pashos, C. L. (2004). Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treatment Reviews*, 30(1), 103 – 117.
- Rehse, B. (2001). *Metaanalytische Untersuchungen zur Lebensqualität adjuvant sychoonkologisch betreuter Krebsbetroffener*. Aachen: Shaker. (Dissertation D38, Universität Köln).
- Rehse, B. & Pukrop, R. (2003). Effects of psychosocial interventions on quality of life in adult cancer patients: meta analysis of 37 published controlled outcome studies. *Patient Education and Counseling*, 50(2), 179 – 186.
- Remberger, M., Ringdén, O., Blau, I-W., Ottinger, H., Kremens, B., Kiehl, M. G., Aschan, J., Beelen, D.W., Basara, N., Kumlien, G., Fauser, A. A. & Runde, V. (2001). No difference in graft-versus-host disease, relapse, and survival comparing peripheral stem cells to bone marrow using unrelated donors. *Blood*, 98(6): 1739 – 1745.
- Ribaud, P. (2000). Early complications. In Apperley, J. F., Gluckman, E. & Gratwohl, A. (Hrsg.). *Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook 2000 Revised Edition*. Paris: European School of Haematology.
- Richardson, J. L., Shelton, D. R., Krailo, M. & Levine, A. M. (1990). The effect of compliance with treatment on survival among patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 8(2), 356 – 364.
- Rodrigue, J. R., Pearman, T. P. & Moreb, J. (1999). Morbidity and mortality following bone marrow transplantation: predictive utility of pre-BMT affective functioning, compliance, and social support stability. *International Journal of Behavioral Medicine*, 6(3), 241 – 254.
- Rose, M., Fliege, H., Hildebrandt, M., Bronner, E., Scholler, G., Danzer, G. & Klapp, B. F. (2000). "Gesundheitsbezogene Lebensqualität", ein Teil der "allgemeinen" Lebensqualität? In E. Brähler, M. Bullinger, H. P. Rosemeier & B. Strauß (Hrsg.), *Jahrbuch der Medizinischen Psychologie, Bd. 18: Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und – soziologischer Perspektive* (S. 206 - 221). Göttingen: Hogrefe.

Literaturverzeichnis

- Russell, J. A., Larratt, L., Brown, C., Turner, A. R. & Chaudhry, A. (1999). Allogeneic blood stem cell and bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplasia: influence of stem cell source on outcome. *Bone Marrow Transplantation*, 24(11), 1177-1183.
- Schipper, H., Clinch, J., McMurray, A. & Levitt, M. (1984). Measuring the quality of life in cancer patients: The Functional Living Index – Cancer. Development and validation. *Journal of Clinical Oncology*, 2(5), 472 – 483.
- Schulz, H., Winzer, A., Stump, S. & Koch, U. (2001). Beeinflussung der Lebensqualität von Tumorpatienten durch psychoonkologische Interventionen. *Onkologie*, 7(2), 157 – 166.
- Schulz-Kindermann, F., Weis, J., Ramm, G., Linhart, D., Birmele, M., Zander, A. R. & Hasenbring, M. (1998). Psychologische Probleme und Handlungsmöglichkeiten in der Intensivmedizin am Beispiel der Knochenmarktransplantation. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 48(9-10), 390 - 397.
- Schulz-Kindermann, F., Hennings, U., Ramm, G., Zander, A. R. & Hasenbring, M. (2002). The role of biomedical and psychosocial factors for the prediction of pain and distress in patients undergoing high-dose therapy and BMT/PBSCT. *Bone Marrow Transplantation*, 29(4), 341-351.
- Sehlen, S., Lenk, M., Hollenhorst, H., Schymura, B., Aydemir, U., Herschbach, P. & Dühmke, E. (2003). Quality of life (QoL) as predictive mediator variable for survival in patients with intracerebral neoplasma during radiotherapy. *Onkologie*, 26(1), 38 – 43.
- Senn, H.-J., Drings, P., Glaus, A., Jungi, W.F., Pralle, H.B., Sauer, R. & Schlag, P.M. (1998). *Checkliste Onkologie*. Stuttgart: Thieme
- Sociè, G., Mary, J.-Y., Esperou, H., Robert, D. V., Aractingi, S., Ribaud, P., Devergie, A., Toubert, M.-E., Boudou, P., Cathelinau, B., Gluckman, E. & Vexiau, P. (2001). Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 113, 194 – 201.
- Sourkes, B. M., Massie, M. J. & Holland, J. C. (1998). Psychotherapeutic Issues. In J. C. Holland (Hrsg.), *Psycho-oncology* (S. 694 – 700). New York: Oxford.
- Spiegel, D., Bloom, J. R., Kraemer, H. C. & Gottheil, E. (1989). Effects of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 2, 888 - 891.

- Spiegel, D., Morrow, G. R., Classen, C., Raubertas, R., Stott, P. B., Mudaliar, N., Pierce, H. I., Flynn, P. J., Heard, L. & Riggs, G. (1999). Group psychotherapy for recently diagnosed breast cancer patients: a multicenter feasibility study. *Psycho-Oncology*, 8(6), 482 – 493.
- Spiegel, D. (2001). Mind matters coping and cancer progression. *Journal of Psychosomatic Research*, 50, 287 - 290.
- Sullivan, A. K., Szkrumelak, N. & Hoffman, L. H. (1999). Psychological risk factors and early complications after bone marrow transplantation in adults. *Bone Marrow Transplantation*, 24(10), 1109 – 1120.
- Syrjala, K. L., Chapko, M. K., Vitaliano, P. P., Cummings, C. & Sullivan, K. M. (1993). Recovery after allogeneic marrow transplantation: a prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone Marrow Transplantation*, 11(4), 319 - 327.
- Syrjala, K. L. & Chapko, M. K. (1995). Evidence for a biopsychosocial model of cancer treatment-related pain. *Pain*, 61(1), 69 – 79
- Syrjala, K. L., Donaldson, G. W., Davis, M. W., Kippes, M. E. & Carr, J. E. (1995). Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain*, 63(2), 189 - 198.
- Syrjala, K. L., Langer, S. L., Abrams, J. R., Storer, B., Sanders, J. E., Flowers, M. E. D. & Martin, P. J. (2004). Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *Journal of American Medical Association*, 291(19), 2335 – 2343.
- Trenschel, R., Ottinger, H. D., Elmaagacli, A., Peceny, R. & Schaefer, U.W. (2001). Blutstammzelltransplantation. Stand und neue Trends. *Onkologe*, 7(12), 1283 - 1295.
- Tschuschke, V. (2002). *Psychoonkologie – Psychologische Aspekte der Entstehung und Bewältigung von Krebs*. Stuttgart: Schattauer.
- Tschuschke, V. (2003). Psychologisch-psychotherapeutische Interventionen bei onkologischen Erkrankungen. *Psychotherapeut*, 48(2), 100 - 108.
- Tschuschke, V., Hertenstein, B., Arnold, R., Bunjes, D., Denzinger, R. & Kächele, H. (2001). Associations between coping and survival time of adult leukemia patients receiving allogeneic bone marrow transplantation. Results of a prospective study. *Journal of Psychosomatic Research*, 50(5), 277 - 285.

Literaturverzeichnis

- Ware, J. E. (1996). The SF-36 Health Survey. In B. Spilker (Hrsg.), *Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials* (S. 337 – 346). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Watson, M., Greer, S. & Bliss, J. M. (1989). *Mental adjustment to cancer scale. User's manual*. Sutton, Surrey: Institute of Cancer Research & the Royal Marsden Hospital.
- Weis, J. & Köchlin, G. (1993). Erfahrungen in der psychosozialen Betreuung von Krebspatienten unter Knochenmarktransplantation. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 43(5), 159 - 165.
- Worden, J. W. & Weisman, A. D. (1984). Preventive psychosocial intervention with newly diagnosed cancer patients. *General Hospital Psychiatry*, 6(4), 243 - 249.
- Worel, N., Biener, D., Kalhs, P., Mitterbauer, M., Keil, F., Schulenburg, A., Höcker, P., Dieckmann, K., Fischer, G., Rosenmayr, A., Linkesch, W., Hinterberger, W., Lechner, K. & Greinix, H. T. (2002). Quality of life: Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 30(9), 619 – 626.
- World Health Organization Constitution (1948). In *Basic Documents*. Genf: WHO.
- Zittoun, R., Achard, S. & Ruzsiewicz, M. (1999). Assessment of quality of life during intensive chemotherapy or bone marrow transplantation. *Psycho-Oncology*, 8(1), 64 – 73.

Anhang

Anhang I: Patientenfragebogen zu soziodemographischen Daten	138
Anhang II: Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30).....	139
Anhang III: Datenblatt zu medizinischen Daten	141
Anhang IV: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Risiko	142
Anhang V: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Alter	143
Anhang VI: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / donor	144
Anhang VII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / frühere Tx	145
Anhang VIII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Zeit Diagnose - Transplantation.....	146
Anhang IX: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / HLA.....	147
Anhang X: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Transplantationsart.....	148
Anhang XI: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Rezidiv	149
Anhang XII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / global health	150
Anhang XIII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / physical functioning	151
Anhang XIV: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / role functioning	152
Anhang XV: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / emotional functioning	153
Anhang XVI: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / social functioning.....	154
Anhang XVII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / cognitive functioning.....	155

Anhang I: Patientenfragebogen zu soziodemographischen Daten

Angaben zur Person

Geburtsdatum: _____ **Geschlecht:** männlich weiblich

Muttersprache: deutsch andere (bitte angeben): _____

1. Familienstand: ledig verheiratet getrennt lebend
(Mehrfachankreuzungen möglich) geschieden verwitwet wieder verheiratet

Anzahl eigener Kinder: keine
(bitte Anzahl eintragen) _____ Kinder unter 6 Jahre alt
_____ Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre alt
_____ Kinder ab 12 bis unter 18 Jahre alt
_____ Kinder ab 18 Jahre alt

2. aktuelle Partnerschaftliche Situation: kein Partner
fester Partner (Ehepartner)
fester Partner (nicht Ehepartner)

3. Haushalt: versorgt im Haushalt der Eltern mit Eltern oder Schwiegereltern zusammen
eigener Haushalt (mit Partner, eigener Familie etc.)
 Wohngemeinschaft sonstiger Haushalt

4. Haushaltsgröße: _____ Erwachsene _____ Kinder unter 18 Jahren

5. Schulabschluß: noch Schüler kein Schulabschluß
 Sonderschulabschluß Hauptschulabschluß
 Realschulabschluß / Mittlere Reife Abitur / Fachabitur
 sonstiges _____

6. Berufsabschluß: noch in Ausbildung Lehre/Fachschule
 Meister Fachhochschule/Universität
 kein Berufsabschluß sonstiges _____

7. erlernter Beruf _____ **8. zuletzt ausgeübter Beruf** _____

beschäftigt als Angestellter/Arbeiter/Beamter tätig als Selbständiger/Freiberufler

sonstiges _____

9. Umfang der Erwerbstätigkeit *vor Erstdiagnose* *vor jetziger stationärer Aufnahme*

Vollzeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilzeit	<input type="checkbox"/> _____ %	<input type="checkbox"/> _____ %
arbeitslos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
berentet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nicht erwerbstätig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
seit längerem krankgeschrieben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang II: Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Gesundheitszustand und Lebensqualität

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.

		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
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

Anhang

22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23.	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

		überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
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 gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten 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

		sehr schlecht				ausge- zeichnet		
29.	Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?	1	2	3	4	5	6	7
30.	Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?	1	2	3	4	5	6	7

Anhang III: Datenblatt zu medizinischen Daten

Name, Vorname

Geburtsdatum

Adresse

Tel.

Patienten Datenblatt

Lfd.Nr. der Studie:

Diagnose:						
AML	CML	ALL	CLL	Non-/Hodgkin	Plasmozytom	MDS
Erstdiagnose:	Stadium: (cr,cp,...) Klassifikation:	Rezidiv: Ja Nein	Remission: Ja Nein	fr. Transplant. nein ja auto allog. (Anzahl)		
KMT oder	PBSCT:					
Datum Tag 0:	Allogen: Ja Nein	Familie Fremd	HLA-ident.: Ja Nein	CMV: Spender Empfänger	Pos. Neg. Pos. Neg.	
Konditionierung	TBI: Chemo (mg):	Gray				
GvHD Prophylaxe				ATG ja nein		
Take:	Tag: + Tag: +	Neutrophile Granulozyten Thrombozyten				
Komplikationen:						
GvHD	Haut	Grad:	Dauer:			
	Darm	Grad:	Dauer:			
	Leber	Grad:	Dauer:			
Infektionen	Organ					
anderes						
Dauer des Aufenthaltes:	Aufnahmetag	Entlasstag:	insgesamt Tage	Beginn Isolat.	Ende Isolat.	
Fragebögen Datum Interview Datum	T1	T2	T3	T6	T9	T12

Anhang IV: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Risiko

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach Risiko (niedrig versus hoch)

Strata RISIKO = niedrig (1.complete Remission, 1.chronische Phase, Myelodysplastisches Syndrom, Aplastische Anämie, Osteomyelofibrose)

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	930,14	155,37	(625,62; 1234,66)
(Limited to	1520,0)		
Median:	1056,00	.	(. ; .)

Strata RISIKO = niedrig(1.complete Remission, 1.chronische Phase, Myelodysplastisches Syndrom, Aplastische Anämie, Osteomyelofibrose)

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	883,37	115,48	(657,03; 1109,70)
(Limited to	1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata RISIKO = hoch (2. oder höhere complete Remission oder chronische Phase, Plasmozytom, Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom)

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	501,47	135,78	(235,35; 767,59)
Median:	139,00	69,97	(1,86; 276,14)

Strata RISIKO = hoch(2. oder höhere complete Remission oder chronische Phase, Plasmozytom, Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom)

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	634,47	127,47	(384,64; 884,31)
(Limited to	1240,0)		
Median:	412,00	187,28	(44,94; 779,06)

		Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
RISIKO	niedrig	36	16	20	55,56
TREAT	Kontrollgruppe	17	8	9	52,94
TREAT	Interventionsgruppe	19	8	11	57,89
RISIKO	hoch	34	23	11	32,35
TREAT	Kontrollgruppe	17	13	4	23,53
TREAT	Interventionsgruppe	17	10	7	41,18
Overall		70	39	31	44,29

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for RISIKO

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,82	1	,3661

Anhang V: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Alter

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach Alter (jünger / älter als 40 Jahre)

Strata Alter dichotom = Alter < 40 Jahre

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	835,16	140,97	(558,87; 1111,46)
(Limited to	1520,0)		
Median:	1039,00	237,97	(572,57; 1505,43)

Strata Alter dichotom = Alter < 40 Jahre

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	989,94	105,20	(783,75; 1196,14)
(Limited to	1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata Alter dichotom = Alter > = 40 Jahre

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	546,69	147,95	(256,71; 836,67)
(Limited to	1399,0)		
Median:	179,00	67,00	(47,68; 310,32)

Strata Alter dichotom = Alter > = 40 Jahre

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	536,61	118,48	(304,38; 768,84)
(Limited to	1216,0)		
Median:	397,00	280,01	(,00; 945,83)

		Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
Alter dichotom	Alter < 40 Jahre	36	16	20	55,56
TREAT	Kontrollgruppe	18	10	8	44,44
TREAT	Interventionsgruppe	18	6	12	66,67
Alter dichotom	Alter > = 40 Jahre	34	23	11	32,35
TREAT	Kontrollgruppe	16	11	5	31,25
TREAT	Interventionsgruppe	18	12	6	33,33
Overall		70	39	31	44,29

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT
Adjusted for ALTDICHO

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,88	1	,3481

Anhang VI: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / donor

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach donor (Fremd- versus Familienspender)

Strata donor = Fremdspender

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	511,92	128,43	(260,19; 763,65)
(Limited to	1520,0)		
Median:	139,00	77,82	(,00; 291,52)

Strata donor = Fremdspender

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	673,48	112,27	(453,42; 893,53)
(Limited to	1240,0)		
Median:	558,00	199,12	(167,73; 948,27)

Strata donor = Familienspender

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	1036,83	143,84	(754,91; 1318,75)
(Limited to	1399,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata donor = Familienspender

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	888,20	133,31	(626,90; 1149,50)
(Limited to	1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

		Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
donor	Fremdspender	42	28	14	33,33
TREAT	Kontrollgruppe	21	16	5	23,81
TREAT	Interventionsgruppe	21	12	9	42,86
donor	Familienspender	28	11	17	60,71
TREAT	Kontrollgruppe	13	5	8	61,54
TREAT	Interventionsgruppe	15	6	9	60,00
Overall		70	39	31	44,29

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for DONOR

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,10	1	,2941

Anhang VII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / frühere Tx

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach frühere Transplantationen (nein versus ja)

Strata frühere Transplantationen = nein

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	829,52	124,05	(586,38; 1072,67)
(Limited to	1520,0)		
Median:	1039,00	464,79	(128,00; 1950,00)

Strata frühere Transplantationen = nein

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	861,81	103,04	(659,84; 1063,77)
(Limited to	1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata frühere Transplantationen = ja

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	265,57	115,81	(38,59; 492,56)
(Limited to	833,00)		
Median:	77,00	7,86	(61,60; 92,40)

Strata frühere Transplantationen = ja

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	523,00	146,27	(236,31; 809,69)
(Limited to	1193,0)		
Median:	285,00	210,29	(,00; 697,17)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
Frühere Transplantat. nein	53	26	27	50,94
TREAT Kontrollgruppe	27	15	12	44,44
TREAT Interventionsgruppe	26	11	15	57,69
Frühere Transplantat. ja	17	13	4	23,53
TREAT Kontrollgruppe	7	6	1	14,29
TREAT Interventionsgruppe	10	7	3	30,00
Overall	70	39	31	44,29

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT
Adjusted for FTX

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,41	1	,2354

Anhang VIII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Zeit Diagnose - Transplantation

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach Zeitspanne Diagnose bis Transplantation (Tx) dichotom: cut-off liegt bei 10,5 Monaten.

Strata ZEITDIAG = Zeitspanne Diagnose bis Tx < 10,5 Monate

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	946,61	163,35	(626,44; 1266,78)
(Limited to	1520,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata ZEITDIAG = Zeitspanne Diagnose bis Tx < 10,5 Monate

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	883,53	115,56	(657,03; 1110,03)
(Limited to	1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata ZEITDIAG = Zeitsp.Diagnose bis Tx > = 10,5 Monate

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	538,97	130,64	(282,92; 795,02)
(Limited to	1369,0)		
Median:	116,00	65,76	(,00; 244,89)

Strata ZEITDIAG = Zeitsp. Diagnose bis Tx > = 10,5 Monate

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	634,29	127,35	(384,68; 883,90)
(Limited to	1240,0)		
Median:	402,00	187,28	(34,94; 769,06)

		Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
ZEITDIAG	Zeit < 10,5 Mon	35	15	20	57,14
TREAT	Kontrollgruppe	16	7	9	56,25
TREAT	Interventionsgruppe	19	8	11	57,89
ZEITDIAG	Zeit > = 10,5 Mon	35	24	11	31,43
TREAT	Kontrollgruppe	18	14	4	22,22
TREAT	Interventionsgruppe	17	10	7	41,18
Overall		70	39	31	44,29

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for ZEITDIAG

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,78	1	,3761

Anhang IX: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / HLA

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach HLA – Identität (mismatch versus Identität).

Strata HLA = HLA-Identität

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	734,61	110,53	(517,96; 951,25)
(Limited to	1399,0)		
Median:	663,00	503,29	(,00; 1649,46)

Strata HLA = HLA-Identität

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	775,94	89,69	(600,15; 951,74)
(Limited to	1292,0)		
Median:	678,00	.	(. ; .)

Strata HLA = mismatch

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	561,00	277,49	(17,12; 1104,88)
(Limited to	1520,0)		
Median:	58,00	75,93	(,00; 206,83)

		Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
HLA	HLA-Identität	64	35	29	45,31
TREAT	Kontrollgruppe	28	17	11	39,29
TREAT	Interventionsgruppe	36	18	18	50,00
HLA	mismatch	6	4	2	33,33
TREAT	Kontrollgruppe	6	4	2	33,33
Overall		70	39	31	44,29

The OVERALL POOLED comparison cannot be performed since at least one stratum does not have valid cases for each factor level.

Die Log Rank Berechnung konnte nicht durchgeführt werden, da die mismatch-Fälle nur in der Kontrollgruppe zu finden sind.

Anhang X: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Transplantationsart

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach Transplantationsart (KMT = Knochenmarktransplantation versus PBSZT = Periphere Blutstammzelltransplantation).

Strata Transplantationsart = KMT

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	603,98	137,56	(334,35; 873,60)
(Limited to 1520,0)			
Median:	198,00	370,72	(,00; 924,61)

Strata Transplantationsart = KMT

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	919,00	126,54	(670,99; 1167,01)
(Limited to 1292,0)			
Median:	.	.	(. ; .)

Strata Transplantationsart = PBSZT

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	873,80	158,67	(562,80; 1184,80)
(Limited to 1399,0)			
Median:	1318,00	970,40	(,00; 3219,98)

Strata Transplantationsart = PBSZT

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	621,90	109,38	(407,51; 836,29)
(Limited to 1193,0)			
Median:	402,00	13,42	(375,70; 428,30)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
Transplantationsart KMT	35	20	15	42,86
TREAT Kontrollgruppe	19	14	5	26,32
TREAT Interventionsgruppe	16	6	10	62,50
Transplantationsart PBSZT	35	19	16	45,71
TREAT Kontrollgruppe	15	7	8	53,33
TREAT Interventionsgruppe	20	12	8	40,00
Overall	70	39	31	44,29

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for Transplantationsart

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,78	1	,3775

Anhang XI: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / Rezidiv

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) adjustiert nach Rezidiv (nein versus ja).

Strata Rezidiv nach Transplantation = nein

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	966,34	146,22	(679,74; 1252,94)
(Limited to	1520,0)		
Median:	1318,00	.	(. ; .)

Strata Rezidiv nach Transplantation = nein

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	811,40	107,94	(599,84; 1022,96)
(Limited to	1240,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata Rezidiv nach Transplantation = ja

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	358,85	100,49	(161,89; 555,80)
Median:	198,00	46,13	(107,58; 288,42)

Strata Rezidiv nach Transplantation = ja

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	624,45	131,60	(366,53; 882,38)
(Limited to	1292,0)		
Median:	412,00	86,98	(241,53; 582,47)

		Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
Rezidiv	nein	46	19	27	58,70
TREAT	kontrollgruppe	21	9	12	57,14
TREAT	Interventionsgruppe	25	10	15	60,00
Rezidiv	ja	24	20	4	16,67
TREAT	Kontrollgruppe	13	12	1	7,69
TREAT	Interventionsgruppe	11	8	3	27,27
Overall		70	39	31	44,29

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT
Adjusted for REZIDIV

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,28	1	,2586

Anhang XII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / global health

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) korrigiert nach Schichten der Lebensqualitätsvariable „global health“ (dichotom: cut-off liegt bei Wert 67).

Strata „global health“ > 67

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	827,96	156,27	(521,66; 1134,26)
(Limited to	1520,0)		
Median:	1039,00	495,46	(67,91; 2010,09)

Strata „global health“ > 67

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	991,90	152,56	(692,89; 1290,91)
(Limited to	1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata „global health“ < = 67

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	644,69	149,12	(352,41; 936,96)
(Limited to	1399,0)		
Median:	262,00	328,45	(,00; 905,77)

Strata „global health“ < = 67

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	661,16	99,14	(466,85; 855,47)
(Limited to	1193,0)		
Median:	558,00	213,16	(140,20; 975,80)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
„global health“ > 67	26	12	14	53,85
TREAT Kontrollgruppe	16	9	7	43,75
TREAT Interventionsgruppe	10	3	7	70,00
„global health“ < = 67	42	25	17	40,48
TREAT Kontrollgruppe	17	11	6	35,29
TREAT Interventionsgruppe	25	14	11	44,00
Overall	68	37	31	45,59

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for „ global health“

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,28	1	,2588

Anhang XIII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / physical functioning

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) korrigiert nach Schichten der Lebensqualitätsvariable „physical functioning“ (dichotom: cut-off liegt bei Wert 80).

Strata „physical functioning“ > 80

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	854,33	196,99	(468,24; 1240,43)
	(Limited to 1520,0)		
Median:	1056,00	972,88	(,00; 2962,85)

Strata „physical functioning“ > 80

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	905,47	109,11	(691,62; 1119,33)
	(Limited to 1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata „physical functioning“ < = 80

Factor TREAT = kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	668,63	125,65	(422,36; 914,90)
	(Limited to 1399,0)		
Median:	650,00	334,72	(,00; 1306,05)

Strata „physical functioning“ < = 80

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	590,41	125,86	(343,73; 837,09)
	(Limited to 1193,0)		
Median:	402,00	189,33	(30,90; 773,10)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
„physical functioning“ > 80	31	14	17	54,84
TREAT Kontrollgruppe	12	6	6	50,00
TREAT Interventionsgruppe	19	8	11	57,89
„physical functioning“ < = 80	38	24	14	36,84
TREAT Kontrollgruppe	21	14	7	33,33
TREAT Interventionsgruppe	17	10	7	41,18
Overall	69	38	31	44,93

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for „physical functioning“

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,16	1	,6848

Anhang XIV: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / role functioning

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) korrigiert nach Schichten der Lebensqualitätsvariable „role functioning“ (dichotom: cut-off liegt bei Wert 50).

Strata „role functioning“ > 50

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	842,04	171,22	(506,46; 1177,62)
	(Limited to 1520,0)		
Median:	1056,00	695,14	(,00; 2418,48)

Strata „role functioning“ > 50

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	1117,47	93,71	(933,79; 1301,15)
	(Limited to 1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata „role functioning“ < = 50

Factor TREAT = kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	642,82	135,88	(376,50; 909,14)
	(Limited to 1399,0)		
Median:	262,00	422,28	(,00; 1089,66)

Strata „role functioning“ < = 50

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	431,21	91,42	(252,02; 610,40)
	(Limited to 1106,0)		
Median:	397,00	191,53	(21,61; 772,39)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
„role functioning“ > 50	32	11	21	65,63
TREAT Kontrollgruppe	15	8	7	46,67
TREAT Interventionsgruppe	17	3	14	82,35
„role functioning“ < = 50	37	27	10	27,03
TREAT Kontrollgruppe	18	12	6	33,33
TREAT Interventionsgruppe	19	15	4	21,05
Overall	69	38	31	44,93

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for „role functioning“

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,11	1	,7390

Anhang XV: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / emotional functioning

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) korrigiert nach Schichten der Lebensqualitätsvariable „emotional functioning“ (dichotom: cut-off liegt bei Wert 54).

Strata „emotional functioning“ > 54

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	733,38	150,24	(438,91; 1027,86)
	(Limited to 1520,0)		
Median:	650,00	564,84	(,00; 1757,09)

Strata „emotional functioning“ > 54

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	747,94	122,95	(506,95; 988,92)
	(Limited to 1216,0)		
Median:	678,00	.	(. ; .)

Strata „emotional functioning“ < = 54

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	704,11	151,63	(406,91; 1001,32)
	(Limited to 1399,0)		
Median:	663,00	393,59	(,00; 1434,45)

Strata „emotional functioning“ < = 54

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	787,47	126,93	(538,70; 1036,25)
	(Limited to 1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
„emotional functioning“ > 54	34	19	15	44,12
TREAT Kontrollgruppe	18	11	7	38,89
TREAT Interventionsgruppe	16	8	8	50,00
„emotional functioning“ < = 54	34	18	16	47,06
TREAT Kontrollgruppe	15	9	6	40,00
TREAT Interventionsgruppe	19	9	10	52,63
Overall	68	37	31	45,59

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for „emotional functioning“

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,69	1	,4075

Anhang XVI: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / social functioning

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) korrigiert nach Schichten der Lebensqualitätsvariable „social functioning“ (dichotom: cut-off liegt bei Wert 50).

Strata „social functioning“ > 50

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	875,63	150,16	(581,31; 1169,94)
	(Limited to 1520,0)		
Median:	1039,00	240,19	(568,22; 1509,78)

Strata „social functioning“ > 50

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	924,73	135,22	(659,70; 1189,76)
	(Limited to 1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata „social functioning“ < = 50

Factor TREAT = kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	584,21	146,55	(296,97; 871,45)
	(Limited to 1399,0)		
Median:	208,00	89,87	(31,86; 384,14)

Strata „social functioning“ < = 50

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	643,70	108,94	(430,17; 857,23)
	(Limited to 1193,0)		
Median:	558,00	275,04	(18,93; 1097,07)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
„social functioning“ > 50	31	14	17	54,84
TREAT Kontrollgruppe	16	9	7	43,75
TREAT Interventionsgruppe	15	5	10	66,67
„social functioning“ < = 50	37	23	14	37,84
TREAT Kontrollgruppe	17	11	6	35,29
TREAT Interventionsgruppe	20	12	8	40,00
Overall	68	37	31	45,59

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for „social functioning“

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,12	1	,2898

Anhang XVII: Kaplan-Meier-Analyse für Treat / cognitive functioning

Kaplan-Meier- Analyse für Treat (Kontrollgruppe versus Interventionsgruppe) korrigiert nach Schichten der Lebensqualitätsvariable „cognitive functioning“ (dichotom: cut-off liegt bei Wert 83).

Strata „cognitive functioning“ > 83

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	842,46	145,67	(556,94; 1127,98)
	(Limited to 1520,0)		
Median:	1056,00	509,92	(56,56; 2055,44)

Strata „cognitive functioning“ > 83

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	856,18	106,13	(648,16; 1064,20)
	(Limited to 1292,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

Strata „cognitive functioning“ < = 83

Factor TREAT = Kontrollgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	569,91	153,50	(269,05; 870,77)
	(Limited to 1399,0)		
Median:	208,00	298,82	(,00; 793,69)

Strata „cognitive functioning“ < = 83

Factor TREAT = Interventionsgruppe

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	600,08	143,76	(318,31; 881,85)
	(Limited to 1142,0)		
Median:	558,00	.	(. ; .)

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
„cognitive functioning“ > 83	42	21	21	50,00
TREAT Kontrollgruppe	20	11	9	45,00
TREAT Interventionsgruppe	22	10	12	54,55
„cognitive functioning“ < = 83	26	16	10	38,46
TREAT Kontrollgruppe	13	9	4	30,77
TREAT Interventionsgruppe	13	7	6	46,15
Overall	68	37	31	45,59

Test Statistics for Equality of Survival Distributions for TREAT Adjusted for „cognitive functioning“

	Statistic	df	Significance
Log Rank	,44	1	,5066

Lebenslauf

Name, Vorname	Domann, Ursula geb. Kulig
Geburtsdatum	17. Januar 1959
Familienstand	verheiratet
Schulbildung	1965 - 1968 Grundschule Bad Kreuznach 1968 - 1977 Gymnasium Bad Kreuznach Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung	1977 - 1979 Lehranstalt für MTR, Ludwigshafen Abschluß: Staatlich geprüfte Radiologieassistentin
1.Studium	1981 - 1985 Studium der Humanmedizin Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz Abschluß: 1983 ärztl.Vorprüfung 1984 1.Abschnitt der ärztl. Prüfung
2.Studium	1990 - 1996 Studium der Psychologie Eberhard-Karls-Universität, Tübingen Abschluß: Diplom-Psychologin 06.08.1997 Erlaubnis zur Psychotherapieausübung (Heilpraktikergesetz)
Praktika während des Studiums:	
16.08.93 – 24.09.93	Psychosomatische Fachklinik St.Franziska-Stift Bad Kreuznach
14.03.94 – 30.04.94	Personalabteilung der Alcatel SEL AG, Stuttgart
21.11.94 – 16.12.94	Bürgerhospital Stuttgart, Abt. für Klinische Psychologie
Mai 1995 - Oktober 1996	Daimler-Benz AG, Stuttgart Abt. Zentrale Dienstleistung/ Personalentwicklung (Diplomarbeit)
Berufsausübung als MTR	
1979 – 1999	haupt- und nebenberuflich in verschiedenen Krankenhäusern, in der Universitätsklinik Tübingen und bei niedergelassenen Radiologen

Berufsausübung als Psychologin

1997 - 1999	Psychologische Beraterin in der Krebsberatungsstelle der Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V. Tübingen
1998 - 1999	Stellvertretende Leiterin (ehrenamtliche Tätigkeit)
01.01.1998 – 31.12.1999	Psychologische Beraterin im Gesundheitsbereich
01.09.1999 – 31.08.2003	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Universität Tübingen Jose-Carreras-Studie mit Leukämiepatienten
15.04.2000 – 31.01.2004	Psychologische Mitarbeiterin im Psychosozialen Dienst der Universitäts - Frauenklinik, Tübingen
seit 01.02.2004	Wissenschaftliche Angestellte in der Klinik für Tumorbiologie, Freiburg Projekt: Leitlinienerstellung zur Rehabilitation von Brustkrebs-Patientinnen

Weiterbildungen

1995 – 1998	Professionalisierungsmaßnahmen mit Methoden der Systemischen Transaktionsanalyse
März 1998	Ausbildung zur Trainerin Bochumer Gesundheitstraining
März 1999	Vertiefungsseminar Bochumer Gesundheitstraining
Oktober 1999	Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen
März 2002	Zertifikat: Weiterbildung Psychosoziale Onkologie
März 2003	Zertifikat: Aufbaukurs Weiterbildung Psychosoziale Onkologie
Mai 2004	Zertifikat: Therapieausbildung Klinische Hypnose

Publikationen

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität (2003).
Mammakarzinom. Schriftenreihe "Therapieempfehlungen" des ITZ Tübingen. Tübingen:
Gulde.

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität (2003).
Gynäkologische Tumoren. Schriftenreihe "Therapieempfehlungen" des ITZ Tübingen.
Tübingen: Gulde.

Domann, U., Kraus, S., Prudlo, U., Larbig, W., Grulke, N., Bailer, H., Schekulin-Zaschka, M. & Kächele, H. (2002): Lebensqualität (LQ) bei LeukämiepatientInnen unter allogener Stammzell- oder Knochenmarktransplantation (SZT/KMT) mit besonderer Berücksichtigung der LQ im stationären Verlauf und der medizinischen Parameter - Eine kontrollierte Therapiestudie (abstract). *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 52, 84.

(Posterpräsentation im Rahmen der 53. Arbeitstagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin DKPM, 06.-09.03. 2002 in Ulm)

Grulke, N., Bailer, H., Prudlo, U., Domann, U., Kraus, S., Larbig, W. & Kächele, H. (2002) : Self assessment and physicians' ratings of prognosis before bone marrow transplantation (Posterpräsentation im Rahmen der Society for Psychotherapy Research Conference, 23.-27.06. 2002 in Santa Barbara, California, USA)

Grulke, N., Bailer, H., Schekulin-Zaschka, M., Domann, U., Kraus, S., Prudlo, U., Larbig, W. & Kächele, H. (2002): Lebensqualität unmittelbar vor und im weiteren Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) - Eine kontrollierte Interventionsstudie (abstract). *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 52, 89.
(Posterpräsentation im Rahmen der 53. Arbeitstagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin DKPM, 06.-09.03. 2002 in Ulm)

Gulke, N., Bailer, H., Schekulin-Zaschka, M., Domann, U., Kraus, S., Prudlo, U., Larbig, W. & Kächele, H. (2002): Selbst- und Fremdeinschätzung der Prognose kurz vor allogener Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (abstract). Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie, 52,89 – 90.

(Vortrag im Rahmen der 53. Arbeitstagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin DKPM, 06.-09.03. 2002 in Ulm)

Gulke, N., Bailer, H., Schekulin-Zaschka, M., Domann, U., Kraus, S., Prudlo, U., Larbig, W. & Kächele, H.(2001): Psychotherapeutic and psychosocial interventions for patients undergoing stem cell transplantation – A controlled clinical study on the supportive treatment of disease and therapy related side effects and the improvement of coping and quality of life. (Vortrag im Rahmen der Tagung „Biobehavioral & Supportive Care during High-Dose Treatment“ am Fred Hutchinson Cancer Research Center, 12.-13.09.2001, in Seattle, Washington, USA)

Domann, U., Prudlo, U., Larbig, W., Gulke, N., Bailer, H., Schekulin-Zaschka, M. & Kächele, H. (2001). "Quality of life (QOL) in leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplantation (SCT) - a controlled prospective behavioral intervention study (abstract)." Psycho-Oncology 10(4), Supplement): S28 - S29.

(Vortrag im Rahmen der 11th Conference of the European Society for Psychosocial Oncology ESPO, 13.-16.06.2001 in Heidelberg)